

STATE-OF-THE-ART ΔΙΑΛΕΞΗ

Παιδιατρική ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη στην Ευρώπη

Ελευθερία Ρώμα-Γιαννίκου

Η λοίμωξη από *H. Pylori* συνήθως συμβαίνει τα πρώτα 5 χρόνια της ζωής τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις υπό ανάπτυξη χώρες. Η συχνότητα της λοίμωξης εξαρτάται από το βιοτικό επίπεδο και τις συνθήκες υγιεινής κάθε χώρας. Όπου υπάρχουν κακές συνθήκες υγιεινής ή πολλά άτομα που ζουν σε μικρούς χώρους και έρχονται σε στενή επαφή -π.χ. παιδιά σε ιδρύματα- η συχνότητα είναι μεγάλη. Στις υπό ανάπτυξη χώρες το ποσοστό της λοίμωξης στα παιδιά φθάνει μέχρι 80%, ενώ στις ανεπτυγμένες χώρες μέχρι λιγότερο από 5 %. Η συχνότητα της λοίμωξης αυξάνει με την ηλικία.

Στην Ευρώπη και Βόρειο Αμερική η επιδημιολογία της λοίμωξης από *H. Pylori* έχει αλλάξει τις τελευταίες δεκαετίες. Χαμηλά ποσοστά λοίμωξης (κάτω του 10%) έχουν διαπιστωθεί στις βόρειες και δυτικές Ευρωπαϊκές χώρες σε παιδιά και εφήβους.^{1,2} Αντίθετα, η λοίμωξη είναι ακόμα συχνή σε μερικές γεωγραφικές περιοχές όπως στη νότιο και ανατολική Ευρώπη, στο Μεξικό και μερικούς μετανάστες από τη νότιο Αμερική, Αφρική και τις περισσότερες Ασιατικές χώρες.³⁻⁵ Η διαφορετική συχνότητα της λοίμωξης στα παιδιά και οι επιπτώσεις της στην υγεία στις βιομηχανικές χώρες συγκριτικά με τις αναπτυσσόμενες, απαιτούν διαφορετικές οδηγίες όσον αφορά τον έλεγχο για τη λοίμωξη και τη θεραπεία.

Τα παιδιά διαφέρουν από τους ενήλικους σχετικά με τη λοίμωξη από *H. Pylori* όσον αφορά τη συχνότητα, το ποσοστό των επιπλοκών, τη σχεδόν πλήρη απουσία

κακοήθειας στο στομάχι, τα προβλήματα που σχετίζονται με την ηλικία στη διάγνωση και τα φάρμακα καθώς και το υψηλότερο ποσοστό ανοχής. Σε σύγκριση με τους ενήλικους το πεπτικό έλκος υπάρχει σε πολύ μικρότερο ποσοστό στα παιδιά με *H. Pylori* που ενδοσκοπούνται. Σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη με 1233 συμπτωματικά παιδιά με λοίμωξη από *H. Pylori* το πεπτικό έλκος βρέθηκε σε συχνότητα <5% σε παιδιά κάτω των 12 ετών και 10% σε εφήβους.⁶ Γαστρικές κακοήθειες που συνδέονται με λοίμωξη από *H. Pylori* τυπικά συμβαίνουν στους ενήλικους με λίγες μόνο περιπτώσεις λεμφώματος στα παιδιά. Η διαφορική διάγνωση για τα κοιλιακά άλγη και τη δυσπεψία είναι διαφορετική. Τα παιδιά συχνά δεν μπορούν να περιγράψουν ακριβώς την εντόπιση ή το χαρακτήρα του πόνου.^{7,8} Μερικές διαταραχές όπως η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα που έχει συσχετισθεί με λοίμωξη από *H. Pylori* στους ενήλικους δεν φαίνεται να έχει συσχέτιση στα παιδιά, ίσως γιατί η παθογένεια είναι διαφορετική στον παιδιατρικό πληθυσμό. Υπάρχουν λίγες μόνο τυχαίοποιημένες placebo-controlled μελέτες για την έκβαση της θεραπείας και μάλιστα συχνά με μικρό αριθμό παιδιών.^{9,10} Αυτές και άλλες διαφορές εξηγούν γιατί μερικές συστάσεις για τους ενήλικους μπορεί να μην ισχύουν για τα παιδιά.

