

## INFLUENCE OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN THE TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

### PROBLEM ANTIBIOTSKE REZISTENCIJE KOD LEČENJA *HELICOBACTER PYLORI* INFEKCIJE

Vladimir Milivojević<sup>1,2</sup>, Miodrag Krstić<sup>1,2</sup>, Branislava Medić Brkić<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Beograd, Srbija

**Correspondence:** dotorevlada@gmail.com

#### Abstract

Timely and adequate treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is essential, bearing in mind its high prevalence rate (> 50%), the fact that infection with this pathogen causes chronic gastritis, as well as significant complications in the form of ulcer disease, MALT lymphoma, metaplasia and adenocarcinoma of the stomach. Numerous national recommendations and international guidelines dictate the effectiveness of therapy, but their inconsistent implementation disrupts the cure rate and increases the possibility of developing antibiotic resistance. According to preliminary data, the resistance rate in Serbia is high. The goal of therapeutic guidelines should be efficient therapy, which is safe and which, if possible, prevents the growing resistance to antibiotics. New diagnostic techniques such as bacterial culture and PCR (Polymerase chain reaction) can facilitate diagnosis and determine antibiotic resistance, which further leads to the possible application of a tailored made therapy that can enable a better cure rate by preventing further antibiotic resistance.

#### Keywords:

*Helicobacter pylori* infection,  
antibiotic resistance,  
tailored made therapy

## Sažetak

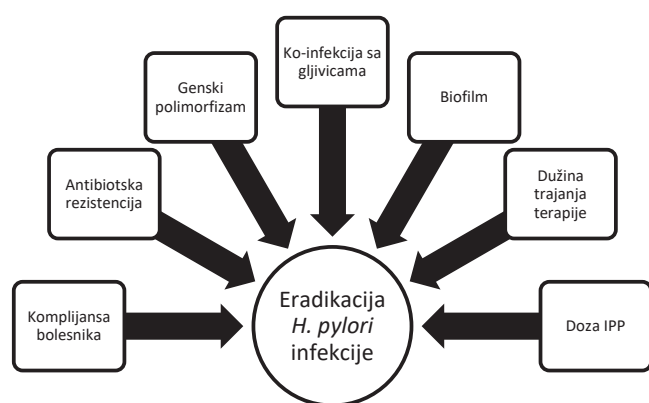
Pravovremeno i adekvatno lečenje *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekcije od suštinskog je značaja imajući u vidu visoku stopu prevalencije (> 50%), činjenicu da infekcija ovim patogenom izaziva hronični gastritis, kao i značajne komplikacije u vidu ulkusne bolesti, MALT limfoma, metaplazije i adenokarcinoma želuca. Brojne nacionalne preporuke i internacionalni vodiči diktiraju efikasnost terapije, ali njihovo nekonzistentno sprovođenje remeti stopu izlečenja i povećava mogućnost razvoja antibiotske rezistencije. Prema preliminarnim podacima stopa rezistencije u Srbiji je visoka. Cilj terapijskih vodiča treba da bude efiksna terapija, koja je bezbedna i koja, ako je moguće, prevenira rastuću rezistenciju na antibiotike. Nove dijagnostičke tehnike poput bakterijske kulture i reakcije lančanog umnožavanja DNK (engl. *Polymerase chain reaction* - PCR) mogu olakšati dijagnostiku i utvrditi antibiotsku rezistenciju, što dalje dovodi do moguće primene individualizovanog terapijskog režima koji može da omogući bolju stopu izlečenja, prevenirajući dalju antibiotsku rezistenciju.

