

## Θεραπεία σε παιδιά

Ιωάννα Παναγιώτου

Ο κύριος όγκος της λοίμωξης από *HP* απαντάται στην παιδική ηλικία. Διασταυρούμενες μελέτες αναφέρουν ότι η πρώτη γνωριμία του *HP* με τον παιδικό πληθυσμό γίνεται πριν τα πέντε πρώτα χρόνια της ζωής.

Ο αριθμός των μελετών που αναφέρεται στη θεραπεία της *HP* λοίμωξης στα παιδιά είναι περιορισμένος. Έτσι η αντιμετώπιση της *HP* λοίμωξης στην παιδική ηλικία αποτελεί το ερέθισμα για συζήτηση, αποφάσεις και συμπεράσματα από πολλές ομάδες παιδιάτρων γαστρεντερολόγων. Δεν υπάρχει αμφιβολία όμως ότι το *HP* προκαλεί χρόνια γαστρίτιδα στα παιδιά, συνδέεται με πεπτικό έλκος, ενώ η θεραπεία της *HP* λοίμωξης συμβάλει στην ίαση της γαστρίτιδας και την επούλωση του έλκους. Δεν περιγράφεται συγκεκριμένο κλινικό φάσμα συμπτωμάτων που να καθορίζει την λοίμωξη από *HP*. Όμως θεραπεία εκρίζωσης επιβάλλεται στα συμπτωματικά παιδιά με τεκμηριωμένη ιστολογικά *HP* λοίμωξη (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Θεραπεία εκρίζωσης επιβάλλεται στα συμπτωματικά παιδιά με τεκμηριωμένη ιστολογικά *HP* λοίμωξη και συγκεκριμένα:

---

- Έλκος	- Γαστρίτις
- MALT-λέμφωμα	- Κοιλιακά άλγη (?)
- Μεταπλασία – Ατροφική γαστρίτις	- Σιδηροπενική αναιμία (?)

---

Παιδίατρος - Γαστρεντερολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία"

Στο παιδί με ιστολογικά τεκμηριωμένο MALT-λέμφωμα, και επιβεβαιωμένη *HP* λοίμωξη, πρέπει να χορηγείται θεραπεία εκρίζωσης. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς που θα επιβεβαιώσουν ύφεση ή υποτροπή ενδεχομένως του λεμφώματος με την εκρίζωση του *HP*.

Θεραπεία εκρίζωσης ενδείκνυται στα παιδιά με επιβεβαιωμένη ιστολογικά ατροφική γαστρίτιδα και εντερική μεταπλασία (σπάνια οντότητα στην παιδική ηλικία) και συνυπάρχουσα *HP* λοίμωξη. Επειδή οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις θεωρούνται προνεοπλασματικές, θεωρείται απαραίτητο να παρακολουθούνται τα παιδιά αυτά ενδοσκοπικά, ώστε να τεκμηριωθεί η εκρίζωση του μικροβίου, και η μη επιδείνωση της βλεννογονικής βλάβης.

Η παρουσία γαστρίτιδος χωρίς έλκος, αποτελεί δίλημμα για τον γαστρεντερολόγο. Η θεωρία ότι, η θεραπεία της γαστρίτιδος και η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου συμβάλλει στην αποφυγή εκδήλωσης πεπτικού έλκους, αδενοκαρκινώματος ή λεμφώματος είναι αμφιλεγόμενη και ασαφής. Φαίνεται όμως ότι παρά το γεγονός ότι υπάρχουν περιορισμένες διπλές τυφλές μελέτες στα παιδιά, θεραπεία συμπτωματικών παιδιών με γαστρίτιδα και τεκμηριωμένη *HP* λοίμωξη δεν είναι άστοχη.

