

Sekvenční léčba *Helicobacter pylori*

Marcela Kopáčová, Jan Bureš

II. interní klinika, LF UK a FN Hradec Králové, Subkatedra gastroenterologie LF UK, Hradec Králové

Infekce *Helicobacter pylori* patří celosvětově mezi nejčastější infekce vůbec, a to i přes skutečnost, že ve vyspělých zemích prevalence této infekce trvale klesá. Přes veškerý výzkumný pokrok, shromážděné poznatky a informace (na PubMed evidováno více než 27 000 publikací), nebylo s výjimkou vředové choroby dosaženo plné shody v otázce indikací k eradikační léčbě. Až dosud bylo uveřejněno více než tisíc různých terapeutických schémat, žádné z nich však není optimální. Nejčastěji se doporučuje a používá trojkombinační léčba – inhibitor protonové pumpy a dvě antibiotika na 1–2 týdny (amoxicilin, makrolid, nitroimidazol nebo chinolon), další možností je „klasická“ duální léčba inhibitorem protonové pumpy s amoxicilinem (ve vyšší dávce a/nebo po delší dobu: 2–4 týdny) nebo ranitidin-bismut-citrát se dvěma antibiotiky (na 1–2 týdny). V případě selhání eradikace je k druhému terapeutickému pokusu většinou doporučována čtyřkombinace (inhibitor protonové pumpy, koloidní vizmut, amoxicilin a tetracyklin na 2–4 týdny). Přesto se u části nemocných (~ 5–30 %) úspěšné eradikace nedosáhne ani po opakovaných pokusech. Nejčastější příčinou neúspěchu je nedostatečná compliance pacienta, problémem je také narůstající rezistence *Helicobacter pylori* vůči klaritromycinu a metronidazolu [1–4,7,8,12]. V České republice navíc v současné době není dostupný koloidní vizmut ani ranitidin-bismut-citrát, tetracyklin je možno získat pouze po přípravě magistraliter. Ze všech výše uvedených důvodů považujeme

za nezbytné, aby již po prvním selhání eradikační léčby byl *Helicobacter pylori* kultivován a byla stanovena jeho citlivost na antibiotika. Je třeba připomenout, že indikaci k eradikační léčbě je samozřejmě třeba pečlivě zvažovat, paušální eradikace jsou minulostí, neindikovaná terapie může pacienta dokonce poškodit. Při volbě eradikačního schématu – není-li nemocný alergický na penicilinová antibiotika – je vhodné vždy volit amoxicilin, protože *Helicobacter pylori* je vůči tomuto antibiotiku 100% citlivý.

Novinkou v eradikační léčbě *Helicobacter pylori* je tzv. **sekvenční terapie**. Představuje léčbu inhibitory protonové pumpy s amoxicilinem na 3–5 dní, na kterou bezprostředně naváže podávání inhibitoru protonové pumpy s jinými dvěma antibiotiky (makrolid a nitroimidazol) na dalších 3–5 dnů.

Tato nová koncepce vzešla z prací italských autorů. De Francesco et al [5,6] porovnávali standardní trojkombinační léčbu se sekvenční léčbou rabeprazol + amoxicilin (na pět dní) a rabeprazol + klaritromycin a tinidazol (na dalších pět dní) u 90, resp. 342 pacientů. Sekvenční léčba byla signifikantně úspěšnější: eradikace bylo dosaženo v 95,5 % (intention-to-treat), resp. 97,7 % (per protocol analyses) ve srovnání se standardní trojkombinační léčbou (eradikace 80,7 %, resp. 82,3 %). Nezávislými rizikovými faktory pro selhání eradikační terapie bylo kouření a nepřítomnost CagA genu [6]. Scaccianoce et al [15] podávali ve studii s 231 nemocnými sekvenční léčbu esomeprazol s amoxi-

