

Javnozdravstveni problem rezistencije bakterije *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori resistance as a public health issue

Ivan Bešlić, Stjepan Baturina, Monika Mihalj, Dražen Zekanović,
Neven Ljubičić, Jadranko Turčinov*

Sažetak

Eradikacija infekcije *Helicobacter pylori* prvi je korak u liječenju bolesti koje su povezane s ovom infekcijom. U terapijskim protokolima koriste se uobičajeno kombinacije dvaju antibiotika i jednoga lijeka koji suprimira izlučivanje želučane kiseline (inhibitor protonske pumpe – IPP). Kombinacije lijekova podijeljene su u lijekove prve linije, lijekove druge linije i lijekove treće linije, s tim da se u trećoj liniji izbor lijeka zasniva na testiranju osjetljivosti na antibiotik izoliranoga soja *H. pylori*. Povećana primjena antibiotika dovela je do porasta rezistencije bakterije, te u konačnici do neuspjeha u liječenju. Porast se najviše ogleda u povećanoj rezistenciji na klaritromicin, a novija istraživanja donose podatke o povećanju rezistencije i na levofloksacin. Obzirom da sama bakterija posjeduje izrazitu otpornost na čimbenike okoline, sužen je izbor antibiotika koji bi potencijalno došli u obzir kao lijekovi za eradikaciju. *H. pylori* je bakterija koja se većim dijelom pojavljuje u nerazvijenim zemljama, u kojima ne postoji učinkovit sustav kontrole nad povećanjem rezistencije. Zbog toga, kao i zbog široke primjene antibiotika uopće, javlja se izazov koji na jednu stranu stavlja eradikaciju infekcije kod zaraženih, a na drugu stranu sve veći postotak rezistencije i samim time neuspješnost liječenja infekcije.

Cljučne riječi: *Helicobacter pylori*, eradikacija, rezistencija, antibiotici

Summary

Eradication of infection *Helicobacter pylori* is the first step in curing diseases connected to the infection. The usual combinations of two antibiotics and one drug which suppress the gastric acid secretion (Proton-pump inhibitors – PPI) are used in treatment protocols. Combinations of drugs are divided into first-line drugs, second-line drugs and third-line drugs, taking into account that the choice of drugs in third-line is based on sensibility testing to the antibiotic of isolated strain *H. pylori*. Increased usage of antibiotics has resulted in greater resistance of the bacteria and finally to failure in treatment. The rise is most evident in increased resistance to clarithromycin, and recent studies show data of increased resistance also to levofloxacin. Considering that the bacteria itself has an extremely high resistance to environmental factors, the choice of antibiotics which could potentially be considered as drugs for eradication is significantly narrowed. *H. pylori* is a bacterium which is predominant in underdeveloped countries where there is no efficient control system regarding the increase of resistance. Due to that and the wide usage of antibiotics in general, there is a challenge which places eradication of the infection in the already infected patients on one side, and the ever growing resistance which leads to failure of infection treatment on the other side.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, resistance, antibiotics

Med Jad 2016;46(1-2):25-30

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Ivan Bešlić, student medicine, Stjepan Baturina, student medicine); **Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Monika Mihalj, studentica); **Opća bolnica Zadar, Služba za interne bolesti, Odjel za kardiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku** (doc. dr. sc. Dražen Zekanović, dr. med.); **Opća bolnica Zadar, Služba za interne bolesti, Odjel za gastroenterologiju** (Jadranko Turčinov, dr. med.); **Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci** (prof. dr. sc. Neven Ljubičić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Prof. dr. sc. Neven Ljubičić, dr. med., Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinika za unutarnje bolesti, Vinogradska c. 29, 10 000 Zagreb; E-mail: neven.ljubicic@kbcsm.hr
Primljeno / *Received* 2016-02-08; Ispravljeno / *Revised* 2016-03-01; Prihvaćeno / *Accepted* 2016-03-07.