Το *HP* δεν θεωρείται αίτιο, υποτροπιάζόντων κοιλιακών αλγών στα παιδιά. Μελέτη που περιλαμβάνει 2715 που εξετάστηκαν με ενδοσκόπηση, βιοψία και <sup>13</sup>C-UBT, απέδειξαν ότι 5-17% των παιδιών με υποτροπιάζοντα κοιλιακά άλγη, είχαν *HP* λοίμωξη, ενώ παράλληλα 5-29% των παιδιών χωρίς κοιλιακά άλγη είχαν μολυνθεί με *HP*. Δεν υπάρχει επαρκής βιβλιογραφία, που να υποστηρίζει έλεγχο για *HP* σε παιδιά με υποτροπιάζοντα κοιλιακά άλγη. Δεν υπάρχει ακόμη βιβλιογραφία που να υποστηρίζει θεραπεία ασυμπτωματικών παιδιών στην οικογένεια των οποίων ένα μέλος θεραπεύεται για *HP* λοίμωξη ή παρουσιάζει έλκος ή Ca πεπτικού. Χαμηλό ανάστημα, εξωεντερικές εκδηλώσεις του *HP* και σιδηροπενική αναιμία, δεν θεωρούνται ενδείξεις θεραπείας για *HP* λοίμωξη.

Συμπερασματικά, έλεγχος για *HP* λοίμωξη επιβάλλεται στα παιδιά εκείνα, τόσο σοβαρά, ώστε να δικαιολογούν τους αναφερόμενους κινδύνους από την θεραπεία.

Υπάρχουν σημαντικά επιχειρήματα γι' αυτό:

- α. Θεραπευτικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται στους ενήλικες έχουν χαμηλότερη αποτελεσματικότητα στα παιδιά. Στην παιδική ηλικία, υπάρχει διαφορετική φαρμακοκινητική και παρενέργειες από τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα. Τα χαρακτηριστικά της *HP* λοίμωξης στα παιδιά είναι ιδιαίτερα (σπάνια έλκος, ατροφική γαστρίτις, μεταπλασία). Στελέχη *HP* έχουν ποικίλη λοιμογόνο δράση στα παιδιά απ' τους ενήλικες και η ευαισθησία στα αντιβιοτικά είναι ποικίλη. Μελέτες για την αποτελεσματικότητά, ασφάλεια και φαρμακοκινητική των PPI's είναι περιορισμένη.

β. Λίγα φάρμακα απ' αυτά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της *HP* λοίμωξης στα παιδιά, θεωρούνται ασφαλή. Όλοι οι PPI's δεν παρέχουν τεκμηριωμένη ασφάλεια, το βισμούθιο δεν χορηγείται σαν θεραπεία εκλογής στα παιδιά σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες ενώ τετρακυκλίνες δεν συνιστώνται σε παιδιά < 12 ετών.

γ. Υπάρχει κίνδυνος παρενεργειών από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται.

δ. Η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών *HP* με τις άστοχες θεραπείες, ενδεχόμενα δυσχεραίνουν την αντιμετώπιση της *HP* λοίμωξης στο μέλλον ή αυξάνουν ανθεκτικά στελέχη στο περιβάλλον.

ε. Ο κίνδυνος εμφάνισης εκλεκτικής ανθεκτικότητας με τα συγκεκριμένα αντιβιοτικά και για άλλα μικροβιακά στελέχη, έχει σαν αποτέλεσμα δυσκολία στην επιλογή αντιβιοτικών για άλλες λοιμώξεις.

Δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες, διπλές τυφλές μελέτες που να καθορίζουν την ιδανική θεραπεία της *HP* λοίμωξης στα παιδιά.

Σε πρόσφατη ανασκόπηση της ODERDA και συν. μελετήθηκαν θεραπευτικά πρωτόκολλα που δημοσιεύθηκαν σε 30 άρθρα (1987-1999) και περιελάμβαναν 870 παιδιά, και 16 περιλήψεις εργασιών (1997-1999) που περιελάμβαναν 1579 παιδιά.

Τα συμπεράσματα που προήλθαν από τη μελέτη αυτή είναι ότι:

α. Διπλή θεραπεία (Βισμούθιο+αντιβιοτικό, μόνο δύο αντιβιοτικά) είναι εξ ίσου αποτελεσματική με τριπλή θεραπεία (PPI's + δύο αντιβιοτικά) εάν δοθούν για 1-2 εβδομάδες.

