

TENDINȚE ACTUALE ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU *HELICOBACTER PYLORI*

Current trends in the treatment of Helicobacter pylori infection

Dr. Maria-Gianina Arsene^{1,2}, Dr. Claudia Dumitrescu², Dr. Gabriela Spălățelu²,
Dr. Sanda Orban²

¹Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București

²Clinica Gral Medical Colentina, București

REZUMAT

De la descoperirea bacteriei *Helicobacter pylori*, diagnosticul și tratamentul bolilor gastroduodenale s-a modificat semnificativ. Ulcerul peptic este considerat acum, în general, o boală infecțioasă, eliminarea agentului cauzal vindecând boala. Rolul infecției cu *Helicobacter pylori* în apariția cancerului este recunoscut, iar rolul lui în apariția altor boli ale tractului digestiv superior este în curs de evaluare. Progrese notabile s-au făcut în ultimii ani în studierea patogeniei acestei infecții și în perfecționarea terapiei antimicrobiene. În acest articol încercăm să descriem actualități în terapie corelând experiențele noastre și studii ale altor colegi clinicieni.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradicare, rezistență, Levofloxacină

ABSTRACT

Since the discovery of *Helicobacter pylori*, the diagnose and the treatment of gastro-duodenal diseases has significantly changed. The peptic ulcer is considered now mostly an infectious disease, elimination of the causal agent curing the disease. The role of the infection with *Helicobacter pylori* in gastric neoplasm is admitted, and its role in producing other illnesses of superior digestive tract is being evaluated. Notable progress has been made during the last years in studying the pathogeny of this infection and in perfecting of the antimicrobial therapy. In this article, we are trying to present news in the therapy, combining our experiences with those of other fellow clinicians.

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

INTRODUCERE

Helicobacter pylori este o bacterie capabilă să infecteze mucoasa gastrică și duodenală, cu denumirea derivată din structura sub formă de helix, structură care se pare că este responsabilă de capacitatea de infectare și de adaptabilitatea la condițiile particulare de mediu puternic acid (1).

Infecția cu *Helicobacter Pylori* (Hp) se dobândește prin ingestia bacteriei, calea de transmitere fiind fecal-orală sau prin intermediul apei contaminate și în directă legătură cu anumite condiții

socio-economice, prevalența fiind mai crescută în țările în curs de dezvoltare, unde se ridică până la 80% la adulții de vârstă medie, față de un procent de 20-50% în țările dezvoltate (2).

Eliminarea spontană a fost citată doar în cazul copiilor, posibil în contextul administrării de antibiotice pentru alte afecțiuni; la adulți, infecția este cronică și sterilizarea tubului digestiv superior se face doar cu terapie specifică, în combinații de cel puțin 2 antibiotice în asociere cu antiacid, pentru prevenirea apariției de tulpini rezistente și pentru siguranța eradicării infecției (3).

Adresă de corespondență:

Dr. Maria Gianina Arsene, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș“, Șos. Mihai Bravu Nr. 281, Sector 3, București
e-mail: gi_arsene@yahoo.com



Figura 1. *Helicobacter Pylori* (Hp)

Infecția cu *Helicobacter pylori* este asociată frecvent cu apariția de gastrită antrală, ulcer gastric și duodenal și crește riscul de atrofie gastrică, metaplazie intestinală, carcinom gastric, limfom MALT (4). De reținut că doar 15-20% dintre infectați fac boala gastrică, dar 75% din bolnavii cu ulcer gastric sau duodenal au *Helicobacter pylori*. Implicarea în patogeniza unor boli extragastrice precum ateroscleroza sau unele boli de piele este controversată și slab documentată (5).

Eradicarea infecției îmbunătățește marcant evoluția clinică a pacienților cu ulcer gastric sau duodenal, previne recăderile, scade riscul de apariție a limfoamelor MALT și induce regresia limfoamelor deja apărute, scade riscul de carcinom gastric la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian și previne recăderile după rezecția endoscopică a cancerului gastric precoce (6).

TESTELE DE DIAGNOSTIC

Diagnosticul se face prin metode non-invasive și invazive.

Metodele non-invasive includ testele serologice, testul respirator cu uree și detectarea antigenului în materiile fecale.

Testele serologice sunt folosite pentru diagnosticarea inițială a infecției, prin identificarea anticorpilor IgG anti-Hp din sânge, prin metoda ELISA, fiind ieftine și folosite pe scară largă. Anticorpilor persistă însă în sânge și după eradicarea infecției o perioadă mai lungă, în jur de 18 luni, de aceea repetarea serologiei nu este indicată în verificarea eficienței terapiei.