Uvod

Infekcija bakterijom *H. pylori* predstavlja značajan problem u sveukupnoj populaciji, kako s aspekta bolesti koje su povezane s infekcijom, tako i s aspekta mogućnosti liječenja. Svakim danom suočeni smo s problemom rastuće rezistencije *H. pylori* na postojeće kombinacije antibiotskih lijekova, što zbog obrambenih sposobnosti same bakterije, što zbog nedostatka novih lijekova.

Bolesnici inficirani bakterijom *H. pylori* u pravilu potječu iz područja s lošijim socioekonomskim uvjetima, lošijim higijenskim standardima i nižim obrazovnim statusom. Većina bolesnika zarazi se u dobi između 20 i 25 godina starosti.

H. pylori je gram-negativni, mikroaerofilni štapić. Najčešće je izolirana iz dubljih dijelova želučane sluznice, odnosno između mukoznog i submukoznog sloja želuca. Može se pričvrstiti za sluznicu, ali pod normalnim okolnostima ne invadira stanice. *H. pylori* može registrirati pH gradijent u sluznici želuca, te se sukladno tome pokrenuti prema području niže kiselosti.

Liječenje infekcije *H. pylori*

Uobičajeni način liječenja infekcije odvija se prema "Maastrichtskim" kriterijima, revidiranima 2011. godine, primjenom trojne terapije, a u kombinaciji dvaju antibiotika i inhibitora protonske pumpe.¹

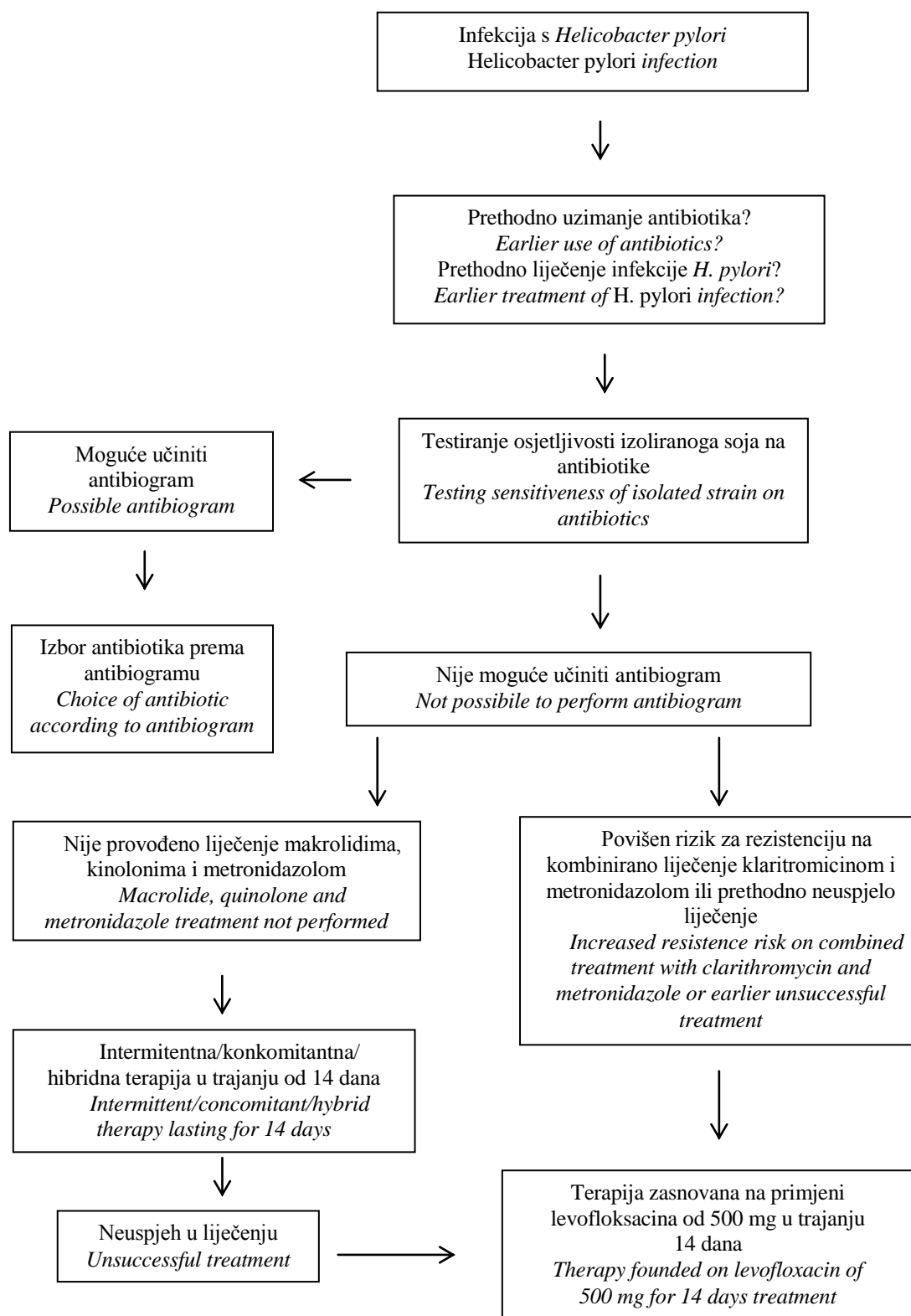
Prema smjernicama Maastricht I-III predlaže se različit dijagnostički pristup u bolesnika mlađih, odnosno starijih od 45 godina. Kod bolesnika mlađih od 45 godina, bez tzv. alarmantnih simptoma (mršavljenje, disfagija, znakovi gastrointestinalnoga krvarenja, palpatorna rezistencija u trbuhu, sideropenična anemija) dijagnostički postupak može se provesti u ambulanti obiteljske medicine jednom od neinvazivnih dijagnostičkih metoda: urea izdisajnim testom (engl. UBT), određivanjem antigena *H. pylori* u stolici ili serološkom kvantitativnom laboratorijskom analizom – kratko nazvanom "testiranje i liječenje" (engl. *Test and treat*).² U slučaju pozitivnog nalaza preporučuje se provesti eradikacijsku terapiju. Sve bolesnike starije od 45 godina, kao i sve one s prisutnim alarmantnim simptomima, neovisno o dobi, preporučuje se poslati na specijalističku gastroenterološku obradu, zbog potrebe provedbe endoskopskog pregleda (engl. *Scope and treat*). Smjernice s

