

Iskustva u liječenju kronične klamidijske infekcije

Experiences in the Treatment of Chronic Chlamydial Infection

Alemka Puntarić

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska 8

Sažetak Jedan od najčešćih bakterijskih uzročnika spolno prenosivih bolesti je *Chlamydia trachomatis*. Infekcija se može očitovati s obzirom na klinički tijek kao akutna, kronična rekurirajuća te kao kronična perzistentna infekcija. Više od polovice svih inficiranih osoba ima asimptomatski oblik infekcije ili vrlo blagi supklinički tijek. Kronična perzistentna infekcija donjeg dijela urogenitalnog trakta može isto imati asimptomatski ili supklinički tijek. Kao klinički entitet ima veliku važnost zbog uloge u održavanju infekcije *C. trachomatis* u populaciji, osobito mladih, spolno aktivnih osoba. Osim toga kronična perzistentna klamidijaska infekcija uzrok je raznim bolestima i komplikacijama donjeg dijela urogenitalnog trakta i može ascendentnim putem uzrokovati bolesti gornjeg dijela urogenitalnog trakta. Stoga svaku asimptomatsku infekciju *C. trachomatis* treba liječiti. Za sada nema još jasno definiranih preporuka za antimikrobno liječenje takve infekcije. Potrebne su još brojne kliničke studije i nužna je suradnja raznih medicinskih grana koje se susreću s ovim problemom kako bi zajedno što uspješnije našle rješenje brojnih problema koji su povezani s ovim kliničkim entitetom.

Ključne riječi: *C. trachomatis*, kronična perzistentna infekcija

Summary One of the most frequent bacterial causative agents of sexually transmitted diseases is *Chlamydia trachomatis*. Regarding its clinical course, infection can be manifested as acute, chronic recurrent and chronic persistent. More than a half of all infected persons have an asymptomatic type of infection or very mild subclinical course. Chronic persistent infection of the lower urogenital tract can also have an asymptomatic or subclinical course. As clinical entity, this type has great importance because of its role in maintaining *C. trachomatis* infection in the population, especially in the young, sexually active people. Besides, chronic persistent chlamydial infection is the cause of various diseases and complications in the lower urogenital tract. Thus, each asymptomatic *C. trachomatis* infection must be treated. Clearly defined recommendations for antimicrobial treatment of such infection have not been established yet. Numerous clinical studies are necessary, as well as the indispensable cooperation of various medical disciplines dealing with this problem. The main aim is to find together the solution of many problems connected with this clinical entity as successfully as possible.

Key words: *C. trachomatis*, chronic, persistent infection

Infekcija urogenitalnog trakta uzrokovana *C. trachomatis* očituje se nizom kliničkih sindroma i bolesti u humanoj patologiji. Neki od tih entiteta jasno su definirani s obzirom na kliničku sliku, dijagnostiku i poznate su jasne, provjerene smjernice za njihovo liječenje. Međutim, postoje još brojne nedoumice i problemi koji muče liječnike i znanstvenike, a jedan od njih je kronična ili perzistentna infekcija *C. trachomatis* koja se uglavnom manifestira asimptomatskim ili vrlo blagim, supkliničkim tijekom (1).

Kronična klamidijaska infekcija ima posebno značenje u medicinskom i u socioekonomskom smislu. Takvi bolesnici postaju stalni izvor zaraze u populaciji i tako deter-

miniraju incidenciju infekcije *C. trachomatis*. S medicinskog stajališta, zbog toga što infekcija perzistira duže vrijeme i dijagnosticira se obično kasno, dolazi do infekcija gornjeg dijela genitalnog trakta s raznim komplikacijama kao što je upalna bolest male zdjelice (2).