linem pět dní a poté esomeprazol s klaritromycinem a tinidazolem dalších pět dní. Při standardní trojkombinační léčbě byl podáván esomeprazol s klaritromycinem a amoxicilinem sedm nebo deset dní. Sekvenční léčba byla účinnější (eradikace 97,1 %) ve srovnání s oběma variantami standardní trojkombinační terapie (eradikace 75,7 a 77,9 %). Podobné výsledky získali i Vaira et al [18] ve studii se 300 pacienty (s pantoprazolem, amoxicilinem, klaritromycinem a tinidazolem). Rozdíl se ukázal zejména významný u osob s kmeny *Helicobacter pylori* rezistentními na klaritromycin, u této podskupiny byla eradikační úspěšnost sekvenční léčby 89 %, zatímco u standardní trojkombinační léčby pouze 29 % [18]. Závěry prací italských autorů byly následně podpořeny obdobnými výsledky dalších studií [14,17,20].

Je otázkou, jaký inhibitor protonové pumpy v kombinaci s jakými antibiotiky bude nejvhodnější. Marshall [13] k sekvenční léčbě doporučuje pro první fázi pantoprazol (40 mg 2krát denně) a amoxicilin (1 g 2krát denně) na pět dní a poté na dalších pět dní pantoprazol (40 mg 2krát denně), klaritromycin (500 mg 2krát denně) a tinidazol (500 mg 2krát denně).

Byly publikovány již první meta-analýzy dosud uveřejněných studií se sekvenční léčbou *Helicobacter pylori* [10,16]. Z analýzy celkem 10 [10], resp. 11 studií [16] s celkovým počtem více než 2 700 pacientů vyplývá, že sekvenční léčba má vyšší eradikační úspěšnost ve srovnání se standardní trojkombinační léčbou.

Přes povzbudivé zprávy z literatury někteří autoři zůstávají prozatím zdrženliví [9,11]. Vakil [19] přirovnává sekvenční léčbu *Helicobacter pylori* k „novému vínu ve starých lahvích“. Jeho editorial však vyznívá spíše jako „kyselý hrozny“ (byť je sám spoluautorem jedné ze studií).

Z dosavadních poznatků vyplývá, že sekvenční léčba ve srovnání s dosavadní standardní terapií je účinnější (zhruba o 10–20 %), překonává problémy narůstající antibiotické rezistence (zejména na makrolidová antibiotika) a není spojena s nežádoucími vedlejšími účinky protrahované troj- nebo čtyřkombinační léčby. Adherence k terapii je u sekvenční léčby lepší a motivace pacientů je snazší [5,6,13]. Z farmakoeconomického hlediska jsou finanční náklady na léky obou postupů srovnatelné, ve výše uvedených souvislostech však sekvenční terapie vychází ekonomicky příznivěji.

Proč je sekvenční léčba účinnější než dosavadní „standardní“ terapie, není dosud plně objasněno. Zdá se, že jedním z vysvětlení by mohla být bakteriální denzita *Helicobacter pylori* v žaludku. Z dřívějších studií vyplývá, že vysoká denzita bakterií v žaludečním hlenu snižuje eradikační úspěšnost klasické trojkombinační terapie. První fáze sekvenční léčby sníží bakteriální denzitu, a zvýší tak eradikační efekt druhé fáze sekvenční terapie [15]. Léčba přitom musí postihnout jak bakterie žijící v nízkém pH (na povrchu žaludeční sliznice), tak i bakterie žijící v neutrálním pH (ve žlázkách žaludečního antra), terapie musí tedy působit i na pomalu rostoucí bakterie (které jsou na amoxicilin méně citlivé). Snížení denzity bakterií první fází sekvenční léčby vede ke snížení rizika náhodných mutací zodpovědných za rezistenci ke klaritromycinu (ribozom S23) a metronidazolu (gen rdxA), tím se zvyšuje citlivost na antibiotika druhé fáze, a tedy i účinnost eradikační terapie [13].

