

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Piotr Eder

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego w Poznaniu

Antybiotykooporność *Helicobacter pylori* – charakterystyka problemu

The problem of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance – overview and recent insights

Streszczenie

Zakażenie *Helicobacter pylori* może odgrywać ważną rolę w patogenezie wielu chorób, a problem ten w niektórych krajach dotyczy większości populacji. Opracowano wiele schematów eradykacji *H. pylori*, jednak w ostatnich latach obserwuje się alarmujący trend narastającego spadku wrażliwości tej bakterii na szereg antybiotyków. W niniejszej pracy pokrótce omówiono ten problem, z uwzględnieniem zarówno aspektów epidemiologicznych, mechanizmów antybiotykooporności, jak i działań podejmowanych, aby zapobiegać temu zjawisku.

Słowa kluczowe

antybiotykooporność, eradykacja, *Helicobacter pylori*

Abstract

Helicobacter pylori infection, which is commonly registered worldwide, is believed to play a significant role in the pathogenesis of several diseases. There are multiple *H. pylori* eradication protocols, however their efficacy seems to be decreasing in the past years. In the current paper recent insights into antibiotic resistance in *H. pylori* eradication are presented, with emphasis on epidemiological and pathophysiological data.

Key words

antibiotic resistance, eradication, *Helicobacter pylori*

Wstęp

Helicobacter pylori jest Gram-ujemną pałeczką, której odkrycie przypisuje się dwóm australijskim patologom – J.R. Warrenowi i B.J. Marshallowi, którzy za swoje osiągnięcie otrzymali w 2005 r. Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny [1]. Uważa się, że bakteria ta współuczestniczy w patogenezie szeregu chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego, takich jak przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa, pozawęzłowy chłoniak B-komórkowy strefy brzeżnej typu MALT czy rak żołądka. Badacze doszukują się także związku infekcji *H. pylori* m.in. z samoistną plamicą małopłytkową czy niedokrwistością z niedoboru witaminy B₁₂ [1, 2].

Szacuje się, że zakażenie *H. pylori* może dotyczyć nawet ok. 50% populacji ludzi na świecie, aczkolwiek obserwuje się dość duże zróżnicowanie w tym zakresie między poszczególnymi krajami [1, 2]. Wydaje się, że jednym z czynników zwiększających ryzyko zakażenia *H. pylori* jest niski status socjoekonomiczny. Ryzyko to rośnie także wraz z wiekiem. Na przykład w Kanadzie czy USA częstość występowania zakażenia *H. pylori* wynosi ok. 30%, w Szwecji – 11%, Hiszpanii – 60%, a w Chinach – ponad 80% [1–3]. Dane epidemiologiczne dotyczące Polski pokazują, że nawet ponad 80% populacji dorosłej oraz 32% osób do 18. roku życia może być zakażonych *H. pylori* [4].

Leczenie zakażenia *Helicobacter pylori*

W leczeniu zakażenia *H. pylori* stosuje się schematy oparte na inhibitorze pompy protonowej oraz na antybiotykach – przede wszystkim amoksycylinie, klarytromycynie, metronidazolu (tynidazolu), tetracyklinie czy lewofloksacynie [2, 3]. W jednym z zalecanych schematów rekomenduje się także stosowanie preparatów cytrynianu bizmutu. Aktualne uzgodnienia Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, oparte na konsensusie Maastricht IV/Florencja, określają wskazania do terapii eradycyjnej oraz zalecane kombinacje leków [2, 3]. Jako leczenie pierwszego wyboru rekomendowane jest stosowanie inhibitora pompy protonowej w standardowej dawce co 12 godzin, amoksycyliny 1,0 g co 12 godzin oraz metronidazolu 500 mg co 12 godzin przez 10 dni. Alternatywnym postępowaniem pierwszego wyboru może być terapia oparta na czterech lekach z uwzględnieniem cytrynianu bizmutu stosowana przez 10–14 dni lub tzw. terapia sekwencyjna (10 dni), zwłaszcza w kra-

jach z dużym odsetkiem szczepów opornych na klarytromycynę. Innym akceptowanym schematem pierwszego wyboru jest terapia poczwórna, trwająca 14 dni, w skład której wchodzi inhibitor pompy protonowej, amoksycylina, klarytromycyna oraz tynidazol lub metronidazol [2, 3].

Odkrycie *H. pylori* oraz wdrożenie leczenia eradycyjnego stanowiło przełom w leczeniu wielu schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego. Dane epidemiologiczne pochodzące z USA pokazują, że we wczesnych latach 90. skuteczność eradycji przekraczała 80% [1]. W związku z narastającą świadomością znaczenia zakażenia *H. pylori* i zwiększającą się częstością stosowania terapii eradycyjnej obserwuje się jednak niepokojący trend – coraz większą oporność *H. pylori* na szereg antybiotyków. Efektem jest zmniejszanie się odsetka skutecznych eradycji nawet do 50–60%. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami *Kyoto Global Consensus Meeting*, aby terapia empiryczna miała sens, powinna w danym regionie geograficznym charakteryzować się skutecznością przekraczającą 90% [1]. Co więcej, konsensus Maastricht IV/Florencja zakłada, że badanie antybiotykowrażliwości powinno być rozważone jeszcze przed włączeniem terapii w krajach o bardzo dużym odsetku oporności na klarytromycynę [1].

