

## Αντοχή των αντιβιοτικών στην *H. Pylori* λοίμωξη

### B. Martinez-Gonzalez

Ειδικός Λειτουργικός Επιστήμονας, Β' Εργαστήριο Ιατρικής Μικροβιολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ

#### Εισαγωγή

Η λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*) παραμένει παγκοσμίως μία από της συνηθέστερες χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις του ανθρώπου, και αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη διαφόρων νοσημάτων του πεπτικού συστήματος όπως γαστρίτιδας, γαστρικού και δωδεκαδακτυλικού έλκους, MALT λεμφώματος και γαστρικού καρκίνου.<sup>1-3</sup> Είναι γεγονός ότι η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική θεραπεία της λοίμωξης παίζουν σημαντικό ρόλο στο χειρισμό των ασθενών με αυτές τις παθήσεις.

Συνήθως, οι διαταραχές που σχετίζονται με την λοίμωξη από το *H. pylori* υποχωρούν ή επουλώνονται πλήρως μετά από επιτυχή θεραπεία με αντιμικροβιακά φάρμακα. Λόγω της ιδιαιτερότητας του *H. pylori*, μόνο συγκεκριμένα αντιβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην θεραπεία εκρίζωσης. Η μετρονιδαζόλη (MET), η αμοξικιλίνη (ΑΜΟ), η τετρακυκλίνη (ΤΕΤ), η κλαριθρομυκίνη (ΚΛΑ) και η λεβοφλοξασίνη (ΛΕΒ) είναι τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά για την θεραπεία, ωστόσο αυτά τα αντιβιοτικά δεν είναι αρκετά αποτελεσματικά όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία.<sup>4</sup>

Ως εκ τούτου, για την επιτυχή θεραπεία του *H. pylori* απαιτείται ένας συνδυασμός φαρμάκων που αποτελείται από ένα ή περισσότερα αντιβιοτικά μαζί με ένα αντιόξινο φάρμακο (αναστολέα της αντλίας πρωτονίων-ΑΑΠ). Οι διαθέσιμες θεραπείες για την εκρίζωση του *H. pylori* παρουσιάζουν πολλά προβλήματα, όπως παρενέργειες και περιορισμένη αποτελεσματικότητα, ιδίως λόγω της ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής. Η συνεχής αύξηση της μικροβιακής αντοχής στην λοίμωξη από *H. pylori*, σε συνδυασμό με την έλλειψη νέων θεραπευτικών επιλογών, επηρεάζει αρνητικά την εκρίζωση, και αναμένεται να οδηγήσει σε σοβαρά προβλήματα για τη θεραπεία των διαταραχών που σχετίζονται με το *H. pylori* στο εγγύς μέλλον.<sup>5</sup>

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μελέτης για το *H. pylori* (Maastricht IV/Florence Consensus Report, 2012), όσον αφορά την θεραπεία εκρίζωσης της λοίμωξης, προτείνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής το τριπλό σχήμα που περιλαμβάνει τη χρήση δύο αντιβιοτικών (ΚΛΑ και ΑΜΟ ή ΜΕΤ) σε συνδυασμό με έναν ΑΑΠ. Το σχήμα αυτό προτείνεται με την προϋπόθεση ότι η αντοχή στην ΚΛΑ στον πληθυσμό είναι κάτω από 15-20%.<sup>6</sup> Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται, σε παγκόσμιο επίπεδο και με ελάχιστες μόνο εξαιρέσεις, ότι η αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου σχήματος (της τρέχουσας πρώτης γραμμής θεραπείας) δεν είναι πλέον ικανοποιητική.<sup>7</sup> Ενώ αρχικά το ποσοστό εκρίζωσης υπερέβαινε το 90-95%, σταδιακά η επιτυχής θεραπευτική έκβαση υποχώρησε σε ποσοστό κάτω του 70%. Η κυριότερη αιτία για τη μείωση της ανταπόκρισης στο κλασικό τριπλό σχήμα θεραπείας ήταν και είναι, η αντοχή του *H. pylori* στα αντιβιοτικά και ιδιαίτερα στην ΚΛΑ.<sup>8</sup> Αυτό έχει οδηγήσει στην προσαρμογή των οδηγιών του Maastricht IV οι οποίες πλέον συνιστούν, σε περιοχές όπου η αντοχή στην ΚΛΑ υπερβαίνει το 20%, να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά σχήματα θεραπείας πρώτης γραμμής όπως το ταυτόχρονο ή το διαδοχικό σχήμα θεραπείας.

