

Javno zdravstveni problem rezistencije bakterije *Helicobacter pylori*

Bešlić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:313362>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-21**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Bešlić

Javno zdravstveni problem
rezistencije bakterije *Helicobacter pylori*

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Bešlić

**Javno zdravstveni problem
rezistencije bakterije *Helicobacter pylori***

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za unutarnje bolesti, KBC Sestre Milosrdnice, Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Nevena Ljubičića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

SADRŽAJ

SADRŽAJ	II
SAŽETAK	III
SUMMARY	IV
1. <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H.pylori</i>)	2
2. EPIDEMIOLOGIJA INFEKCIJE	4
3. LIJEČENJE INFEKCIJE <i>H.pylori</i>	6
3.1. Kombinacije lijekova u liječenju infekcije <i>H.pylori</i>	8
3.1.1. Terapija koja se zasniva na testiranju rezistencije na antibiotike ...	8
3.1.2. "Sekvencijska" terapija	8
3.1.3. Četverostruka "konkomitantna" terapija.....	8
3.1.4. Terapija zasnovana na primjeni levofloksacina	9
3.1.5. Četverostruka terapija zasnovana na bizmutu.....	9
3.2. Prva linija u liječenju infekcije <i>H.pylori</i>	9
3.3. Druga linija u liječenju infekcije <i>H.pylori</i>	10
3.4. Treća linija u liječenju infekcije <i>H.pylori</i>	11
3.5. Liječenje infekcije <i>H.pylori</i> u slučaju alergije na penicilin	12
4. PROBLEM REZISTENCIJE <i>H.pylori</i> NA ANTIBIOTIKE	14
4.1. Primarna rezistencija	14
4.2. Rezistencija na pojedine vrste antibiotika	15
4.3. Povezanost rezistencije s prethodnim uzimanjem antibiotika	18
4.4. Problem rezistencije u Republici Hrvatskoj	19
5. ZAKLJUČAK	20
6. ZAHVALE	21
7. LITERATURA	22
8. ŽIVOTOPIS	26

SAŽETAK

JAVNO ZDRAVSTVENI PROBLEM REZISTENCIJE BAKTERIJE HELICOBACTER PYLORI

Autor: Ivan Bešlić

Eradikacija infekcije *Helicobacter pylori* prvi je korak u liječenju bolesti koje su povezane s 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, lijekove prve odnosno druge terapijske linije. 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 pojavljuje većim dijelom 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.

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

SUMMARY

HELICOBACTER PYLORI RESISTANCE AS A PUBLIC HEALTH ISSUE

Author: Ivan Bešlić

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 suppresses 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, drugs of first, i.e., second-line of treatment. 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 bacteria which is predominant in underdeveloped countries where there is no efficient control system regarding the increase of resistance. Because of that, and because of 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 the treatment of the infection on the other side.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication, resistance, antibiotics

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 smo suočeni 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.

Istraživanja su pokazala kako je 70% bolesnika oboljelih od duodenalnog ulkusa inficirano s *H.pylori*, dok svega 30–50% oboljelih od ulkusa želuca ima ovu infekciju. Infekcija s *H.pylori* povezana je, osim s ulkusnom bolešću, također i s nastankom kroničnog gastritisa, MALT-limfoma i u konačnici s razvojem karcinoma želuca (1). S aspekta bolesti povezanih s ovom infekcijom jasno je kako ona predstavlja veliki zdravstveni problem i u konačnici, smanjujući kvalitetu i trajanje života, dovodi do nesposobnosti za rad i ujedno opterećenja za zdravstveni i socijalni sustav pojedine zemlje. Na drugoj strani je široka paleta dijagnostičkih mogućnosti, kao i mogućnost liječenja same infekcije.

Uobičajeni način liječenja infekcije odvija se prema "Maastrichtskim" kriterijima, revidiranim 2011. godine, primjenom trojne terapije, a u kombinaciji dvaju antibiotika i inhibitora protonske pumpe (2). Obzirom da rezultati istraživanja pokazuju određeni porast rezistencije *H.pylori* na postojeće antibiotike, u pitanje se dovodi mogućnost terapijskih intervencija uopće.

U ovom radu biti će iznesene informacije o epidemiologiji infekcije bakterijom *H.pylori*, pregled bolesti povezanih s infekcijom, a naglasak će biti stavljen na liječenju i osobito na problemu rezistencije bakterije *H.pylori* na liječenje antibioticima.

1. *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)

Bakterija, koja je u početku nosila ime *Campylobacter pyloridis* 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 (3).

Za otkriće bakterije zaslužna su dvojica australskih znanstvenika, Barry Marshall i Robin Warren, čije je istraživanje potkrijepilo saznanje britanskog znanstvenika Stewart Goodwina, da je bakterija *H.pylori* nazočna u ljudi oboljelih od gastritisa i peptičnog ulkusa (4).

Bakterija je sposobna za život u nepovoljnim uvjetima želučane kiselosti. Sami izgled bakterije je u obliku slova S, veličine 0,5–3 µm, a na površini ima bičeve. Izgled bakterije prikazan je na slici 1.



Slika 1: Izgled *H.pylori* pod elektronskim mikroskopom.

Sadrži enzim hidrogenazu kojega koristi za dobivanje energije oksidacijom molekularnog vodika (H_2), proizvedenog pomoću crijevnih bakterija. Proizvodi enzime oksidazu, katalazu i ureazu. Ima sposobnost proizvodnje biofilma.

Genom bakterije kodira za otprilike 1500 proteina. Među tim mnoštvom su i esencijalni proteini, koji omogućuju kolonizaciju i koji su odgovorni za patogenost bakterije, kao što su npr. proteini vanjske membrane (Hop proteini), ureaza i vakuolizacijski citotoksin (Vac A) (5).

U početku kolonizacije *H.pylori* je lociran u antrumu, ali vremenom se seli prema proksimalnim dijelovima želuca. Organizam je sposoban transformirati se u kokoidni oblik koji predstavlja stanje u kojemu može preživjeti ekstremne uvjete. Ključni koraci u infekciji su izvrsna pokretljivost bakterije i proizvodnja ureaze. Ostali čimbenici virulencije uključuju katalazu, lipazu, adhezine i trombocitni aktivirajući faktor (PAF).

H. pylori može registrirati pH gradijent u sluznici želuca te se sukladno tome pokrenuti prema području niže kiselosti. Također, ima sposobnost smanjena kiselosti u svojoj okolini korištenjem enzima ureaze, koja razgrađuje ureu prisutnu u želucu na CO₂ i amonijak. Potom amonijak, koji je bazičan, neutralizira želučanu kiselost.

