

Επιδημιολογία και κλινική σημασία της αντοχής στα αντιβιοτικά - Ελληνικά δεδομένα

Ανδρέας Μεντής

Τα σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα για την εκρίζωση του *H. pylori* και την επούλωση του πεπτικού έλκους περιλαμβάνουν συνδυασμό δύο ή περισσότερων αντιβιοτικών με αντιελκωτικούς παράγοντες. Τα αντιβιοτικά που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι η αμοξικιλίνη, η μετρονιδαζόλη, η κλαριθρομυκίνη και λιγότερο συχνά η τετρακυκλίνη. Η επιτυχία των συγχρόνων σχημάτων φθάνει ή και υπερβαίνει το 90%. Σε περιπτώσεις μη εκρίζωσης του βακτηρίου, η αντοχή στα χορηγούμενα αντιβιοτικά και η μη συμμόρφωση του ασθενούς φαίνεται ότι αποτελούν τους δύο κυριότερους παράγοντες αποτυχίας. Η αντοχή μπορεί να προϋπάρχει της χορηγήσεως του θεραπευτικού σχήματος ή να αναπτύσσεται μετά τη χορήγηση, (δευτερογενής αντοχή). Η πρωτοπαθής αντοχή ποικίλει από χώρα σε χώρα. Δευτερογενής αντοχή αναπτύσσεται συχνά στη μετρονιδαζόλη, λιγότερο συχνά στην κλαριθρομυκίνη και πρακτικά καθόλου στην τετρακυκλίνη και αμοξικιλίνη. Στη συνέχεια θα αναφερθούμε κυρίως στην αντοχή στη μετρονιδαζόλη και κλαριθρομυκίνη.

Η κλαριθρομυκίνη δρα στα ριβοσώματα του *H. pylori* παρεμποδίζοντας την πρωτεϊνοσύνθεση, σημειακές μεταλλάξεις όμως στην υπομονάδα 23S rRNA του ριβοσώματος προσδίδουν υψηλό επίπεδο διασταυρούμενης αντοχής στην κλαριθρομυκίνη και τις άλλες νεώτερες μακρολίδες. Η αντοχή στην κλαριθρο-

μυκίνη προσδιορίζεται ικανοποιητικά με τις διαθέσιμες φαινοτυπικές μεθόδους. Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί μοριακές μέθοδοι ανίχνευσης των σημειακών μεταλλάξεων τόσο σε καλλιέργημα του μικροβίου, όσο και απ' ευθείας σε βιοψία του βλεννογόνου του στομάχου. Η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη φαίνεται ότι έχει καθοριστικό ρόλο στην αποτυχία θεραπευτικών σχημάτων στα οποία περιλαμβάνεται το αντιβιοτικό αυτό. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό εκριζώσεως του *H. pylori* από το βλεννογόνο του στομάχου ασθενών μετά χορήγηση του σχήματος OAC, πέφτει στο 50%, όταν το ποσοστό αντοχής στην κλαριθρομυκίνη είναι 100%.

Η μετρονιδαζόλη πιστεύεται ότι δρα στο DNA των μικροβίων μετά από αναγωγή της νιτρο-ομάδας της σε υδροξυλαμίνη. Παρά τις σχετικές όμως έρευνες ο γενετικός μηχανισμός με τον οποίο τα βακτήρια, μεταξύ των οποίων το *H. pylori*, αναπτύσσουν αντοχή στο αντιβιοτικό αυτό δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Προβληματισμός επίσης υπάρχει και για τις μεθόδους προσδιορισμού της αντοχής του *H. pylori* στη μετρονιδαζόλη. Επικρατεί η άποψη ότι η μέθοδος διαλύσεως αντιβιοτικού σε άγαρ είναι η μέθοδος τα αποτελέσματα της οποίας σχετίζονται καλύτερα με την κλινική έκβαση της θεραπείας. Η αντοχή στη μετρονιδαζόλη είναι διασταυρούμενη με άλλες νιτροϊμιδαζόλες. Σε αντίθεση με την περίπτωση της κλαριθρομυκίνης, δεν συμφωνούν όλοι οι ερευνητές για την κλινική σημασία της αντοχής στη μετρονιδαζόλη στην περίπτωση χορηγήσεως σχημάτων που περιέχουν μετρονιδαζόλη για την εκρίζωση του *H. pylori*. Αυτό φαίνεται να οφείλεται μεταξύ άλλων και στην έλλειψη προτυποποίησης των μεθόδων προσδιορισμού της αντοχής. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό εκριζώσεως του *H. pylori* από το βλεννογόνο του στομάχου ασθενών μετά χορήγηση του σχήματος OMC, πέφτει στο 75%, όταν το ποσοστό αντοχής στη μετρονιδαζόλη είναι 100%.

