

3. Διάγνωση, Ενδείξεις και Θεραπεία Εκρίζωσης της Λοίμωξης από *Helicobacter Pylori*.

Ντούλη Β., Τζάθας Χ.

Γαστρεντερολογική κλινική, «Τζάνειο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης αναλύεται η παθοφυσιολογία, η επιδημιολογία, η διαγνωστική προσέγγιση, οι ενδείξεις εκρίζωσης και η αντιβιοτική θεραπεία της λοίμωξης από *Helicobacter Pylori*.

Λέξεις ευρετηρίου: *Helicobacter Pylori*, γαστρίτιδα, εκρίζωση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το 1983 οι Warren και Marshall ανακοίνωσαν την ανακάλυψη ενός νέου για την εποχή βακτηριδίου που ονόμασαν αρχικά *Campylobacter Pyloridis* και ακολούθως *Campylobacter Pylori*. Η τελική ονομασία όμως, η οποία καθιερώθηκε και με την οποία είναι γνωστό σήμερα είναι *Helicobacter Pylori* (H.P.).[1]

Η ανακάλυψη αυτή ήρθε να ανατρέψει τις ως τότε πεποιθήσεις που ήθελαν το στομάχι να μην αποικίζεται από βακτηριακή χλωρίδα.[2] Μάλιστα, το H.Pylori επιβιώνει και αποικίζει εκλεκτικά τον γαστρικό βλεννογόνο, εξαιτίας της αντοχής του σε όξινο περιβάλλον.

Πρόκειται για το πρώτο βακτήριο που χαρακτηρίστηκε ως ανθρωπινό καρκινογόνο τάξης [1] (βέβαιο) το 1994[3], αν και παρά την εκτεταμένη έρευνα οι μηχανισμοί της H.P. σχετιζόμενης γαστρικής καρκινογένεσης δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί.[4,5]

Παρόλα αυτά, η συχνότερη, αλλά και ευρύτερα μελετημένη επιπλοκή της λοίμωξης από H Pylori είναι το πεπτικό έλκος.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Πρόκειται για ένα Gram αρνητικό σπειροειδούς σχήματος βακτήριο, πλάτους 0,5-1 μm και μήκους περίπου 3μm.[2] Μοιάζει με τα Καμπυλοβακτηρίδια στο ότι είναι αυστηρά μικροαερόφιλο και απαιτεί διοξειδίο του άνθρακα για την ανάπτυξη του, με τη διαφορά όμως πως έχει αρκετά πολωμένα μαστίγια με περίβλημα σε αντίθεση με το μοναδικό και χωρίς περίβλημα πολωμένο μαστίγιο των Καμπυλοβακτηριδίων.[2]

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η οδός μετάδοσης είναι τόσο η στόματο-στοματική, όσο και κόπρο-στοματική, με τους συγγενείς 1ου βαθμού (γονείς και αδέρφια) να παίζουν ρόλο στον τρόπο μετάδοσης.

Η εγκατάσταση του ελικοβακτηριδίου στον γαστρικό βλεννογόνο είναι αποτέλεσμα των χαρακτηριστικών του, που του επιτρέπουν να επιβιώσει στις αντίξοες συνθήκες του γαστρικού περιβάλλοντος. Πρακτικά η H.P. λοίμωξη σημαίνει επικράτηση του ελικοβακτηριδίου στον γαστρικό βλεννογόνο σε αριθμό μεγαλύτερο από το 50% του συνολικού αριθμού των μικροβίων στο στομάχι.[6] Η H.P. λοίμωξη οδηγεί στην εμφάνιση χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας, η οποία ουσιαστικά παραμένει δια βίου. Σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών, η χρόνια λοίμωξη θα οδηγήσει σε απώλεια γαστρικών αδένων και συνεπώς σε μείωση της εκκριτικής λειτουργίας του γαστρικού βλεννογόνου, δηλαδή σε ατροφική γαστρίτιδα.[7] Η κατάσταση αυτή μπορεί να εξελιχθεί σε εντερική μεταπλασία, ακολούθως δυσπλασία και τελικά γαστρικό καρκίνιο.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Πρόκειται για μια από τις συχνότερες χρόνιες λοιμώξεις στον άνθρωπο, που μπορεί να αποκτηθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά συνήθως αποκτάται νωρίς στην παιδική ηλικία. Εάν δε δεν χορηγηθεί θεραπεία, παραμένει για το υπόλοιπο του βίου του ασθενή.[1,8] Σε παγκόσμιο επίπεδο, τουλάχιστον το 50% του πληθυσμού έχει μολυνθεί.[1] Στις δυτικές χώρες ο επιπολασμός της H.P. λοίμωξης αναφέρεται μεταξύ 30-40%, ενώ στην Ασία ανέρχεται στο 60%. Επιπρόσθετα, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μείωση των ποσοστών λοίμωξης στις αναπτυσσόμενες χώρες με