Antybiooporność *Helicobacter pylori*

Najwięcej danych w zakresie antybiooporności *H. pylori* dotyczy klarytromycyny. Zaobserwowano trend spadku wrażliwości na ten antybiotyk wraz narastaniem częstości zakażenia bakterią. Na przykład w Japonii odnotowano wzrost oporności z 1,8% w 1996 r. do 27,1% w 2008 r. [1, 5]. W innej analizie Okamura i wsp. wykazali, że w latach 2000–2013 średni odsetek oporności na klarytromycynę wynosił 31,1%. W tym czasie odsetek osób seropozytywnych w kierunku zakażenia *H. pylori* wzrósł z 40% do 55% [6]. W Chinach częstość dodatnich wyników badań serologicznych wzrosła z 65% do 83%, równolegle antybiooporność zwiększyła się z 14,8% w 2000 r. do 52,6% w 2014 r. [1]. W Szwecji, gdzie odsetek osób seropozytywnych nie zmienił się istotnie od 1995 r. i oscyluje wokół 20%, częstość występowania szczepów *H. pylori* opornych na klarytromycynę pozostaje stała i nie przekracza 5%. Mechanizmy decydujące o braku skuteczności omawianego antybiotyku obejmują głównie mutacje punktowe w genie kodującym podjednostkę 23S rRNA w obrębie dużej podjed-

nostki 50S rybosomu, co modyfikuje docelowe miejsce wiązania klarytromycyny. Najczęstsze mutacje to A2143G (69,8%), następnie A2142G (11,7%) oraz A2142C (2,6%) [1, 5].

Dane dotyczące spadku wrażliwości *H. pylori* na metronidazol także są niepokojące. Problem ten narasta w wielu krajach. Średni odsetek szczepów niewrażliwych na metronidazol w Europie przekracza 30% [1]. W USA według najnowszych szacunków dotyczy to 21,5% szczepów *H. pylori*, w Kanadzie 18–22%, a w Japonii 9–12%. Wyższe odsetki oporności na metronidazol odnotowuje się w krajach rozwijających się (50–80%), na przykład w Meksyku wartość ta wynosi 76,3% [1]. Najprawdopodobniej w mechanizmie oporności na metronidazol główną rolę odgrywają zaburzenia wewnątrzkomórkowej aktywacji leku, która odbywa się z udziałem nitroreduktaz i innych reduktaz powodujących uwolnienie rodników anionu azotu, które niszczą DNA bakterii. Inaktywacja wspomnianych reduktaz w wyniku mutacji kodujących je genów powoduje, że prolek nie ulega przemianom do aktywnego metabolitu w komórce bakteryjnej [1].

Dane dotyczące oporności na inne antybiotyki stosowane w eradykacji *H. pylori* są mniej obszerne. Na przykład w odniesieniu do tetracyklin – wydaje się, że odsetek szczepów opornych jest wyjątkowo niski i nie przekracza 1% [1]. Zaskakująco wysokie odsetki oporności *H. pylori* dotyczą lewofloksacyny, na przykład 32% w USA, 34% w Chinach, 22% we Włoszech. W odniesieniu do amoksycyliny dane są bardzo rozbieżne – od 0 do 2% w krajach europejskich, takich jak Niemcy czy Holandia, do nawet 38% w krajach Azji i Ameryki Południowej [1].

Dostępna literatura dotycząca problemu oporności na antybiotyki szczepów *H. pylori* w Polsce dostarcza zróżnicowanych danych w zależności od tego, z jakiego obszaru kraju pochodzą. Karczeńska i wsp. w swojej analizie dotyczącej Polski południowej wykazali, że w tej części kraju wzrasta oporność na lewofloksacynę, a spada na klarytromycynę [7]. Dane dotyczące Dolnego Śląska sugerują, że szczepy *H. pylori* są w dużym odsetku odporne na klarytromycynę (24%), a także na metronidazol (42%). Wielolekowa oporność dotyczyła 26% szczepów, a szczególnie często współwystępowała oporność na klarytromycynę i metronidazol [8]. Karpiński i wsp. w analizie dotyczącej terenów zachodniej Polski oceniali zmiany w antybiotykooporności szczepów *H. pylori* na przestrzeni ostatnich 15 lat (szczepy z lat 1998/1999 vs szczepy z lat 2013/2014) [9]. Nie stwierdzili oporności na amoksycylinę. Oporność na tetra-

cyklinę, klarytromycynę oraz metronidazol w latach 1998/1999 wynosiła odpowiednio 0%, 9% oraz 36%, a w latach 2013/2014 odpowiednio – 14%, 31% oraz 83%. Zaobserwowano więc znaczący wzrost oporności na klarytromycynę, ale uwagę zwracało przede wszystkim rozpowszechnienie problemu oporności na metronidazol.