2. EPIDEMIOLOGIJA INFEKCIJE

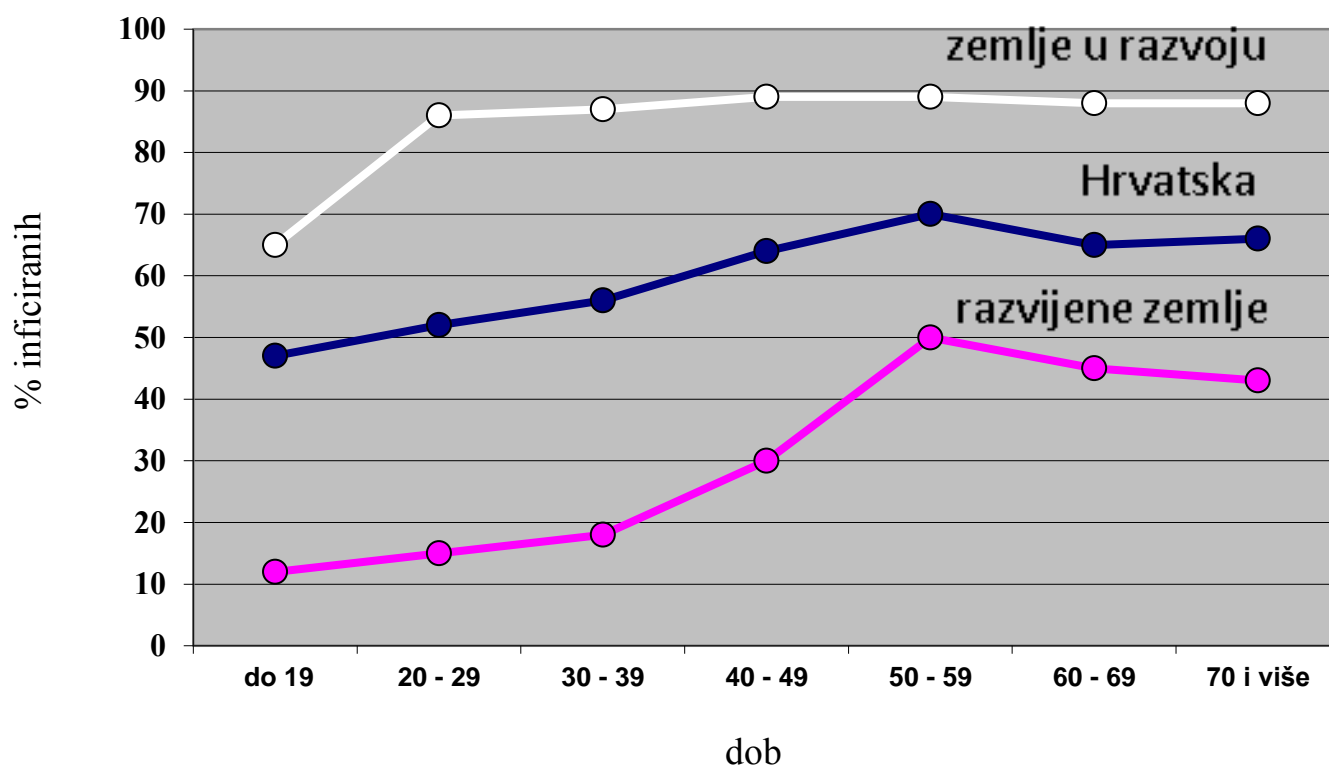
O samoj incidenciji infekcije nezgodno je govoriti, jer akutna infekcija daje vrlo malo simptoma ili ih uopće nema. Prevalencija infekcije *H.pylori* različita je u pojedinim dijelovima svijeta i ovisi ponajprije o životnom standardu određenog područja. U zemljama u razvoju 80% populacije je zaraženo ovom bakterijom. To su većinom ljudi mlađi od dvadeset godina. Situacija je znatno bolja u razvijenim zemljama svijeta, gdje je svega 20-50% populacije inficirano s *H.pylori* (6).

Jednom unesena i prisutna infekcija traje godinama, a spontana eradikacija izuzetno je rijetka. Infekcija je utvrđena u svim dijelovima svijeta.

U posljednjih nekoliko desetljeća u visoko razvijenim zemljama bilježi se znatan pad broja zaraženih, a za to je ponajprije zaslužna povećana svijest populacije o higijenskim standardima i navikama. Osim o socioekonomskim prilikama, širenje infekcije ovisi i o nekoliko drugih faktora, a u prvom redu o korištenju kontaminirane vode za piće, kao i o doticaju sa želučanim sadržajem osoba inficiranih s *H.pylori*.

Sami prijenos infekcije odvija se preko zaraženih osoba, feko-oralnim i oralno-oralnim putem. Istraživanja pokazuju važnost prijenosa infekcije preko kontaminirane vode, a u prilog tome ide i otkriće tzv. "kokoidnog oblika" bakterije, u kojemu je sposobna preživjeti ekstremne uvjete okoline. Bitno je navesti i mogućnost infekcije preko medicinskih instrumenata, a u prvom redu preko endoskopskih uređaja u gastroenterologiji (7).

Prosječna stopa prevalencije infekcije *H. pylori* među stanovništvom Hrvatske u dobi između 20 i 70 godina iznosi oko 65%. Primjerice, u Međimurju iznosi 68,9%, u Krapinsko-zagorskoj županiji 78,8%, u Koprivnici 72,2%, u Varaždinu 76,8%, u Vrbovcu 73,1%, u Zadarskoj županiji 66%. Prevalencija infekcije znatno raste u starijim dobnim skupinama, i to posebno iznad 45 godina života (8). Na slici 2 prikazan je postotak inficiranih bakterijom *H.pylori* ovisno o godinama, te o tome da li žive u nekoj od zemalja u razvoju, nekoj od razvijenih zemalja, odnosno iz Hrvatske.



Slika 2. Prevalencija infekcije *H. pylori* u razvijenim zemljama, zemljama u razvoju i u Hrvatskoj. Preuzeto iz: Katičić M., Kalenić S., Presečki V., Dominis M. (2002). *Helicobacter pylori* – introduction and review of research. Lijec Vjesn

3. LIJEČENJE INFEKCIJE *H.pylori*

Skupina stručnjaka na području dijagnostike i liječenja infekcije *H.pylori*, pod nazivom "The European Helicobacter Study Group" pokrenulo je u Maastrichtu 1996. godine inicijativu s ciljem donošenja smjernica za liječenje infekcije *H.pylori* (9). Od tada su smjernice doživjele razne preinake, kako zbog napretka u dijagnostičkim mogućnostima, tako i zbog problema rezistencije same bakterije na antibiotike.

