

Leczenie eradykacyjne *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori – eradication treatment

Lek. med. Kamil Nurczyk, lek. med. Patrycja Kozak-Nurczyk

II Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu Pokarmowego SPSK1 w Lublinie

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 02.06.2016, Copyright© Medyk Sp. z o.o.

Słowa kluczowe: *Helicobacter pylori*, choroba wrzodowa, rak żołądka, eradykacja, oporność antybiotykowa.

Streszczenie: W związku z odkryciem powiązań między obecnością bakterii *Helicobacter pylori* w górnym odcinku przewodu pokarmowego a występowaniem szeregu problemów zdrowotnych, takich jak choroba wrzodowa i nowotwory żołądka, leczenie zakażenia tym patogenem stało się istotnym zagadnieniem klinicznym. Rozpowszechnienie tej bakterii wśród populacji stanowi również duży problem społeczny. Istotne znaczenie ma dobór odpowiednich metod diagnostycznych. Wykrycie i skuteczne leczenie infekcji może zapobiec wystąpieniu groźnych powikłań. Sytuację komplikuje narastająca oporność bakterii na leki stosowane w terapii. Co jakiś czas nowe doniesienia wprowadzają zmiany schematów leczenia, nie tylko w zakresie stosowanych preparatów, ale również dawek i czasu ich przyjmowania. W związku ze wspomnianą opornością duże znaczenie mają także sposoby postępowania w przypadku nieskuteczności leczenia pierwszego rzutu.

Keywords: *Helicobacter pylori*, ulcer disease, gastric cancer, eradication, antibiotic resistance.

Abstract: Treatment of *Helicobacter pylori* infection has become an important clinical issue according to the disclosure of relationship between presence of *Helicobacter pylori* in upper gastrointestinal tract and occurrence of diseases such as peptic ulcers and gastric cancer. Given the prevalence of the disease it also occurs to be a social problem. In this case appropriate diagnostic methods are essential. Detection and proper treatment can prevent serious complications. Growing bacterial resistance to antimicrobial substances makes situation less clear. Each time new scientific reports suggest updates in actual treatment protocols. In case of failure of eradication due to antibiotic resistance second-line treatment becomes significant.

Wprowadzenie

Helicobacter pylori (Hp) jest bakterią Gram-ujemną zaliczaną do pałeczek. Bytuje w warunkach mikroaerofilnych na powierzchni komórek nabłonkowych błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Typowo Hp występuje w części przedodddziwnikowej żołądka, ale również w dwunastnicy, w okolicy trzonu i dna żołądka oraz dystalnej części przełyku.

Cechami charakterystycznymi patogenu, będącymi wynikiem przystosowania się do specyficznych warunków jego bytowania są:

rzęski umożliwiające poruszanie się w warstwie śluzowej [1];

wytwarzanie ureazy – enzymu katalizującego reakcję rozkładu mocznika z powstaniem jonów amonowych, co przyczynia się do podwyższenia pH w bliskim otoczeniu bakterii;

występowanie adhezyn odpowiedzialnych za przyleganie do komórek nabłonkowych.

Wiele szczepów wytwarza cytotoksyny (VacA i CagA), które poprzez wywieranie wpływu na komórki nabłonka żołądkowego zwiększają dostępność amoniaku [2] oraz polepszają możliwości adhezyjne komórki bakteryjnej.

Wyniki badań nad transmisją zakażenia wskazują, że infekcja następuje na drodze pokarmowej. Do zakażenia dochodzi najczęściej w dzieciństwie poprzez zarażenie dziecka od matki, a następnie u większości osób infekcja utrzymuje się w ciągu całego życia. Występowanie infekcji Hp w populacji ludzkiej w zależności od regionu kształtuje się w granicach 30-70% [3]. Wykazano częstsze występowanie zakażenia w krajach rozwijających się. W Polsce zakażenie Hp dotyczy 84% osób dorosłych i 32% do 18. r.ż. [4]. Obecność pałeczek Hp prowadzi do uszkodzenia komórek nabłonkowych żołądka poprzez negatywny wpływ substancji wytwarzanych przez bakterie: amoniaku, proteaz i cytotoksyn.

Infekcja po przejściu w stadium przewlekłe może pozostawać bezobjawowa. Jednak u części chorych zakażenie poprzez zwiększenie wydzielania gastryny i kwasu solnego [5] skutkuje wystąpieniem choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy (zakażenie Hp stwierdza się u większości pacjentów dotkniętych chorobą wrzodową). Utrzymujący się stan zapalny może również prowadzić do atrofii błony śluzowej oraz sprzyjać metaplazji jelitowej. Dodatkowo stwierdzono wpływ infekcji na zwiększenie ryzyka wystąpienia raka żołądka typu jelitowego [6][7] oraz chłoniaka błony śluzowej żołądka (MALT) [8].