Postoje brojne studije koje pokušavaju razjasniti patogenezu takve infekcije, a na taj način i adekvatnu dijagnostiku i uspješnu eradikaciju. Razvojni ciklus *C. trachomatis* je kompleksan, striktno intracelularan, traje 48 do 72 sata te metabolički ovisi o stanici domaćina. Tako teorijski može *in vivo* trajati i duže vrijeme ako su iscrpljene metaboličke rezerve stanice. U razvojnom

ciklusu kronološki i morfološki razlikujemo retikularna tjelešca, koja su metabolički aktivni oblik, nalaze se samo intracelularno gdje se repliciraju binarnom diobom i nisu infektivna. Elementarna su tjelešca infektivni oblik *C. trachomatis*, oslobađaju se iz stanica nakon potpuno završenog razvojnog ciklusa, metabolički su inaktivna i posjeduju još mnoge druge osobitosti koje im omogućavaju preživljavanje ekstracelularno. Kronična perzistentna infekcija dovodi se u vezu s nekompletnim razvojnim ciklusom *C. trachomatis* (3). Smatra se da se u jednom trenutku zaustavlja binarna dioba retikularnog tjelešca, ali se nastavlja sinteza antigena *C. trachomatis* protiv kojih domaćin stvara protutijela. Ona imaju malu zaštitnu moć protiv *C. trachomatis*, jer se nalaze u stanicama, ali potiču imuni odgovor posredovan stanicama (1, 3).

Prema nekim studijama postoji perzistentni razvojni oblik koji može biti induciran nutritivnim deficitom stanice domaćina, aplikacijom antibiotika koji nemaju sposobnost suzbijanja infekcije, imunskim mehanizmima i još raznim drugim potencijalnim čimbenicima. U nekim slučajevima postoji i mogućnost razvoja pre-retikularne forme *C. trachomatis*, koja može iznenada nastaviti svoj razvojni ciklus i progredirati u retikularno tjelešce i dalje u elementarno tjelešce. Takav iznenadni nastavak razvojnog ciklusa može nastati stimuliranjem raznih nespecifičnih vanjskih čimbenika (4, 5, 6, 7).

Zbog takvog nespecifičnog razvojnog ciklusa koji je polagan i nesinkroniziran, antimikrobno liječenje mora zadovoljavati određene kriterije. Pri tome potrebno je obratiti pozornost na osobitosti antimikrobnog lijeka (farmakokinetičke i farmakodinamičke osobine lijeka te spektar antimikrobnog djelovanja *in vivo* i *in vitro*) i na osobitost same infekcije. Jedan od važnih kriterija liječenja je održavanje visokih koncentracija antimikrobnog lijeka u tkivima, na mjestu infekcije, u razdoblju koje je barem jednako, pa i duže od potpunog razvojnog ciklusa *C. trachomatis*. U liječenju infekcija uzrokovanih *C. trachomatis* postoji širok izbor terapijskih mogućnosti, no treba imati na umu o kakvoj se infekciji radi, akutnoj, kroničnoj ili asimptomatskoj te jesu li to osobe muškog ili ženskog spola (1, 3, 8).

Antimikrobni lijekovi koji interferiraju sa sintezom proteina lijek su izbora u infekcijama uzrokovanim *C. trachomatis*. U dosadašnjim kliničkim ispitivanjima u najuži izbor ulaze azitromicin (Sumamed®, PLIVA), doksiciklin (Hiramycin®, PLIVA), ofloksacin i eritromicin u različitim terapijskim dozama i vremenu primjene. Raznim komparativnim studijama nastoje se usporediti bakteriološki i klinički rezultati njihove primjene kako bi se postigla bolja uspješnost liječenja klamidijske infekcije (2, 3, 9).

Danas još ne postoji jasan stav o liječenju kroničnih perzistentnih klamidijskih infekcija. Ovom prilikom želimo pokazati naša iskustva s obzirom na rezultate nekoliko kliničkih ispitivanja u koja su uključeni ispitanici obaju spolova, koji su se zbog sumnje na urogenitalnu infekciju javili na pregled i obradu u Ambulantu za urogenitalne infekcije Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević".

U nekim ispitivanjima izneseni su preliminarni rezultati znanstvenoistraživačkog projekta Ministarstva znanosti i tehnologije Republike Hrvatske (Urogenitalne infekcije uzrokovane *C. trachomatis*), u koji je uključena skupina stručnjaka za istraživanje klamidijskih urogenitalnih infekcija oformljena početkom 1998. godine.