H.pylori infekcija značajno povećava rizik razvoja ulkusne bolesti, bez obzira radi li se o želučanom ili duodenalnom ulkusu. Isto tako, uz oštećenje zaštitne barijere sluznice doprinosi i nastanku atrofije. Važnost uloge *H.pylori* u etiopatogenezi ulkusne bolesti vidi se u činjenici bržeg cijeljenja ulkusa i značajno rjeđih recidiva nakon eradikacije *H.pylori* infekcije. Učestalost recidiva je 70-80% tijekom prve godine u neliječenih, a u bolesnika nakon eradikacije pada ispod 5% (10).

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 truhu, 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*). 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% (u koju skupinu pripada i Hrvatska).

Smanjenje količine želučane kiseline u želucu i duodenumu uz pomoć inhibitora protonske pumpe (IPP) dovodi do brzog nestanka simptoma peptične bolesti. Smanjenje sekrecije preduvjet je za cijeljenje peptičnih defekata.

Eradikacijska terapija sastoji se od primjene dvaju antibiotika i jednoga protusekrecijskog lijeka, koji predstavlja inhibitor protonske crpke kao najdjelotvorniji lijek u suzbijanju izlučivanja želučane kiseline. Kao protusekrecijski lijek preporučuje se jedan od četiri inhibitora protonske pumpe (IPP): omeprazol 2x20 mg, pantoprazol 2x40 mg, lansoprazol 2x30 mg i rabeprazol 2x20 mg.

Empirijska terapija infekcije H.pylori uz primjenu inhibitora protonske crpke u dvostrukoj dnevnoj definiranoj dozi uključuje i primjenu kombinacije dvaju antibiotika: amoksicilina, metronidazola ili tinidazola te klaritromicina. Trajanje empirijskog liječenja u početku je bilo 7 dana, ali se pokazala razlika između 7, 10 i 14 dana, tako da je danas prijedlog da trajanje liječenja ne bi trebalo biti kraće od 10 dana, a poželjno je 14 dana. Jedna od ovih triju kombinacija preporučuje se u liječenju (11):

1. Klaritromicin (2x500 mg) i amoksicilin (2x1000 mg)
2. Amoksicilin (2x1000 mg) i metronidazol (2x400 mg) ili tinidazol (2x500 mg)
3. Klaritromicin (2x250 mg) i metronidazol (2x400 mg) ili tinidazol (2x500 mg)
(terapijska shema rezervirana za bolesnike alergične na penicilin)

Novije studije pokazuju značajan pad djelotvornosti uobičajene trojne terapije, tako da u konačnici eradikacija uspijeva u oko 70% slučajeva, a što je značajno niže u odnosu na ciljnih 80-90% (12). Uspoređuju se rezultati tzv. "sekvencijske terapije" (13, 14) i "konkomitantne" IPP-amoksicilin-klaritromicin-metronidazol (*non-bismuth quadruple therapy*) (15) s dosadašnjom trojnom terapijom.

3.1. Kombinacije lijekova u liječenju infekcije *H.pylori*

3.1.1. Terapija koja se zasniva na testiranju rezistencije na antibiotike

Zbog porasta rezistencije bakterije *H.pylori* na liječenje antibioticima, preporučuje se u područjima gdje je postotak rezistentnih sojeva iznad 20% učiniti antibiogram prije početka antibiotskog liječenja te potom odabrati jedan od antibiotika koji stoje na raspolaganju za eradikaciju, a koji će biti u skladu s rezultatima antibiograma.

3.1.2. "Sekvencijska" terapija

Sekvencijska terapija sastoji se od petodnevnog uzimanja IPP-a skupa s amoksisilinom, nakon čega se uzima slijedećih pet dana IPP s klaritromicinom i metronidazolom, odnosno tinidazolom. Ovakva shema temelji se na pretpostavci da amoksisilin tijekom prve faze sekvencijske terapije smanjuje broj mutanata rezistentnih na klaritromicin koji inicijalno čine manju subpopulaciju sojeva *H.pylori* tako da je u drugoj fazi sekvencijske terapije primjena klaritromicina učinkovitija (16).

3.1.3. Četverostruka "konkomitantna" terapija

Četverostruka terapija uključuje istodobno uzimanje inhibitora protonske pumpe uz tri antibiotika: amoksisilin, klaritromicin i metronidazol. Trajanje terapije je sedam do deset dana. Istraživanja su pokazala da je ovakva terapijska shema učinkovita zamjena za standardnu empirijsku terapiju u područjima s visokom primarnom rezistencijom na klaritromicin, kao i da je manje kompleksna nego "sekvencijska" terapija (17).

3.1.4. Terapija zasnovana na primjeni levofloksacina

Eradikacijska terapija zasnovana na levofloksacinu uključuje primjenu inhibitora protonske pumpe, amoksicilin i levofloksacin. Studije koje su evaluirale eradikacijsku terapiju naziranu na levofloksacinu kao prvu liniju eradikacijske terapije pokazale su uspjehnost eradikacije infekcije *H.pylori* od 90%. Eradikacijska terapija zasnovana na levofloksacinu u drugoj liniji učinkovitija je od četverostruke konkomitantne terapije. Posebno značajne su studije koje pokazuju da je levofloksacin učinkovit i kod sojeva *H.pylori* koji su rezistentni na klaritromicin i metronidazol (18).

3.1.5. Četverostruka terapija zasnovana na bizmutu

Terapijska shema koja uključuje primjenu IPP-a, bizmuta, tetraciklina i metronidazola poznata je kao četverostruka terapija zasnovana na bizmutu. Recentna studija Malfertheinera i suradnika pokazala je da je četverostruka eradikacijska terapija zasnovana na bizmut supcitratu dobra opcija prve linije eradikacije *H. pylori* u zemljama s visokom primarnom antibiotskom rezistencijom na klaritromicin (19). Teoretski, prednosti četverostruke eradikacijske terapije bazirane na bizmutu ogledaju se u činjenici da do sada nije opisana rezistencija sojeva *H. pylori* na preparate bizmuta, dok je primarna antibiotska rezistencija na tetraciklin izuzetno rijetka.

3.2. Prva linija u liječenju infekcije *H.pylori*

Glavni uzroci neuspješne eradikacije infekcije *H.pylori* su povećanje rezistencije na antibiotike, nepravilna primjena inhibitora protonske pumpe kao i njihov brzi metabolizam (20). Velika rezistencija na klaritromicin glavni je čimbenik za neuspješnu eradikaciju infekcije.