posljednjeg kongresa "Maastricht IV" nisu se bitnije promijenile kada je riječ o populacijama u kojima je prevalencija infekcije *H. pylori* iznad 20%, gdje pripada i Hrvatska.³

U regijama s niskim stupnjem rezistencije na klaritromicin, kao prva linija u liječenju infekcije *H. pylori* koristi se standardna kombinacija inhibitora protonske pumpe, uz klaritromicin i amoksisilin, odnosno metronidazol.⁴ Kako bi se poboljšao odgovor na ovakav tip liječenja, primjenjuju se određene modifikacije terapijske sheme. Prvi korak je povećanje doze inhibitora protonske pumpe. U prvoj liniji terapije u Hrvatskoj najbolje je primijeniti sekvencijsku terapiju ili terapiju IPP, amoksisilin i metronidazol. Premda je rezistencija na metronidazol velika, on u toj kombinaciji daje bolje rezultate nego amoksisilin s klaritromicinom. U našim uvjetima, zbog visoke rezistencije, najbolje bi bilo ne davati klaritromicin u prvoj liniji terapije, bez antibiograma. Korištenjem metronidazola umjesto amoksicilina, kao drugoga antibiotika u kombinaciji, postignut je za 6% veći uspjeh u eradikacijskom liječenju.⁵ U područjima u kojima je rezistencija na klaritromicin veća od 20% ne koristi se uobičajena trojna terapija, nego se u tom slučaju primjenjuje tzv. "četverostruka terapija zasnovana na bizmutu". Također, u obzir dolazi i "četverostruka konkomitantna terapija", bez primjene soli bizmuta.⁶