### Ključne reči:

*Helicobacter pylori* infekcija, antibiotska rezistencija, „tailored made“ terapija

## Klinički značaj *Helicobacter pylori* infekcije

Pravovremeno i adekvatno lečenje *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekcije od suštinskog je značaja imajući u vidu visoku stopu prevalencije (> 50%), činjenicu da infekcija ovim patogenom izaziva hronični gastritis, kao i značajne komplikacije u vidu ulkusne bolesti, MALT limfoma, metaplazije i adenokarcinoma želuca (1). Eradikacija *H. pylori* nastavlja da bude globalni izazov lekarima na svim nivoima zdravstvene zaštite. Uspešnost eradikacije uslovljena je nizom faktora poput antibiotske rezistencije (uzrokovane lečenjem drugih infekcija pre terapije *H. pylori* infekcije), neadekvatne komplijanse bolesnika, dužine trajanja terapije, broja prethodnih eradikacija, doze inhibitora protonске pumpe (IPP) i socioekonomskog statusa samog bolesnika (**slika 1**) (1-4). U tom smislu, u cilju utvrđivanja najefektivnije terapijske opcije, neophodan je precizan monitoring procesa terapije i rezultata eradikacije.



**Slika 1.** Faktori koji utiču na uspeh eradikacione terapije *H. pylori* infekcije; IPP - inhibitori protonске pumpe. Prilagođena prema referenci (2) i (4).

## Izazovi u lečenju *Helicobacter pylori* infekcije

Uspešnom eradikacijom smatra se eliminacija *H. pylori* u više od 90% tretiranih bolesnika (2). Na

kompleksnost u lečenju *H. pylori* infekcije ukazuje i izražena heterogenost primenjivanih terapijskih modaliteta. Prema podacima iz Evropskog registra o lečenju *H. pylori* infekcije (engl. *European Registry on H. pylori Management* - Hp-EuReg), koji obuhvata preko 30 zemalja, više od 50.000 ispitanika i više od 300 istraživača, sa ciljem prikazivanja realnih podataka iz svakodnevne kliničke prakse, u periodu od 2013. godine (od kada postoji registar) primenjivano je preko 100 različitih terapijskih modaliteta u cilju efikasne eradikacije, što govori u prilog jako velikoj heterogenosti u terapijskim pokušajima (2). Svega nekoliko terapijskih opcija je ostvarilo zadovoljavajuće rezultate lečenja koji su uglavnom uslovljeni adekvatnom primenom protokola lečenja, dovoljnom dužinom trajanja terapije, lokalnim stopama rezistencije na antibiotike, neželjenim efektima terapije, a ponekad i drugim brojnim faktorima.

## Problem antibiotske rezistencije

Antibiotska rezistencija jedna je od glavnih determinanti ishoda lečenja ove infekcije (**slika 1**) (3). U poslednjih nekoliko godina primetan je pad stope eradikacije simultano sa povećanjem stope antibiotske rezistencije (5). Neadekvatna i prekomerna primena antibiotika u tretiranju drugih infekcija i ponavljanje istih terapijskih protokola nakon primarnog neuspeha u eradikaciji neki su od faktora koji simultano doprinose antibiotskoj rezistenciji i lošem ishodu lečenja (6). Monitoring antibiotske rezistencije na evropskom nivou sprovodi se od 1998. godine, uz ispitivanje osetljivosti *H. pylori* na antibiotike koji se u različitim režimima koriste u pokušaju eradikacije, a to su prvenstveno klaritromicin, metronidazol i levofloksacin, uz amoksicilin i tetraciklin, čija stopa rezistencije ima stabilno nizak stepen (7). Velika evropska opservaciona studija, sa više od 1200 ispitanika iz 24 različita zdravstvena centra i 18 zemalja, ispitala je rezistenciju *H. pylori* na klaritromicin, metronidazol i levofloksacin (7). Rezultati objavljeni 2018. godine ukazali su na izrazito visoku rezistenciju na sva tri antibiotika i to: klaritromicin 24%, levofloksacin 15% i metronidazol 35%. Istovremeno je uočen značajan trend porasta rezistencije u prethodne dve