Pojedina područja u svijetu podijeljena su u dvije skupine, kad je u pitanju ovaj terapijski protokol. Obzirom na postotak rezistencije *H.pylori* na klaritromicin, kao niskorezistentna područja definiraju se ona gdje rezistencija iznosi 15-20%, dok se

pod visokorezistentnim područjima podrazumijevaju ona s rezistencijom na klaritromicin većom od 20%. 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 (21). Kako bi se poboljšao odgovor na ovakav tip liječenja, primjenjuju se određene modifikacije terapijske sheme. Prvi korak je povećanje doze inhibitora protonske pumpe. Brojne studije pokazale su napredak u liječenju primjenom većih doza IPP. U jednoj metaanalizi opisan je napredak u liječenju primjenom IPP dva puta dnevno, umjesto do tada uobičajene primjene jedanput na dan, u sklopu trojne terapije (22). Korištenjem metronidazola umjesto amoksicilina, kao drugoga antibiotika u kombinaciji, postignut je za 6% veći uspjeh u eradikacijskom liječenju (23).

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.

3.3. Druga linija u liječenju infekcije *H.pylori*

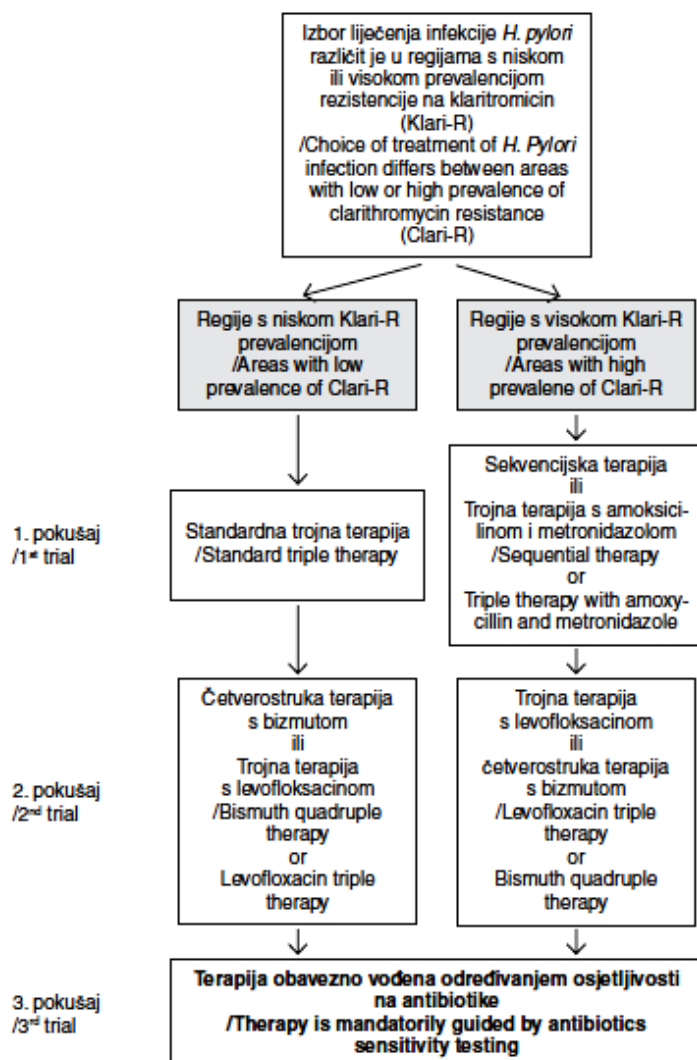
Nakon pada uspješnosti prvoga terapijskog protokola, koji je sadržavao kombinaciju IPP i klaritromicina te amoksicilina odnosno metronidazola, ukazala se potreba za primjenom još nekih lijekova. Kao druga linija u liječenju infekcije *H.pylori* koriste se levofloksacin, odnosno preparati s bizmutom, u kombinaciji s IPP i amoksicilinom, odnosno metronidazolom (24).

Uvođenje alternative klaritromicinu u drugoj liniji liječenja, obzirom na rastuću otpornost sojeva *H.pylori* na klaritromicin, glavna je karakteristika ovoga terapijskog protokola. Korištenjem četverostruke terapije zasnovane na bizmutu dokazan je veći uspjeh u eradikaciji infekcije, obzirom da se ne primjenjuje klaritromicin, na kojega otpornost *H.pylori* umanjuje uspješnost liječenja (25). U područjima u kojima je evidentan neuspjeh u primjeni terapijskog protokola baziranoga na bizmutu, umjesto "četverostruke terapije bazirane na bizmutu" primjenjuje se "terapija zasnovana na primjeni levofloksacina" (26, 27).

3.4. Treća linija u liječenju infekcije *H.pylori*

U slučaju neuspjeha liječenja primjenom lijekova iz prve, odnosno druge terapijske linije, liječenje bi trebalo nastaviti tek nakon učinjenoga antibiograma. U načelu, primijenjuje se kombinacija lijekova kakva se primijenjuje u područjima s niskom rezistencijom na klaritromicin.

Na slici 3 pregledno je prikazan terapijski protokol u eradikaciji infekcije *H.pylori*.



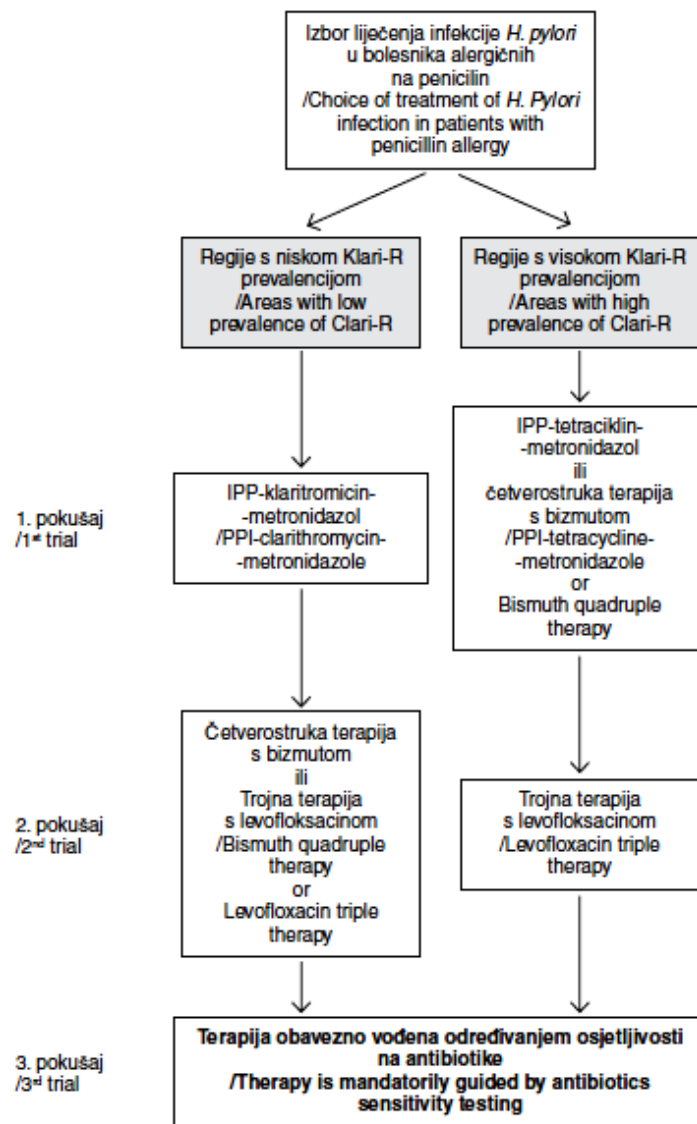
Slika 3: Izbor liječenja infekcije *Helicobacterom pylori* u regijama s niskom i visokom prevalencijom rezistencije na klaritromicin (Klari-R). Preuzeto iz: Katičić M *et al.* Dijagnostika i terapija infekcije *H. Pylori*. Liječn Vjesn 2014; 136 Suppl.1