Παρουσιάζονται παρακάτω τα αποτελέσματα δύο μελετών προσδιορισμού της αντοχής του *H. pylori* που πραγματοποιήθηκαν στο Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur. Και οι δύο μελέτες αφορούν αστικό πληθυσμό (Αθήνα). Η πρώτη έγινε σε ενήλικες στα πλαίσια πανευρωπαϊκής πολυκεντρικής μελέτης και η άλλη σε παιδιά.

Τρίτη πανευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη πρωτογενούς αντοχής του *H. pylori* - 1998

Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 22 κέντρα από 17 ευρωπαϊκές χώρες. Κάθε κέντρο ανέλαβε να προσδιορίσει την αντοχή σε 50 και πλέον στελέχη που προέρχονταν από ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη χωρίς ιστορικό πρόσφατης χορήγησης των αντιβιοτικών κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη. Τα στελέχη

που μελετήθηκαν στην Ελλάδα απομονώθηκαν από γαστρικές βιοψίες από ενήλικες ασθενείς, άνδρες και γυναίκες, της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου "Αλεξάνδρα" το έτος 1998. Σκοπός της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της συχνότητας πρωτοπαθούς αντοχής σε αμοξικιλίνη, μετρονιδαζόλη και κλαριθρομυκίνη. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στη χρησιμοποίηση κοινού πρωτοκόλλου για τον προσδιορισμό της αντοχής από όλα τα εργαστήρια της Ευρώπης, ώστε τα αποτελέσματα να είναι συγκρίσιμα. Ο προσδιορισμός της αντοχής πραγματοποιήθηκε με τη χρησιμοποίηση του E-test. Με τη μέθοδο αυτή, προσδιορίζεται η Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση (ΕΑΣ) κάθε στελέχους στα αντιβιοτικά. Τα όρια της ΕΑΣ πάνω από τα οποία το στέλεχος θεωρείται ανθεκτικό ήταν 0.5 μg/mL για την αμοξικιλίνη, 1 μg/mL για την κλαριθρομυκίνη και 8 μg/mL για τη μετρονιδαζόλη. Τα αποτελέσματα από την Ελλάδα και το σύνολο της Ευρώπης εμφανίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Αποτελέσματα 3ης πανευρωπαϊκής πολυκεντρικής μελέτης πρωτογενούς αντοχής του *H. pylori* - 1998. Ποσοστό αντοχής στελεχών σε κάθε αντιβιοτικό.

Αντιβιοτικό	Ποσοστό αντοχής στην Ευρώπη (n=1305)	Ποσοστό αντοχής στην Ελλάδα (n=66)
Αμοξικιλίνη	1%	1,5%
Κλαριθρομυκίνη	10%	10,6%
Μετρονιδαζόλη	33%	47%

Μελέτη πρωτογενούς αντοχής στελεχών *H. pylori* από Ελληνόπαιδα

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν ο προσδιορισμός αντοχής στελεχών *H. pylori* που απομονώθηκαν από παιδιά ηλικίας 6-15 ετών που προσήλθαν στο Νοσοκομείο "Αγία Σοφία" κατά το έτος 1998 με συμπτώματα γαστρίτιδος. Συνολικά ελέγχθηκαν 36 Ελληνόπουλα και των δύο φύλων. Προσδιορίστηκε η Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση των υπό δοκιμή αντιβιοτικών με τη μέθοδο της διαλύσεως του αντιβιοτικού σε άγαρ. Τα αντιβιοτικά και τα όρια προσδιορισμού αντοχής ήσαν ως ακολούθως: αμοξικιλίνη 1 μg/mL, τετρακυκλίνη 4 μg/mL, μινοκυκλίνη 4 μg/mL, μετρονιδαζόλη 8 μg/mL, τινιδαζόλη μg/mL 8, κλαριθρομυκίνη 1 μg/mL, και σιπροφλοξασίνη 1 μg/mL. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 2.