Testul respirator cu uree măsoară activitatea ureazei bacteriene prin decelarea dioxidului de carbon radioactiv eliminat în aerul expirat după ingestia de uree per os marcată radioactiv cu $^{13}C/^{14}C$, fiind indicat pentru diagnosticul inițial al infecției, dar și în urmărirea posttratament a pacienților pentru detectarea recăderilor sau eșecului terapeutic (7).

Detectia antigenului Hp din materiile fecale este, de asemenea, folosită ca test de diagnostic, fiind

recomandată în special copiilor, datorită efectuării facile. Această metodă poate fi folosită și în controlul terapiei, cu repetarea testului la minimum 6 săptămâni de la terminarea tratamentului.

În caz de recădere, rezistența presupusă sau dovedită la terapiile uzuale și la pacienții în vârstă de peste 50 ani cu simptome digestive sugestive de afecțiuni importante: hemoragie digestivă, anemie, pierdere în greutate, se recomandă drept primă alegere endoscopia digestivă superioară, cu recoltare de biopsii și ulterior culturi de Hp cu efectuare de antibiogramă.

Alte metode de diagnostic, utile pentru confirmarea cazurilor echivoce prin alte metode și evaluare posttratament, sunt testele moleculare pentru detectia ADN-ului Hp din diverse materiale biologice, prin PCR din fragmente biotice, salivă, suc gastric, materii fecale (3).

INDICAȚII DE TRATAMENT

Eradicarea Hp se recomandă la:

- pacienții cu ulcer gastric sau duodenal, inclusiv cei cu ulcer complicat;
- pacienții cu limfom MALT;
- după rezecția cancerului gastric;
- bolnavii cu ruden de gradul 1 cu cancer gastric;
- la cererea pacientului.

Eradicarea este avizată, dar nu obligatorie, la bolnavii cu dispepsie funcțională; bolnavii cu boala de reflux gastroesofagian; pacienții care necesită tratament de lungă durată cu antiinflamatorii nesteroidiene (3).

TRATAMENTUL INFECȚIEI CU H. PYLORI – TENDINȚE ACTUALE

Scopul tratamentului este eradicarea infecției cu minimum de efecte adverse medicamentoase și scăderea selectării de tulpini bacteriene rezistente.

Deoarece aciditatea gastrică influențează eficiența anumitor agenți antimicrobieni activi pe Hp, antibioticele se asociază cu inhibitori ai pompei de protoni, blocații de receptori H₂ sau cu ranitidina bismut citrat.

Cei mai importanți agenți antimicrobieni utilizați sunt amoxicilina, claritromicina, metronidazolul și, în măsură mai mică, tetraciclina și bismutul.

Schemele duble, triple sau cvadruple de terapie, cu combinații între antibioticele de mai sus și un antiacid, se prescriu pe perioadă de 7-10 zile. Când rezistența la antibiotice a apărut, în special la claritromicină, durata terapiei a fost mărită, ajungând

la 10-14 zile și au fost introduse noi preparate antimicrobiene în tratament.

În perioada 01.01.2010 – 30.06.2011, în clinica Gral Medical Colentina au fost testați pentru Hp prin metoda serologică un număr de 59 de pacienți, la recomandarea medicului de familie, toți având simptome de gastrită cronică sau ulcer peptic, dintre aceștia 11 (18,64%) având rezultate negative, restul de 48 (81,35%) rezultate pozitive pentru infecția cu *Helicobacter pylori*.

Pentru cei 48 de pacienți cu rezultat pozitiv, repartiția pe sexe a fost următoarea: 27 de bărbați și 21 de femei, cu vârstele cuprinse între 24 și 66 de ani.

Recomandările de tratament au fost următoarele: 23 de pacienți au primit tratament cu Amoxicilină 1 g x 2/zi în asociere cu Claritromicină 500 mg x 2/zi și antiacid timp de 14 zile, 21 de pacienți au primit aceeași schemă de tratament timp de 10 zile, iar 4 pacienți au primit Amoxicilină + Acid clavulanic 1 g x 2/zi plus Claritromicină 500 mg x 2/zi și un antiacid timp de 10 zile. Repartiția pacienților în funcție de durata tratamentului a fost asemănătoare: 23 (47,9%) au primit tratament 14 zile, restul de 25 (52,08%) primind terapie 10 zile.