3.5. Liječenje infekcije *H.pylori* u slučaju alergije na penicilin

U područjima s niskom rezistencijom na klaritromicin, kod pacijenata alergičnih na penicilin, primijenjuju se, kao prva linija u liječenju, kombinacija IPP-a s klaritromicinom i metronidazolom. U područjima s visokom rezistencijom na klaritromicin u prvoj liniji se koristi "četverostruka terapija bazirana na bizmutu" (28, 29).

Kao druga linija u liječenju u područjima s niskom rezistencijom na fluorokinolone, u pacijenata alergičnih na penicilin koristi se terapijska shema zasnovana na levofloksacinu, odnosno četverostruka terapija s bizmutom (30).

U trećoj terapijskoj liniji obavezno je napraviti antibiogram prije početka liječenja antibioticima. Slika 4 prikazuje postupnik za liječenje bolesnika alergičnih na penicilin.



Slika 4: Izbor liječenja infekcije *Helicobacterom pylori* u bolesnika alergičnih na penicilin. Preuzeto iz: Katičić M. *et al.* Dijagnostika i terapija infekcije *H. Pylori*. Liječn Vjesn 2014; 136 Suppl.1

4. PROBLEM REZISTENCIJE *H.pylori* NA ANTIBIOTIKE

Uspjeh eradikacijske terapije može biti znatno ograničen otpornošću *H. pylori* na pojedini medikament (antibiotik). Otpornost *H. pylori* može biti primarna, tj. antibiotik je nedjelotvoran na bakteriju i prije pokušaja terapije. U svim istraživanim populacijama najviša primarna otpornost sojeva *H. pylori* utvrđena je na antibiotsku skupinu nitroimidazola. Ta se otpornost kreće između 10 i 90%, češća je u žena nego u muškaraca i češća je u zemljama u razvoju nego u razvijenim zemljama. Sekundarna ili stečena otpornost razvija se u tijeku liječenja određenim antibiotikom i to češće ako se antibiotik daje sam, bez kombinacije s drugim antibiotikom. Razvoj otpornosti na kinolone toliko je brz da se ta skupina uopće ne primjenjuje u terapiji. Sve veći interes pobuđuju rezultati novijih studija da određene kombinacije lijekova, posebno kombinacije s preparatima bizmuta, smanjuju razvoj sekundarne otpornosti na antibiotike (31).

4.1. Primarna rezistencija

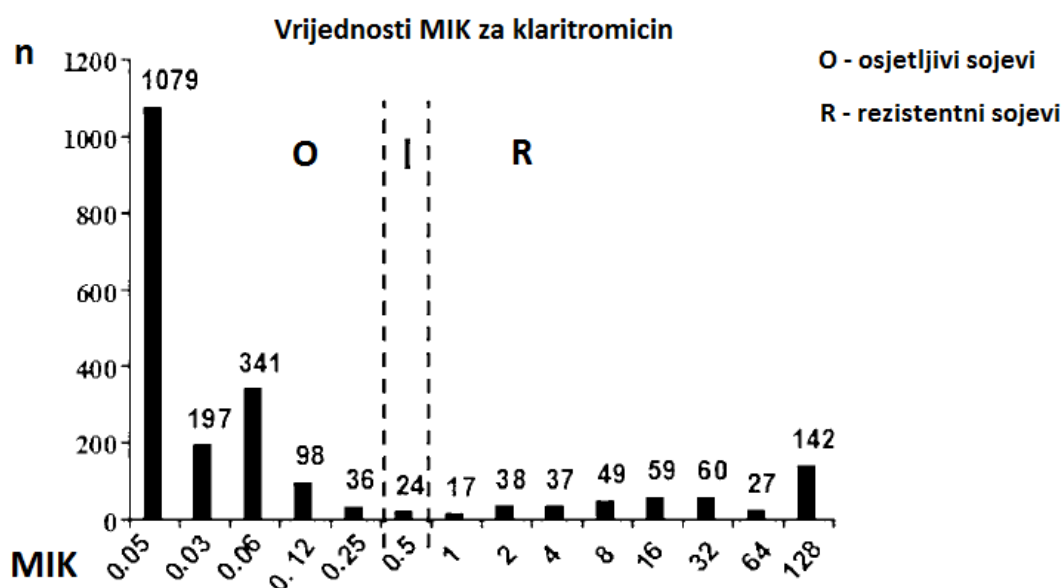
Primarna rezistencija *H.pylori* na liječenje antibioticima uvjetovana je nemogućnošću postizanja dovoljno visoke koncentracije antibiotika na mjestu gdje bakterija živi i razmnožava se. Antibiotik ne može ostvariti svoj učinak, kako zbog izuzetno niske pH vrijednosti u želucu, tako i zbog otežane difuzije u sluznicu gdje je smještena sama bakterija. Lokalno djelovanje ograničeno je kratkim vremenom djelovanja antibiotika u želucu, obzirom da je zadržavanje sadržaja u želucu relativno kratko.

Antimikrobno djelovanje može se poboljšati dodatnom primjenom mukolitika i antisekretornih lijekova. Velika prednost u korištenju protusekrecijskih lijekova (IPP) s ciljem poboljšanja djelovanja antibiotika ogleda se u činjenici da antisekretorni lijekovi smanjuju volumen želučanoga sadržaja, čime se bitno povećava koncentracija antibiotika u želucu. Protusekretorni lijekovi (IPP) utječu na povećanje vrijednosti pH u želucu, što doprinosi boljoj djelotvornosti antibiotika, obzirom da je MIK (minimalna inhibitorna koncentracija antibiotika) vrijednost tada manja. Naime, niska pH vrijednost želučanog sadržaja značajno oslabljuje djelotvornost antibiotika (32).