Jak pokazują cytowane powyżej dane epidemiologiczne, problem narastającej antybiotykooporności *H. pylori* jest zjawiskiem o zasięgu światowym. Dlatego też podejmowane są próby wdrażania coraz skuteczniejszych schematów leczenia eradykacyjnego. Oprócz omawianych powyżej i ujętych w aktualnych konsensusach schematów czterolekowych z zastosowaniem preparatów soli bizmutu oraz terapii sekwencyjnej, trwają badania nad nowymi połączeniami leków, a także nad nowymi lekami. Przykładem może być tak zwana terapia hybrydowa, która stanowi odmianę terapii sekwencyjnej [1, 5]. Zakłada ona stosowanie przez 7 dni inhibitora pompy protonowej oraz amoksycyliny, a następnie inhibitora pompy protonowej, amoksycyliny, klarytromycyny i metronidazolu przez kolejne 7 dni. Hsu i wsp. wykazali, że skuteczność takiego schematu sięga nawet 99% w analizie *per protocol* (skuteczność ta dotyczyła także eradykacji szczepów opornych na klarytromycynę i metronidazol) [1]. Kolejną modyfikacją mającą zwiększyć skuteczność leczenia eradykacyjnego jest wprowadzenie do terapii lewofloksacyny, na przykład schematu LOAD, w skład którego obok lewofloksacyny wchodzi omeprazol, nitazoksamid i doksycyklina [1]. Istnieją także dowody na przydatność kombinacji z uwzględnieniem leku przeciwpłatkowego – ryfabutyliny, czy chemioterapeutyku – furazolidonu, jako formy terapii ratunkowej w przypadku nieskuteczności klasycznych połączeń leków przeciw *H. pylori* [1].

Podsumowanie

Podsumowując, należy podkreślić, że o ile obecnie wyraźnie widoczny jest problem oporności *H. pylori* na antybiotyki stosowane w schematach eradykacyjnych, to poważnych z medycznego punktu widzenia skutków tego zjawiska należy się spodziewać w niedalekiej przyszłości. Jest to część bardziej złożonego zagadnienia, z którym zmagają się aktualnie cały medyczny świat – narastającej oporności coraz większej liczby gatunków bakterii na antybiotyki. Zjawisko to jest skorelowane z coraz powszechniejszym stosowaniem antybiotyków, zwłaszcza tych o szerokim spektrum działania.

W jednej z najbardziej aktualnych analiz wykazano, że w latach 2000–2010 spożycie antybiotyków wzrosło na świecie o ponad 30% [10]. Szczególnie często stosowane są makrolidy, których zużycie wzrosło w omawianym czasie o 20%. Z tego powodu, aby poprawić skuteczność schematów eradykacyjnych w leczeniu zakażenia *H. pylori*, potrzebne jest wdrożenie bardziej ogólnych działań mających na celu racjonalizację antybiotykoterapii na świecie. W odniesieniu do eradykacji *H. pylori* jednym z rozważanych rozwiązań w przyszłości może być daleko idąca indywidualizacja terapii, z oceną lokalnej wrażliwości szczepów charakterystycznych dla danego regionu geograficznego lub nawet z oceną wrażliwości szczepu *H. pylori* u konkretnego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia. Obecnie wydaje się jednak, że zwłaszcza ta druga forma optymalizacji farmakoterapii najprawdopodobniej nieprędko znajdzie zastosowanie w codziennej praktyce lekarskiej z uwagi na ograniczoną dostępność odpowiednich metod diagnostycznych oraz wysokie koszty.

Piśmiennictwo

1. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V i wsp. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 514-533.
2. Bartnik W, Celińska-Cedro D, Dzieniszewski J i wsp. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia *Helicobacter pylori*. *Med Prakt* 2014; 5: 46-60.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA i wsp. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maas-tricht IV/Florence consensus report. *Gut* 2012; 61: 646-664.
4. Łaszewicz W (kierownik projektu). Wyniki badań nad zakażeniem *Helicobacter pylori*. Trans Humana, Wydawnictwo Uniwersyteckie, Białystok 2004.
5. Gatta L, Vakil N, Vaira D i wsp. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013; 347: f4587.
6. Okamura T, Suga T, Nagaya T i wsp. Antimicrobial resistance and characteristics of eradication therapy of *Helicobacter pylori* in Japan: a multi-generational comparison. *Helicobacter* 2014; 19: 214-220.
7. Karczewska E, Klesiewicz K, Skiba I i wsp. Variability in prevalence of *Helicobacter pylori* strains resistant to clarithromycin and levofloxacin in Southern Poland. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 418010.
8. Biernat MM, Poniewierka E, Błaszczuk J i wsp. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates from Lower Silesia, Poland. *Arch Med Sci* 2014; 10: 505-509.
9. Karpiński TM, Andrzejewska E, Eder P i wsp. Evaluation of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in the last 15 years in West Poland. *Acta Microbiol Immunol Hun* 2015; 62: 287-293.
10. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A i wsp. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 742-750.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Piotr Eder
 Katedra i Klinika Gastroenterologii,
 Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych
 Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
 w Poznaniu
 Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego
 ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
 tel. +48 61 869 13 43, faks +48 61 869 16 86
 e-mail: piotr.eder@op.pl