



TÌNH HÌNH *Helicobacter pylori* ĐỀ KHÁNG CLARITHROMYCIN, LEVOFLOXACIN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN

Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy,
Lê Nguyễn Đăng Khoa, Nguyễn Sĩ Tuấn,
Nguyễn Thanh Hải và cs

Bệnh viện đa khoa Thống Nhất - Đồng Nai

Tháng 5-2019



NỘI DUNG

I - Đặt vấn đề - mục tiêu nghiên cứu

II - Đối tượng - phương pháp nghiên cứu

III - Kết quả - bàn luận

IV - Kết luận - kiến nghị

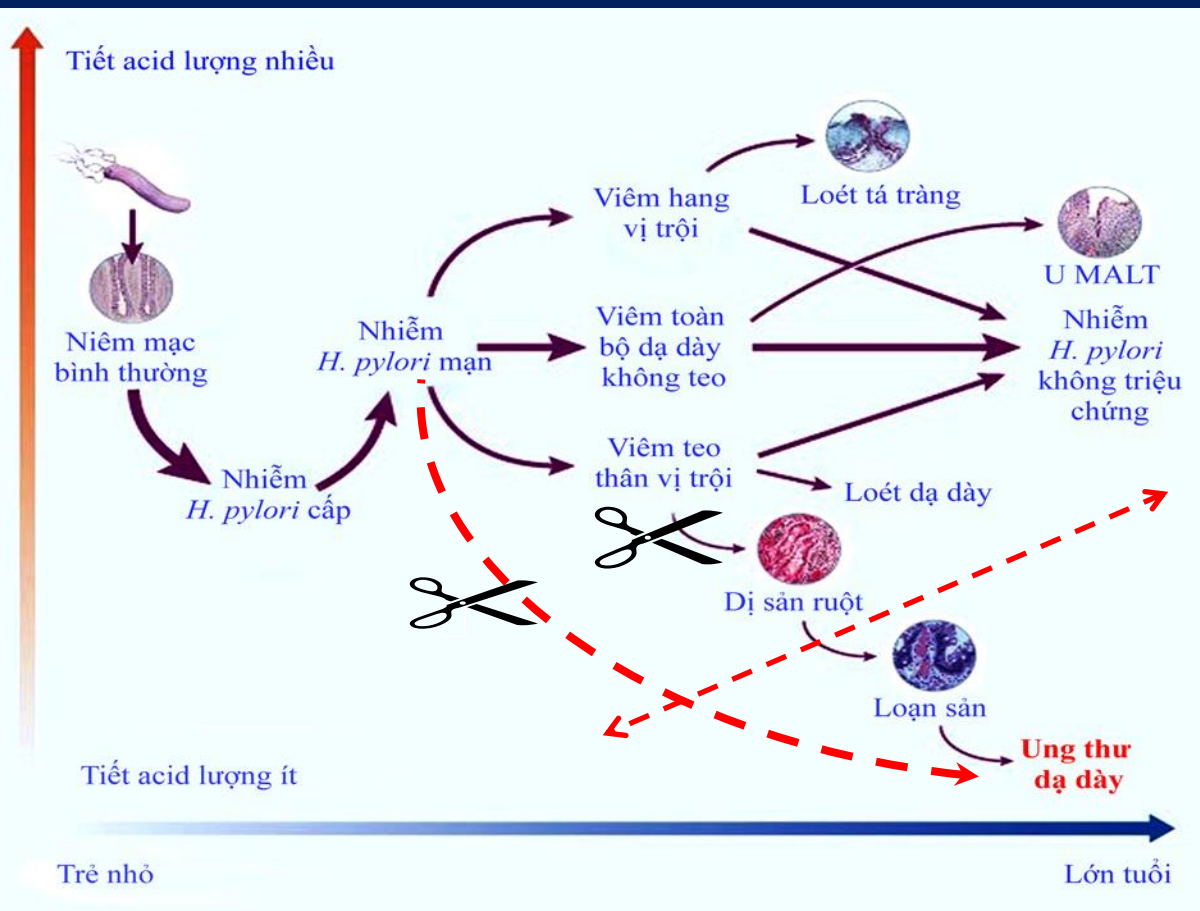




I - ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm dạ dày mạn có *H. pylori*

- Tổ chức YTTG - WHO (1994): vai trò *H.pylori* (*Hp*) và ung thư



- Suerbaum (2002)

H.pylori - sơ đồ gây bệnh

- Ford (2014):