β. Τριπλές θεραπείες έχουν χαμηλότερη αποτελεσματικότητα στα παιδιά απ' ότι στους ενήλικες.

Τα αποτελέσματα αυτά δεν είναι αντιπροσωπευτικά διότι τόσο ο αριθμός των άρθρων όσο και των ασθενών είναι μικρός, εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια διότι ο τρόπος ελέγχου της εκρίζωσης δεν είναι κοινός (κλινικά δεδομένα, ενδοσκοπικά δεδομένα, <sup>13</sup>C-UBT).

Επιτυχής θεραπεία θεωρείται εκείνη όπου ο βαθμός εκρίζωσης είναι > 80%.

Ο σπουδαιότερος καθοριστικός παράγοντας για την επιτυχή εκρίζωση θεωρείται η συμμόρφωση του αρρώστου προς το συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα. Συμμόρφωση των παιδιών επιτυγχάνεται όταν το προτεινόμενο σχήμα χορηγείται σε δύο δόσεις ημερησίως και για χρονική περίοδο 7-10 ημερών. Στην πλειονότητα δεν παρατηρείται δυσανεξία για χορηγούμενα φάρμακα.

Τα προτεινόμενα φάρμακα από την NASPGN (North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition) φαίνεται στον Πίνακα 2.

Η αρχική θεραπεία περιλαμβάνει τρία φάρμακα που χορηγούνται για μία εβδομάδα, ενώ σε ασθενείς που η αρχική θεραπεία έχει αποτύχει, προτείνονται δύο άλλες θεραπείες που η μία εξ αυτών περιλαμβάνουν τέσσερα φάρμακα. Πρωτογενής μικροβιακή αντοχή μπορεί ακόμη να υπάρχει και με τρι-

**Πίνακας 2.** Θεραπεία.

<b>1η επιλογή</b>	
1. Αμοξικιλίνη	50mg/kg/24ωρο mx 1gr x 2
Κλαριθρομυκίνη	15mg/kg/24ωρο, 500 mg x 2
PPI's	1mg/kg/24ωρο
2. Αμοξικιλίνη	20mg/kg/24ωρο mx 500mg x 2
Μετρονιδαζόλη	
PPI's	
3. Κλαριθρομυκίνη	
Μετρονιδαζόλη	
PPI's	
<b>2η επιλογή</b>	
1. Βισμούθιο Σαλικυλικό	
Μετρονιδαζόλη	
PPI's	
<i>με αμοξικιλίνη</i>	50mg/kg/24ωρο, 1g x 2
<i>ή τετρακυκλίνη</i>	
<i>ή κλαριθρομυκίνη</i>	
2. Ρανιτιδίνη + κιτρικό βισμούθιο	1 x 4
Κλαριθρομυκίνη	
Μετρονιδαζόλη	

πλές και τετραπλές θεραπείες. Αναφέρεται αντοχή στην κλαριθρομυκίνη και στη μετρονιδαζόλη στον ελληνικό χώρο 15% και 38% αντίστοιχα, ενώ πρόσφατα δεδομένα στον Ευρωπαϊκό χώρο αναφέρουν αντοχή στην κλαριθρομυκίνη στα παιδιά που κυμαίνεται στο 22%.

Το θεραπευτικό σχήμα που προτείνει η Ευρωπαϊκή Εταιρεία μελέτης *HP* στα παιδιά φαίνεται στον Πίνακα 3.

Υπάρχει ομάδα παιδιάτρων γαστρεντερολόγων, με σκοπό τη μελέτη της λοίμωξης από *HP* στα παιδιά. Θεωρήθηκε σκόπιμη η συγκέντρωση στοιχείων από τον Ευρωπαϊκό χώρο, που ν' αφορούν θεραπείες για την *HP* λοίμωξη στα παιδιά, και οι θεραπείες αυτές να καταγραφούν και να συγκεντρωθούν υπό τη μορφή μιας Ευρωπαϊκής πολυκεντρικής καταγραφής, με κοινή θέση και αποδοχή για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την ιδανική θεραπεία εκρίζωσης *HP* στα παιδιά (PERTH) (Πίνακας 4).