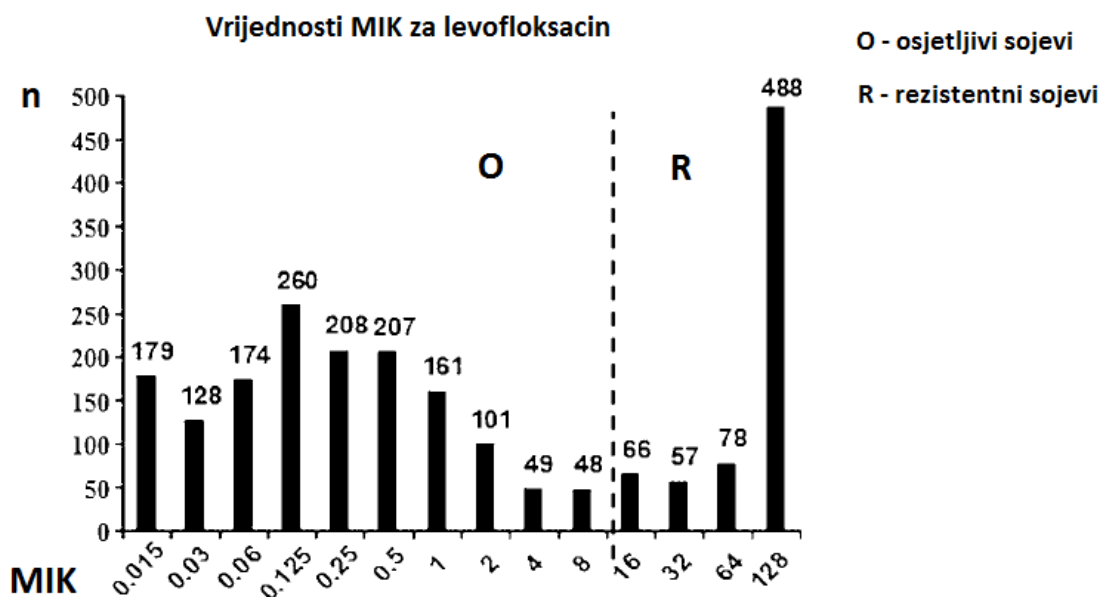
4.2. Rezistencija na pojedine vrste antibiotika

Glavni je razlog povećanom postotku neuspjeha eradikacije infekcije bakterijom *H.pylori* porast primarne rezistencije *H.pylori* na klaritromicin.

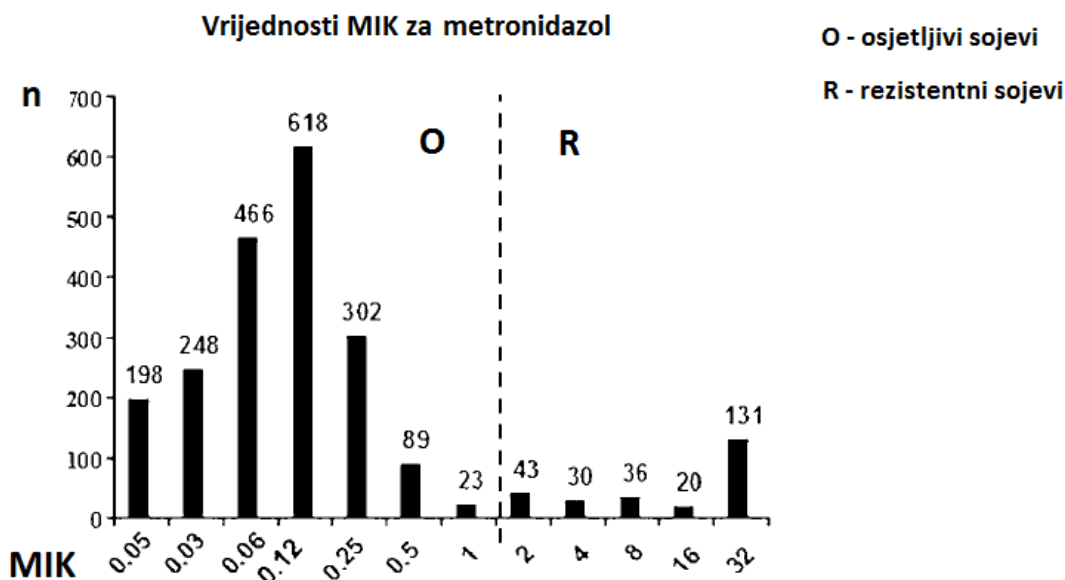
U 18 europskih zemalja, u kojima se primijenjuju standardni protokoli za eradikaciju infekcije *H.pylori*, provedeno je istraživanje o stupnju rezistencije na pojedinu vrstu antibiotika iz standardnih terapijskih shema. Na slikama 4 i 5, iz navedenoga istraživanja, prikazane su vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) antibiotika klaritromicina i levofloksacina kod ispitanika inficiranih bakterijom *H.pylori*. Primjetan je porast minimalne inhibitorne koncentracije za klaritromicin, kao i za levofloksacin, kod sojeva osjetljivih na navedene antibiotike. Također, zabilježen je i povećan broj slučajeva rezistentnih na oba antibiotika, ali 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. Vrijednosti MIK za metronidazol prikazane su na slici 6. Može se vidjeti određeni kontinuitet u vrijednostima minimalne inhibitorne koncentracije antibiotika, ali i zabrinjavajući porast broja rezistentnih sojeva.



Slika 5: Prikaz osjetljivosti *H.pylori* na klaritromicin. Preuzeto iz: Megraud F, Coenen S, Versporten A, *et al.* Gut (2012).



Slika 6: Prikaz osjetljivosti *H.pylori* na levofloksacin. Preuzeto iz: Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. Gut (2012).



Slika 7: Prikaz osjetljivosti *H.pylori* na metronidazol. Preuzeto iz: Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. Gut (2012).

Kod odraslih, postotak rezistentnih ispitanika inficiranih bakterijom *H.pylori* iznosi 17,5% (za klaritromicin), 14,1% (za levofloksacin) te 34,9% (za metronidazol). Kod djece je postotak rezistentnih ispitanika znatno viši za klaritromicin (>30%), ali su postotci rezistentnih na metronidazol (25,7%) i levofloksacin (2,5%) niži nego kod odraslih ispitanika. 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%. 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). Veći postotak rezistencije na metronidazol pojavljuje se kod osoba ženskoga spola te kod osoba rođenih izvan Europe.

Približno 50% testiranih sojeva *H.pylori* nije pokazalo rezistenciju na uobičajeno antibiotsko liječenje, 36.8% ispitanih sojeva rezistentno je na primjenu jednog antibiotika, 12% sojeva rezistentno je na kombinaciju dvaju antibiotika, kod 2% sojeva utvrđena je rezistencija na kombinaciju triju antibiotika, dok je sasvim neznan broj (svega 3 soja) rezistentno na kombinirano liječenje s četiri antibiotika (33).