Από 15ετίας περίπου δημιουργήθηκε ομάδα εργασίας παιδιατρών γαστρεντερολόγων με εκπροσώπους από αρκετές ευρωπαϊκές χώρες που συγκεντρώνουν την εμπειρία τους με κοινά ερευνητικά πρωτόκολλα και θέτουν κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της λοίμωξης στα παιδιά. Οι οδηγίες για τη λοίμωξη από *H. Pylori* στα παιδιά δίδονται μετά από συνεργασία της ομάδας μελέτης με τις δύο μεγάλες Παιδιατρικές Γαστρεντερολογικές Εταιρείες της Ευρώπης και της Αμερικής (ESPGHAN και NASPGHAN). Πρόσφατα δημιουργήθηκαν κοινές οδηγίες μόνο για παιδιά που ζουν στην Ευρώπη και βόρεια Αμερική και όχι σε άλλες ηπείρους και ιδιαίτερα σε αυτές που η επίπτωση της λοίμωξης είναι υψηλή. Οι οδηγίες αυτές μπορεί να χρειασθεί να προσαρμοσθούν στο εθνικό σύστημα υγείας κάθε χώρας ανάλογα με τα ασφαλιστικά προγράμματα. Το 2000 η ομάδα εργασίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN) για τη μελέτη του *H. Pylori* στα παιδιά δημοσίευσε την ομοφωνία σχετικά με τη λοίμωξη από *H. Pylori* στα παιδιά.¹¹ Οι δύο εταιρείες, Ευρωπαϊκή και Αμερικανική, το 2006 αποφάσισαν να συνεργασθούν για να δημιουργήσουν και εφαρμόσουν από κοινού τις ίδιες οδηγίες (guidelines) που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα.¹² Οι οδηγίες βασίσθηκαν στα εξής 4 κύρια ερωτήματα:

- A. Σε ποιο παιδί θα γίνει έλεγχος για λοίμωξη;
- B. Ποιες εξετάσεις θα χρησιμοποιηθούν;
- Γ. Ποιο παιδί θα πάρει θεραπεία;
- Δ. Ποια είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία;

Οι τρέχουσες συστάσεις για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από *H. Pylori* στα παιδιά είναι οι εξής:

1. Ο κύριος στόχος της διερεύνησης των συμπτωμάτων του πεπτικού είναι η

- διαπίστωση της υποκείμενης αιτίας των συμπτωμάτων και όχι μόνο η παρουσία του *H. Pylori*.
2. Δεν συνιστάται διαγνωστικός έλεγχος για *H. Pylori* σε παιδιά με λειτουργικά κοιλιακά άλγη.
 3. Σε παιδιά με πρώτου βαθμού συγγενείς με γαστρικό καρκίνο μπορεί να γίνει έλεγχος για την ανίχνευση του *H. Pylori*.
 4. Σε παιδιά με ανθεκτική σιδηροπενική αναιμία που έχουν αποκλεισθεί άλλες αιτίες θα μπορούσαν να ελεγχθούν.
 5. Δεν υπάρχει επαρκής ένδειξη ότι η λοίμωξη από *H. Pylori* σχετίζεται με μέση ωτίτιδα, λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, περιοδοντική νόσο, τροφική αλλεργία, αιφνίδιο θάνατο στα βρέφη, ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα και κοντό ανάστημα.
 6. Για τη διάγνωση της λοίμωξης από *H. Pylori* κατά τη γαστροσκόπηση είναι απαραίτητη η λήψη βιοψιών από άντρο και σώμα για ιστολογική εξέταση.
 7. Συνιστάται η αρχική διάγνωση της λοίμωξης από *H. Pylori* να βασίζεται είτε στη θετική βιοψία μαζί με θετικό τεστ ταχείας ουρεάσης ή θετική καλλιέργεια ιστού.
 8. Το ¹³C-urea breath test (UBT) είναι αξιόπιστη μη επεμβατική εξέταση για τον έλεγχο εάν έχει εκριζωθεί το *H. Pylori*.
 9. Το enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test των κοπράνων είναι αξιόπιστο μη επεμβατικό test για τον έλεγχο της εκρίζωσης.
 10. Εξετάσεις με αντισώματα IgG, IgA στον ορό, στο αίμα, τα ούρα και το σίελο για το *H. Pylori* δεν είναι αξιόπιστα για να χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη.
 11. Συνιστάται ο έλεγχος για λοίμωξη από *H. Pylori* με βιοψίες, UBT και test κοπράνων να γίνεται τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή των PPIs και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή των αντιβιοτικών.
 12. Συνιστάται θεραπεία εκρίζωσης του *H. Pylori* στα παιδιά όταν συνυπάρχει πεπτικό έλκος.
 13. Όταν διαπιστωθεί ιστολογικά το *H. Pylori* στα παιδιά χωρίς πεπτικό έλκος μπορεί να δοθεί θεραπεία εκρίζωσης.
 14. Δεν συνιστάται στα παιδιά η στρατηγική “test and treat”.
 15. Στα παιδιά με λοίμωξη από *H. Pylori* που έχουν συγγενείς 1^{ου} βαθμού με γαστρικό καρκίνο μπορεί να δοθεί θεραπεία εκρίζωσης.
 16. Συνιστάται έρευνα στις διάφορες χώρες και γεωγραφικές περιοχές κάθε χώρας για το ποσοστό αντοχής του *H. Pylori* στα αντιβιοτικά σε παιδιά και εφήβους.
 17. Η θεραπεία πρώτης γραμμής έχει ως εξής: τριπλή θεραπεία είτε με PPI+, Amoxicillin+ clarithromycin ή μια imidazole, είτε bismuth salts+ amoxicillin+ imidazole, είτε sequential therapy (πίνακας 1).
 18. Συνιστάται τεστ ευαισθησίας στην κλαριθρομυκίνη πριν την αρχική θεραπεία εκρίζωσης με τριπλό σχήμα που περιλαμβάνει κλαριθρομυκίνη σε περιοχές ή πληθυσμούς με γνωστή αντοχή πάνω από 20%.