Controlul s-a făcut prin efectuarea Ag Hp din materii fecale la 6 săptămâni de la terminarea tratamentului, prezentându-se doar 29 de pacienți din totalul de 59. La aceștia s-au constatat 4 eșecuri terapeutice din grupa pacienților care au primit tratament cu Amoxicilină, Claritromicină și antiacid timp de 10 zile. Cei 4 pacienți cu eșec terapeutic au primit ulterior tratament secvențial cu Amoxicilină plus Claritromicină și antiacid timp de 14 zile. După terminarea tratamentului, nici unul dintre pacienți nu a mai prezentat simptome de boală ulceroasă sau gastrită. Terapia secvențială, cu administrarea antibioticelor la ore diferite s-a dovedit, conform studiilor, mai eficientă decât terapia standard cu administrarea antibioticelor simultană. Eficacitatea a fost dovedită în special pentru eradicarea tulpinilor rezistente la Claritromicină, 89% rata de succes față de 29% rata de succes în tripla terapie standard (*Ann Intern Med* 2007; 146:556-563). Studiul nu a arătat diferențe ale reacțiilor adverse semnificativ statistic. Complanța la terapia secvențială a pacienților poate fi însă mai scăzută, mai ales pentru persoanele active, cu serviciu, 4 prize de tratament pe zi fiind mai dificil de administrat față de cele 2 prize din terapia standard.

Alte alternative în terapia recăderilor sunt tripla asociere între Levofloxacină, Amoxicilină și antiacid sau cvadrupla asociere între Tetraciclină, Metronidazol, săruri de bismut și antiacid. Într-un studiu comparativ (8), pacienții cu recădere după tripla

terapie cu Claritromicină, Amoxicilină și Rabeprazole au fost distribuiți randomizat în 4 grupe de câte 70 de pacienți, care au primit următoarele asocieri terapeutice:

- Levofloxacină 500 mg + Amoxicilină 1 g x 2/zi + Rabeprazole 20 mg x 2/zi, 10 zile (LAR)
- Levofloxacină 500 mg + Tinidazol 500 mg x 2/zi + Rabeprazole 20 mg x 2/zi, 10 zile (LTR)
- Tetraciclină 500 mg x 4/zi + Metronidazol 500 mg x 4/zi + săruri de bismut 120 mg x 4/zi + Rabeprazol 20 mg x 2/zi, 7 zile (7TMSR)
- Tetraciclină 500 mg x 4/zi + Metronidazol 500 mg x 4/zi + săruri de bismut 120 mg x 4/zi + Rabeprazole 20 mg x 2/zi, 14 zile (14 TMSR)
- Hp status și reacțiile adverse au fost reevaluate la 6 săptămâni. Eradicarea pe grupuri a fost: 94% LAR, 90% LTR, 63% 7TMSR, 69% 14TMSR.

Autorii studiului au concluzionat că terapia cu Levofloxacină 10 zile este mai bună decât terapia standard 14 zile în recăderile infecției cu Hp.

Levofloxacină poate însă fi administrată ca terapie de primă intenție, la naivi. Într-un studiu efectuat în SUA, la Universitatea Columbia, în nov. 2009, pe un lot de 135 de pacienți cu gastrită cu *Helicobacter pylori*, naivi, s-a încercat determinarea perioadei optime de tratament cu Levofloxacină.

Pacienții au fost împărțiți în 3 grupe de câte 45 de persoane, care au primit următoarele scheme de tratament:

1. Levofloxacină + Omeprazol + Nitrazamidă + Doxiciclină (LOAD), 10 zile
2. LOAD 7 zile
3. Lansoprazol + Amoxicilină + Claritromicină (LAC), 10 zile

Eradicarea a fost de 95,23% pentru cei care au primit 10 zile schema LOAD, procent asemănător: 95,34% pentru cei care au primit aceeași terapie 7 zile și doar 80,95% pentru cei care au primit schema LAC 10 zile. Autorii studiului recomandă tratamentul cu Levofloxacină de durată de 7 zile, neconsiderând necesară o durată mai mare a terapiei.

De asemenea, Levofloxacină a fost folosită și în terapia de salvare, la pacienți care anterior primiseră 2 scheme terapeutice cu eșec repetat, inițial asocierea Claritromicină, Amoxicilină și antiacid, apoi Tetraciclină, Bismut, Metronidazol și antiacid. Studiul a comparat eficiența Levofloxacină cu Rifabutina, eradicarea fiind de 81% în cazul lotului care a primit Levofloxacină, față de 45% în lotul cu Rifabutina (9).

Cu rol adjuvant în terapia anti-*Helicobacter Pylori* se recomandă probioticele, care protejează și flora tubului digestiv. La persoanele predispușe la

dismicrobism intestinal sau la care, în timpul terapiei, se observă semne de dismicrobism (stomatită micotică, diaree etc.) este necesar tratament antimicotic.