U usporedbi sa sličnim istraživanjem provedenim 1998. godine primijećena je dvostruko veća rezistencija na klaritromicin, što se pripisuje promjenama u genomu bakterije *H.pylori*, te trajanju razdoblja od početka infekcije pa do počinjanja eradikacijskog liječenja. Kada je riječ o rezistenciji na kinolone, nekoliko izvješća pokazuje rapidni porast broja rezistentnih sojeva *H.pylori* u posljednjih deset godina te bi ona tako mogla vrlo brzo premašiti stupanj rezistencije na klaritromicin. S druge strane, rezistencija na metronidazol u posljednjih deset godina kreće se oko iste razine, koja je dosta visoka (34,9%).

4.3. Povezanost rezistencije s prethodnim uzimanjem antibiotika

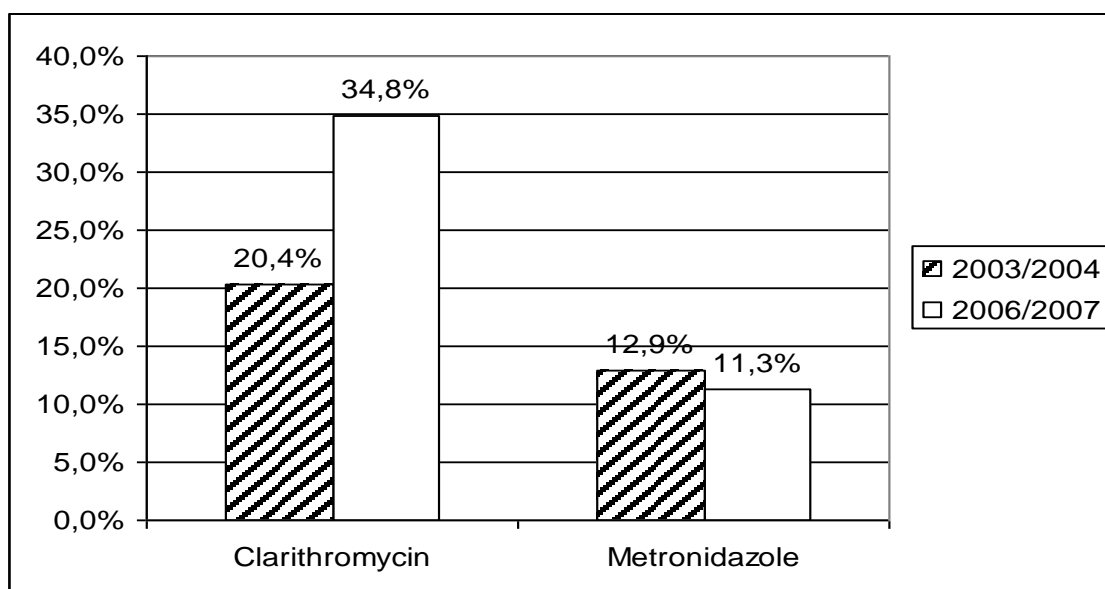
Kroničnost infekcije s *H.pylori* s jedne strane te nepoznat početak infekcije s druge strane igraju bitnu ulogu u nastanku rezistencije na antibiotike. Naime, osoba inficirana s *H.pylori* uobičajeno nema simptome razmjerno dugo vremena nakon što je zaražena te se bakterija vremenom prilagođuje na antibiotsko djelovanje, prvenstveno promjenama u svojem genomu. U konačnici, koncentracije antibiotika su nedostatne za eradikaciju infekcije te s vremenom čine bakteriju otpornijom na eventualno ciljano liječenje. To treba imati na umu obzirom da je rezistencija na klaritromicin bitno smanjila uspješnost standardne trojne terapije klaritromicinom, amoksicilinom i IPP-om. Prema Maastricht-III kriterijima, preporučuje se zamjena klaritromicina levofloksacinom u područjima s rezistencijom većom od 15-20%, no i tu se pojavljuje problem rastuće rezistencije. Obzirom da se liječenje levofloksacinom relativno kratko primijenjuje, nema još usporedbi o rezistenciji, u odnosu na razdoblje od prije deset godina. U nekoliko istraživanja zamjetan je zabrinjavajući porast otpornosti *H.pylori* i na kinolone (levofloksacin), te bi ubrzo mogao premašiti stupanj rezistencije na klaritromicin (34). Rezistencija na metronidazol, koja je limitirajući faktor 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 subinhibitornim 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 (35, 36).

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.

4.4. Problem rezistencije u Republici Hrvatskoj

Glavni razlog neuspjeha u liječenju infekcije 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 također porasla, na 22%. Da bi se europska preporuka o prvoj liniji liječenja mogla primijeniti na cijelu Hrvatsku, potrebno je što prije nadopuniti istraživanja o osjetljivosti *H.pylori* na antibiotike u područjima koja dosadašnjim istraživanjima nisu bila obuhvaćena. Zbog toga se klaritromicin ne bi trebao primijenjivati u trojnoj terapijskoj shemi, bez prethodno učinjenoga antibiograma. 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 amoksicilin, metronidazol i klaritromicin) rezultirali su padom učinkovitosti pristupa "Test and treat". Uspješnost eradikacije kod bolesnika s neulkusnom dispepsijom iznosi svega desetak posto te se dovodi u pitanje smisao pristupa "Test and treat" (37). Na slici 8 može se vidjeti rastući postotak rezistencije bakterije *H.pylori* na klaritromicin i metronidazol u Hrvatskoj.



Slika 8: Prikaz porasta rezistencije bakterije *H.pylori* na klaritromicin i metronidazol u Hrvatskoj 2006./2007.godine u odnosu na 2003./2004.godinu
Preuzeto iz: Tonkić et al, J Chemother 2009;21:598

5. ZAKLJUČAK

U svijetu je prisutan problem povećane otpornosti bakterija na liječenje antibioticima, koja iz dana u dan poprima epidemijske razmjere. Potencijalne uzroke treba tražiti u široj dostupnosti lijekovima, kao i u sve većem rasponu indikacija za antibiotsko liječenje te, shodno tome, i manje racionalnom propisivanju antibiotika.

Bolesti probavnog sustava čine veliki postotak u ukupnom pobolu svjetske populacije, a dobar dio njih ima uzročno – posljedične veze s infekcijom bakterijom *Helicobacter pylori*. Kako se prva linija u liječenju infekcije *H.pylori* odvija bez učinjenoga antibiograma, postoji povećana mogućnost rezistencije bakterije na primijenjene antibiotike, što u konačnici dovodi do neuspjeha u liječenju.