την πάροδο των ετών, εξαιτίας της συνεχούς βελτίωσης των κοινωνικό-οικονομικών συνθηκών διαβίωσης κυρίως στην παιδική ηλικία. Αντίθετα αύξηση των ποσοστών λοίμωξης παρατηρείται στις αναπτυσσόμενες χώρες.[1,6,8]

Η Η.Ρ. λοίμωξη φαίνεται να απαντά με την ίδια συχνότητα και στα δυο φύλα, αν οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα επαναλοίμωξης (5-8%) από ότι οι άντρες.[1]

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαγνωστική προσέγγιση της Η.Ρ. λοίμωξης γίνεται με διαφορετικές μεθόδους ανάλογα με το ιστορικό, την κλινική εικόνα και τις εξατομικευμένες ανάγκες του κάθε ασθενούς.

Έτσι οι μέθοδοι που επιστρατεύονται είναι:

- Η. Ρυlogi αντιγόνο κοπράνων
- Δοκιμασία αναπνοής
- Ορολογικό τεστ
- Αντιβιογράμμα.

Αναλυτικότερα:

- Το Η.Ρ. αντιγόνο κοπράνων βασίζεται στην ανοσοχρωματογραφία μονοκλωνικού αντισώματος σε δείγμα κοπράνων. Έχει υψηλή ειδικότητα (98%) και ευαισθησία (94%). Το τεστ θετικοποιείται από τα αρχικά στάδια της λοίμωξης, μπορεί όμως να χρησιμοποιηθεί και για τον έλεγχο του αποτελέσματος της θεραπείας εκρίζωσης.

- Η δοκιμασία αναπνοής βασίζεται στην ανίχνευση των παραγόμενων από τον καταβολισμό της ουρίας προϊόντων. Στους ασθενείς, αφού φυσήξουν σε ένα δείγμα ελέγχου, ζητείται να πιουν ουρία, σεσημασμένη με άνθρακα 13 η 14. Μετά από μισή ώρα μετράται η συγκέντρωση του σεσημασμένου άνθρακα στην αναπνοή. Η συγκέντρωση είναι υψηλή μόνο όταν υπάρχει ενζυμική δραστηριότητα ουρεάσης στο στομάχι, γεγονός που ισχύει μόνο στην περίπτωση της Η.Ρ. λοίμωξης. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνουν κυρίως: 1)το κόστος των αναλυτών και 2)τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (είτε λόγω λοίμωξης με ορισμένες μορφές Η. Ρυlogi που δεν παράγουν αρκετή ουρεάση, είτε λόγω πρόσφατης χρήσης αντιβιοτικών, βισμούθιου, Η2 blockers, PPIs).

- Το ορολογικό τεστ έχει υψηλή ειδικότητα (>90%) και ευαισθησία. Βασίζεται στον ποσοτικό προσδιορισμό των ανοσοσφαιρινών G των αντισωμάτων κατά του Η.Ρ. Είναι χρήσιμο για την αρχική διάγνωση ασθενών με Η.Ρ. λοίμωξη (κυρίως νεαρών χωρίς παράγοντες κινδύνου που δεν χρήζουν ενδοσκοπήσεως), δεν μπορεί όμως να διαγνώσει την επιτυχία ή όχι της θεραπείας εκρίζωσης, αφού οι τίτλοι αντισωμάτων παραμένουν υψηλοί αρκετό καιρό μετά από την εκρίζωση του Η.Ρ.

- Το αντιβιογράμμα είναι ένα χρήσιμο εργαλείο

προσδιορισμού της θεραπείας σε γεωγραφικές περιοχές με αυξημένη αντίσταση στην μετρονιδαζόλη και την κλαριθρομυκίνη. Τα εν λόγω αντιβιοτικά δεν πρέπει να συνιστανται σε θεραπεία πρώτης γραμμής στις γεωγραφικές αυτές περιοχές.[1]

Οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στη διάγνωση της Η.Ρ. λοίμωξης. Χρήσιμες μπορεί να είναι μόνο σε ασθενείς με επιπλεγμένη λοίμωξη (π.χ. πεπτικό έλκος, γαστρικό καρκίνο, MALT λέμφωμα).[1]

Άλλες μέθοδοι περιλαμβάνουν:

- Ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού, η οποία είναι απαραίτητη κυρίως σε ασθενείς με συμπτώματα πεπτικού έλκους, προκειμένου να ελεγχθεί ο βλεννογόνος του στομάχου και του δωδεκαδάκτυλου και να ληφθούν βιοψίες κυρίως από το άντρο του στομάχου.
- Ιστολογική εξέταση σε δείγματα βιοψιών από βλάβες του στομάχου.[1]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΚΡΙΖΩΣΕΩΣ

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Maastricht III σε εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού προχωρούμε στις εξής περιπτώσεις:

Με ισχυρή ένδειξη:

- Πεπτικό έλκος (με ενεργό ή μη αιμορραγία, είτε επιπλεγμένο, είτε όχι)
- Ατροφική γαστρίτιδα
- Χαμηλής κακοήθειας HP(+) MALT λέμφωμα σταδίου 1
- Μετά από αφαίρεση γαστρικού καρκίνου
- Σε συγγενείς 1ου βαθμού ασθενών με γαστρικό καρκίνο
- Μετά από επιθυμία του ασθενούς (εφόσον έχει προηγηθεί ολοκληρωμένη ενημέρωση από τον ιατρό)
- Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα και ανεξήγητη σιδηροπενική αναιμία
- Σε επικείμενη έναρξη θεραπείας με ΜΣΑΦ, όταν ο ασθενής δεν λαμβάνει χρονίως ΜΣΑΦ.

Με μέτρια ένδειξη:

- Μετά από χειρουργηθέν πεπτικό έλκος
- Μακροχρόνια θεραπεία με ασπιρίνη σε ασθενή που παρουσίασε αιμορραγία από το πεπτικό
- Δυσπεπτικά ενοχλήματα (μετά από διερεύνηση σε ασθενείς >45 ετών, εμπειρικά σε ασθενείς <45 ετών)
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με PPIs λόγω ΓΟΠΝ.[9]

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΚΡΙΖΩΣΗΣ

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Maastricht III για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού χρησιμοποιούμε ως θεραπεία εκλογής:

Την θεραπεία πρώτης γραμμής, που περιλαμβάνει

το τριπλό σχήμα: PPIs x2, αμοξυκιλλίνη 1g x2, κλαριθρομυκίνη 500mg x2 για 10 ημέρες.

Εναλλακτικό σχήμα πρώτης γραμμής θεωρείται και το παρακάτω: PPIs x2, κλαριθρομυκίνη 500mg x2 και μετρονιδαζόλη 500mg x2 για 10 ημέρες. Το σχήμα αυτό όμως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις μονήρους αντοχής στην κλαριθρομυκίνη, αλλά μόνο σε περιοχές όπου η αντοχή στην μετρονιδαζόλη είναι <40%, γεγονός το οποίο ΔΕΝ ισχύει για την χώρα μας.

Ως θεραπεία πρώτης ή και δεύτερης γραμμής προτείνεται το τετραπλό σχήμα: PPIs x2, μετρονιδαζόλη 500mg x3, τρικαλιούχο δικιτρικό βισμούθιο 300mg x4, υδροχλωρική τετρακυκλίνη 500mg x4. Στο σχήμα αυτό τα ποσοστά εκρίζωσης εμφανίζονται υψηλά, ακόμα και σε χώρες με αυξημένη αντοχή στην μετρονιδαζόλη, όπως η χώρα μας. Η χρήση του σχήματος στη χώρα μας αντιμετωπίζει το πρόβλημα της μη διάθεσης της υδροχλωρικής τετρακυκλίνης (hostacyclin). Η αντικατάστασή της με άλλη τετρακυκλίνη π.χ. δοξυκυκλίνη (vibramycin), όπως φαίνεται από διάφορες μελέτες, επιφέρει εκρίζωση σε σαφώς μικρότερα ποσοστά, οπότε και δεν συνίσταται ευρέως.

Τελευταία δοκιμάζεται –με σχετικά ικανοποιητικά αποτελέσματα, όπως δείχνουν διάφορες μελέτες- το λεγόμενο διαδοχικό σχήμα ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Σύμφωνα με το σχήμα αυτό χορηγούμε: PPIs x2, αμοξυκιλλίνη 1g x2 για τις 5 πρώτες μέρες και κατόπιν PPIs x2, κλαριθρομυκίνη 500mg x2 και ή τινιδαζόλη (Fasigyn)x2 ή μετρονιδαζόλη 500mg x2 για τις επόμενες 5 ημέρες.[9]

Είναι βέβαια γνωστό ότι ένα ποσοστό της τάξης του 20-30% των ασθενών που θα λάβουν ως θεραπεία εκρίζωσης το κλασικό τριπλό σχήμα της

πρώτης γραμμής δεν θα καταφέρουν να εκρίζωσουν το ελικοβακτηρίδιο και θα χρειαστεί να καταφύγουν στις θεραπείες δεύτερης και τρίτης γραμμής.