Πίνακας 1. Συστάσεις για θεραπεία 1^{ης} γραμμής για την εκρίζωση του *H. pylori* στα παιδιά

- PPI (1–2 mg/kg/ ημ.) + amoxicillin (50mg/kg/ημ.) + metronidazole (20mg kg/ημ.)
- PPI (1–2 mg/kg/ημ.) + amoxicillin (50 mg/kg/ημ.) + clarithromycin (20 mg/kg/ημ)
- Bismuth salts (bismuth subsalicylate or subcitrate 8 mg/kg/ημ.) + amoxicillin (50 mg/kg/ ημ.) + metronidazole (20 mg/kg/ημ.)
- Διαδοχικό σχήμα (sequential):
PPI (1–2 mg/kg/ημ.) + amoxicillin (50 mg/kg/ημ.) για 5 ημέρες και μετά PPI (1–2 mg/kg/ημ.) + clarithromycin (20 mg/kg/ημ.) + metronidazole (20mg/kg/ημ) για 5 ημέρες.

- Η μέγιστη ημερήσια δόση για την amoxicillin είναι 2000 mg, τη metronidazole 1000 mg, την clarithromycin 1000 mg/day. Η συνολική δόση διαιρείται σε δύο δόσεις και χορηγούνται για 10 έως 14 ημέρες.
- PPI= αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

19. Συνιστάται η θεραπεία εκρίζωσης να είναι 7 έως 14 ημέρες. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν το κόστος, η συμμόρφωση και οι παρενέργειες.
20. Συνιστάται να εξετάζεται η εκρίζωση με ένα αξιόπιστο μη επεμβατικό test τουλάχιστον 4 έως 8 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.
21. Εάν αποτύχει η θεραπεία εκρίζωσης συνιστώνται 3 εναλλακτικοί τρόποι αντιμετώπισης: α) γαστροσκόπηση και τεστ ευαισθησίας που περιλαμβάνει και εναλλακτικά αντιβιοτικά, εάν δεν είχε γίνει τεστ ευαισθησίας πριν την πρώτη θεραπεία εκρίζωσης β) Εξέταση της ευαισθησίας στην κλαριθρομυκίνη με in situ hybridization (FISH) σε προηγούμενο block παραφίνης, αν δεν είχε προηγηθεί τεστ ευαισθησίας πριν την 1^η θεραπεία εκρίζωσης γ) τροποποίηση της θεραπείας με προσθήκη ενός αντιβιοτικού, χρησιμοποίηση διαφορετικών αντιβιοτικών, προσθήκη βισμούθιου και/ή αυξάνοντας τη δόση και/ή τη διάρκεια της θεραπείας.