Meta-analysis → Tệt trừ

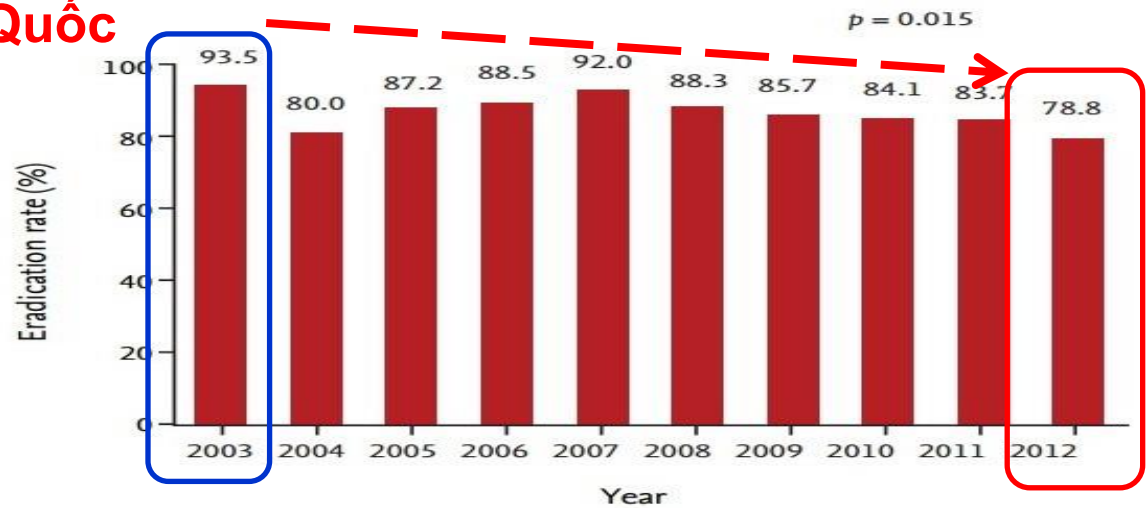
H.pylori → \searrow UTDD

→ RR=0,66 (0,44-0,95)

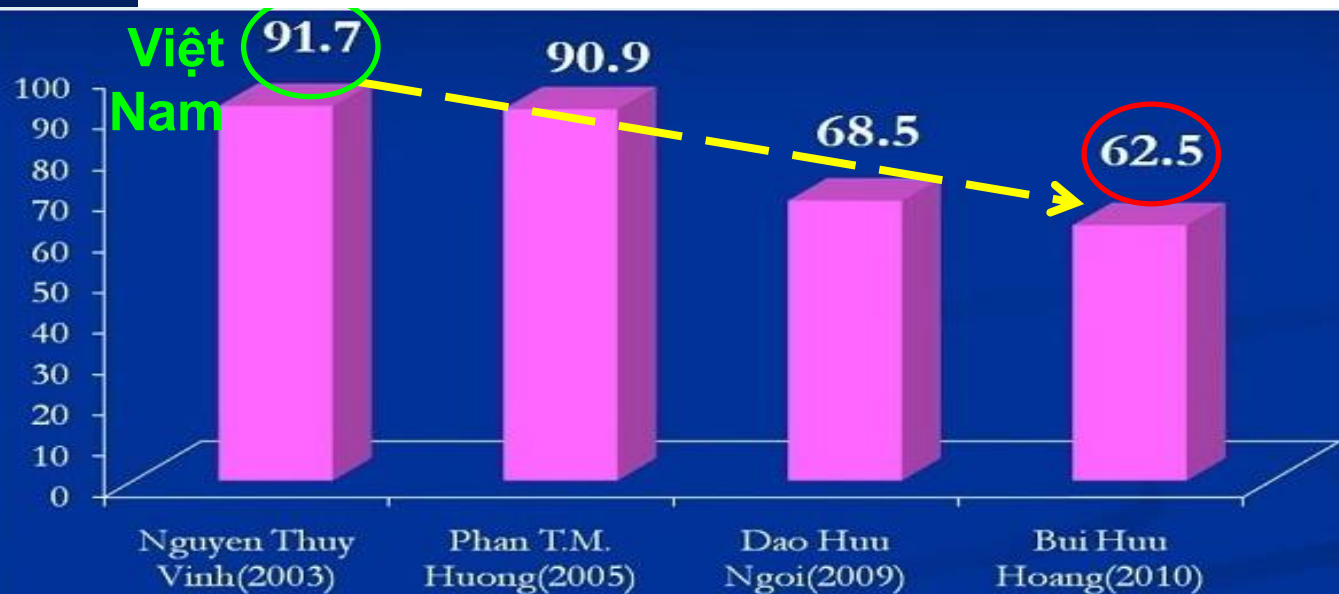
WHO, 2014,
Maastricht IV, 2012
dự phòng tiên phát UTDD