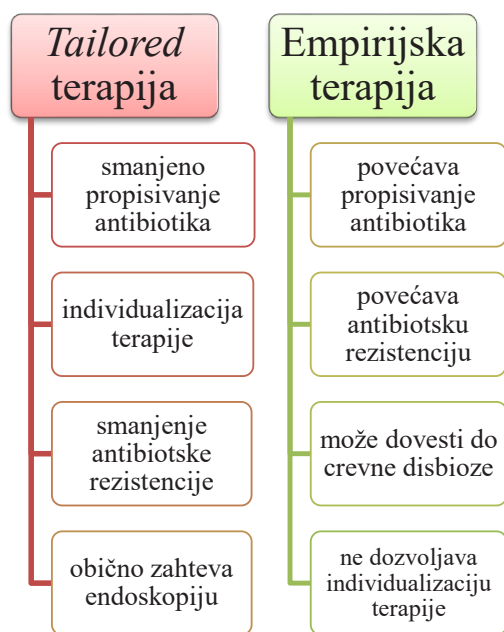
decenije, od 1998. do 2018. godine. Visoke stope antibiotske rezistencije pratile su pad u uspešnosti eradikacije (< 90%), uz nezadovoljavajući trend propisivanja terapijskih režima koji su bili u koliziji sa rezultatima stope antibiotske rezistencije (2,7). Uprkos tome što je rezistencija na klaritromicin uočena još devedesetih godina prošlog veka, sa jasno uočenim padom u efikasnosti u predstojećim decenijama, trostruka terapija zasnovana na klaritromicinu nastavlja da bude najčešće propisivani terapijski režim i to u regiji zapadne i jugozapadne Evrope (> 50%) i severne Evrope (> 60%) (2). Rastuća stopa rezistencije beleži se na globalnom nivou: rezistencija na klaritromicin u Italiji i Japanu iznosi ~ 30%, Turskoj ~ 40%, Kini ~ 50%, dok je u Severnoj Evropi nešto niža (~ 15%) (3). Preliminarni podaci iz naše studije u Srbiji iz 2019. godine, u kojoj je molekularnom tehnikom reakcije lančanog umnožavanja DNK (engl. *Polymerase chain reaction* - PCR) utvrđivana rezistencija, ukazuju na izrazito visok stepen rezistencije na klaritromicin i levofloksacin, kako u prethodno nelečenih, tako i u tzv. „rescue“ terapijskim linijama: rezistencija na klaritromicin u prethodno nelečenih iznosila je 28%, dok je sekundarna rezistencija bila značajno veća i iznosila je 42%. Primarna rezistencija na levofloksacin bila je 16%, dok je u „rescue“ liniji iznosila 30% (8). Dvojna ili trojna rezistencija, tj. rezistencija na dva ili tri antibiotika jednog terapijskog modaliteta dodatno otežava i smanjuje uspešnost lečenja. Rezistencija je dodatno potencirana primenom istih antibiotika u drugoj ili trećoj liniji izbora, a nakon primarnog eradikacionog neuspeha. Primena levofloksacina u terapiji rezistentnih *H. pylori* sojeva povećava rizik za terapijski neuspeh čak osam puta, dok je u slučaju primene metronidazola taj rizik uvećan tri puta (9). Značaj antibiotske rezistencije kao globalnog problema prepoznat je i od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) koja je *H. pylori* rezistentnu na klaritromicin postavila kao prioritetnu u smislu daljeg istraživanja antibiotske rezistencije. S tim u vezi, antibiotska rezistencija ima centralno mesto u kreiranju nacionalnih i internacionalnih vodiča i terapijskih algoritama.

### Empirijska ili „tailored made“ terapija?

Postizanje optimalne eradikacije, tj. maksimalne terapijske efikasnosti uz minimalne neželjene efekte podrazumeva poznavanje antibiotske rezistencije targetiranog soja *H. pylori* (10,11). Lokalna heterogenost u dostupnosti antibiotika i njihovo nekritičko propisivanje u lečenju drugih infekcija diktira stepen antibiotske rezistencije, tj. osetljivost *H. pylori* na primenjenu antibiotsku terapiju. Empirijska terapija koja uzima u obzir lokalne stope infekcije može biti bolji prediktor uspešnosti terapije. U tom smislu, lokalni obrasci rezistencije i stepen efikasnosti u kontekstu specifičnog okruženja i okoline od ključnog su značaja u formiranju optimalnog terapijskog modaliteta i njegove primene u „realnim okolnostima“ (12). Empirijska terapija bez prethodnog uvida u antibiotsku rezistenciju potencira neadekvatnu primenu jednog i/ili više antibiotika i doprinosi dodatnom porastu globalnog