Jedan od ciljeva projekta bio je i upoznavanje osobitosti dijagnostike i liječenja asimptomatskih infekcija *C. trachomatis*. U svih ispitanika isključena je infekcija drugim uzročnicima spolno prenosivih bolesti, a za vrijeme ispitivanja suzdržavali su se od nezaštićenoga spolnog odnosa. U jednoj retrospektivnoj analizi uspoređivali smo bolesnike s klamidijskim cervicitisom, uretritisom i uretralnim sindromom i asimptomatske inficirane osobe. Infekcija *C. trachomatis* dokazana je iz obrisaka endocerviksa/uretre, izolacijom na kulturi stanica.

Svi ispitanici liječeni su azitromicinom 1x1,0 g jednokratno (Sumamed®, PLIVA) ili doksiciklinom 2x100 mg (Hiramycin®, PLIVA) tijekom 7 dana. Kod bolesnika s gore navedenim kliničkim sindromima ocjenjivali smo kliničku uspješnost liječenja (perzistenciju simptoma) i bakteriološku uspješnost liječenja (eradikacija). U asimptomatskih osoba pratili smo, naravno, samo bakteriološki ishod liječenja. Djelotvornost primijenjene terapije evaluirana je nakon jedan do dva te četiri do pet tjedana nakon završenog liječenja. Rezultati studije pokazali su jednaki postotak eradikacije za oba primijenjena antibiotika. Međutim, bakteriološka eradikacija bila je značajno niža u osoba s asimptomatskom infekcijom donjeg dijela urogenitalnog trakta (10).

Prema rezultatima ovog ispitivanja potreban je različit terapijski pristup u bolesnika s asimptomatskim i simptomatskim klamidijskim infekcijama donjeg dijela urogenitalnog trakta (2, 10).

U drugom randomiziranom, komparativnom ispitivanju uspoređivana je učinkovitost različitih shema antimikrobnog liječenja asimptomatske infekcije *C. trachomatis* donjeg dijela urogenitalnog trakta. Svi ispitanici zadovoljavali su ranije navedene dijagnostičke i druge kriterije. Liječenje je bilo provedeno prema sljedećim shemama: azitromicin 1x1,0 g; 1x0,5 g/6 dana i doksiciklinom 2x100 mg/7 dana i 14 dana. Rezultati i ove studije bili su preliminarni, kao dio tada još nedovršenog projekta.

Primjena azitromicina 1x0,5 g tijekom 6 dana i doksiciklina 2x100 mg tijekom 14 dana nije pokazala statistički značajnu višu eradikaciju u odnosu na preostale dvije, kraće sheme liječenja (11, 12).

Upalna bolest male zdjelice jedna je od komplikacija kronične infekcije *C. trachomatis* u žena, pa je i važno prikazati rezultate komparativnog ispitivanja djelotvornosti i podnošljivosti intravenski danog azitromicina i kombinacije intravenski i oralno danog azitromicina u liječenju tog entiteta. Bolesnice su randomizirane u dvije skupine. Jedna skupina primala je azitromicin 1x500 mg iv. pet dana, a druga skupina dva dana, pa zatim još 1x500 mg *per os* tri dana. Tri do četiri tjedna nakon završenog liječenja ispitana je klinička i bakteriološka

djelotvornost provedenog liječenja. Dvije sheme liječenja azitromicinom nisu pokazale nikakvu statističku razliku s obzirom na kliničko izlječenje i eradikaciju (13, 14).

Uloga *C. trachomatis* u etiologiji kroničnog prostatitisa još je sporna, premda postoje brojna klinička istraživanja koja pokazuju značajnu učestalost u njegovoj etiologiji (9, 10, 15, 16, 17).

Kronični oblici sindroma prostatitisa imaju jasno definirane dijagnostičke kriterije. Prema tim kriterijima klinički simptomi moraju perzistirati najmanje tri mjeseca. Kod tih bolesnika započinjemo liječenje tek nakon završenih biokemijskih i bakterioloških nalaza eksprimata prostate i uzoraka triju mlazova mokraće.