Hiệu quả phác đồ ba thuốc chuẩn

Hàn Quốc



Tỷ lệ diệt trừ *H.pylori* giảm dần 2003 (93,5%) → 2012 (78,8%), $p < 0,05$



Hiệu quả của các phác đồ điều trị viêm loét dạ dày có Hp đầu tay giảm theo thời gian

Tỷ lệ diệt trừ
H.pylori giảm dần

2003 (91,7%) →

2010 (62,5%)

Nguyên nhân?


Hp đề kháng KS

I - ĐẶT VẤN ĐỀ

H. pylori đề kháng CLR, LVX liên quan điều trị

- CLR: Maastricht I (1997) → điều trị đầu tay: PAC
 - ✓ Fischbach (MA,2007) kháng CLR → hiệu quả PAC ↘↘ 66,2%

Table 5 Recommendations for treatment of *H. pylori* infection formulated in the Maastricht III Consensus Report
scientific evidence and grades of recommendation



Recommendations	Level of evidence	Grade
The threshold of clarithromycin resistance at which empirical use of this antibiotic should be abandoned, or pretreatment clarithromycin susceptibility testing performed, is 15–20%	1a	A

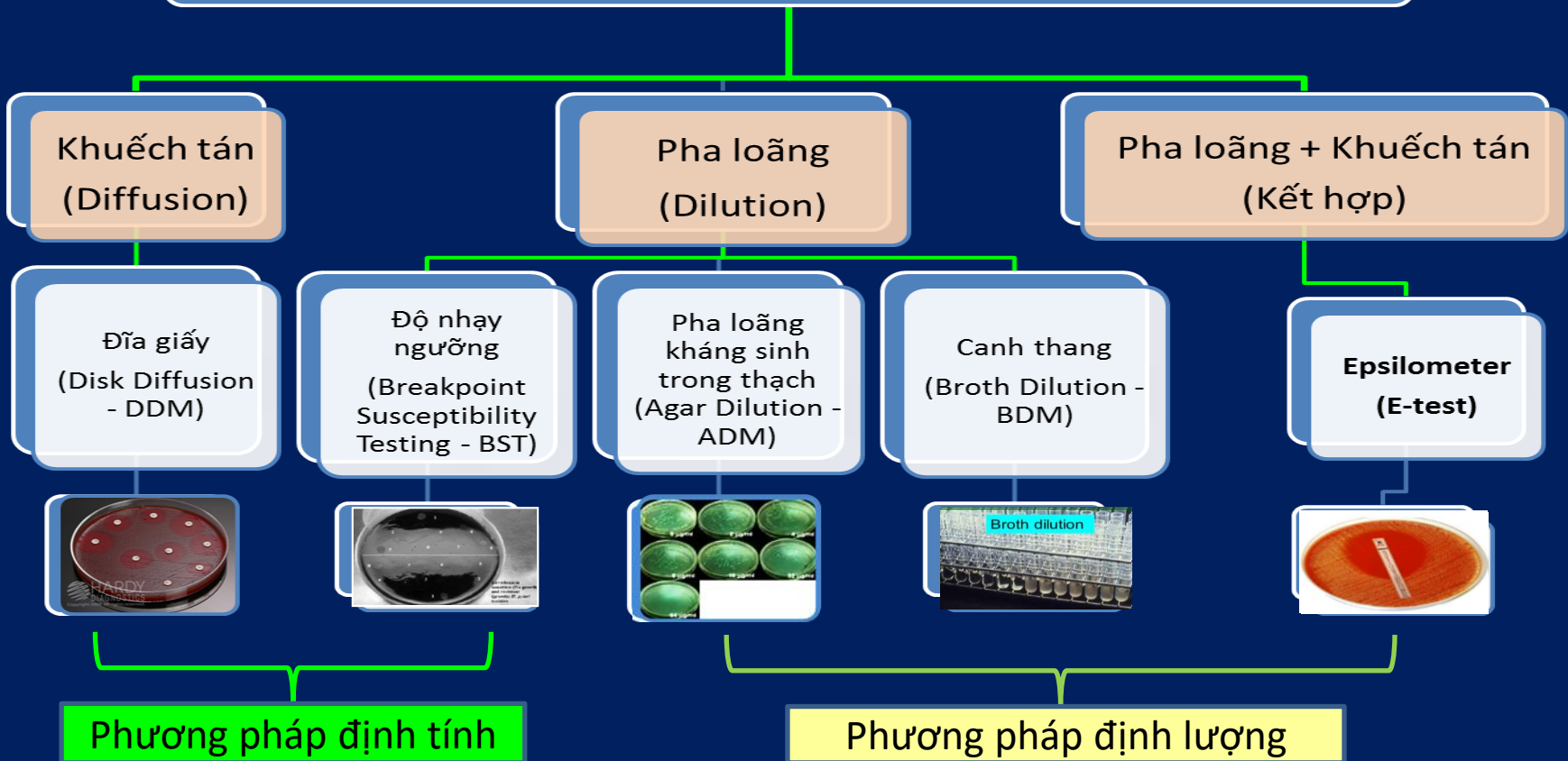
- LVX: Maastricht IV (2012) → lần 2: PAL → đề kháng thấp
 - ✓ Chen (MA, 2016): PAL kháng LVX ↘36,3% < nhạy ↗81,1%
RR=2,18 (1,6–3,0), $p < 0,001$