## Προσδιορισμός της αντοχής

### Φαινοτυπικές μέθοδοι

Για τον προσδιορισμό της αντοχής του *H. pylori* στα αντιβιοτικά χρησιμοποιείται κυρίως η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC). Η MIC είναι η μικρότερη συγκέντρωση του αντιβιοτικού που δεν επιτρέπει την ανάπτυξη του βακτηρίου *in vitro*. Το αποτέλεσμα εκφράζεται σε  $\mu\text{g/ml}$  ή  $\text{mg/L}$ . Οι μέθοδοι προσδιορισμού της αντοχής που εφαρμόζονται στο *H. pylori* είναι η μέθοδος αραιώσης του αντιβιοτικού σε άγαρ και το E-test, που είναι μέθοδος διάχυσης του αντιβιοτικού. Παρόλο που η μέθοδος αραιώσης του αντιβιοτικού θεωρείται μέθοδος αναφοράς, αποφεύγεται να χρησιμοποιείται στην καθημερινή πράξη λόγω του ότι είναι επίπονη και χρονοβόρα. Η μέθοδος E-test έχει αντικαταστήσει την μέθοδο αραιώσης σε πολλά εργαστήρια: είναι εύκολη στην εκτέλεσή της και εκφράζει με ακρίβεια το ποσοτικό αποτέλεσμα ως MIC. Με αυτή τη φαινοτυπική μέθοδο έχουν γίνει οι τελευταίες πανευρωπαϊκές μελέτες για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας του *H. pylori* στα αντιβιοτικά στις οποίες έχει συμμετάσχει το Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ.<sup>9,10</sup>

Πρέπει ωστόσο να αναγνωρίσουμε ότι στις *in vitro* δοκιμασίες της ευαισθησίας η συγκέντρωση του αντιβιοτικού που εξετάζουμε παραμένει συνήθως σταθερή σε όλη την διάρκεια της δοκιμασίας και σε μη συνδεδεμένη μορφή. Επίσης, είναι διαφορετική η φύση του θρεπτικού υλικού σε σχέση με τους ιστούς, ενώ υπάρχει και η πιθανότητα παρουσίας ανθεκτικών υποπληθυσμών στην καλλιέργεια του βακτηρίου που, και ενώ φαίνονται ευαίσθητοι *in vitro*, κατά την διάρκεια της θεραπείας αναπτύσσουν αντοχή που δεν έχει ανιχνευθεί εργαστηριακά. Για αρκετά χρόνια υπήρξε έλλειψη προτυποποίησης και η ερμηνεία του αντιβιογράμματος είχε δυσκολίες ως προς τον χαρακτηρισμό του βακτηρίου ως ευαίσθητου, μετρίως ευαίσθητου ή ανθεκτικού στα αντιβιοτικά που ελέγχονται.<sup>11,12</sup> Από το 1999 το CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) των ΗΠΑ είχε προτείνει όρια ευαισθησίας για το *H. pylori*, μόνο όμως για την ΚΛΑ. Το 2011 η Ευρωπαϊκή επιτροπή EUCAST (European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing) πρότεινε για πρώτη φορά και για όλα τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία του *H. pylori* τα ακόλουθα όρια ευαισθησίας: AMO >0,12  $\mu\text{g/ml}$ , MET > 8  $\mu\text{g/ml}$ , ΚΛΑ > 0,5  $\mu\text{g/ml}$  TET >1  $\mu\text{g/ml}$  και ΛΕΒ >1  $\mu\text{g/ml}$ . Στο εργαστήριο Ιατρικής Μικροβιολογίας του Ελληνικού Ινστιτούτου Παστέρ ακολουθούμε τις τελευταίες οδηγίες που έχει εκδώσει το EUCAST για την ερμηνεία του αντιβιογράμματος για το *H. pylori*.<sup>13</sup> Παρόλα αυτά, εκφράζονται ακόμη αντιρρήσεις για την δυνατότητα της μεθόδου διάχυσης E-test όσον αφορά την ακρίβεια εκτίμησης της αντοχής στην MET.<sup>14,15</sup> Σε μία πρόσφατη ελληνική μελέτη<sup>16</sup> ελέγχθηκε η ευαισθησία των στελεχών *H. pylori* στην MET συγκρίνοντας τις δύο μεθόδους (αραιώση σε άγαρ και E-test) και δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των μεθόδων.