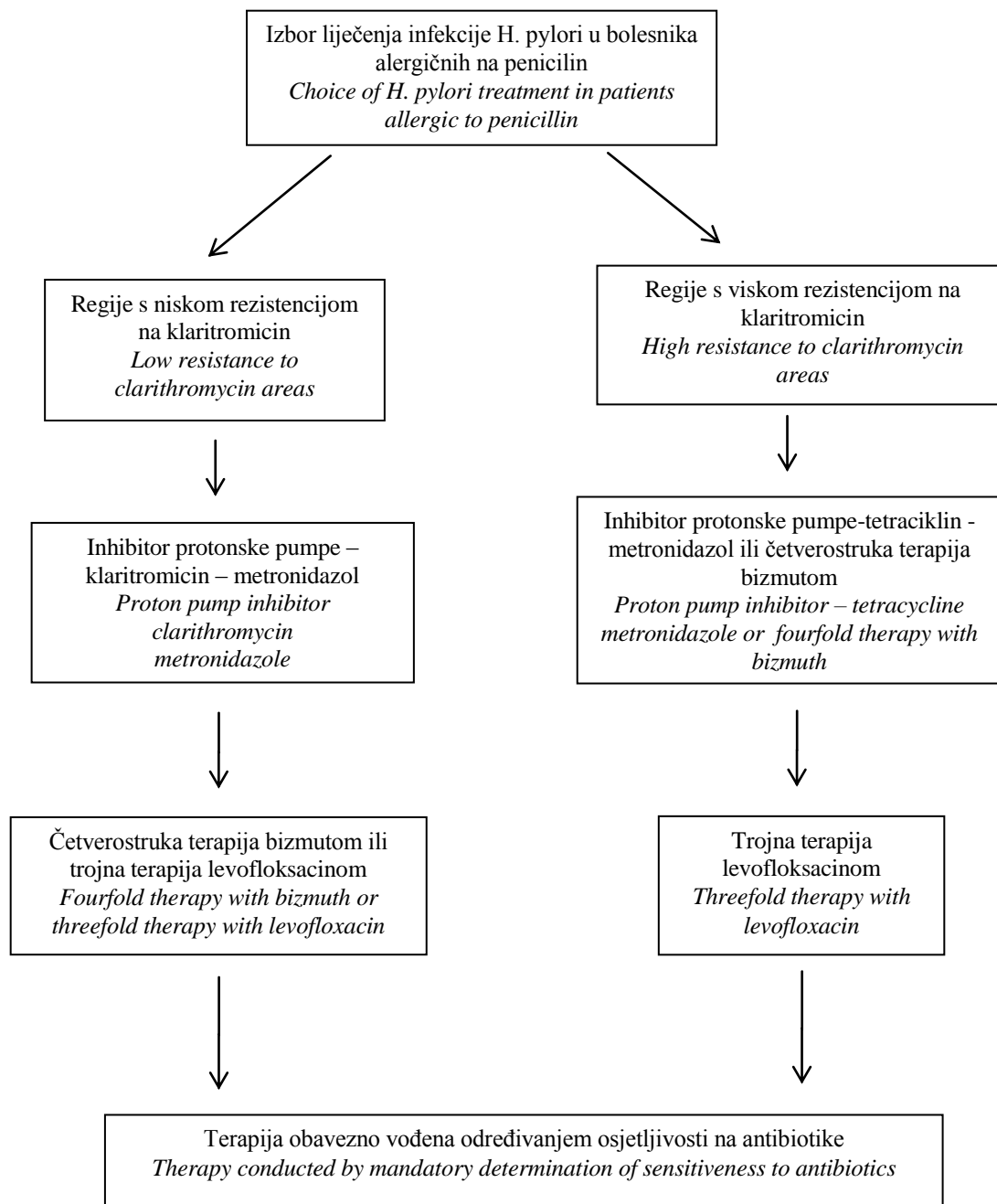
Kao druga linija u liječenju infekcije *H. pylori* koristi se četverostruka terapija s bizmutom ili trostruka s levofloksacinom, uz amoksisilin ili eventualno metronidazol.⁷