 Graham (2014): ngưỡng Hp kháng quinolone 10%

Cần xác định tỷ lệ *H.pylori* kháng CLR, LVX

I - ĐẶT VẤN ĐỀ

Phương pháp xác định *H. pylori* đề kháng kháng sinh kiểu hình



Epsilonometer (Etest) là PP phù hợp làm kháng sinh đồ cho H. pylori

I - ĐẶT VẤN ĐỀ

Nghiên cứu ngoài nước

■ H. pylori kháng kháng sinh

- ✓ Toàn cầu: Ghotaslou (2009-2014) CLR 19,74%, LVX 18,94%
- ✓ CLR: Ahmad (Malaysia, 2011) 2,1%; Almeida (2014) 21,4%
- ✓ LVX: Karczewska (2011) 2,0%; Shiota (Hoa Kỳ, 2015) 29,1%

■ Yếu tố nguy cơ

- ✓ CLR: giới nữ (Megraud, 2013), tuổi ≥ 40 (Vilaichone, 2013), từng điều trị (Shiota, 2015)
- ✓ LVX: giới nữ (Zhang, 2015), từng điều trị (Lee, 2013)

I - ĐẶT VẤN ĐỀ

Nghiên cứu trong nước

- P. T. Nam (2013): Hp kháng CLR 42,9%, LVX 44,6%.
- T. T. Bình (2013): Hp kháng CLR 33,0%, LVX 18,4%;

→ ĐK CLR tpHCM 49%, YTNC: chưa tìm thấy

Mục tiêu nghiên cứu

Mục tiêu 1: Xác định tỷ lệ *H.pylori* đề kháng với clarithromycin, levofloxacin ở bệnh nhân VDDM bằng phương pháp Etest.

Mục tiêu 2: Xác định một số yếu tố nguy cơ liên quan *H.pylori* đề kháng kháng sinh.

II - ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NC



- **Đối tượng NC:** bệnh nhân ≥ 16 tuổi, đáp ứng đủ tiêu chuẩn NC, từ 3/2014-1/2016.
- **Thiết kế nghiên cứu:** mô tả cắt ngang
- **Địa điểm nghiên cứu:** Bệnh viện đa khoa Thống Nhất - Đồng Nai
- **Cỡ mẫu nghiên cứu**

✓ Tỷ lệ *H.pylori* kháng CLR: $n1 = \left(\frac{1,96}{d}\right)^2 p(1-p)$; với $p=41,5\%$, $d=0,08$, $n1=145,7$ (#146 bệnh nhân)

✓ Tỷ lệ *H.pylori* kháng LVX:

$$n2 = \left(\frac{1,96}{d}\right)^2 p(1-p) = 150,1 \text{ (# 151 bệnh nhân).}$$

Cấy *H.pylori* (+) 86,7% \Rightarrow 174 bn # 176 bn

II - ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NC

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- **Lâm sàng:** có triệu chứng
- **Nội soi:** viêm dạ dày đơn thuần
- **Mô bệnh học:** viêm dạ dày mạn
- **Nhiễm *H.pylori***

Nội soi
sinh thiết 4 mẫu



Xét nghiệm
mô bệnh học

Nuôi
cấy

CLO-
test

Xác định bệnh nhân nhiễm
H.pylori khi ≥ 2 test (+)

Test 1: 100% CLOtest (+)



Test 2:
($\geq 1/3$)

