

# Gastroenteroloogia ja peremeditsiin

## HELICOBACTER PYLORI INFEKTSIOONI RAVI UUS SUUND: RAVIMA PEAB INFEKTSIOONHAIGUSE RAVI PÕHIMÕTETEST LÄHTUDES

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) avastamisest on möödas ligi 40 aastat ja selle bakteri patogeenne toime mao limaskestale on üldtunnustatud. Samas aga pole *H. pylori*'t peetud eriti oluliseks infektsiooniks ning sellest bakterist põhjustatud haigused pole leidnud käsitlemist infektsioonhaiguste rubriigis. Rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versiooni (RHK-10) diagnoosikoodides *H. pylori* tõttu tekkinud haigused ei kajastu. Lõpptulemusena ei kajastu gastriidi ning sellest tulenevate haiguste tekkepõhjused adekvaatselt ka haiguste statistikas. Rahvusvahelised eksperdid on tunnistanud RHK-10 kliinilisest aspektist puudulikuks, formuleerides Kyōto konsensusotsuse (1). Maailma Terviseorganisatsiooni algatusel on alustatud rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 11. versiooni koostamist, milles oleks esile toodud ka haiguste etioloogia. Nii paraneks *H. pylori* tekitatud haiguste etioloogia mõistmine, diagnoosimine, ravi ja ennetus (1).

Kyōto konsensusotsuse uudsus seisnes selles, et öeldi ühemõtteliselt välja, et *H. pylori* gastriit on infektsioonhaigus ning vajab ka vastavat käsitlemist ja ravi. Seda seisukohta on toetatud ka Maastrichti V-s – Firenze konsensusotsuses (1, 2).

*H. pylori* infektsiooniga seotud haiguste ravi on bakteri avastamise algusest 1982. aastal toimunud empiirilisel ja peamiselt on ravitaktikat kujundanud gastroenteroloogid. Näiteks peptilise haavandi raviks lisati mao soolhappesekretsiooni mõjutavatele ravimitele raviskeemi ka antibiootikumid

ja selline ravi on osutunud väga tõhusaks. Viimase veerandsajandi jooksul on mitmete tavaliste ja sagedaste helikobakteriga seotud maohaiguste, näiteks kaksteistsõrmiksoole haavandi, maohaavandi ja maovähi esinemissagedus kogu maailmas ja ka Eestis märkimisväärselt vähenenud. Nii näiteks on peptilise haavandi esmasjuhude arv Eesti tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi ning Tervise Arengu Instituudi 2018. aasta andmetele tuginedes vähenenud Eestis aastatel 2002–2016 ligi poole võrra ning maovähi levimus on vähenemistendentsiga. Vähenemistendentsiga on kogu maailmas *H. pylori* infektsiooni levimus laste ja täiskasvanute hulgas. Seega on *H. pylori* infektsioonist põhjustatud haiguste ravi olnud uuenduslik, edukas ning seda on nüüdseks lõplikult tunnustatud.

Aastatega on aga kahjuks *H. pylori* eradikatsiooni tõhususe protsent hakanud võrreldes ravi algusaastatega vähenema. Põhjuseks peetakse *H. pylori* resistentsuse teket klaritromütsiini ja metronidasooli suhtes. Need antibiootikumid kuuluvad kõige sagedamini soovitatud nn standardsesse raviskeemi koos amoksitsilliini ja prootonpumba inhibiitoriga. Antibiootikumiresistentsus, sh klaritromütsiiniresistentsus on piirkonniti erinev. Lõuna-Euroopas on klaritromütsiiniresistentsus suur probleem, seevastu Põhja-Euroopas ja ka Eestis ei ületa klaritromütsiiniresistentsus 20%.

Asjaolu, et umbes veerand *H. pylori* infektsiooniga esmaselt ravitud patsientidest vajab teist

ravikuuri ning neist veel kümnendik kolmandat või neljandat ravikuuri, on tekitanud vajaduse teha muudatusi pakutavate ravimite valikus. Selleks on hakatud soovutama uusi raviskeeme ning tehtud erinevaid kliinilisi uuringuid. Vahetatud ja lisatud on antibiootikumide ning mao soolhappesekretsiooni pärssivaid ravimeid, suurendatud on ravimite annuseid või pikendatud ravi kestust. Sellise taktikaga ei ole saadud ikkagi rahuldavat tulemust. Soovitud üle 95% eradikatsiooni võivad näidata küll kliinilised uuringud valikulistes patsiendirühmades, kuid igapäevases praktikas pole *H. pylori* infektsiooni ravi niisama tõhus.