Bada się również wpływ Hp na częstość występowania chorób spoza układu pokarmowego jak: astma, choroba niedokrwienna serca, udar mózgu czy przewlekła idiopatyczna małopłytkowość samoistna [9].

Diagnostyka

Diagnostykę infekcji Hp należy przeprowadzić w momencie wystąpienia typowych powikłań zakażenia, takich choroba wrzodowa i jej następstwa (krwawienie z GOPP, perforacja, zwężenie pozapalne) oraz w innych sytuacjach, w których podejrzewa się zakażenie, a leczenie może przynieść korzyść.

W tym celu wykorzystuje się metody o różnym stopniu inwazyjności.

Diagnostyka inwazyjna jest w praktyce równoznaczna z wykonaniem *gastroskopii z biopsją śluzówki żołądka*. Pobrany materiał jest bezpośrednio poddawany testowi na wytwarzanie ureazy. Polega on na umieszczeniu materiału biopsyjnego w roztworze mocznika. W obecności bakterii Hp zachodzi reakcja ureazowa, a powstały amoniak poprzez podwyższenie pH zmienia zabarwienie bibułki w zestawie testowym. Jest to metoda stosunkowo tania, cechująca się wysoką swoistością i czułością, powszechnie stosowana u pacjentów, u których istnieją wskazania do endoskopii diagnostycznej lub zabiegowej [10]. Biopłat oprócz testu na wytwarzanie ureazy może również zostać poddany badaniu histopatologicznemu. Rzadko są stosowane inne metody diagnostyczne wykorzystujące pobrane wycinki:

- o namnażanie DNA bakterii metodą PCR,
- o hodowla mikrobiologiczna.

Do badań nieinwazyjnych zalicza się:

- o wykrywanie przeciwciał IgG i IgA bakterii we krwi,
- o namnażanie obecnego w ślinie i kale genomu Hp metodą PCR,
- o najczęściej stosowany ureazowy test oddechowy lub oparty na podobnej zasadzie test moczu.

W trakcie ureazowego testu oddechowego podaje się pacjentowi doustnie roztwór mocznika oznaczonego radioaktywnym izotopem węgla, który następnie przy udziale ureazy bakterii Hp w żołądku ulega przemianie do amoniaku i dwutlenku węgla. Test wykrywa obecność cząsteczek CO₂ znakowanych izotopem w wydychanym powietrzu.

W teście moczu znacznikiem jest radioaktywny izotop azotu, który po zajściu reakcji ureazowej wbudowany w cząsteczkę amoniaku jest wydalany przez nerki i stwierdzany w moczu. Jeśli jest to możliwe, przed diagnostyką infekcji Hp pacjent nie powinien przyjmować inhibitorów pompy protonowej przez ok. 10 dni.

Wskazania do leczenia

W większości przypadków u osób z bezobjawowym zakażeniem *nie* stosuje się leczenia.

Istnieją jednak określone sytuacje kliniczne, które są wskazaniem do terapii mającej na celu uzyskanie całkowitej eliminacji bakterii z organizmu, czyli tzw. eradykacji.

W chorobie wrzodowej opanowanie zakażenia prowadzi do wyleczenia [11].

Wskazania do zastosowania antybiotykoterapii określają wytyczne oparte na tzw. konsensusie Maastricht IV/Florencja z 2010 r. [9]. Leczenie eradykacyjne wskazane jest w następujących przypadkach:

1. Choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy.
2. Chłoniak żołądka typu MALT.
3. Zanikowe zapalenie żołądka.
4. Stan po resekcji częściowej żołądka z powodu raka.
5. Krewni pierwszego stopnia chorych na raka żołądka.
6. Dyspepsja czynnościowa lub niezdiagnozowana.
7. Długotrwałe leczenie inhibitorami pompy protonowej.

8. Planowane dłuższe leczenie NLPZ.
9. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna.
10. Niewyjaśniona niedokrwistość z niedoboru żelaza.
11. Niedobór witaminy B₁₂.
12. Na życzenie chorego.

Leczenie

Leczenie obejmuje postępowanie pierwszego wyboru oraz schematy alternatywne w przypadku niepowodzenia antybiotykoterapii pierwszego rzutu. Przed ustaleniem sposobu leczenia należy uwzględnić lokalną oporność szczepów Hp na klarytromycynę. Obecnie są zalecane opisane poniżej sposoby leczenia [9].