Řada otázek dosud zůstává nezodpovězených. Není zcela jasné, zda generika budou stejně účinná jako originální molekuly. Bude třeba ověřit, které z navržených schémat sekvenční léčby je nejvhodnější, zda postačí délka terapie 3 + 3 dny, nebo zda bude vhodnější sekvenční léčbu standardně podávat 5 + 5 dní. Bude třeba ověřit také dlouhodobou efektivitu tohoto nového postupu a sledovat vliv na „mikrobiom“ *Helicobacter pylori*.

Závěrem je možno konstatovat, že sekvenční eradikační léčba *Helicobacter pylori* se zdá být významným pokrokem v terapii této infekce. S trochou nadsázky bychom mohli napsat, že je prvním (a dosud jediným) zásadním pokrokem od klasických prací Bayerdörffera (1993–1995). Při vyšší účinnosti je nutně výhodnější tím, že redukuje potřebu následných vyšetření, návštěv u lékaře a nákladů za druhý nebo další eradikační pokus. Je otázkou, zda již nyní můžeme konstatovat, že sekvenční léčba *Helicobacter pylori* je terapií první řady (tj. první volby u všech nemocných), a upravit tak dosavadní doporučené postupy.

Práce vznikla v rámci řešení výzkumného záměru MZO 00179906.

Literatura/References

1. Bunganič I (ed). Závazné odporúčania liečby infekcie *Helicobacter pylori*. 2nd ed. Bratislava: Slovenská gastroenterologická spoločnosť 2007. Dostupné z: <<http://www.sgssls.sk/publikacie/HP%20spolu%20final.pdf>>.
2. Bureš J. *Helicobacter pylori* a nesteroidní antiflogistika. In: J Špičák (ed). Novinky v gastroenterologii a hepatologii. Praha: Grada Publishing 2008: 119–149.
3. Bureš J, Dítě P, Fixa B et al. Infekce *Helicobacter pylori*. Doporučený postup České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro dospělé. Čes Slov Gastroenterol Hepatol 2004; 58(4): 151–155.
4. Crowe SE. Treatment regimens for *Helicobacter pylori*. UpToDate [online],

vol 17.1. Wellesley 2009. Available from: <<http://www.uptodate.com>>.

5. De Francesco V, Zullo A, Hassan C et al. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomised study. Dig Liver Dis 2004; 36(5): 322–326.
6. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19(4): 407–414.
7. Egan BJ, Marzio L, O'Connor H et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2008; 13 (Suppl 1): 35–40.
8. Essa AS, Kramer JR, Graham DY et al. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter 2009; 14(2): 109–118.
9. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved: sequential therapy and beyond. Drugs 2008; 68(6): 725–736.
10. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. Ann Intern Med 2008; 148(12): 923–931.
11. Luther J, Chey WD. Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: a two for one deal that’s worth the extra effort? Gastroenterology 2009; 136(2): 720–722.
12. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56(6): 772–781.
13. Marshall B. Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: a worthwhile effort for your patients. Ann Intern Med 2008; 148(12): 962–963.

14. Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L et al. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(9): 2220–2223.
15. Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A et al. *Helicobacter pylori* eradication with either seven-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. *Can J Gastroenterol* 2006; 20(2): 113–117.
16. Tong JL, Ran ZH, Shen J et al. Sequential therapy vs. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(1): 41–53.
17. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z et al. Comparison of sequential and standard triple-drug regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a 14-day, open-label, randomized, prospective, parallel-arm study in adult patients with nonulcer dyspepsia. *Clin Ther* 2008; 30(3): 528–534.
18. Vaira D, Zullo A, Vakil N et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(8): 556–563.
19. Vakil N. *H. pylori* treatment: new wine in old bottles? *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1): 26–30.
20. Wu DC, Hsu PI, Wu JY et al. Randomized controlled comparison of sequential and quadruple (concomitant) therapies for *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134(4); Suppl 1: A24.

Další rozsáhlá literatura u autorů.

Adresa pro korespondenci/
Correspondence to:
doc. MUDr. Marcela Kopáčová, Ph.D.
II. interní klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: kopacmar@fnhk.cz