Από τα αποτελέσματα προκύπτουν τα ακόλουθα συμπεράσματα: 1) Στους Έλληνες ενήλικες, το ποσοστό αντοχής στην αμοξικιλίνη και κλαριθρομυκίνη ήταν παρόμοιο με τον μέσο όρο της Ευρώπης, ενώ στη μετρονιδαζόλη ήταν

σημαντικά υψηλότερο. 2. Τα μισά περίπου από τα στελέχη *H. pylori* που απομονώνονται από ενήλικες παρουσιάζουν αντοχή στη μετρονιδαζόλη. Παρόμοιο ποσοστό έχει βρεθεί και σε άλλες μελέτες που αναφέρονται σε στελέχη από την Ελλάδα, ανεξάρτητα από τη χρησιμοποιηθείσα μέθοδο προσδιορισμού της αντοχής. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαπίστωση ότι η αντοχή στη μετρονιδαζόλη στα παιδιά είναι σημαντικά χαμηλότερη από ότι στους ενήλικες (28% έναντι 47% αντιστοίχως). 3. Το ποσοστό αντοχής στην αμοξικιλίνη στην Ελλάδα, τόσο σε στελέχη που έχουν απομονωθεί από ενήλικες όσο και από παιδιά είναι αμελητέο. 4. Το ποσοστό αντοχής στην κλαριθρομυκίνη είναι μεγαλύτερο στους ενήλικες από ότι στα παιδιά (10,6%, έναντι 5,5% αντιστοίχως). Η διαφορά αυτή μπορεί να είναι πραγματική, ή να οφείλεται σε διαφορά της μεθοδολογίας που χρησιμοποιήθηκε. 5. Τα στελέχη *H. pylori* από Ελληνόπαιδα δεν παρουσιάζουν αντοχή σε τετρακυκλίνη, τινιδαζόλη και σιπροφλοξασίνη. 6. Ιδιαίτερα ανησυχητική ήταν η παρουσία μικρού ποσοστού στελεχών που παρουσίαζαν διπλή πρωτοπαθή αντοχή σε κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη.

Διάφοροι ερευνητές προτείνουν τη χρησιμοποίηση μετρονιδαζόλης στα θεραπευτικά σχήματα για την εκρίζωση του *H. pylori* όταν η πρωτοπαθής αντοχή στον πληθυσμό είναι μικρότερη του 30% και τη χρησιμοποίηση της κλαριθρομυκίνης όταν η αντοχή είναι μικρότερη του 15%. Η αντοχή της κλαριθρομυκίνης στη χώρα μας είναι μικρότερη από το ανωτέρω όριο, αλλά θα πρέπει να παρακολουθείται. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα από την Ελλάδα αναφέρονται σε αστικό πληθυσμό (της Αθήνας) και για το λόγο αυτό θα πρέπει η έρευνα να επεκταθεί σε εθνικό επίπεδο.

Κατά τη χορήγηση σχημάτων εκρίζωσης του *H. pylori* θα πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπ' όψιν η πιθανότητα αναπτύξεως αντοχής. Θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα δύο τουλάχιστον αντιβιοτικά, ώστε να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα αναπτύξεως αντοχής και θα πρέπει να δίνεται προσοχή στη συμμόρφωση του ασθενούς. Επίσης, σε περίπτωση αποτυχίας του θεραπευτικού σχήματος δεν θα πρέπει να περιλαμβάνονται στο δεύτερο σχήμα τα αντιβιοτικά κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη στα οποία αναπτύσσεται εύκολα αντοχή, ή θα πρέπει το δεύτερο σχήμα να χορηγείται μετά από αντιβιογράμμα.

Πίνακας 2. Ποσοστά αντοχής σε επιλεγμένα αντιβιοτικά στελεχών *H. pylori* από Ελληνόπουλα.

Αντιβιοτικό	% αντοχή
αμοξικιλίνη	0
τετρακυκλίνη	0
μινοκυκλίνη	0
μετρονιδαζόλη	28
τινιδαζόλη	28
κλαριθρομυκίνη	5,5
σιπροφλοξασίνη	0

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mentis A, Roma E, Pangalis A, Katsiyiannakis E. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated from children with gastritis. J Antimicrob Chemother 1999;44:720-2.
2. Alarcon T, Domingo D, Lopez-Brea M. Antibiotic resistance problems with *Helicobacter pylori*. Intern J Antimicrob Agents 1999;12:19-26.
3. Megraud F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics. Aliment Pharmacol Ther 1997;11(suppl 1):43-53.
4. Glupczynski Y, Andersen LP, Lopez-Brea M, Megraud F. Towards standardization of antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*: preliminary results by a European multicentre study group. Gut 1998;43(suppl 2):47.
5. Adamek RJ, Suerbaum S, Pfaffenbach B, Opferkuch W. Primary and acquired *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin, metronidazole and amoxicillin-influence on treatment outcome. Am J Gastroenterol 1998;93:386-9.