Etiološka dijagnostika je teška i nesigurna, pa je antimikrobna terapija ili empirijska (očekivani uzročnik) ili specifična (izolirani uzročnik).

Znanstvenoistraživačkim projektima (Urogenitalne infekcije uzrokovane *C. trachomatis* i Etiologija i liječenje prostatitisa) bili su obuhvaćeni bolesnici s kroničnim prostatitisom. Kod bolesnika kojima je prema dijagnostičkim kriterijima kao uzročnik dokazana *C. trachomatis* proveli smo liječenje azitromicinom (Sumamed®, PLIVA). Ispitanici su primali peroralno ukupno 4,5 g azitromicina tijekom tri tjedna, tako da su u redovitim vremenskim razmacima od 4 dana primali trodnevnu terapiju od 1x500 mg. Klinička i bakteriološka evaluacija, koja je uslijedila 4 - 6 tjedana nakon terapije, pokazala je visoku djelotvornost azitromicina u liječenju klamidijske infekcije prostate (10).

Prospektivnim, komparativnim, randomiziranim istraživanjem analizirana je učinkovitost azitromicina i ciprofloksacina u liječenju kroničnog prostatitisa uzrovanog *C. trachomatis*. Jedna skupina bolesnika primala je azitromicin u ukupnoj dozi od 4,5 g, prema ranije opisanoj shemi, a druga ciprofloksacin 2x500 mg tijekom 20 dana. 4 do 6 tjedana nakon toga evaluirana je, bakteriološki i klinički, uspješnost provedene terapije.

Rezultati ove studije pokazali su signifikantno višu eradikaciju i kliničko izlječenje u grupi bolesnika liječenih azitromicinom (18).

Slična komparativna analiza ispitala je djelotvornost azitromicina i klaritromicina u liječenju kroničnoga klamidijskog prostatitisa. Bolesnici su randomizacijom podijeljeni u dvije skupine od kojih je jedna primala azitromicin 4,5 g peroralno, ponovno po istoj shemi. Druga skupina liječena je klaritromicinom 2x500 mg tijekom 15 dana. Uspješnosti eradikacije i kliničkog

izlječenja nisu signifikantno različite u obje skupine bolesnika. Ista studija pokazala je da bez obzira na primijenjeni lijek nema statistički značajne razlike u grupi bolesnika s asimptomatskim tijekom klamidijske infekcije. Klinička i bakteriološka uspješnost liječenja ocjenjivana je 4 do 6 tjedana nakon provedene terapije (19).

U svim navedenim studijama istodobno su liječeni i partneri ispitanika istim antimikrobnim lijekom. Ovakvim pristupom smanjila se mogućnost pogreške u konačnom ishodu terapijskog pristupa.

Zaključak

Jedan od najčešćih bakterijskih uzročnika spolno prenosivih bolesti je *C. trachomatis*. Uzrokuje akutne, kronične rekurirajuće, ali i kronične perzistentne infekcije.

Više od polovice svih inficiranih osoba ima asimptomatski ili vrlo blagi supklinički tijek i zato je teško odrediti početak infekcije. Srećom, brojnim istraživanjima postavljeni su jasni dijagnostički i klinički kriteriji za razlikovanje mnogih kliničkih entiteta infekcije *C. trachomatis*.

Svaku klamidijску infekciju treba liječiti.

Kronična perzistentna klamidijска infekcija donjeg dijela urogenitalnog sustava može imati isto asimptomatski ili supklinički tijek. Najveći su problem asimptomatske inficirane osobe, jer se otkrivaju najčešće slučajno, a mogu rezultirati raznim komplikacijama, stalni su izvor zaraze, a njihova stvarna incidencija je nepoznata. U današnje vrijeme postavlja se pitanje je li ekonomski isplativo tražiti za asimptomatski inficiranim osobama.

Za otkrivanje takve infekcije u žena i muškaraca preporučene su skupe metode, a i troškovi liječenja takvih osoba unutar cjelokupne populacije su veliki.