Υπάρχουν αρκετά ερωτήματα σχετικά με τη διάγνωση και αντιμετώπιση της λοίμωξης στα παιδιά. Κύρια προβλήματα στα παιδιά είναι το μικρό ποσοστό εκρίζωσης που πιθανολογείται ότι οφείλεται στην κακή συμμόρφωση, στο υψηλό ποσοστό αντοχής στα αντιβιοτικά και τις παρενέργειες από τη θεραπεία. Λόγω των προβλημάτων αυτών η ομάδα εργασίας Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN) για τη μελέτη του *H. Pylori* στα παιδιά ολοκλήρωσε πολυκεντρικές μελέτες για την αξιολόγηση της αξιοπιστίας των μεθόδων διάγνωσης της λοίμωξης από *H. Pylori* στα παιδιά,¹³ τη συσχέτιση με πεπτικό έλκος,¹⁴ την αποτελεσματικότητα θεραπευτικών σχημάτων για την εκρίζωση του *H. Pylori*,¹⁵ τη συχνότητα της αντοχής στα αντιβιοτικά σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες,⁶ καθώς και την αντιμετώπιση της λοίμωξης όταν υπάρχει διπλή αντοχή στα αντιβιοτικά.¹⁶ Παράλληλα έχουν σχεδιασθεί και άλλες μελέτες σχετικά με καινούργια θεραπευτικά σχήματα.

Οι κλινικές αυτές οδηγίες συνοψίζουν τις σύγχρονες ενδείξεις (evidence based) και τη γνώμη των ειδικών (expert opinion) σχετικά με την αντιμετώπιση των παιδιών με λοίμωξη από *H. Pylori* στην Ευρώπη και Βόρειο Αμερική. Δεδομένου ότι μπορεί να αλλάξουν στο μέλλον οι απόψεις για την κλινική σημασία της λοίμωξης από *H. Pylori* στα παιδιά οι οδηγίες αυτές θα χρειασθεί να αλλάξουν σύμφωνα με τις σύγχρονες απόψεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rowland M, Daly L, Vaughan M, et al. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2006;130:65-72.
2. Goodman KJ, O'Rourke K, Day RS, et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection in a US-Mexico cohort during the first two years of life. *Int J Epidemiol* 2005;34:1348-1355.
3. Kawakami E, Machado RS, Ogata SK, et al. Decrease in prevalence of *Helicobacter pylori* infection during a 10-year period in Brazilian children. *Arq Gastroenterol* 2008;45:147-151.
4. Elitsur Y, Dementieva Y, Rewalt M, et al. *Helicobacter pylori* infection rate decreases in symptomatic children: a retrospective analysis of ears (1993-2005) from a gastroenterology clinic in West Virginia. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:147-151.
5. Azevedo NF, Huntington J, Goodman KJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health implications. *Helicobacter* 2009;14(Suppl 1):1-7.
6. Koletzko S, Richy F, Bontems P, et al. On behalf of the European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006;55:1711-1716.
7. Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1868-1875.
8. Kalach N, Mention K, Guimber D, et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with specific symptoms in nonulcer-dyspeptic children. *Pediatrics* 2005;115:17-21.
9. Jones NL, Sherman P, Fallone CA, et al. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents – an evidence-based evaluation. *Can J Gastroenterol* 2005;19:399-408.
10. Khurana R, Fischbach L, Chiba N, et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:523-536.
11. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:207-213.
12. SKoletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. On behalf of the H. pylori working groups of ESPGHAN and NASPGHAN. *JPGN* 2011;53:230-243.
13. Megraud F; European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European Study. *J Pediatr* 2005;146:198-203.
14. Kalach N, Bontems P, Koletzko S, et al. Frequency and risk factors of gastric and duodenal

- ulcers or erosions in children: a prospective 1-month European multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1174-1181.
15. Oderda G, Shcherbakov P, Bontems P, et al. Results from the Pediatric European Register for Treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). On behalf of the European Pediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2007;12:150-156.
 16. Schwarzer A, Urruzuno P, Iwańczak B, et al. On behalf of ESPGHAN Working Group on *Helicobacter pylori* infection. New effective treatment regimen for children infected with a double-resistant *Helicobacter pylori* strain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:424-428.