### Γονοτυπικές μέθοδοι

Οι μοριακές μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια (PCR, real time PCR, RFLP) βοηθούν επίσης στην διαγνωστική προσέγγιση της *H. pylori* λοίμωξης και στον προσδιορισμό της αντοχής όταν η καλλιέργεια και ο έλεγχος ευαισθησίας μέσω αντιβιογράμματος δεν είναι εφικτά. Οι μοριακές μέθοδοι εφαρμόζονται με επιτυχία, σε επίπεδο ρουτίνας, για την ανίχνευση των χρωμοσωμικών μεταλλάξεων στο γονίδιο 23S rRNA του *H. pylori* που ενοχοποιούνται για την αντοχή στην ΚΛΑ.<sup>5,17</sup> Για τα άλλα αντιβιοτικά, οι μοριακές μέθοδοι δεν εφαρμόζονται σε επίπεδο ρουτίνας. Σχετικά με τις φθοριοκινολόνες, η αντοχή στην ΛΕΒ συσχετίζεται γονοτυπικά με μεταλλάξεις στο γονίδιο της DNA γυράσης και κυρίως με εκείνες που εντοπίζονται στην περιοχή αλληλεπίδρασης με τις κινολόνες (QRDR) του γονιδίου gyrA. Οι μοριακές μέθοδοι μπορεί να βοηθήσουν στο προσδιορισμό της αντοχής του συγκεκριμένου αντιβιοτικού εφόσον ανιχνεύουν γνωστές μεταλλάξεις. Δεν μπορούν να ανιχνευθούν ανθεκτικά στελέχη των οποίων η αντοχή οφείλεται σε μεταλλάξεις που δεν έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα. Η αντοχή του *H. pylori* στην MET είναι σύνθετη και κυρίως συνδέεται με μεταλλάξεις που απενεργοποιούν τα γονίδια που συσχετίζονται με το σύστημα Redox (frxA, rdxA).<sup>5,18</sup> Υπάρχουν αναφορές ότι η φαινοτυπική αντοχή στην MET μπορεί να προκύψει στο *H. pylori* χωρίς μεταλλάξεις στο frxA ή rdxA, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία προσθέτων άγνωστων μηχανισμών αντοχής στη MET.<sup>18</sup>

## Επιδημιολογία της αντοχής στα αντιβιοτικά: σύνοψη της τρέχουσας κατάστασης

Σε παγκόσμιο επίπεδο, παρατηρείται τα τελευταία 15 χρόνια μία συνεχώς αυξανόμενη αντίσταση του *H. pylori* στα αντιβιοτικά και ιδιαίτερα στην ΚΛΑ, στην ΜΕΤ και στην ΛΕΒ, με σημαντικές αποκλείσεις στον επιπολασμό μεταξύ Βόρειας και Νότιας Ευρώπης.<sup>19,20</sup> Το γεγονός αυτό είναι ίσως συνέπεια της εκτεταμένης χρήσης των αντιβιοτικών στις δυτικές κοινωνίες.<sup>10</sup>

Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, τα μέσα επίπεδα της πρωτοπαθούς αντοχής στην ΚΛΑ παγκοσμίως υπολογίστηκαν στο 17,2%.<sup>19</sup> Αυτός ο παγκόσμιος μέσος όρος αντανακλά βέβαια ένα ευρύ φάσμα επιπέδων επιπολασμού της λοίμωξης, με το υψηλότερο ποσοστό επιπολασμού στην Αμερική (29,3%), και το χαμηλότερο στην Ευρώπη (11,1%).<sup>19</sup> Μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών, η υψηλότερη αντοχή αναφέρθηκε στην Ισπανία με ποσοστό 49,2% και στην Πορτογαλία με 39,4%, ενώ η χαμηλότερη αναφέρθηκε στην Σουηδία και στην Ολλανδία (1,5% και 0,8%, αντιστοίχως).<sup>19</sup> Σε μία αναδρομική μελέτη από τη Βουλγαρία, για διάστημα δώδεκα ετών, η πρωτοπαθής αντοχή στην ΚΛΑ στους ενήλικες προσδιορίστηκε στα 18,7%, με μία ανοδική τάση με την πάροδο των ετών.<sup>20</sup> Σε μία ακόμα πιο πρόσφατη πανευρωπαϊκή μελέτη των Megraud και συν., φάνηκε ότι στους ενήλικες, η αντοχή στην ΚΛΑ έχει αυξηθεί ακόμη περισσότερο (17,5%),<sup>10</sup> και συσχετίστηκε κυρίως με την αλόγιστη χρήση των μακρολιδών μακράς δράσεως.

Στην Ελλάδα, η πρωτοπαθής αντοχή σε ενήλικες στην ΚΛΑ έχει αυξηθεί σημαντικά από το 1998 όπου τα επίπεδα αντοχής ήταν 2,3% μέχρι σήμερα που έχει φθάσει στο 26,5% (Πίνακας 1). Αυτή η ταχεία ανάπτυξη της αντοχής του *H. pylori* στην ΚΛΑ στην χώρα μας, και το γεγονός ότι έχει ξεπεράσει το όριο του 20%, κατατάσσει την Ελλάδα στις χώρες με υψηλά ποσοστά αντοχής στο αντιβιοτικό αυτό.

**Πίνακας 1.** Πρωτοπαθής αντοχή στελεχών *H. pylori* στα αντιβιοτικά σε ενήλικες στην Ελλάδα

Χρονική περίοδος	Στελέχη <i>pylori</i> (N)	<i>H.</i>	ΑΜΟ (%)	ΜΕΤ (%)	ΚΛΑ (%)	ΤΕΤ (%)	ΛΕΒ (%)	Ερευνητής
1998	43	-	-	46,0	2,3	-	-	Καλλέργη <i>et al.</i>
2001	66	1,5	-	47,0	10,0	-	-	Μεντής <i>et al.</i>
2008-2009	117	-	-	37,6	23,1	-	7,7	Martinez-Gonzalez <i>et al.</i>
2011-2012	106	-	-	37,7	23,6	-	11,3	Martinez-Gonzalez <i>et al.</i>
2012-2014	230	-	-	34,8	26,5	-	9,1	Martinez-Gonzalez <i>et al.</i>

ΑΜΟ: αμοξυκιλλίνη, ΜΕΤ: μετρονιδαζόλη, ΚΛΑ: κλαριθρομυκίνη, ΤΕΤ: τετρακυκλίνη, ΛΕΒ: λεβοφλοξασίνη

