

TERAPIA SECVENȚIALĂ PENTRU ERADICAREA INFECȚIEI HELICOBACTER PYLORI CA PRIMA LINIE DE TRATAMENT

Angela Peltec¹, Vlada Dumbrava¹, Roman Bodrug²,
Raisa Tanase³, Silvia Bârca³, Svetlana Țurcan¹,

Clinica Medicală Nr4, Disciplina Gastroenterologia, USMF „Nicolae Testemițanu”¹,
Secția Endoscopie, Spitalul Clinic Republican², Secția Gastroenterologie, Spitalul Clinic
Republican³

Summary

The sequential therapy for eradication of helicobacter pylori infection as a first-line therapy

Background: Standard proton-pump inhibitor-based therapy for Helicobacter pylori infection fails in up to one quarter of patients. Sequential therapy may be more efficacious. **Purpose:** To compare sequential therapy with standard triple therapy for H. pylori infection. **Materials and methods:** This is a prospective, open-label, single-centre study. The study involved 42 consecutive patients with peptic ulcer. All patients were randomly assigned into 2 study groups. The first group of patients were administered a sequential treatment: pantoprazole 40 mg b.d and amoxicilline 1000mg b.d for the first 5 days and pantoprazole 40 mg b. d, secnidazole 500 mg b. d, and clarithromycine 500mg b. d for the remaining 5 days. The second group of patients was administered pantoprazole 40 mg b. d, amoxicilline 1000mg b. d, and clarithromycine 500 mg b. d (PAC) for 10 days. Eradication was defined as the absence HP as assessed with the fecal test (antigens Hp) 4 weeks after the end of the antimicrobial therapy. **Results:** The eradication rate in the sequential group was 64% for the ITT analysis and 92% for the PP analysis; the eradication rate of the PAC group was 60 % for PP and 68% - for ITT analysis. There was a statistically significant difference between the eradication rates of the groups for both PP and ITT analysis. There was no statistically significant difference in the adverse effects encountered in both groups (11,8% versus 12% P > 0.05). **Conclusion:** These results suggest that a 10-day sequential eradication regimen is more effective as a first-line therapy for HP eradication.

Rezumat

Introducere: Terapia standard al infecției Helicobacter pylori, bazată pe inhibitorii de pompe de protoni, «șuează» la până la un sfert din pacienți. Terapia secvențială poate fi mai eficientă. **Scop:** Compararea terapiei secvențiale cu tripla terapie standard de eradicare al infecției H. pylori. **Materiale și metode:** Acest studiu prospectiv, monocentric a inclus 42 de pacienți consecutivi cu ulcer peptic. Toți pacienții au fost randomizați în două grupe. Pacienții din prima grupă au administrat tratament secvențial: pantoprazol 40 mg x 2 și amoxicilin 1000mg x 2 primele 5 zile și pantoprazol 40 mg x 2 ori pe zi, secnidazol 500 mg x 2 ori pe zi și claritromicina 500mg x 2 ori pe zi următoarele 5 zile. În a doua grupă pacienții au administrat pantoprazol 40 mg x 2 ori pe zi, amoxicilin 1000mg x 2 ori pe zi și claritromicin 500 mg x 2 ori pe (PAC) timp de 10 zile. **Rezultate:** Rata de eradicare în terapia secvențială a constituit 64% pentru analiză ITT și 92% - pentru analiză PP, precum pentru tripla terapie rata de eradicare a fost de 60% - pentru ITT analiza și 68% - pentru analiza PP. S-au observat diferențe semnificative statistic între rata de eradicare în grupe pentru analiza ITT și PP. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic pentru efectele adverse înregistrate în ambele grupe (11,8% versus 12%, P > 0.05). **Concluzie:** Aceste rezultate sugerează că terapia secvențială de eradicare de 10 zile este mai eficientă ca prima linie de tratament pentru eradicare a HP.

Introducere

Infecția Helicobacter pylori (HP) joacă un rol crucial în patogeniza gastritei cronice, ulcerului peptic, limfomului MALT și adenocarcinomului gastric. Tratamentul standard de eradicare a infecției H. pylori în Statele Unite ale Americii și Europa constă dintr-un regim de triplă terapie, conținând un inhibitor al pompei de protoni și claritromicină, fie cu amoxicilină

sau imidazol. În Europa, durata recomandată a tratamentului este de 7 zile, întrucât, în Statele Unite a fost aprobată durata de 7, 10, sau 14 zile (1, 2).