Mô học **hang vị** *H.pylori* (+)

Mô học **thân vị** *H.pylori* (+)

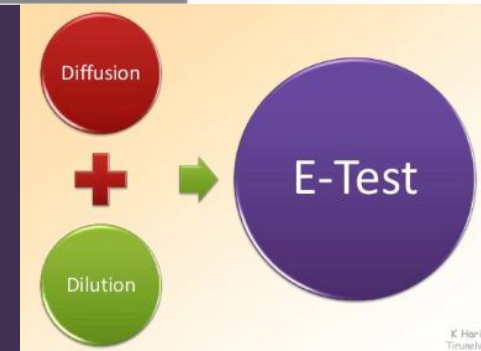
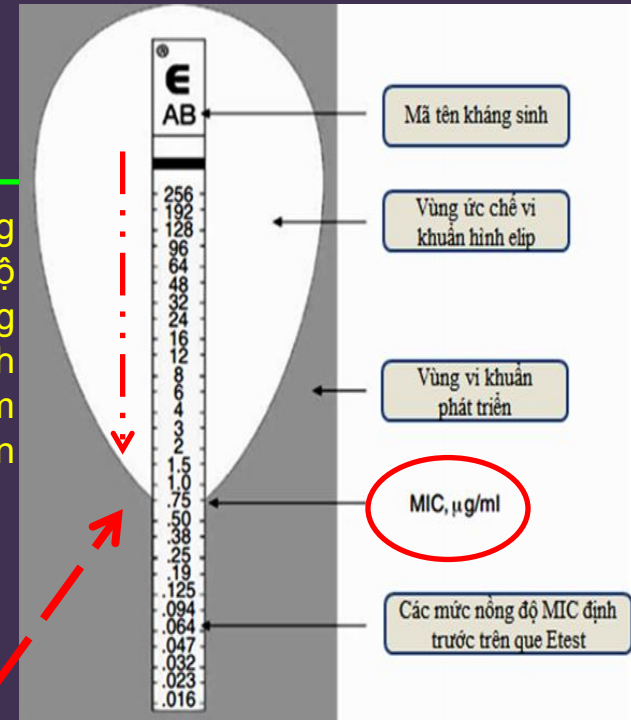
Nuôi cấy *H.pylori* (+)

II - PHƯƠNG PHÁP NC

Phương pháp KSD Etest

- Lịch sử: lần đầu 1988 → FDA: 1991
→ BSAC: 2010 - KSD cho *H.pylori*
- Cấu tạo Etest: thanh nhựa phủ K.sinh
- Nguyên tắc: Khuếch tán + Pha loãng
Kháng sinh → ức chế Hp → MIC → elip
- Tiến hành: Nuôi cấy, định danh Hp →
cấy lại → đặt Etest → ủ → MIC → S/R?

Nồng
độ
kháng
sinh
giảm
dần



H.pylori kháng CLR: khi MIC ≥ 1 µg/ml (CLSI, Megraud)
Hp kháng LVX: khi MIC > 1 µg/ml (EUCAST, Megraud)

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

176 bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Cấy, định danh *H. pylori* thành công
154 mẫu (+)

Kháng sinh đồ bằng Etest
154 chủng

153 chủng
H. pylori
với CLR

154 chủng
H. pylori
với LVX

Xử lý Stata 13.0: Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR, LVX và đề kháng kép
Phân tích các yếu tố nguy cơ



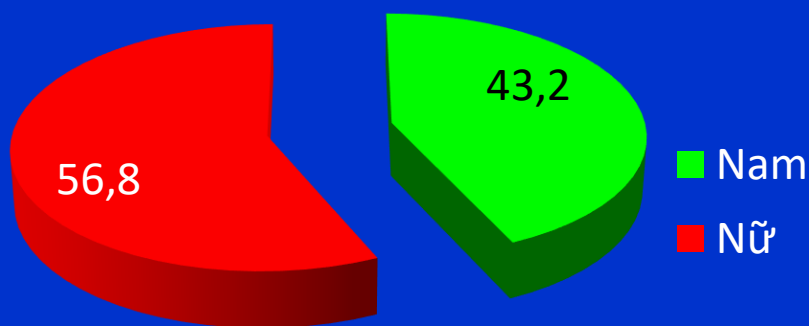
III - KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