Seega pole tegelikult pakutud soovitusetega praeguseni suudetud suurendada ravi tõhusust, sest ravisoovitused ei arvesta ikka veel patsiendi ravimite omastamise iseärasusi ja *H. pylori* tüvede omadusi, sh resistentsust/tundlikkust antibiootikumide suhtes. *H. pylori* infektsiooni ravitaktika on mõneti soodustanud antibiootikumide liigset ja mitteotstarbekat kasutamist. Seniajani pole peetud vajalikuks ravi alustamisel pöörata tähelepanu sellele, et patsiendi maos on mitmesuguste omadustega *H. pylori* tüvesid ning kõrvuti antibiootikumide suhtes tundlike tüvedega on antibiootikumiresistentsed tüved. *H. pylori* paikneb maos erinevalt – maolima all, foveoolides ja ka rakusiseselt – ning peab olema kõikjal ravimitele kättesaadav.

Pöördeliseks etapiks raviprintsiipide muutmisel sai Kyōto konsensusdeklaratsioon (1). Selles konsensusotsuses on väljendatud jõulise malt kui varem, et *H. pylori* gastriit ja sellega seotud haigused on infektsioonhaigused, s.t et haiguste ravitaktika ja jälgimine peab vastama infektsioonhaiguste käsitlemise

põhimõtetele. Neist põhimõtetest tulenevalt on *H. pylori* infektsiooni ravis tekkinud paaril viimasel aastal uued tendentsid ravi määramisel ja ravitulemuste kontrollimisel (1–5). Kyōto konsensusotsuses (1) ja Maastrichti V-s – Firenze konsensusotsuses (2) esitatud *H. pylori* infektsiooni ravitaktika soovitusel tulenevad infektsioonhaiguse käsitluse printsiipidest.

Need soovitusel on järgmised:

- antibiootikumide valikul on vaja lähtuda antibiootikumide kasutamise kohalikest juhenditest ning antibiootikumide resistentsuse kohalikest statistikast;
- enne ravitaktika valikut peab olema teada *H. pylori* klaritromütsiiniresistentsus vastavas populatsioonis. Erinevad maad jaotatakse selle järgi, kas klaritromütsiiniresistentsus on alla 15% või rohkem kui 15%;
- pärast ravi on vaja kontrollida infektsiooni kadumist. *H. pylori* eradikatsiooni kontrollitakse 4 nädalat pärast ravi lõpetamist mitteinvasiivsete testidega: urea hingamistest ja väljaheite antigeeni test. Rõhutatakse, et *H. pylori* antikehade seroloogiline määramine ravi tulemuse kontrollimiseks ei sobi;
- enne korduvat ravikuuri on vaja määrata iga patsiendi bakterite tundlikkus antibiootikumide suhtes;
- *H. pylori* positiivseid isikuid peab alati ravima, sest nii ei kandu infektsioon edasi ja vähendatakse haigestumist *H. pylori* tekitatud haigustesse kogurahvastikus;
- kliinilisi uuringuid uute raviskeemide soovitamiseks ei tohiks avaldada, kui pole *H. pylori* antibiootikumitundlikkust määratud (4, 5).

*H. pylori* infektsiooni esmaseks raviks soovatakse kasutada riikides, kus klaritromütsiiniresistentsus ei ületa 15%, standardset kolmikravi (amoksitsilliin 1000 mg 2 korda päevas, klaritromütsiin 500 mg 2 korda päevas ja prootonpumba inhibiitor mao pH-d üle 6

ühiku suurendavas annuses). Ravi kestus peab olema seni soovitatud 7päevasest ravist pikem, s.t 10–14 päeva. Väga oluline on tagada mao aluseline pH, et antibiootikumide toime oleks parem, ja seepärast suurendatakse prootonpumba inhibiitorite annust või valitakse uue prolongeeritud toimemehhanismiga mao soolhappesekretsiooni pärssija (vonoprasaan) (5).

Riikides, kus klaritromütsiiniresistentsus on üle 15%, soovatakse efektiivseks raviks lisada standardravile neljas ravim ning parimaks peetakse vismutipreparaadi lisamist. Vismutil pole aga mitmes riigis kasutusluba ja ka Eestis pole see kättesaadav.

Tõhusaks on osutunud ka levofloksatsiini lisamine, aga ka selle ravimi suhtes on resistentsuse teke sage. Mitmete antibiootikumide samaaegne kasutamine pole ohutu ja on kulukas. Kui bakteri tundlikkus antibiootikumide suhtes pole teada, siis kasutatakse mõnda neist liigselt, ilma et saadaks soovitud tulemust, ning see soodustab antibiootikumide põhjendamatut kasutamist.