Η παρακολούθηση των ασθενών μετά την πρώτη θεραπεία εκρίζωσης φαίνεται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 3.** Προτεινόμενα σχήματα.

<b>Αρχική θεραπεία</b>	
Αμοξικιλίνη	
Ομεπραζόλη	x 7 ημέρες
Κλαριθρομυκίνη	
<b>Α΄ υποτροπή</b>	
Ομεπραζόλη	
Αμοξικιλίνη	x 15 ημέρες
Μετρονιδαζόλη	
<b>Αντοχή</b>	
Ομεπραζόλη	
Βισμούθιο	
Αμοξικιλίνη	x 15 ημέρες
Μετρονιδαζόλη	

**Πίνακας 4.** P.E.R.T.H. (Pediatric European Register, Treatment, *H. pylori*). Απαραίτητα κριτήρια ένταξης στην ομάδα μελέτης.

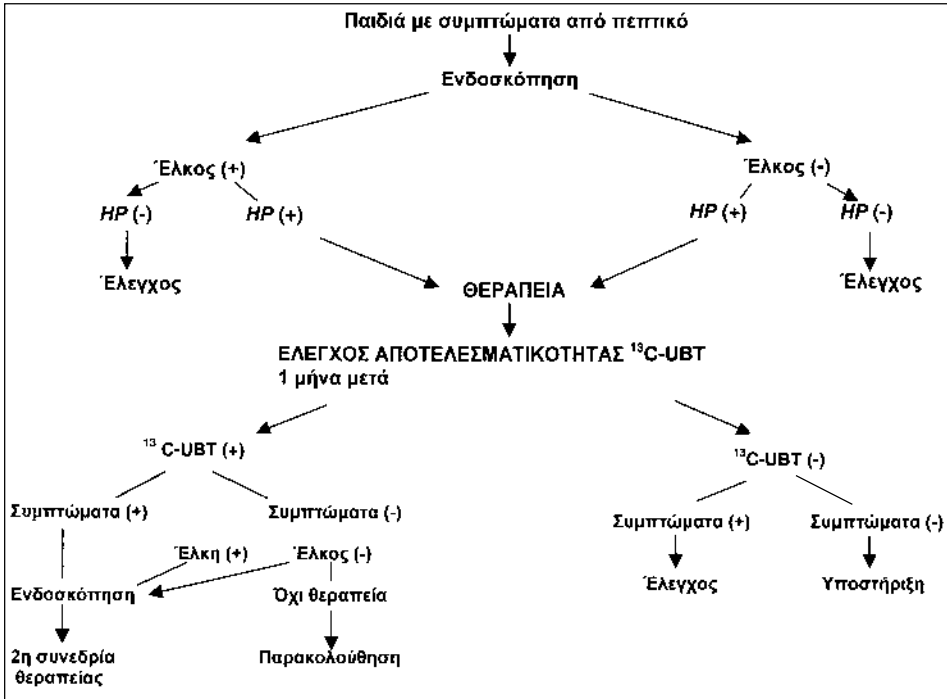
- α. Παιδιά < 14 ετών
- β. Διάρκεια θεραπείας μία ή δύο εβδομάδες
- γ. Διάγνωση: Ενδοσκόπηση+βιοψίες
- δ. Test-ευαισθησίας (προτείνεται, αλλά δεν επιβάλλεται)
- ε. ΔΕΥΤΕΡΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΛΟΓΗ (Ενδοσκόπηση, βιοψία, καλλιέργεια ιστού, έλεγχος ευαισθησίας στην κλαριθρομυκίνη ή μετρονιδαζόλη
- στ. Παρακολούθηση: ενδοσκόπηση ή <sup>13</sup>C-UBT

Η δοκιμασία ουρίας <sup>13</sup>C-UBT είναι εξαιρετικά ευαίσθητη και ειδική μέθοδος σε παιδιά που είναι μεγαλύτερα των 6 ετών, και θεωρείται η ακριβέστερη μέθοδος για τον έλεγχο αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Δεν μπορεί να εφαρμοσθεί σε παιδιά < 2 ετών (ψευδώς θετικά αποτελέσματα, πρακτικοί λόγοι, αξιολόγηση αποτελεσμάτων στελεχών αξιολόγησης).