Ιδιαίτερα υψηλά είναι τα δεδομένα που αφορούν την δευτεροπαθή αντοχή σε ενήλικες στην ΚΛΑ, που για το έτος 2014 δείχνει ότι έχει υπερβεί το 70% (μη δημοσιευμένα στοιχεία). Πρέπει να τονίσουμε ότι υπάρχουν ανησυχητικά στοιχεία για την χρήση αντιβιοτικών στην Ελλάδα. Σύμφωνα με τα τελευταία δημοσιευμένα δεδομένα, η χώρα μας παραμένει πρώτη στην κατανάλωση αντιβιοτικών, κυρίως μακρολιδών, στην Ευρωπαϊκή κοινότητα, παρόλη την σταθερή μείωση της κατανάλωσης στα τρία τελευταία χρόνια της επιτήρησης.<sup>21,22</sup>

Η αντοχή στη ΜΕΤ έχει αμφιλεγόμενο αντίκτυπο στην επιτυχία της θεραπείας εκρίζωσης, και θεωρείται ότι μπορεί να είναι υπεύθυνη μόνο για το 25% της μείωσης του ποσοστού εκρίζωσης. Υπάρχουν ωστόσο μελέτες που συσχετίζουν την αντοχή στη ΜΕΤ με το ποσοστό επιτυχίας ή αποτυχίας των θεραπευτικών σχημάτων. Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα, στις περισσότερες χώρες, η πρωτοπαθής αντοχή στη ΜΕΤ είναι υψηλή, αλλά σταθερή.<sup>10</sup>

Σε μία πρόσφατη μελέτη, η μέση συχνότητα παγκοσμίως της πρωτοπαθούς αντοχής στη ΜΕΤ ήταν 34,9% με μικρές διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών.<sup>10</sup> Σε παγκόσμια ανασκοπική μελέτη η Ευρώπη είχε το χαμηλότερο ποσοστό αντοχής στη ΜΕΤ (17%),<sup>19</sup> με διακυμάνσεις μεταξύ Ευρωπαϊκών χωρών;

Ισπανία 32,8% ενώ Σουηδία και Ολλανδία με 14,4%. Ωστόσο, σε μία πλέον πρόσφατη πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη, την περίοδο 2008-2009, το μέσο ποσοστό αντοχής στη MET προσδιορίστηκε στα 34,9%, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ Βόρειας και Νότιας Ευρώπης.<sup>10</sup>

Στην Ελλάδα, τα ποσοστά πρωτοπαθούς αντοχής στη MET είναι ιδιαίτερα υψηλά (34,8%), και δεν διακρίνεται κάποια σημαντική μεταβολή τα τελευταία 17 χρόνια (Πίνακας 1). Ωστόσο, παρατηρείται μία ελαφρά τάση μείωσης της αντοχής κυρίως τα τελευταία έτη. Η συγκεκριμένη κατάσταση πιθανώς αντικατοπτρίζει την σταθερή χρήση του αντιβιοτικού αυτού στην χώρα μας.