Deși la debut eficiența acestei scheme a fost promițătoare, ulterior rata de eradicare a scăzut și aproape la un sfert din toți pacienții tratați cu acest regim se înregistrează un «eșec» (3, 4). Una din cele mai importante cauze fiind creșterea prevalenței tulpinilor *H. pylori* rezistente la claritromicină sau imidazolii (3,5). O terapie ideal ar trebui să fie scurtă cu o rată de eradicare mai mare de 90%, așa cum a fost tripla terapie 10 ani în urmă (6).

Un interes recent sa concentrat asupra terapiei secvențiale de 10 zile (7,8), care constă din 5 zile de tratament cu un inhibitor al pompei al protoni și un antibiotic (de obicei amoxicilină), urmat de tratament de 5 zile, cu inhibitor al pompă de protoni și 2 alte antibiotice (de obicei, claritromicină și 5 - nitroimidazole). Această abordare mai complicată este motivată prin faptul că amoxicilina poate slăbi pereții celulelor bacteriene în faza inițială a tratamentului, prevenind dezvoltarea canalelor de eflux care inhibă legarea cu ribozomi a claritromicinei. Aceasta poate ajuta să îmbunătățească eficacitatea claritromicinei în a doua fază a tratamentului (9).

Pentru a înțelege eficacitatea relativă a terapiei secvențiale comparativ cu terapia triplă standard, am efectuat un studiul pilot, comparând aceste 2 tratamente.

Materiale și metode

În studiul prospective, randomizat monocentric au fost incluși 42 pacienți consecutivi cu ulcer peptic duodenal care au fost internați în Clinica de Gastroenterologie Spitalului Clinic Republican, în perioada iunie 2010 mai 2011. Criteriile de excludere pentru toți pacienți studiați au fost aplicarea terapiei de eradicare infecției *Helicobacter pylori* în antecedente, administrarea inhibitorilor pompei de protoni, blocaților H_2 receptorilor, preparatelor de bismut, prokineticelor, antiinflamatoarelor nonsteroidiene sau antibioticilor în ultimele 3 luni, dependența de alcool, istoricul de colecistectomie sau chirurgia gastrică, insuficiența cardiacă decompensată, ciroza hepatică, insuficiența renală cu necesitatea de dializă, diagnostic de neoplazie, sarcină și infecție acută.

Diagnosticul infecției *Helicobacter pylori*

Toți pacienții incluși în studiu au efectuat endoscopia digestivă superioară (Olympus). La fie care pacient s-a efectuat 2 biopsii din antrum și 2 biopsii din corpul gastric, care au fost evaluate la examenul histopatologic și o biopsie din antrum o fost examinată pentru testul rapid la urează. Statutul infecției *Helicobacter pylori* a fost apreciat, folosind testul rapid la urează și examenul histopatologic cu colorația Giemsa. Pacienții Hp pozitivi la testul rapid la urează și examenul histopatologic au fost incluși în studiu.

Regimul de tratament

Toți pacienții au fost randomizați în două grupe. În prima grupă pacienții au administrat tratament secvențial: pantoprazol 40 mg x 2 ori pe zi și amoxicilina 1000 mg x 2 ori pe zi primele 5 zile, apoi pantoprazol 40 mg x 2 ori pe zi, sectidazol 500mg x 2 ori pe zi și claritromicin 500 mg x 2 ori următoarele 5 zile. Pacienții din a doua grupă au administrat pantoprazol 40 mg x 2 ori pe zi, amoxicilina 1000 mg x 2 ori pe zi și claritromicina 500mg x 2 ori pe zi, 10 zile (PAC). Eradicarea a fost definită ca absența Hp, evaluată prin testarea antigenului Hp din materii fecale la 4 săptămâni după terminarea tratamentului.

Complianța și siguranța

Complianța și prevalența efectelor adverse a fost evaluată prin completarea în timpul tratamentului de către pacient a agendei speciale. La sfârșitul tratamentului a fost apreciată complianța și prezența efectelor adverse. Complianța a fost studiată prin calcularea pastilelor administrate în timpul tratamentului.

Etică și consimțământ.

Protocolul studiului a fost efectuat în acord cu Declarația din Helsinki, revizuită în 1989. Fea care pacient a dat consimțământ înscris la participare în studiu, în conformitate cu Declarația din Helsinki.

Analiza statistică.