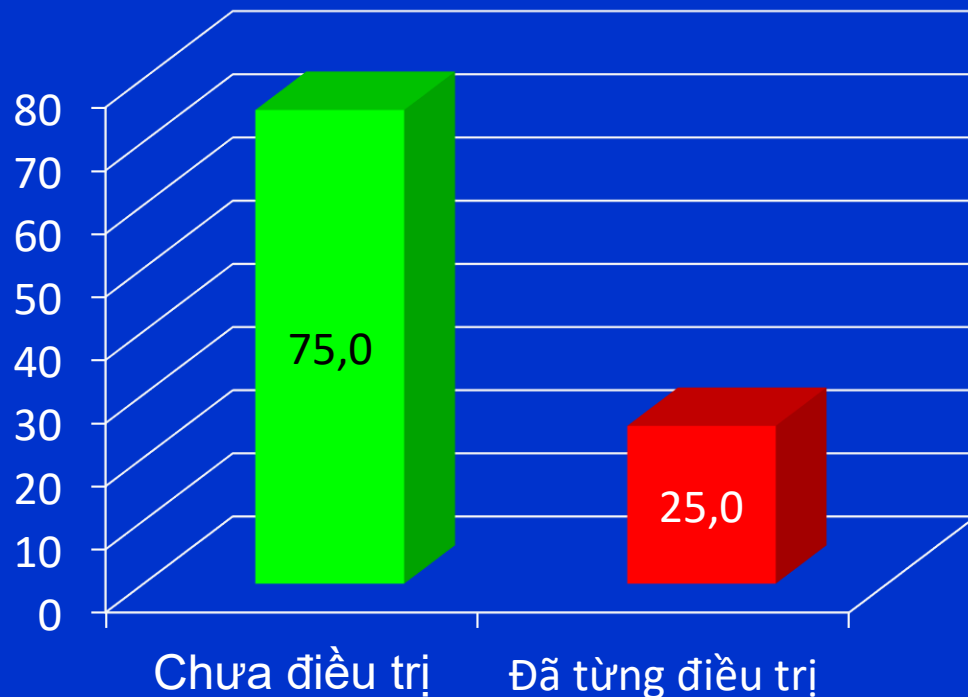
176 bệnh nhân VDDM *H.pylori* (+), 03/2014 → 01/2016

- **Tuổi:** $38,8 \pm 10,6$ (17-73)

- **Phân bố giới tính (%)**



- **Tiền sử điều trị *H.pylori* (%)**



• **Mô bệnh học:** 352 mẫu mô hang vị và thân vị đều có tổn thương VDDM

III - KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Tỷ lệ *H.pylori* kháng CLR, LVX và kháng KÉP

Kiểu kháng (n)	Tỷ lệ <i>H.pylori</i> đề kháng CLR, LVX theo đối tượng bệnh nhân (%)		p
	Chưa điều trị	Đã điều trị	
Kháng CLR (153)	78/118 (66,1)	33/35 (94,3)	0,001
Kháng LVX (154)	45/119 (37,8)	17/35 (48,6)	0,254
Kháng kép CLR+LVX (153)	31/118 (26,3)	16/35 (45,7)	0,029

- ✓ Tỷ lệ *H.pylori* đề kháng CLR, LVX và kháng KÉP cao.
- ✓ Đề kháng CLR và kháng KÉP ở BN đã điều trị > chưa từng điều trị, $p < 0,05$.

III - KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

So sánh các NC: tỷ lệ *H. pylori* kháng CLR

Tác giả (năm NC, nước)	Số chủng	Tỷ lệ <i>H. pylori</i> đề kháng CLR		p
		Chưa điều trị	Đã điều trị	
Karczewska (2011, Ba Lan)	115	21,0	80,0	<0,001
Tay & Marshall (2012, Úc)	310	-	94,1	-
Megraud (2013, Châu Âu)	2204	17,5	-	-
Almeida (2014, Bồ Đào Nha)	180	21,4	88,3	<0,05
Shiota (2015, Hoa Kỳ)	128	14,5	71,4	0,002
Ahmad (2011, Malaysia)	187	2,1	-	-
Liou (2015, Đài Loan)	1745	11,2	61,2	<0,05
Trần Thanh Bình, 2013	103	33,0	-	-
Phan Trung Nam, 2015	92	34,2	73,7	<0,05
Chúng tôi, 2016	154	66,1	94,3	0,001

- ✓ Các NC ở VN: đề kháng CLR cao ở BN chưa điều trị >15%
- ✓ Hai nước Châu Á và Hoa Kỳ <15%.

III - KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

So sánh các NC: tỷ lệ *H. pylori* kháng LVX

Tác giả, năm (nước)	Số chủng	Tỷ lệ <i>H. pylori</i> đề kháng LVX		p
		Chưa điều trị	Đã điều trị	
Karczewska, 2011 (Ba Lan)	115	2,0	16,0	0,006
Megraud, 2013 (Châu Âu)	2204	14,1	-	-
Shiota, 2015 (Hoa Kỳ)	128	29,1	71,4	0,03
Zhang, 2015 (Trung Quốc)	950	54,8	-	-
Ahmad, 2011 (Malaysia)	187	1,0	-	-
Liou, 2015 (Đài Loan)	1745	8,8	14,4	<0,05
Trần Thanh Bình, 2013	103	18,4	-	-
Phan Trung Nam, 2015	92	35,6	63,2	<0,05
Chúng tôi, 2016	154	37,8	48,6	0,254

- ✓ Các NC trong nước: tỷ lệ *H.pylori* đề kháng LVX ở BN chưa điều trị >10%
- ✓ Hai nước Châu Á và Ba Lan: kháng LVX còn thấp <10%

III - KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

So sánh các NC: tỷ lệ *H. pylori* kháng kép CLR+LVX

Tác giả (năm NC, nước)	Số chủng	Tỷ lệ <i>H. pylori</i> đề kháng KÉP		p
		Chưa điều trị	Đã điều trị	
Almeida (2014, Bồ Đào Nha)	115	8,7	41,6	0,006
Zhang (2015, Trung Quốc)				
Giai đoạn 2009-2010	950	3,5	-	-
Giai đoạn 2013-2014		4,2	-	-
Phan Trung Nam, 2015	92	4,1	10,5	<0,05
Chúng tôi, 2016	154	26,3	45,7	0,029

- ✓ Tỷ lệ *H.pylori* đề kháng KÉP đều cao ở BN chưa và đã từng điều trị
- ✓ Tỷ lệ kháng KÉP ở BN đã từng điều trị # Almeida

III - KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Phân bố MIC của CLR, LVX trên các chủng kháng

✓ **Kháng CLR mức độ cao** → MIC ≥ 256 mcg/mL (Shiota, TT Bình, 2013)

Kháng CLR mức độ **thấp** → MIC ≤ 64 mcg/mL (Versalovic, 1997)

Số chủng <i>H. pylori</i> đề kháng (n)	Tỷ lệ chủng <i>H. pylori</i> đề kháng theo mức độ (n, %)		
Mức MIC đề kháng CLR mcg/mL	Mức độ thấp 1 → ≤ 64	> 64 → < 256	Mức độ cao ≥ 256
Kháng CLR (111)	88 (79,3)	3 (1,8)	20 (18,9)

✓ **Kháng LVX mức độ cao** → MIC ≥ 32 mcg/mL (Shiota, 2015)

Mức MIC đề kháng LVX mcg/mL	1 → < 32	Mức độ cao ≥ 32
Kháng LVX (62)	10 (16,1)	52 (83,9)

III - KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

So sánh các NC: phân bố MIC của CLR các chủng kháng

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng **CLR** (%) theo mức độ đề kháng (mcg/mL)

Tác giả (năm NC, nước)	Mức độ thấp 1 → ≤ 64	> 64 → < 256	Mức độ cao ≥ 256
Chúng tôi (2016)	79,3	1,8	18,9
T. T. Bình (2013)	61,8 (21/34)	-	23,5
Elviss (2004, Anh)	-	-	67,0
Shiota (2015, Hoa Kỳ)	-	-	66,7

- ✓ NC của chúng tôi và T.T.Bình → tỷ lệ **cao** *H.pylori* kháng CLR mức độ **thấp**
- ✓ Piana (2002): MIC Hp đột biến điểm 2143 < 64 mcg/mL
- ✓ Trần văn Huy (2018): **91%** *H.pylori* có đột biến A2143G

Khuynh hướng
đột biến
A2143G ?

III - KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

So sánh các NC: phân bố MIC của LVX các chủng kháng

Tỷ lệ chủng <i>H. pylori</i> đề kháng LVX (%) theo mức độ đề kháng cao	
Tác giả (năm NC, nước)	Đề kháng LVX mức độ cao (MIC \geq 32 mcg/mL)
Chúng tôi (2016)	83,9
T. T. Bình (2013)	73,7 (14/19)
Shiota (2015, Hoa Kỳ)	72,0
Miyachi (2004, Nhật bản)	22,4

- ✓ Murakami (2009): MIC chủng có đột biến Asn87 > còn lại
- ✓ P.T.Nam (2015): MIC chủng có đột biến Asn87 > Asp91