Η ΛΕΒ προτείνεται στην θεραπεία 2<sup>ης</sup> ή 3<sup>ης</sup> γραμμής, ιδίως μετά την επιβεβαίωση της ευαισθησίας του *H. pylori* σε αυτήν. Στις περισσότερες χώρες το ποσοστό αντοχής είναι ήδη υψηλό, και όπως φαίνεται αυξάνεται ταχέως λόγω αυξημένης χρήσης, κυρίως για λοιμώξεις του ουροποιητικού και του αναπνευστικού συστήματος. Η αντοχή *H. pylori* στην ΛΕΒ παγκοσμίως είναι κατά μέσο όρο, 16,2% με μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ ηπείρων και χωρών.<sup>19,23-25</sup> Στην Ευρώπη, η αντοχή στην ΛΕΒ έχει ξεπεράσει το 20% και στην Ασία είναι της τάξης του 11,6%, ενώ συνολικά στην Αφρική δεν έχει καταγραφεί.<sup>19</sup> Πιο συγκεκριμένα, στην Ευρώπη αναφέρονται υψηλότερα ποσοστά αντοχής στην ΛΕΒ στις Κεντρικές και Νότιες χώρες, ενώ στις Βόρειες χώρες είναι χαμηλό το ποσοστό ή δεν έχει καταγραφεί. Στην Ιταλία, το ποσοστό αντοχής για την περίοδο 2008-09 ήταν 17,2%<sup>10</sup> ενώ σε μία άλλη μελέτη αναφέρεται ένα ανησυχητικά υψηλό ποσοστό γύρω στο 30%.<sup>26</sup> Στην Βουλγαρία, η πρωτοπαθής αντοχή στην ΛΕΒ στους ενήλικες βρέθηκε στο 9%, ίδιο ποσοστό με αυτό της Γερμανίας. Στην Ελλάδα, η πρωτοπαθής αντοχή στη ΛΕΒ είναι <10% με μία σταθερή πορεία από το 2008 μέχρι και σήμερα (Πίνακας 1). Τουναντίον, η δευτεροπαθής αντοχή στην ΛΕΒ στους ενήλικες αυξήθηκε στη χώρα μας από 20,7% το 2008 σε 25,8% το 2014 (μη δημοσιευμένα στοιχεία), μία τάση που παρατηρήθηκε και στην Γερμανία (29,1% το 2011 από 20,9% το 2006).<sup>27</sup> Η ΛΕΒ, όπως και οι άλλες κινολόνες, πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή διότι έχει παρατηρηθεί διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ ΛΕΒ και άλλων φθοριοκινολονών.

Στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες, η πρωτοπαθής αντοχή στην ΑΜΟ και στην ΤΕΤ είναι μηδενική ή παραμένει ιδιαίτερα χαμηλά, και σε γενικές γραμμές, δεν αποτελούν σημαντικό κλινικό πρόβλημα. Πρέπει να σημειώσουμε ότι τα τελευταία χρόνια η ΤΕΤ δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα και για το λόγο αυτό, δεν χρησιμοποιείται στην θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori*.

### **Αντοχή *H. pylori* στα παιδιά**

Στα παιδιά, η λοίμωξη από *H. pylori* δεν παρουσιάζει σημαντικές διαφορές σε σχέση με αυτήν των ενηλίκων. Ωστόσο, υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές ως προς την αντοχή στα αντιβιοτικά: τα παιδιά συνήθως παρουσιάζουν υψηλότερο ποσοστό αντοχής.<sup>28,29</sup> Πράγματι, στα παιδιά η αντοχή στην ΚΛΑ είναι υψηλότερη από αυτήν που παρατηρείται στους ενήλικες, καθώς λαμβάνουν πιο συχνά θεραπεία με μακρολίδες για άλλες λοιμώξεις όπως π.χ. του αναπνευστικού. Σε μία πρόσφατη πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη φάνηκε ότι η αντοχή στην ΚΛΑ στα παιδιά ήταν 31,8% ενώ στους ενήλικες ήταν 17,5%.<sup>10</sup> Αντίθετα, η αντοχή στην ΜΕΤ στα παιδιά ήταν χαμηλότερη από αυτήν που παρατηρήθηκε στους ενήλικες (25,7% και 34,9%, αντιστοίχως). Σε μία πολυκεντρική αναδρομική μελέτη στην Πορτογαλία, για περίοδο 10 ετών, η αντοχή στην ΚΛΑ και στην ΜΕΤ στα παιδιά βρέθηκε στα 34,7% και 13,9% αντίστοιχα, ενώ η αντοχή στην ΑΜΟ και στην ΤΕΤ ήταν απύσχα.<sup>30</sup> Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνονται στην μελέτη του Megraud και συν.<sup>10</sup>