U slučaju neuspjeha liječenja primjenom lijekova iz prve, odnosno druge terapijske linije, liječenje bi trebalo nastaviti tek nakon učinjenoga antibiograma, kao terapija treće linije.⁸ U načelu, primjenjuje se kombinacija lijekova kakva se primjenjuje u područjima s niskom rezistencijom na klaritromicin. Na Slici 1 prikazane su terapijske mogućnosti koje nam danas stoje na raspolaganju, uključujući kombinacije različitih antibiotika i inhibitora protonske pumpe. Liječenje traje minimalno 10 dana, a poželjno bi bilo provoditi liječenje u trajanju od 14 dana. U slučaju preosjetljivosti na penicilin, primjenjuje se terapijska shema prikazana na Slici 2.⁹



Slika 1: Prijedlog terapijskog protokola za liječenje infekcije *H. pylori* uključujući isključivo lijekove odobrene u Hrvatskoj

Picture 1: Recommended approach to treatment of *H. pylori* infection including only drugs available in Croatia



Slika 2: Izbor liječenja infekcije *Helicobacter pylori* u bolesnika alergičnih na penicilin
Picture 2: Treatment options for *Helicobacter pylori* infection in patients with penicillin allergy

Rezistencija na antibiotike

Primarna rezistencija *H. pylori* na liječenje antibioticima uvjetovana je nemogućnošću postizanja dovoljno visoke koncentracije antibiotika na mjestu gdje bakterija živi i razmnožava se. Lokalno djelovanje ograničeno je kratkim vremenom djelovanja antibiotika u želucu, obzirom da je zadržavanje sadržaja u želucu relativno kratko.

U 18 europskih zemalja, u kojima se primjenjuju standardni protokoli za eradikaciju infekcije *H. pylori*, provedeno je istraživanje o stupnju rezistencije na pojedinu vrstu antibiotika iz standardnih terapijskih shema. Zabilježen je povećan broj slučajeva rezistentnih na klaritromicin, kao i na levofloksacin. Posebno zabrinjavajući jest porast broja rezistentnih sojeva na levofloksacin, obzirom da je to lijek koji se koristi u drugoj liniji liječenja, kada

liječenje klaritromicinom ne daje rezultate. Kod odraslih, postotak rezistentnih ispitanika inficiranih bakterijom *H. pylori* iznosi 17,5% (za klaritromicin), 14,1% (za levofloksacin) te 34,9% (za metronidazol). Kada se gledaju pojedina područja Europe, najniži postotak rezistencije na klaritromicin imaju zemlje sjeverne Europe (<10%), dok je rezistencija na klaritromicin u ostatku Europe, ne uključujući Njemačku i Španjolsku, preko 20%.¹⁰ Čimbenici povezani s visokom rezistencijom na levofloksacin su dob iznad 50 godina, te geografska pripadnost (stanovnici južne, odnosno istočne Europe, u odnosu na stanovnike sjeverne Europe imaju bitno veći postotak rezistencije na levofloksacin).

Rezistencija na metronidazol, koja je limitirajući čimbenik u eradikaciji infekcije *H. pylori*, može se nadvladati produljenjem trajanja liječenja, odnosno primjenom četverostruke terapije zasnovane na bizmutu, koja sadržava i metronidazol. Istraživanjem je utvrđena značajnija povezanost između višegodišnje upotrebe levofloksacina i klaritromicina s povećanom stopom rezistencije *H. pylori*. Prisutnost azitromicina može se dokazati u želučanoj sluznici i nekoliko tjedana nakon primjene, ali u subinhibitorskim koncentracijama. Budući da te koncentracije nisu dovoljne za eradikaciju *H. pylori*, dolazi do povećanja broja otpornih mutanata i samim time do povećanja rezistencije na spomenuti antibiotik.¹¹