U većini znanstvenih radova koji se bave problemom povećanja rezistencije na antibiotsko liječenje infekcije *H.pylori* utvrđena je povećana stopa rezistencije na prvu terapijsku liniju, kombinirano liječenje amoksicilinom, klaritromicinom i metronidazolom, skupa s inhibitorom protonske pumpe. Od navedenih antibiotika, rezistenciji najviše doprinosi klaritromicin, zbog čega se u većini europskih zemalja, uključujući i Hrvatsku, s postotkom rezistentnih sojeva iznad 20% izbjegava njegova primjena. Zabrinjava i porast rezistencije na levofloksacin, lijek koji se koristi u drugoj terapijskoj liniji – onda kada ne uspije liječenje po prvoj liniji. Rezistencija na metronidazol također je u porastu, što sve čini odabir prikladnog antibiotika otežanim i produljuje terapijske intervencije.

U borbi s povećanjem rezistencije *H.pylori* na antibiotike nekoliko je mogućnosti. U prvome redu tu je optimizacija izbora antibiotika. Potrebno je istražiti osjetljivost bakterije na antibiotike koji se koriste u standardnim terapijskim protokolima. Kao granica uzima se postotak od 20% rezistentnih sojeva na klaritromicin kod ukupnog broja testiranih pacijenata. Iznad 20% ne bi trebalo koristiti klaritromicin, a preporučuje se i napraviti test osjetljivosti na antibiotike kod izoliranoga soja. Povećana konzumacija antibiotika bitno doprinosi virulenciji *H.pylori* i pojavi rezistencije te upravo racionalizacija u korištenju antibiotika igra važnu ulogu u smanjenju postotka rezistentnih sojeva. Naravno, velika su očekivanja kada je riječ o razvoju novih vrsta antibiotika, čime bi se zasigurno povećale terapijske mogućnosti ondje gdje sadašnje liječenje antibioticima zakazuje.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj obitelji na neizmornoj i bezuvjetnoj podršci tijekom mog školovanja i studiranja. Veliku zahvalu dugujem svojem mentoru na darovanom vremenu, strpljenju i korisnim savjetima pri izradi ovoga diplomskog rada.

7. LITERATURA

1. Del Valle J. Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. U: Longo D., Fauci A., Kasper D., Hauser S., Jameson J., Loscalzo J. ur. Harrison's principle of internal medicine 18th edition. United States: McGraw-Hill; 2011:2442.
2. 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. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084. 2.
3. Del Valle J. Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. U: Longo D., Fauci A., Kasper D., Hauser S., Jameson J., Loscalzo J. ur. Harrison's principle of internal medicine 18th edition. United States: McGraw-Hill; 2011:2442.
4. http://en.wikipedia.org/wiki/Helicobacter_pylori (8. travnja 2015. godine)
5. Del Valle J. Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. U: Longo D., Fauci A., Kasper D., Hauser S., Jameson J., Loscalzo J. ur. Harrison's principle of internal medicine 18th edition. United States: McGraw-Hill; 2011:2442.
6. Del Valle J. Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. U: Longo D., Fauci A., Kasper D., Hauser S., Jameson J., Loscalzo J. ur. Harrison's principle of internal medicine 18th edition. United States: McGraw-Hill; 2011: 2442.
7. Morris Brown L. (2000). *Helicobacter pylori*. Epidemiology and Transmission. Epidemiol Rev Vol. 22, No.2:6-10.
8. Katičić M., Kalenić S., Presečki V., Dominis M. (2002). *Helicobacter pylori* – introduction and review of research. Lijec Vjesn 2002 Sep;124 Suppl 1:1-5.
9. 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. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084. 1.
10. Babić Ž. (2011). ur. Dispepsija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011: 37-39.
11. Katičić M., Duvnjak M., Filipić Kanižaj T. *et al.* Dijagnostika i terapija infekcije *H. Pylori*. Lijec Vjesn 2014; 136 Suppl.1: 9.
12. Chuah SK., Tsay FW., Hsu PI. *et al.* A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy. World J Gastroenterol 2011 September 21; 17(35): 3971-3975.

13. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A. *et al.* Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 313-25.
14. Vaira D, Zullo A, Vakil N. *et al.* Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556–63.
15. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:604–17.
16. Katičić M., Duvnjak M., Filipec Kanižaj T. *et al.* Dijagnostika i terapija infekcije *H. Pylori*. *Lijecn Vjesn* 2014; 136 Suppl.1: 10.
17. Essa AS, Kramer JR, Graham DY *et al.* Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109–18.
18. Saad RJ, Schoenfeld P, Hyungjin K, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta analysis. *Am J of Gastroenterol* 2006;101:488–96.
19. Megraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5:103–9.
20. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143-1153.
21. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain CA. *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646e664. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084. 7-8.
22. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, *et al.* 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.

23. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, *et al.* Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1319-28.
24. 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. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084. 8-9.
25. Lee JM, Breslin NP, Hyde DK, *et al.* Treatment options for *Helicobacter pylori* infection when proton pump inhibitor-based triple therapy fails in clinical practice *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:489-96.
26. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35-44.
27. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, *et al.* Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-96.
28. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, *et al.* *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1041-6.
29. Rodriguez-Torres M, Salgado-Mercado R, Rios-Bedoya CF, *et al.* High eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with first- and second-line combination of esomeprazole, tetracyclin and metronidazole in patients allergic to penicillin. *Dig Dis Sci* 2005;50:634-9.
30. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, *et al.* *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. *Dig Liver Dis* 2010;42:287-90.
31. Katičić M., Kalenić S., Presečki V. *et al.* (2002). *Helicobacter pylori* – introduction and review of research. *Lijec Vjesn* 2002 Sep;124 Suppl 1:1-5.

32. Graham DY, Börsch GM. The who's and when's of therapy for *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1990;85:1552–1555.
33. Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut (2012). doi:10.1136/gutjnl-2012-302254.
34. Glocker E, Stueger HP, Kist M. Quinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Germany. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:346-9.
35. Harrison JD, Jones JA, Morris DL. Azithromycin levels in plasma and gastric tissue, juice and mucus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991;10:862-4.
36. 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.
37. <http://www.plivamed.net/pretraga?plivamed%5Bsearch%5D=hibridna+terapija>
(24. travnja 2015. godine)

8. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Ivan Bešlić
Datum i mjesto rođenja: 21. siječnja 1990. godine, Imotski
Prebivalište: Zagreb
E-mail: ivan.beslich@gmail.com
Bračno stanje: neoženjen

Obrazovanje

2009. - ... Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
2005. - 2009. Opća gimnazija fra Grge Martića, Posušje (BiH)
1997. – 2005. Osnovna škola Ivana Mažuranića, Posušje (BiH)

Vještine

Rad na računalu: aktivno i svakodnevno korištenje MS Office paketa
Strani jezici: njemački jezik, aktivno u govoru i pismu (posjedujem DSD certifikat od Goethe Instituta)
engleski jezik, aktivno u govoru i pismu

Hobi i interesi

Košarka, glazba, informatika