problema antibiotske rezistencije (slika 2). S tim u vezi, ispitivanje antibiotske osetljivosti *H. pylori* prepoznato je kao potencijalno rešenje prethodno pomenutog problema. U dosadašnjoj kliničkoj praksi, detekcija antibiotske rezistencije uglavnom se bazirala na metodi bakterijske kulture, tj. kultivisanja uzoraka bioptata uzetih tokom sprovođenja gornje endoskopije, a u cilju dijagnostikovanja prisustva *H. pylori*. Na ovaj način je moguće utvrditi rezistenciju, tj. osetljivost na sve primenjene antibiotike (12). Alternativno, poslednjih godina su postali dostupni i testovi zasnovani na PCR tehnici detekcije tačkastih mutacija koje dovode do rezistencije *H. pylori*. Ovo metodom je moguće utvrditi rezistenciju na klaritromicin i fluoro-hinolone (13). Prednost PCR tehnike zasniva se na uštedi vremena (kultivisanje sojeva *H. pylori* traje najmanje 10 dana), jednostavnijem uzorkovanju i boljoj stopi izolacije same bakterije, tj. senzitivnijoj detekciji (13,14). Imajući u vidu potencijalni benefit individualizovanog pristupa u tretiranju *H. pylori* infekcije, zasnovanog na proceni antibiotske rezistencije, postavlja se pitanje u kom bi trenutku tokom procesa lečenja trebalo primeniti testove procene antibiotske osetljivosti. Preporuke Maastricht (Maastricht) V i Maastricht VI konsenzusa potenciraju neuspeh prve linije terapije kao trenutak kada bi trebalo primeniti neku od dostupnih metoda procene antibiotske rezistencije (15,16). Ipak, podaci zasnovani na dokazima koji bi potkrepljivali ovaj stav još uvek su predmet debate. Još 2010. godine je meta-analiza, sprovedena od strane Venzena (Wenzhen) i saradnika, ukazala na prednost trostruke individualizovane terapije u odnosu na trostruku empirijsku terapiju (17). Dodatno, Čen (Chen) i saradnici su u velikoj meta-analizi, koja je uključivala randomizovane i nerandomizovane kliničke studije, utvrdili značajno bolji ishod prve i druge linije individualizovane terapije u odnosu na empirijsku (18). S druge strane, do sada najveća meta-analiza, sa preko 40 randomizovanih studija, sprovedena od strane Gizberta (Gisbert) i saradnika, dala je kontroverzne rezultate (19). Naime, primena terapijskih protokola u skladu sa najnovijim preporukama aktuelnih internacionalnih vodiča (a koja se zasniva na konkomitantnoj četvostrukoj terapiji sa ili bez bizmuta), nije bila inferiornija u odnosu na tzv. „tailored“ terapiju zasnovanu na bakterijskoj kulturi. Treba naglasiti da se većina dosadašnjih „head to head“ studija odnosila na prvu linije terapije. Dostupni podaci za drugu i treću terapijsku liniju, iako oskudni, dali su slične rezultate u smislu nedostizanja statistički značajne razlike komparacijom ova dva terapijska pristupa (20). Ipak, zajednički nedostatak svih ovih studija jeste relativno mali broj ispitanika u kojih je ispitivana osetljivost na antibiotike u odnosu na ukupan broj tretiranih. Većina studija ispitivala je rezistenciju na svega 50 - 60 ispitanika. Kontroverzni aspekt primene individualizovanog principa lečenja jeste ekonomska isplativost, tj. potencijalno dodatno opterećenje finansijskog sistema države i organizacionih kapaciteta zdravstvenih ustanova (21,22). Drugi aspekt je kompleksnost izvođenja gornje endoskopije i neophodnost invazivnog pristupa prilikom sprovođenja ispitivanja osetljivosti antibiotika, za razliku od neinvazivnih dijagnostičkih

testova koji nemaju tu mogućnost (**slika 2**). Ipak, dosadašnje studije pokazale su da, imajući u vidu heterogenost internacionalnih zdravstvenih sistema, nije moguće doneti uniformni stav (21, 22).