Jeśli w danym rejonie ponad 15-20% szczepów wykazuje oporność na klarytromycynę, a taką sytuację stwierdza się m.in. na terenie Polski [12], schematem preferowanym jest:

A. Terapia poczwórna z bizmutem (10-14 dni)

inhibitor pompy protonowej (IPP) w dawce standardowej – 2 × 1 kaps./dobę

preparat zawierający w jednej kapsułce:

- > 140 mg cytrynianu potasowo-bizmutowego (III),
- > 125 mg tetracykliny,
- > 125 mg metronidazolu – 4 x 3 kaps./dobę.

W przypadku niedostępności preparatów schematu preferowanego:

B. Leczenie sekwencyjne (10 dni)

przez 5 dni:

- IPP w dawce standardowej + amoksycylicyna 1g – 2 x/dobę,

kolejne 5 dni:

- IPP w dawce standardowej + klarytromycyna 500 mg + metronidazol/ew. tynidazol 500 mg – 2 x/dobę,

Alternatywnie do powyższego można zastosować:

C. Leczenie równoczesne 3 antybiotykami (10 dni)

IPP w dawce standardowej + amoksyacylina 1g + klarytromycyna 500 mg + metronidazol 500 mg – 2 x/dobę.

W krajach z niską opornością szczepów Hp na klarytromycynę można w ramach leczenia pierwszego rzutu zastosować terapię klasyczną:

D. Klasyczna terapia potrójna (7dni)

IPP w dawce standardowej + amoksyacylina 1 g + klarytromycyna 500 mg + metronidazol 500 mg – 2 x/dobę.

W przypadku niepowodzenia eradykacji w leczeniu empirycznym drugiego rzutu stosuje się:

E. Po niepowodzeniu terapii poczwórnej z bizmutem

IPP w dawce standardowej + lewofloksacyna 500 mg + amoksyacylina 1 g – 2 x/dobę.

F. Po niepowodzeniu terapii z klarytromycyną

terapia poczwórna z bizmutem lub schemat z lewofloksacyną.

W przypadku niepowodzenia leczenia drugiego rzutu zaleca się oznaczyć antybiotykowrażliwość i zastosować leczenie zgodne z antybiogramem.

Jako dodatek do leczenia poprawiający tolerancję antybiotykoterapii można stosować probiotyki [13].

Kontrola skuteczności terapii

Większość chorych po eradykacji nie wymaga kontroli skuteczności leczenia. Nawroty zakażenia również nie stanowią dużego problemu i najczęściej wynikają z ponownego zakażenia [14]. Ponowną ocenę należy ograniczyć do pacjentów z powikłaniami choroby wrzodowej, chłoniakiem MALT, rakiem żołądka, nasilonym

zapaleniem żołądka oraz w przypadku, gdy dolegliwości nie ustąpiły lub nawróciły.

O ile nie występują wskazania do ponownej gastroskopii, diagnostykę można ograniczyć do testu oddechowego po upływie 4-6 tygodni.

Testy serologiczne ze względu na utrzymujące się również po skutecznej eradykacji wysokie miano przeciwciał *nie* są zalecane.

Podsumowanie

Na niepowodzenie leczenia eradykacyjnego wpływ może mieć nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich oraz stosowanie nieaktualnych schematów leczenia. Jednak to oporność na antybiotyki jest uważana za główną przyczynę niepowodzenia terapeutycznego [15].

Ponieważ odsetek szczepów opornych *Helicobacter pylori* stanowi coraz większy problem kliniczny, w celu ograniczenia tego zjawiska należy kłaść szczególny nacisk na racjonalne stosowanie antybiotyków w systemie zdrowotnym zarówno w podstawowej opiece zdrowotnej, jak i leczeniu szpitalnym. © P

Piśmiennictwo:

- Josenshans C, Eaton KA, Thevenot T, Suerbaum S. Switching of flagellar motility in *Helicobacter pylori* by reversible length variation of a short homopolymeric sequence repeat in fljP, a gene encoding a basal body protein. *Infection and immunity* 2000;8(68):4598-603.
- Tombole F, Morbiato L, Del Giudice G, Rappuoli R, Zoratti M, Papini E. The *Helicobacter pylori* VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. *The Journal of clinical investigation* 2001;6(108):929-37.
- H. pylori has an estimated prevalence of about half the world's population, possibly reaching up to 70% in developing countries and 20-30% in industrialized countries. *Helicobacter pylori*. World Health Organization.
- Jaszewicz W (kierownik projektu). Wyniki badań nad zakażeniem *Helicobacter pylori*. *Trans Humana*. Wydawnictwo Uniwersyteckie. Białystok 2004.
- Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 2004 Feb;3(113):321-33
- Kumar V, Ramzi S, Cotran, Stanley L, Robbins. *Robbins basic pathology*. Philadelphia: Saunders, 2003.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji

lek. med. Kamil Nurczyk
kamil.nurczyk@gmail.com
lek. med. Patrycja Kozak
patrycja.kozak@gmail.com