Το μεγαλύτερο πρόβλημα στην παρακολούθηση αλλά και αντιμετώπιση αποτελεί η ομάδα των παιδιών που είναι ασυμπτωματικά αλλά παραμένουν μολυσμένα (<sup>13</sup>C-UBT θετικό). Έτσι σε παιδιά με προηγούμενο ιστορικό έλκους προτείνεται νέα ενδοσκόπηση και θεραπεία επί θετικών αποτελεσμάτων. Στα υπόλοιπα συνιστάται παρακολούθηση και νέα ενδοσκόπηση και θεραπεία όταν παρουσιάσουν συμπτώματα.

Η συμπεριφορά των παιδιάτρων απέναντι στη λοίμωξη από *HP* πρέπει να είναι σαφής και συγκεκριμένη και να υπακούει σε ορισμένες αρχές που έχουν τεθεί από τη διεθνή βιβλιογραφία. Οι αρχές αυτές φαίνονται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 5.** Παρακολούθηση των ασθενών μετά την πρώτη θεραπεία εκρίζωσης.



**Πίνακας 6.** Αρχές τις οποίες πρέπει να τηρούν οι παιδίατροι απέναντι στη λοίμωξη από *HP*.

- α. Η λοίμωξη από *HP* στα παιδιά προκαλεί γαστρίτιδα, και συνδέεται με δωδεκαδακτυλικό έλκος
- β. Εκρίζωση του *HP* οδηγεί σε ίαση της γαστρίτιδας και μακροπρόθεσμα επούλωση του έλκους
- γ. Ενδοσκόπηση θεωρείται η καλύτερη διαγνωστική μέθοδος σε παιδιά με δυσπεπτικά ενοχλήματα που υποδηλώνουν οργανική νόσο
- δ. Εάν *HP* ανιχνευθεί στην ενδοσκόπηση πρέπει απαραίτητα να θεραπευθεί
- ε. Η παρακολούθηση των ασθενών πρέπει να γίνεται με μη επεμβατική μέθοδο ( $^{13}\text{C}$ -UBT) κυρίως
- στ. Οι ορολογικές δοκιμασίες δεν είναι αξιόπιστες στα παιδιά

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gold DB, Collier R, Abbott M, Czinn Steven, Snuder J, Sherman P. Medical position statement. The North American Society. *Helicobacter pylori* infection in children. Recommendation of Diagnosis and Treatment. J Pediatr 2000;31:490-7.
2. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children. A consensus statement. J Pediatr 2000;30:207-13.
3. Fred Colland, Kallach N, et al. Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* in children with gastritis. A prospective randomized double blind trial. Journal of Pediatr 2001;130:664-8.
4. Oderda G, Rapa A, Bona G. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication treatment schedules in children. Aliment Pharmacol Ther 2000;14(S3):59-66.
5. Huang J-G, Mum RH. Treatment after failure. The problem of non responders. Gut 1999;45(S1):140-4.
6. Rowland M, Inrie C, Bourke B, Orumm B. How should *Helicobacter pylori* infected children be managed? Gut 1999;45(S1):136-9.
7. Megraud F. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection. British Med Bull 1998;54:207-16.
8. Bonterns P, Devasler JM, Gorvaglia L, Dersafi H, Gouter S, Burler JP, Cadranel S. Twelve year observation of primary and secondary antibiotic-resistance *Helicobacter pylori* in children. Pediatr Infect Dis J 2001;20:1033-8.
9. Oderda G, Cadranel S, Koletzko S. Announcing the creation of the Pediatric European Register for treatment of HR (PERTH). J Pediatr 2001;3: 526-7.
10. Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori*: where are we and where are we going to? Aliment Pharmacol Ther 2000;14:55.
11. Roma-Giannikou E., Suchanbukov P. *Helicobacter pylori* infection in Pediatrics. *Helicobacter* 2002;7(S1):50-5.