Osim toga nema jamstva da bi rezultati takvog ispitivanja doveli do značajnog smanjenja učestalosti komplikacija. Još uvijek su otvorena brojna pitanja i problemi vezani uz kroničnu, perzistentnu klamidijску infekciju. Potrebne su još brojne analize koje bi dovele do što brže, sigurne i ekonomski isplative dijagnostike te analize djelotvornosti različitih antimikrobnih shema liječenja. Za sada nam preostaje tražiti klamidijску infekciju ondje gdje je ona očekivana i najopasnija, i u tom se smislu najbolji uspjeh može postići samo dobrom suradnjom brojnih medicinskih grana.

Literatura

1. SCHÖNWALD S. Liječenje spolno prenosivih bolesti. *Medicus* 2000; 9: 201-7.
2. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, BARŠIĆ B, CAR V, KRUŽIĆ V. *Klamidija trachomatis* u urogenitalnim infekcijama. *Pharmaca* 1999; 37: 75-86.
3. ŠKERK V, HADJINA G. *Chlamydia trachomatis* infekcije. *Infektol Glasn* 1999; 19: 17-23.
4. BEATTY WL, MORRISON RP, BYRNE GI. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994; 58: 686-99.
5. BEATTY WL, MORRISON RP, BYRNE GI. Immunoelectronmicroscopic quantitation of differential levels of chlamydial proteins in a cell culture model of persistent *Chlamydia trachomatis* infection. *Infect Immun* 1994; 62: 4059-62.
6. BEATTY WL, BELANGER TA, DESAI AA, MORRISON RP, BYRNE GI. Role of tryptophan in gamma interferon-mediated chlamydial persistence. *Ann NY Acad Sci* 1994; 730: 304-6.
7. WARD ME. Mechanisms of Chlamydia-induced disease. In: Stephens RS (eds.) *Chlamydia: intracellular biology, pathogenesis and immunity*. Washington DC: ASM Press, 1999: 171-210.
8. ŠKERK V. Infekcije urinarnog trakta. *Medicus* 1999; 8: 207-13.
9. ŠKERK V, KRHEN I, SCHÖNWALD S, MAREKOVIĆ Z. Antimikrobno liječenje infekcija mokraćnog sustava. *Liječ Vjesn* 2001; 123: 16-25.
10. ŠKERK V, KRHEN I, SCHÖNWALD S, STRAPAČ Z. Urogenitalne infekcije uzrokovane *Chlamydom trachomatis*. *Medicus* 2001; 10: 111-6.
11. ŠKERK V, STRAPAČ Z, SCHÖNWALD S, BARŠIĆ B, VINCE A, KRUŽIĆ V, ŠTERK-KUZMANOVIĆ N. Azitromicin u liječenju asimptomatskih urogenitalnih infekcija uzrokovanih *Ch. trachomatis*. *Medicus* 2000; 9: 113-6.
12. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, STRAPAČ Z et al. Duration of clinical symptoms in female patients with acute urethral syndrome caused by *Chlamydia trachomatis* treated with azithromycin or doxycycline. *J Chemother* 2001; 13: 176-81.
13. ŠKERK V, PUNTARIĆ A, BEGOVAC J i sur. Komparativno ispitivanje djelotvornosti i podnošljivosti intravenoznog azitromicina i intravenoznog i oralnog azitromicina u liječenju upalne bolesti male zdjelice uzrokovane *klamidijom trahomatis*. *Infektol Glasn* 2003; 23: 125-8.
14. PAAVONEN J. Pelvic inflammatory disease. From diagnosis to prevention. *Dermatol Clin* 1998; 16: 747-56.
15. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I et al. Aetiology of chronic prostatitis. *Int J Antim Agent* 2002; 19: 471-4.
16. KRHEN I, ŠKERK V, SCHÖNWALD S, JAKŠIĆ J. Osnovne smjernice za liječenje prostatitisa. *Medicus* 2002; 11: 271-5.
17. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I et al. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *J Chemother* 2001; 13: 664-5.
18. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I et al. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antim Agent* 2003; 21: 457-62.
19. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I et al. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *J Chemoter* 2002; 14: 384-9.