Ως θεραπεία δεύτερης γραμμής προτείνεται το τετραπλό σχήμα με βισμούθιο που αναφέρθηκε πιο πάνω, με βασικό βέβαια πρόβλημα για τη χώρα μας τη έλλειψη διαθεσιμότητας της υδροχλωρικής τετρακυκλίνης (hostacyclin).

Έτσι στη χώρα μας στις περιπτώσεις αποτυχίας εκρίζωσης του H.P. με τις θεραπείες πρώτης γραμμής καταφεύγουμε σε σχήματα που συνδυάζουν τη λεβοφλοξασίνη: PPIs x2, αμοξυκιλλίνη 1g x2, λεβοφλοξασίνη 500mg x2 για 10 ημέρες.

Ασθενείς με HP λοίμωξη που δεν ανταποκρίνεται στις προαναφερθείσες θεραπείες χρησιμοποιείται το εξής σχήμα:

PPIs x2, αμοξυκιλλίνη 1g x2, ριφαμπουτίνη 150mg x. Εναλλακτικά: φουραζολιδόνη (συνθετικό παράγωγο της νιτροφουραντοίνης) σε συνδυασμό με PPIs x2, αμοξυκιλλίνη 1g x2.[11]

Τελευταία επιλογή σε ασθενείς που, μετά την χρήση των ανωτέρω σχημάτων, δεν επιτεύχθηκε η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου είναι η καλλιέργειά του και ο έλεγχος της ευαισθησίας-αντοχής του στα αντιβιοτικά.[10] Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι ο ρόλος και η χρήση της καλλιέργειας και του αντιβιογράμματος στην περίπτωση της H.P. λοίμωξης εγείρει συχνά ερωτηματικά και σκεπτικισμό, λόγω της αύξησης του κόστους που συνεπάγεται, αλλά και της δυσκολίας εφαρμογής της ακόμα και σε εξειδικευμένα κέντρα (σε περιπτώσεις χαμηλού μικροβιακού φορτίου και εξαιτίας της διάστασης στην in vitro και in vivo αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών).[11]

SUMMARY

In this discussion, after a short description of the microbial agent named Helicobacter Pylori and its pathogenicity in the gastric mucosa, we will attempt to pinpoint its epidemiological aspects which will enable us to understand its significance as well as the need for “to the point cure”. We will walk through the basic means for its diagnosis at the different stages of the infection. Moreover, we will revise the indications for eradication of this specific microbial agent and we will conclude by analyzing of the different possibilities for treatment-eradication nowadays.

Key words: Helicobacter Pylori, gastritis, infection eradication.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <http://emedicine.medscape.com/article/176938-overview> (25/4/2011).
2. Greenwood D., Slack R., Peutherer J., Medical Microbiology, A guide to microbial infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Diagnosis and Control, Churchill Livingstone, 4th ed., UK, 1992.
3. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter Pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon 7-14. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61:1-241.
4. Israel DA, Peek RM. Surreptitious manipulation of the human host by Helicobacter Pylori. Gut Microbes 2010; 1:119-127.
5. Σουγιουλτζής Στ., Μποβαρέτος Ν., Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού-Μεταγραφική ρύθμιση και επιγενετικοί μηχανισμοί, Πρακτικά 16ου ελληνικού συνεδρίου για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Αθήνα, 2011.
6. Μεντής Α., Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και μικροβιακή χλωρίδα του ανθρώπου: Νέα δεδομένα από το Human Microbiome Project., Πρακτικά 16ου ελληνικού συνεδρίου για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Αθήνα, 2011, σ.:93.
7. Αποστολόπουλος Π., Προνεοπλασματικές αλλοιώσεις και κίνδυνος εμφάνισης γαστρικών κακοηθειών, Πρακτικά 16ου ελληνικού συνεδρίου για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Αθήνα, 2011, σ.:55.
8. Machado J.C., Gastric carcinogenesis: is there a role for genetic susceptibility?, Πρακτικά 16ου ελληνικού συνεδρίου για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Αθήνα, 2011, σ.:83.
9. Μελά Μ., Διαδοχική έναντι άλλων θεραπειών πρώτης γραμμής, Πρακτικά 16ου ελληνικού συνεδρίου για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Αθήνα, 2011, σ.:98-105.
10. Θωμόπουλος Κ., Εναλλακτικές λύσεις θεραπείας δεύτερης γραμμής, Πρακτικά 16ου ελληνικού συνεδρίου για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Αθήνα, 2011, σ.:106-110.
11. Χατζηνικολάου Αθ., Πολυανθεκτικά στελέχη του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού: εναλλακτικές επιλογές για την εκρίζωση, Πρακτικά 16ου ελληνικού συνεδρίου για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Αθήνα, 2011, σ.:111-116.