CONCLUZII

Modificarea în timp a sensibilității unei bacterii depinde de presiunea exercitată asupra tulpinilor bacteriei respective de către antibioticele folosite; cu cât mai larg folosit este un antibiotic, cu atât mai mult ne putem aștepta ca la acesta să apară, la un moment dat, rezistența. Puține sunt cazurile când, de-a lungul timpului, în ciuda folosirii preponderente a unui antibiotic pentru eradicarea unui microb, acesta să-și păstreze sensibilitatea la antibioticul respectiv, cum este cazul streptococului care și-a păstrat sensibilitatea la penicilină.

În cazul Hp, de la început, datorită particularităților bacteriei și dificultăților de eradicare, s-au folosit scheme de tratament complexe, cu asocieri între antibiotice și antiacide. Vaccinarea profilactică și terapeutică s-a dovedit eficientă la animale, dar imunizarea la om a ramas dificilă, în parte deoarece imunologia stomacului este puțin cunoscută (2). Astăzi, locul Claritromicinei începe să fie luat de Levofloxacină, iar durata tratamentului tinde să

crească, în funcție de asocierea aleasă, de la 7-10 zile, la 10-14 zile. Rămâne însă de cântărit cu atenție cine trebuie testat și cine necesită tratament pentru infecția cu Hp.

Frecvent, părinții copiilor cu tulburări digestive nespecifice solicită testarea pentru Hp, pentru tratament în caz de pozitivare, iar adulții contactați ai unor apropiați cu infecție Hp simptomatică vor să-și cunoască statusul Hp chiar dacă nu au simptome de boală digestivă și să trateze infecția dacă aceasta este prezentă.

Studii au demonstrat că infecția cu Hp poate proteja împotriva apariției astmului bronșic alergic și probabil și a altor tipuri de alergii (2), într-o societate în care bolile alergice sunt tot mai frecvente.

Rol în creșterea numărului de alergii și al bolilor autoimune se suspectează că îl are și vaccinarea excesivă a copiilor. Organismul nu este învățat cum să lupte și ulterior își îndreaptă această luptă contra lui însuși, cu apariția de alergii sau declanșarea de boli autoimune. De aceea nu trebuie să încercăm să distrugem cu orice preț fiecare patogen, ci să cântărim dacă este neaparat necesară eradicarea. Medicul de familie și specialistul infecționist sau gastroenterolog trebuie ca, în fiecare caz de infecție cu Hp, să trateze pacientul și nu boala în sine.

BIBLIOGRAFIE

1. **Suerbaum S., Mchetti P.** – Helicobacter pylori Infection, *New Engl. J. Med.*, vol.347:1175-1186, oct 10, 2002, nr. 15
2. **Feldman R.A.** – Epidemiologic observations and open questions about disease and infection caused by Helicobacter pylori. In: Achtman M, Suerbaum S (eds) – Helicobacter pylori: molecular and cellular biology. Wyomndham, UK: Horizon Scientific Press, 2001:29-51
3. **Angela Sopa, Camelia Diaconu, Alice Bălăceanu** – Considerații asupra rolului infecției cu Helicobacter pylori în patologia digestivă, *Medicina Modernă*, 2005
4. **Parsonnet J., Friedman G.D., Vandersteen D.P., et al.** – Helicobacter pylori infection and the risc of carcinoma. *New Engl. J. Med.* 1991; 325:1127-1131
5. **Gheorghe Liana, Gheorghe C.** – Vademecum în gastroenterologie, partea I, pag. 64-70, Ed. Nemira, 2002
6. **Rupnow M.F., Shachter R.D., Owens D.K., Parsonnet J.** – A dynamic transmission model for predicting trends in Helicobacter pylori and associated diseases in the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2000; 6:228-237
7. **Mobley H.T.L.** – Helicobacter pylori urease. In: Achtman M, Suerbaum S (eds) – Helicobacter pylori: molecular and cellular biology. Wyomndham, UK, Horizon Scientific Press, 2001; 155-170
8. **Nista E.C., Candelli M., Cremonini F., et al.** – Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line HP treatment: a randomized trial. Internal Medicine Department, Catholic University, Rome, Italy. *Aliment Protocol Ther.* 2003 Sep 15; 18(6):623-33
9. **J.P. Gisbert, J.L. Gisbert, S. Marco, R. Moreno-Otero, J.M. Pajeras** – Third Line Rescue Therapy Levofloxacin vs. Rifabutin. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2006; 24(10):1469-1474