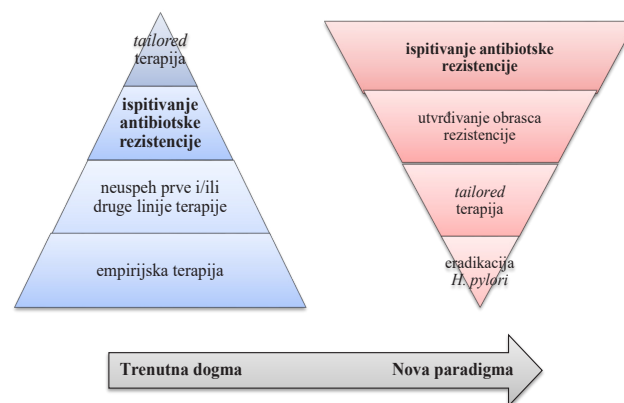
**Slika 2.** Komparacija „tailored“ i empirijske terapije: prednosti i ograničenja. Prilagođena prema referenci (22).

## Potencijalna buduća strategija dijagnostike i lečenja

Trenutni obrazac eradikacije *H. pylori* infekcije u velikoj meri se zasniva na prvobitnoj primeni empirijske terapije. Neuspeh prve ili druge linije lečenja implicira neopodnost procene antibiotičke rezistencije (**slika 3**) (13, 14).

Potencijalna procena antibiotičke rezistencije iz uzorka stolice, kao neinvazivnog testa, predstavlja budućnost, kako u pogledu testiranja većeg broja bolesnika, tako i sa aspekta ekonomske isplativosti (**slika 3**) (13, 14). Pored mogućnosti kreiranja individualizovanih terapijskih režima, dodatne prednosti primene testova procene osetljivosti na antibiotike jesu utvrđivanje i dalje praćenje stope antibiotičke rezistencije, smanjenje neadekvatne i nekritičke primene antibiotika i indirektni globalni doprinos smanjenju rastuće stope rezistencije (**slika 2 i 3**). Ipak, pitanje pravovremenog trenutka u kojem je opravdano sprovođenje testova osetljivosti ostaje predmet dilema i kontroverze. Ipak, stav Mastriht VI konsenzusa jeste da se rutinsko testiranje primenjuje u prethodno nelečenih bolesnika, isključivo u visoko specijalizovanim centrima i na taj način omogućiti utvrđivanje antibiotičke rezistencije i njen efekat na stopu eradikacije (15). Najbolji primer značaja procene antibiotičke rezistencije u smislu lokalno specifičnih razlika u osetljivosti *H. pylori* sojeva jeste činjenica da standardna trostruka terapija zasnovana na klaritromicinu (koja u većini regija beleži suboptimalnu efikasnost) u severnoj Evropi i nekim delovima centralne Evrope (Slovenija), zahvaljujući niskoj stopi rezistencije na klaritromicin (< 15%), beleži zadovoljavajuće stope eradikacije (> 90%) (2).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi se, ukoliko je to moguće, savetuje procena rezistencije nakon neuspeha prve terapijske linije, a u cilju izbegavanja primene istih antibiotika što je, kako je prethodno pomenuto, dodatni faktor koji doprinosi rastućoj rezistenciji na antibiotike (15).



**Slika 3.** Pristupanje eradikaciji *H. pylori* infekcije: trenutna dogma i nova paradigma. Prilagođena prema referenci (14).