Antibiootikumide liigsele ning mitteotstarbekale kasutamisele *H. pylori* infektsiooni ravis on osutanud David Grahmi uurimisrühm USAs (3, 4). Nad on jõudnud järeldusele, et kui arvestada ravi määramisel *H. pylori* tundlikkust antibakteriaalsete ravimite suhtes, siis oleks tulevikus võimalik *H. pylori* infektsiooni ravida ka ühe antibiootikumiga. Grahmi uurimisrühm peab oluliseks *H. pylori* infektsiooni senise kaootilise ravi muutmist bakterit ja isikut arvestavaks raviks, mis on arukalt planeeritud.

*H. pylori* infektsiooni ravi on osutunud keerukamaks, kui algul arvati, ning see nõuab üha rohkem arvestamist kohaliku antibiootikumiresistentsusega ning personaalset lähenemist igale patsiendile. Nimelt peetakse otstarbekaks neis maades, kus *H. pylori* infektsiooni levimus on väga väike (vähem kui 10%) ja *H. pylori* infektsioon patsientidel väga harva esinev, määrata juba esimese

ravikuuri korral *H. pylori* tundlikkus antibiootikumide suhtes (5). Neis maades, kus *H. pylori* levimus on suur ja klaritromütsiiniresistentsus alla 15%, võiks algul kasutada standardravi ning kontrollida ravi õnnestumist kas hingamistestiga või antigeeni määramisega väljaheites.

*H. pylori* püsimisel ja uue ravikuuri alustamisel on aga kindlasti vaja määrata mikroobide tundlikkus antibiootikumide suhtes. Möödanikku peaks jääma aeg, millal ka teist ja isegi kolmandat-neljandat ravikuuri tehti empiirilisel, teadmata midagi *H. pylori* tüvede tundlikkusest ja resistentsusest antibiootikumide suhtes. Samas aga ei tohiks liigselt karta määrata ravi ja loobuda varasematest soovitustest läbi viia *H. pylori* infektsiooni ravi kõikidele patsientidele, kellel infektsioon leitakse.

Endiselt tuleb silmas pidada, et *H. pylori* on patogeenne mikroob, kandub inimeselt inimesele ja põhjustab raskeid maohaigusi. *H. pylori* infektsiooni vähenemisele rahvastikus aitab kaasa iga ravitud patsient. Seepärast saab kokkulepitud tingimustel, milleks on *H. pylori* infektsiooni suur levimus samaaegse väikese klaritromütsiiniresistentsusega ning alarm-sümptomite puudumine, järgida testi-ja-ravi-põhimõtteid. *H. pylori* infektsiooni levimuse vähenemisel ja klaritromütsiiniresistentsuse suurenemisel on üha rohkem vaja personaalset lähenemist patsiendile *H. pylori* infektsiooni ravi määramiseks (3, 5).

Leidub ka vastuväiteid, et *H. pylori* bakterioloogiline uuring pole kättesaadav, kuid bakterite tundlikkuse määramine laborites on üldlevinud protseduur ja *H. pylori* puhul saab kõike laborites olemas olevat kasutada (4).

Tulevikus peaks uute printsiipide valguses gastrooskoopial võetud limaskestast proovitükid saatma nii histoloogilisele kui ka bakterioloogilisele uuringule. Kindlasti on vaja eespool toodud printsiipide rakendamisel suurendada siiski

bakterioloogilisi uurimisvõimalusi kogu maailmas, praegu pole veel selleks valmidust (5).

Põhimõttega määrata *H. pylori* antibiootikumitundlikkus enne ravi määramist peaksid aga liituma nii gastroenteroloogid, perearstid, infektsionistid kui ka mikrobioloogid.

Tulevikus selgub, kuivõrd efektiivne on eespool esitatud ravitaktika muutus. Arvestades mikroobide õppimisvõimet üle trumbata antibiootikumide, samuti pidades

silmas patsientide erinevat ravimite omandamist, mikroobide võimet toota toksine, biofilmi teket ja palju muud, võivad raviprobleemid püsida ning uueneda. Samas on mikroobide tundlikkuse/resistentsuse kindlakstegemine oluliseks sammuks ravi efektiivsuse parandamise teel.

#### REFEREERITUD

1. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353–67.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6–30.