Datele au fost analizate de către programa statistic Epi Info (versiunea 3.5.3, 2011, CDC, Atlanta, Georgia, USA). Rezultatele au fost expuse ca media \pm deviația standard. Diferențe semnificative statistic au fost evaluate, folosind și testul chi-square. Valoarea p mai mică de 0,05 a fost considerată semnificativă statistic pentru ori ce analiză. Noi am calculat rata de eradicare per protocol (PP) și intetion-to-treat (ITT) și 95% intervalul confidențial pentru ambele tipuri de tratament. În analiza PP au fost incluși numai pacienții care au administrat toate medicamentele prescrise. În analiza ITT au fost evaluați toți pacienții incluși în studiu, și cei necomplianți și cei care nu au finalizat cura de tratament din motivul reacțiilor adverse.

Rezultate

Date demografice. In grupa cu tratament secvențial au fost incluse 17 de pacienți (4 femei, 13 bărbați cu vârsta medie de $44,29 \pm 13,46$ ani) în grupa PAC au fost incluse 25 de pacienți (.5 femei, 20 bărbați cu vârsta medie de $42,09 \pm 12,41$ ani). Grupele nu au prezentat diferențe semnificative statistic privind sex și vârsta ($p > 0,05$). Caracteristici demografici de baza sunt prezentate in Tabelul 1

Tabel 1 Caracteristica demografică a pacienților incluși în studiu

	Grupa secvențială	PAC grupa	p
Număr de pacienți	17	25	
Vârsta	$44,29 \pm 13,46$	$42,09 \pm 12,41$	NS
Sex (femei/bărbați)	4/13	5/20	NS
Fumători (n) (%)	14 (82%)	20(80%)	NS

NS - ne semnificativ, PAC - pantoprazol – amoxicilina - claritromicina

Complianța și efectele adverse

Complianța pacienților a fost acceptabilă. Rata complianței la grupa secvențială și grupa PAC a fost de 94% și 98%, respectiv. În grupa secvențială efectele adverse au fost evidențiate la 2 pacienți (11,8%). Acestea au fost dureri abdominale sau disconfort la 1 pacient (5,9%), diareea la 1 pacient (5,9%), greața, voma, constipații, balonări și cefaleea nu au fost prezente nici la un pacient. În grupa PAC, efectele adverse au fost observate la 3 pacienți (12%). Durerea abdominală și disconfort la 1 pacient (4%), diareea la 1 pacient (4%), cefalee la 1 pacient (4%), constipația la 1 pacient (4%). Nu au fost vizualizate diferențe semnificative statistic privind efectele adverse ($p = 0,655$). Nici unul din pacienți din ambele grupe nu a întrerupt tratamentul din cauza efectelor adverse. Distribuția efectelor adverse în dependență de grupă este prezentată în Tabelul 2

Tabelul 2 Distribuția efectelor adverse la pacienți din grupa secvențială și grupa PAC

Efecte adverse (n) (%)	Grupa secvențială n = 17	PAC grupa n = 25	p
Durere abdominală sau disconfort	1(5,8%)	1(4%)	
Diareea	1(5,8%)	1(4%)	
Greața și/sau voma	0	0	
Constipația	0	1(4%)	
Balonări	0	0	
Cefalee	0	0	
Total (n) (%)	2(11,8%).	3(12%)	NS

n - numărul pacienților, NS - ne semnificativ, PAC - pantoprazol – amoxicilina - claritromicina

Eradicarea Helicobacter pylori.

Rata de eradicare în grupa secvențială a fost de 64% (11/17) pentru analiza ITT și 92% (11 /12) pentru analiza PP, în timp ce rata de eradicare în grupa secvențială a fost de 60 %

(15/25) pentru analiza ITT și 68% (15/22) pentru analiza PP. Rata de eradicare, intervalul confidențial și diferențele între grupe sunt expuse în Tabelul 3

Tabelul 3 Rata de eradicare Helicobacter pylori la 2 scheme terapeutice diferite

	Grupa secvențială	PAC grupa	p
ITT	11/17	15/25	
% (95% CI)	64% (51% - 76%)	60% (40%-76%)	<0,05
PP	11/12	15/22	
% (95% CI)	92%(76% -100%)	68% (40%-76%)	<0,05

n - numărul pacienților, CI - interval confidențial, PP - per protocol, ITT - intention to treat, PAC - pantoprazol – amoxicilina - claritromicina

Discuții

Ghidul al Grupul European de studiu al Helicobacterului pylori susține că prima linie de tratament este cea cu inhibitorul de pompă de protoni plus 2 antibiotice (claritromicină sau metronidazol în asociere cu amoxicilină).