## Završne poruke

U zaključku, antibiotička rezistencija je globalni problem i proces koji kontinuirano evoluira, sa posebnim osvrtom na rastuću rezistenciju na klaritromicin, metronidazol i levofloksacin. Uspeh lečenja *H. pylori* infekcije dominantno zavisi od same rezistencije i broja prethodnih eradikacija. Trenutno dostupni podaci o ishodu lečenja uglavnom se odnose na određene regije i populacione grupe, te se ne mogu primenjivati na druga geografska područja. S tim u vezi, najveću kliničku relevantnost ima pristup zasnovan na proceni antibiotičke rezistencije koji simultano daje podatke od značaja za populaciju i optimalan individualizovan pristup lečenja. Trenutna dostupnost dominantno invazivnih testova ograničava njihovu široku primenu. Ipak, primena neinvazivnih testova, koja se očekuje u budućnosti, obećava promenu paradigme i potencijalnu rutinsku primenu testova procene antibiotičke rezistencije u svakodnevnoj kliničkoj praksi, što bi imalo višestruke benefite, kako u eradikaciji *H. pylori* infekcije, tako i u kontroli globalne antibiotičke rezistencije.

## Literatura

- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153(2):420–9.
- Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Perez-Aisa A, Vaira D, Caldas M, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021; 70(1):40–54.
- Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(4):514–33.
- White B, Winte M, DeSipio J, Phadtare S. Clinical Factors Implicated in Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Patients. *Microorganisms*. 2022; 10(2):322.
- Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M,



- Hirchl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013; 62(1):34–42.
6. Bujanda L, Nyssen OP, Vaira D, Saracino IM, Fiorini G, Lerang F, et al. Antibiotic Resistance Prevalence and Trends in Patients Infected with *Helicobacter pylori* in the Period 2013–2020: Results of the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10(9):1058.
  7. Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, Wittkop L, Huang TD, Hoebeke M, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*. 2021; 70(10):1815–22.
  8. Milivojevic V, Kekic D, Ranin L, Medic B, Kovijanic M, Sreckovic S, et al. Primary and secondary *Helicobacter pylori* resistance among Serbian adult population. In: *Helicobacter 2019 Sep 1* (Vol. 24). 111 River St, Hoboken 07030-5774, NJ USA: Wiley.
  9. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018; 155(5):1372–82.
  10. Milivojevic V, Milosavljevic T. Review – Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Microb Health Dis*. 2021; 3:e525.
  11. Mascellino MT, Porowska B, De Angelis M, Oliva A. Antibiotic susceptibility, heteroresistance, and updated treatment strategies in *Helicobacter pylori* infection. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11:2209–20.
  12. Arslan N, Yilmaz O, Demiray-Gurbuz E. Importance of antimicrobial susceptibility testing for the management of eradication in *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(16):2854–69.
  13. Ierardi E, Giorgio F, Iannone A, Losurdo G, Principi M, Barone M, et al. Noninvasive molecular analysis of *Helicobacter pylori*: is it time for tailored first-line therapy? *World J Gastroenterol*. 2017; 23(14):2453–8.
  14. Garrido-Treviño LF, López-Martínez M, Flores-Hinojosa JA, Tijerina-Rodríguez L, Bosques-Padilla F. Empiric treatment vs susceptibility-guided treatment for eradicating *H. pylori*: Is it possible to change that paradigm using modern molecular methods? *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2022; 87(3):330–41.
  15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66(1):6–30.
  16. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; 71(9):1724–62.
  17. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, Kehu Y, Lei J, Donghai W, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med*. 2010; 49(12):1103–9.
  18. Chen H, Dang Y, Zhou X, Liu B, Liu S, Zhang G. Tailored therapy versus empiric chosen treatment for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(7):e2750.
  19. Espada M, Nyssen OP and Gisbert JP. Empirical versus susceptibility-guided treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter* 2020; 25(Suppl. 1): 26.
  20. Huang HT, Wang HM, Yang SC, Tai WC, Liang CM, Wu KL, et al. Efficacy of a 14-day quadruple-therapy regimen for third-line *Helicobacter pylori* eradication. *Infect Drug Resist*. 2018; 11:2073–80.
  21. Cammarota G, Ianiro G, Bibbo S, Di Rienzo TA, Masucci L, Sanguinetti M, et al. Culture-guided treatment approach for *Helicobacter pylori* infection: review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(18):5205–11.
  22. Gisbert JP. Empirical or susceptibility-guided treatment for *Helicobacter pylori* infection? A comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020; 13:1756284820968736.