Στην Ελλάδα, τα στοιχεία για τα παιδιά είναι εντυπωσιακά όσο αναφορά την ΚΛΑ, όπου το ποσοστό πρωτοπαθούς αντοχής από 5,5% το 1999, έχει υπερβεί το 40% το 2014 (Πίνακας 2). Γενικώς, η ΛΕΒ, όπως και οι άλλες φθοριοκινολόνες, δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους λόγω της πιθανής βλάβης αρθρικού χόνδρου. Παρ' όλα αυτά, σε πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη η αντοχή στην ΛΕΒ προσδιορίστηκε στα 2,5%.<sup>10</sup> Σε μία μελέτη από την Πορτογαλία παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό αντοχής στην σιπροφλοξασίνη αυξάνεται σημαντικά με το πάροδο του χρόνου, και έχει φτάσει την περίοδο 2006-2009 στο 6,9%.<sup>30</sup> Στην Βουλγαρία, για την ίδια κινολόνη, το ποσοστό πρωτοπαθούς αντοχής στα παιδιά ήταν 6,8%.<sup>20</sup>

**Πίνακας 2.** Πρωτοπαθής αντοχή στελεχών *H. pylori* στα αντιβιοτικά σε παιδιά στην Ελλάδα

Χρονική περίοδος	Στελέχη <i>H. pylori</i> (N)	AMO (%)	MET (%)	ΚΛΑ (%)	TET (%)	ΛΕΒ (%)	Ερευνητής
1999	36	-	28,0	5,5	-	-	Μεντής <i>et al.</i>
2000-2005	77	3,9	33,7	26,0	-	-	Παχούλα <i>et al.</i>
2006-2009	80	2,5	35,0	46,3	-	2,5	Ε. Ι. Παστέρ
2010-2014	78	-	20,5	47,4	-	6,2	Martinez-Gonzalez <i>et al.</i>

AMO: αμοξυκιλλίνη, MET: μετρονιδαζόλη, ΚΛΑ: κλαριθρομυκίνη, TET: τετρακυκλίνη, ΛΕΒ: λεβοφλοξασίνη

Στην Ελλάδα διακρίνουμε μία σχετική παρόμοια πορεία της αντοχής στη ΛΕΒ (Πίνακας 2). Η πρωτοπαθής αντοχή στην ΛΕΒ έχει αυξηθεί σταδιακά φτάνοντας στα επίπεδα του 6,2%. Η διαπίστωση αυτή είναι πιθανώς υποδηλωτική της διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ των διαφόρων φθοροκινολονών.

### Συμπεράσματα

Η μικροβιακή αντοχή αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας παγκοσμίως λόγω της συνεχώς αυξανόμενης τάσης της μικροβιακής αντοχής διεθνώς. Η Ελλάδα συγκαταλέγεται στις Ευρωπαϊκές χώρες με τα υψηλότερα επίπεδα μικροβιακής αντοχής, ενώ είναι η πρώτη στην συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών τόσο ενδοοσοκομειακά όσο και στην κοινότητα. Το χρονικό διάστημα 2009-2013 εμφάνισε πτωτική πορεία αναφορικά με την κατανάλωση των μακρολιδών, αλλά παρόλα αυτά συνεχίζει να παραμένει πρώτη στην κατανάλωση ανάμεσα στις υπόλοιπες Ευρωπαϊκές χώρες.<sup>21,22</sup> Η αύξηση της αντοχής του *H. pylori* στα αντιβιοτικά που διαθέτουμε, ειδικά στην ΚΛΑ, και στην MET, καθώς και της πολυαντοχής, περιορίζει σοβαρά την επιτυχία της θεραπείας εκρίζωσης.<sup>31</sup> Το γεγονός ότι είμαστε μία χώρα με υψηλό επίπεδο αντοχής στην ΚΛΑ και η ανάγκη έγκαιρης αντιμετώπισης της λοίμωξης από το *H. pylori* επιβάλλει τη συστηματική επιτήρηση της αντοχής στην δική της επικράτεια. Ο καλύτερος τρόπος για να επιτευχθεί αυτό είναι η οργάνωση και ο σχεδιασμός πολυκεντρικών μελετών σε εθνικό επίπεδο όπως έχει γίνει για την περίοδο 2012-2014 με πρόταση της ΕΕΜΕΠ και ΕΓΕ, ώστε πράγματι τα εμπειρικά σχήματα να είναι ασφαλή και αποτελεσματικά.