3. Graham D, Dore MP. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14:577–85.
4. Shiotani A, Lu H, Dore MP, Graham D. Treating *Helicobacter pylori* effectively while minimizing misuse of antibiotics. *CCJM* 2017;84:310–8.
5. O'Morain NR, Dore MP, O'Connor AJP, Gisbert JP, O'Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018. *Helicobacter* 2018;23(Suppl. 1):e12519.



**Heidi-Ingrid Maaroo**

heidi-ingrid.maaroo@ut.ee

### Füüsilise aktiivsusega väheneb dementsuse risk kuni 90%

Longitudinaalses uuringus leiti, et adekvaatne füüsiline koormus ning hea kardiovaskulaarne seisund keskealistel naistel vähendab edaspidi dementsuse riski kuni 90% võrra.

Jälgiti naisterahvaste kohorti 44 aasta jooksul ning leiti, et võrreldes naistega, kes olid keskeas rahuldavas füüsilises vormis, oli hea terviseiga uuritavatel naistel 88% võrra väiksem risk dementsuse ilmnemiseks. Lisaks kujunes neil dementsussündroom välja keskmiselt

11 aastat hiljem (90aastaselt vs. 79aastaselt). Seega saab järeldada, et väga hea kardiovaskulaarne seisund ja adekvaatne füüsiline koormus keskeas võib dementsuse ilmnemist ära hoida või seda märkimisväärselt edasi lükata.

On ka teisi süstemaatilisi ülevaateid ja metaanalüüse, mis näitavad samalaadset korrelatsiooni. On uuringuid, kus on leitud, et halb võimekus veloergomeetril on seotud dementsuse arenguga enne 60. eluaastat. Lisaks on 24 aasta pikkuse jälgimisperioodiga uuringus leitud, et koormusteil hea sooritusvõime on seotud väiksema riskiga dementsuse tekkeks.

Küll aga on paljudes uuringutes olnud probleemiks uuritavate füüsilise aktiivsuse objektiveerimine. Seetõttu ei ole selge, kas seos füüsilise aktiivsuse ja dementsuse vahel on vahendatud sotsiaalse ja kognitiivse stimulatsiooni poolt või otsesest füüsilisest vormist. Lisaks on paljud uuringud läbi viidud üle 60aastastel inimestel ning nende keskmine jälgimisperiod on olnud üksnes 3 kuni 7 aastat.

#### REFEREERITUD

McNamara D. Physical fitness tied to a nearly 90% reduction in dementia risk. *Medscape* 2018. Saadaval: <https://www.medscape.com/viewarticle/894032>.

### Põletikuline soolehaigus ja risk haigestuda Parkinsoni tõppe

Soole-aju telje teooria kohaselt mõjutavad häired soole mikroobioomi koostises ka närvisüsteemi funktsioneerimist. Põletikulise soolehaiguse (haavandiline koliit ja Crohni tõbi) korral on häiritud organismi immuunvastus soole mikroobioomile ning häirub ka soole barjäär. On esitatud teooria, et põletikuline soolehaigus (PSH) võib olla üheks lüliks Parkinsoni tõve ja multisüsteemse atroofia patogeneesis. Epidemioloogilised

uuringud selle teooria kinnituseks puuduvad.

Taanis tehtud kohortuuris analüüsiti 1977.–2014. aastal 76 477 põletikulise soolehaiguse diagnoosiga isiku andmeid Parkinsoni tõve ja multisüsteemse atroofia esinemise suhtes võrreldes nende isikute andmetega, kel PSH diagnoosi ei olnud. Kogu vaadeldud kohort oli 8,9 miljonit. Ilmnes, et PSH diagnoosiga isikutel oli 29% võrra suurem risk haigestuda Parkinsoni haigusse kui neil, kel PSHd ei olnud diagnoositud. Sagedamini ilmnes Parkinsoni tõbi haavandilise koliidiga haigetel. Multisüsteemse

atroofia diagnoosiga isikuid oli valimis vähe ja statistiliselt olulist seost PSHga neil ei ilmnenud.

Uuringus ilmneb kindel seos PSH ja Parkinsoni tõppe haigestumise vahel. Võimalik, et teatud juhtudel eelneb PSH Parkinsoni tõve sümptomite arengule. Siit tuleneb soovitus jälgida PSH-haigeid ka Parkinsoni tõve ilmingute kujunemise suhtes, et alustada varakult raviga.

#### REFEREERITUD

Villumsen M, Aznar S, Pakkenberg B, Jess T, Brudek T. Inflammatory bowel disease increases the risk of Parkinson's disease: a Danish nationwide cohort study 1977–2014. *Gut* 2019;68:18–24.