Khuynh hướng
đột biến
Asn87

III - KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Yếu tố liên quan H.pylori đề kháng CLR

Đặc điểm bệnh nhân (153)		Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
		OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Nhóm tuổi (năm)	<30	1	0,007	1	0,011
	≥30	3,2 (1,4-7,4)		3,2 (1,3-7,7)	
Giới tính	Nữ	1	0,033	1	0,102
	Nam	0,5 (0,2-0,9)		0,5 (0,2-1,1)	
Tiền sử điều trị H.pylori	Không	1	0,005	1	0,008
	Có	8,5 (1,9-37,1)		7,7 (1,7-34,7)	

- ✓ Hai yếu tố nhóm tuổi và tiền sử đã điều trị có $p < 0,05$
- ✓ Giới tính: chỉ có ý nghĩa trong phân tích đơn biến

III - KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

So sánh các NC: yếu tố liên quan H.pylori kháng CLR

<i>Tác giả (năm NC, nước)</i>	<i>Yếu tố nguy cơ trong phân tích đa biến (OR95%CI)</i>		
	<i>Nhóm tuổi</i>	<i>Giới tính</i>	<i>Đã điều trị H. pylori sv chưa</i>
Lee (2013, Hàn Quốc)	kyn	kyn	7,14 (3,33-15,34)
Shiota (2015, Hoa Kỳ)	kyn	-	11,37 (1,79-72,21)
Almeida (2014, Bồ Đào Nha)	kyn	Nữ sv Nam 3,28 (1,07-10,05)	31,32 (10,06-98,48)
Chúng tôi, 2016	≥30 sv <30 3,2 (1,3-7,7)	0,5 (0,2-1,1) kyn	7,7 (1,7-34,7)

- ✓ Almeida (2014): >40 sv ≤40 → OR=2,23 (1,21-4,12)
→ đề kháng CLR tăng theo tuổi.
- ✓ T.T.Bình (2013): chưa ghi nhận liên quan tuổi, giới với ĐK CLR

III - KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Yếu tố liên quan H.pylori đề kháng LVX

Đặc điểm bệnh nhân (154)		Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
		OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Nhóm tuổi (năm)	<40	1	0,050	1	0,057
	≥40	1,9 (0,9-3,8)		1,9 (0,9-3,7)	
Giới tính	Nữ	1	0,189	1	0,264
	Nam	0,6 (0,3-1,2)		0,7 (0,3-1,3)	
Tiền sử điều trị H.pylori	Không	1	0,256	1	0,368
	Có	1,6 (0,7-3,3)		1,4 (0,6-3,1)	

✓ So với kết quả NC T.T.Bình

✓ Shiota: **tương tự** - yếu tố “tiền sử đã điều trị” → không liên quan

khác biệt - yếu tố “tiền sử đã dùng quinolone” → là yếu tố NC

IV - KẾT LUẬN



Tỷ lệ H.pylori kháng CLR, LVX, kháng kép khá cao, trong đó:

- ✓ Ở BN chưa điều trị, tỷ lệ *H.pylori* kháng CLR >15%, LVX >10%
- ✓ Ở BN đã từng điều trị tỷ lệ *H.pylori* kháng CLR và kháng kép cao hơn ở BN chưa điều trị, có ý nghĩa thống kê.

Phần lớn chủng H.pylori khi đề kháng:


- ✓ Với CLR thì đề kháng mức độ thấp
- ✓ Với LVX thì đề kháng mức độ cao.
- ✓ *Nhóm tuổi ≥ 30 , tiền sử đã điều trị H.pylori là hai yếu tố nguy cơ nhiễm chủng H.pylori đề kháng CLR.*
- ✓ Chưa tìm thấy yếu tố nguy cơ nhiễm chủng *H.pylori* kháng LVX

IV - KIẾN NGHỊ



- 1) Nên cân nhắc khi chọn phác đồ có chứa clarithromycin và levofloxacin: để điều trị *H.pylori* theo kinh nghiệm.
- 2) Cần nhận định nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm chủng *H.pylori* đề kháng CLR: để tránh dùng clarithromycin.
- 3) Cần tổ chức khảo sát định kỳ dịch tể *H.pylori* đề kháng kháng sinh trong khu vực để vừa có bằng chứng hướng dẫn điều trị *H.pylori* vừa để xây dựng chiến lược sử dụng kháng sinh hợp lý.





*Xin chân thành cảm ơn sự theo dõi
của Quý Thầy Cô và Quý Đồng Nghiệp !*