### Βιβλιογραφία

1. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2002; 347: 1175-1186.
2. Correa P, Houghton JM. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2007; 133: 659-672.
3. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 449-490.
4. Damianos AJ, McGarrity TJ. Treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection. Am Fam Physician 1997; 55: 2765-74.
5. Gerrits MM, van Vliet AH, Kuipers EJ, *et al.* *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. Lancet Infect Dis 2006; 6:699-709.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence consensus report. Gut 2012; 61:646-664.

7. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59:1143-1153.
8. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133:985-1001.
9. Glupczynski Y, Megraud F, López-Brea M, *et al.* European multicentre survey of "in vitro" antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 11: 820-823.
10. Megraud F, Coenen S, Versporten A, *et al.* *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62:34-42.
11. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1749-1755.
12. Kuper KM, Boles DM, Mohr JF, Wanger A. Antimicrobial susceptibility testing: a primer for clinicians. *Pharmacotherapy* 2009; 29:1326-43.
13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015. <http://www.eucast.org>.
14. Alarcon T, Domingo D, Lopez-Brea M. Discrepancies between E-test and agar dilution methods for testing metronidazole susceptibility of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1165-1166.
15. Perna F, Gatta L, Figura N, *et al.* Susceptibility of *Helicobacter pylori* to metronidazole. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2157-2161.
16. Georgopoulos S, Xirouchakis E, Martinez-Gonzalez B, *et al.* Clinical evaluation of a ten-day regimen with esomeprazole, metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in a high clarithromycin resistance area. *Helicobacter* 2013; 18:459-467.
17. De Francesco V, Zullo A, Hassan C, *et al.* Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011; 2:35-41.
18. Bereswill S, Krainick C, Stähler F, *et al.* Analysis of the rdxA gene in high-level metronidazole-resistant clinical isolates confirms a limited use of rdxA mutations as a marker for prediction of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 36:193–198.
19. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, *et al.* Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010; 4:409-411.
20. Boyanova L, Gergova G, Nikolov R, *et al.* Prevalence and evolution of *Helicobacter pylori* resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60:409-415.
21. Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net) 2013. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the EU, 2013. November 2014. [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/)
22. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012 (12/9/2014). <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/layouts/forms/Publication>.
23. Wenming W, Yunsheng Y, Gang S. Recent insights into antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 3: 68-73.
24. Gao W, Cheng H, Hu F, *et al.* The evolution of *Helicobacter pylori* resistance over 10 years in Beijing, China. *Helicobacter* 2010; 15: 460-466.
25. Boyanova L, Mitov I. Geographic map and evolution of primary *Helicobacter pylori* resistance to antibacterial agents. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8:59-70.
26. Perna F, Zullo A, Ricci C. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 1001-1005.
27. Wueppenhorst N, Stueger HP, Kist M, Glocker EO. High secondary resistance to quinolones in German *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:1562-1566.
28. Koletzko S, Richy F, Bontems P, *et al.* Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006; 155: 1711-6.
29. Koletzko S, Jones LN, Goodman KJ, *et al.* Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53:230-243.
30. Oleastro M, Cabral J, Magalhães Ramalho P. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Portuguese children: a prospective multicentre study over a 10 year period. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2308-2311.
31. Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Meeting the challenge of antimicrobial resistance. *World J Gastroenterol* 2014; 20:9898-9911.