Cu toate că, o analiză epidemiologică a tendințelor din ultimul deceniu (1996-2005) a raportat o scădere treptată a ratei de eradicare de la 79,4% la 61,1% la tripla terapie (IPP, amoxicilină și claritromicină) (2,10). În studiul nostru, rata de eradicare de HP în grupul PAC a fost de 68%, ce a fost în conformitate cu studiile menționat anterior. Datele recente sugerează că rezistența la claritromicină este o problema tot mai mare, ce afectează rata de eradicare a HP. Acesta a fost demonstrat într-o meta-analiza în care rata de vindecare de infecție a fost redusă la 55% la pacienții cu rezistență la claritromicină (11). În consecință, am teoretizat că, cauza a ratei de eradicare scăzută în grupul PAC poate fi provocată de prevalența mai mare a rezistenței la claritromicină.

Recent, interesul sa concentrat asupra terapiei secvențiale, care constă din 5 sau 7 zile de tratament, cu inhibitorul al pompei de protoni și un antibiotic (de obicei amoxicilină), urmat de 5 sau 10 zile de tratament cu inhibitor al pompei de protoni și 2 alte antibiotice (de obicei, claritromicină și a 5-nitroimidazole) (12-15). Acesta abordare mai complicată poate fi justificată prin faptul că amoxicilina poate slăbi pereții celulelor bacteriene în faza inițială a tratamentului, prevenind dezvoltarea canalelor de scurgere a drogurilor, care inhibă legarea claritromicinei de ribosome. Aceasta poate îmbunătăți eficacitatea claritromicinei în a doua faza de tratament (16). Date recente au arătat că terapia secvențială a atins o rată de eradicare a HP semnificativ mai mare, în comparație cu tripla terapie standard (13,14). Acestea date au fost susținute de rezultatele studiului nostru, schema de tratament secvențiala prezenta o rata de eradicare semnificativ mai mare în comparație cu schema de tripla terapia clasică

Lipsa testelor pentru sensibilitate la antibiotice, absența metodei de dublă orbire a participanților, precum și un număr relativ mic de subiecți incluși în studiu, au fost cele mai importante limitări ale prezentului studiu. Cu toate că testele pentru sensibilitate la antibiotice nu se efectuează de rutină în tratamentul de eradicare a Hp de prima linie, din ce reiese ca acest fapt nu diminuează valabilitatea clinică a studiului.

În concluzie, studiul nostru sugerează că terapia secvențială de 10 zile este mai efectivă de cât tripla terapia clasică ca prima linie de tratament de eradicare infecției Helicobacter pylori. În viitor sunt necesare alte studii mai numeroase pentru aprecierea eficacității acestei scheme de tratament.

Bibliografie

1. Chey WD, Wong BC. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 1808-25.

2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007; 56: 772-81.
3. Saad RJ, Chey WD. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2006. *Gastroenterology and Hepatology Annual Review*. 2006; 1:30-5.
4. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Metaanalysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med*. 2007; 147:553-62.
5. Meyer JM, Silliman NP, Wang W, Siepmann NY, Sugg JE, Morris D, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. *Ann Intern Med*. 2002; 136:13-24.
6. Hopkins RJ. In search of the Holy Grail of *Helicobacter pylori* remedies [Editorial]. *Helicobacter*. 2001; 6:81-3.
7. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet*. 2007; 370:1010-2.
8. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut*. 2007; 56:1353-7.
9. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, Hassan C, Troiani L, Burattini O, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med*. 2006; 144:94-100.
10. Kadayıfçı A, Büyükhatipoğlu H, Savas M Cemil, Simsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: An epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther* 2006; 11: 1960-1966.
11. Dore MP, Leandro G, Realdi G, Sepulveda AR, Graham DY. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 68-76.
12. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 17: 148: 923-31.
13. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD. Sequential therapy vs. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 41-53.
14. Uygun A, Kadayıfçı A, Yesilova Z, Safalı M, Ilgan S, Karaeren N. Comparison of sequential and standard triple-drug regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a 14-day, open-label, randomized, prospective, parallel-arm study in adult patients with nonulcer dyspepsia. *Clin Ther* 2008; 30: 528-34.
15. Sezgin O, Altıntaş E, Nayir E, UzBILEK E. A pilot study evaluating sequential administration of a PPI-amoxicillin followed by a PPI-metronidazole-tetracycline in Turkey. *Helicobacter*. 2007; 12: 629-32.
16. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, Hassan C, Troiani L, Burattini O et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 94-100.