Glavni razlog neuspjeha u liječenju infekcije bakterijom *H. pylori* u Republici Hrvatskoj je porast primarne rezistencije *H. pylori* na klaritromicin, s 9% u 1998. godini na 17,6% u 2009. godini. U sjevernoj Hrvatskoj primarna je rezistencija na klaritromicin sa 7% 1999. godine porasla na 25,6% 2011. godine. U priobalnim područjima primarna je rezistencija porasla sa 7% na 22%.¹² Povećanje rezistencije na klaritromicin u Hrvatskoj, te smanjen izbor antibiotika (od antibiotika koji se koriste u eradikacijskom liječenju infekcije *H. pylori* na našem tržištu dostupni su amoksisilin, metronidazol i klaritromicin) rezultirali su padom učinkovitosti pristupa "Test and treat". Rezistencija na amoksisilin u Hrvatskoj je, na sreću, još uvijek niska. Uspješnost eradikacije kod bolesnika s neulkusnom dispepsijom iznosi svega desetak posto, te se dovodi u pitanje smisao pristupa "Test and treat" strategijom.¹³

Zbog svega navedenoga, stručnjaci predlažu izbjegavanje primjene prve linije liječenja u zemljama središnje i južne Europe, gdje je postotak zaraženih sojevima *H. pylori* rezistentnih na makrolide (klaritromicin) veći od 20%, bez provedenog antibiograma na klaritromicin. Također, s primjenom levofloksacina u pojedinim europskim zemljama treba biti oprezan, upravo zbog navedenih problema

oko rastuće rezistencije, te se i tu preporučuje učiniti antibiogram prije početka liječenja. Na Slici 1 shematski je prikazan izbor antibiotika u liječenju infekcije *H. pylori*, u slučaju kada na raspolaganju stoji testiranje osjetljivosti na antibiotike, kao i u slučaju nemogućnosti testiranja osjetljivosti, kada se empirijski primjenjuju kombinacije inhibitora protonske pumpe i antibiotika.

Zaključak

U borbi s povećanjem rezistencije *H. pylori* na antibiotike nekoliko je mogućnosti. U prvome redu je optimizacija izbora antibiotika. Potrebno je istražiti osjetljivost bakterije na antibiotike koji se koriste u standardnim terapijskim protokolima. Pojava rezistencije i povećana konzumacija antibiotika bitno doprinosi virulenciji *H. pylori*, te upravo racionalizacija u korištenju antibiotika igra važnu ulogu u smanjenju postotka rezistentnih sojeva. Velika su očekivanja kada je riječ o razvoju novih vrsta antibiotika, čime bi se zasigurno povećale terapijske mogućnosti ondje gdje sadašnje liječenje antibioticima zakazuje.

Literatura

1. 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.
2. Ljubičić N, Banić M, Kujundžić M et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* infection on the course of adenomatous and hyperplastic gastric polyps. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999;11:727-730.
3. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. Hp SA European study group. Lancet. 1999;354:30e3.
4. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1149-56.
5. Glocker E, Stueger HP, Kist M. Quinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Germany. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:346-9.
6. Megraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics the comeback of bismuth-based quadruplet therapy; Therap Adv Gastroenterol. 2012;5:103-9
7. Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy. World J Gastroenterol. 2011;17:3971-3975.
8. Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *H. pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:791e7.

9. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Olivares D, Pajees JM. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:1041-6.
10. Tonkic A, Tonkic M, Brnic D, Novak A, Puljiz Z, Simunic M. Time trends of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Southern Croatia. *J Chemother.* 2012;24:182-4.
11. Blandizzi C, Malizia T, Gherardi G et al. Gastric mucosal distribution and clinical efficacy of azithromycin in patients with *Helicobacter pylori* related gastritis. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42:75-82.
12. Babuš V, Presečki V, Katičić M i sur. Rasprostranjenost infekcije s *Helicobacter pylori* u odrasloj populaciji Hrvatske. *Liječ Vjesn.* 1997;119:139-142.
13. Ljubičić N. „Test and treat“ pristup bolesnicima s dispepsijom u Republici Hrvatskoj – ima li to smisla? <http://www.plivamed.net/pretraga?plivamed%5Bsearch%5D=hibridna+terapija>.