

HELICOBACTERI PYLORI - REZISTENȚĂ LA ANTIBIOTICE ȘI IMPLICAȚII TERAPEUTICE

S.S. Aramă*

REZUMAT

Studiile din ultimii ani recomandă ca la tratamentul specific al afecțiunilor gastroduodenale să se asocieze eradicarea HP. Schemele actuale combină un antisecretor cu două antibiotice - claritromicina și amoxicilina sau metronidazol. Tratamentul ridică unele probleme de rezistență la antibiotice. Sunt trecute în revista rezistența HP la macrolide, la nitroimidazoli, la fluorochinolone, la tetraciline și la betalactamine. Sunt subliniate problemele legate de rezistența primară și dobândită în timpul tratamentului.

Cuvinte cheie: Helicobacter pylori; rezistență la antibiotice.

Descoperirea bacteriei Helicobacter pylori (HP) în 1982 a reprezentat un eveniment major în domeniul gastroenterologiei. În anii următori numeroase studii au demonstrat rolul cauzal al acestei bacterii gram negative în ulcerul gastric și duodenal. Au apărut și dovezi de implicare a HP în tumorile stomacului - adenocarcinoame și limfoame. Se presupune că HP are un rol și în anumite tipuri de dispepsie non-ulceroasă.

Studiile din ultimii ani recomandă ca - la tratamentul specific al acestor afecțiuni gastroduodenale - să se asocieze măsuri de eradicare a infecției cu HP. În acest scop se utilizează scheme care cuprind antisecretorii, săruri de bismut și antibiotice, în diverse combinații.

Tratamentul antibiotic ridică probleme de rezistență bacteriană. Este binecunoscut faptul că multe bacterii devin în timp rezistente la unele antibiotice. HP nu face excepție de la regulă. El poate dezvolta rezistență față de majoritatea antibioticelor utilizate curent în schemele de eradicare.

Evoluția schemelor de eradicare a HP

Eradicarea HP se confirmă printr-un control efectuat la 4 - 6 săptămâni de la oprirea tratamentului. Verificarea dispariției bacteriei după o perioadă mai scurtă nu este fiabilă, deoarece poate fi vorba de o dispariție temporară.

Primele scheme de tratament utilizau un singur antibiotic.

Rezultatele au fost modeste chiar pentru antibioticele foarte eficiente in vitro: 20% pentru amoxicilină, și 50% pentru claritromicină. Trecerea la schemele cu două antibiotice a ameliorat parțial situația, cu eradicări în 30 - 70% din cazuri. La Congresul Mondial de Gastroenterologie din 1990 de la Sydney s-a recomandat triterapia cu: săruri de bismut,

ABSTRACT

Helicobacter pylori - antibiotic resistance and therapeutical implications

The recent years studies recommend that eradication of HP should be a goal in gastroduodenal pathology. The actual therapeutic schemes include an acid secretion inhibitor and 2 antibiotics - clarithromycin and amoxicillin or metronidazole. Some problems of antibiotic resistance are encountered. We review HP resistance to macrolides, nitroimidazoles, fluoroquinolones, tetracycline and betalactamines. There are stressed the problems of primary and acquired antibiotic resistance of HP.

Key words: Helicobacter pylori, antibiotic resistance and therapeutical implications.

metronidazol și amoxicilină sau tetraciclină, timp de 2 săptămâni. Această schemă a oferit avantajul unei eradicări net superioare (90%), dar și unele dezavantaje legate în special de sărurile de bismut: administrarea în 4 prize zilnice, frecvența reacțiilor adverse și neomologarea lor în unele țări, cum este Franța.

S-a demonstrat apoi că activitatea antibioticelor este ameliorată de un pH intragastric neutru. Au apărut schemele care au asociat un antisecretor de tip inhibitor de receptor H₂ sau inhibitor de pompă de protoni (IPP) cu amoxicilină, apoi cu amoxicilină și cu metronidazol.

În prezent sunt recomandate două scheme care conțin claritromicină și durează 7 zile:

- omeprazol (20 mg x 2) + amoxicilină (1 g x 2) + claritromicină (500 mg x 2) sau:
- omeprazol (20 mg x 2) + metronidazol (500 mg x 2) + claritromicină (250 mg x 2).

În Franța schemele recomandate de conferințele de consens sunt:

omeprazol (20 mg x 2) sau lansoprazol (30 mg x 2) + amoxicilină (1 g x 2) sau metronidazol (500 mg x 2) + claritromicină (250 - 500 mg x 2)

timp de 7 zile sau:

ranitidină (150 mg x 2) + amoxicilină (1 g x 2) + tetraciclină (500 mg x 4)

timp de 14 zile.

În prezent se discută avantajele unei terapii cvadruple care asociază, la tratamentul antisecretor și antibiotic și săruri de bismut. Se va lansa în curând pe piață un nou compus care asociază ranitidina cu citratul de bismut.

În România claritromicina este mai puțin accesibilă ca preț, de aceea sunt utilizate asocieri: amoxicilină + metronidazol sau amoxicilină + tetraciclină.

* Dr. Ștefan Sorin Aramă, șef de lucrări, catedra de Fiziopatologie, UMF „Carol Davila”, București

Mecanismele rezistenței HP la antibiotice

Rezistența la macrolide

Macrolidele acționează după ce pătrund în citoplasma bacteriană, prin fixarea de ribosomi și blocarea sintezei proteice.

Intensitatea legării de ribosomi, măsurată prin constanta de disociere, pare să fie mai mare la macrolide (în special la claritromicină) comparativ cu alte antibiotice cu mecanism asemănător. Acest fenomen ar explica CMI (concentrațiile minime inhibitorii) foarte joase ale claritromicinei: 0,015 - 0,06 mg/l pentru sușele sensibile de HP.

La tulpinile rezistente s-a decelat existența unei inhibări a fixării antibioticului de ribosomi. Fenomenul a fost dovedit prin adăugarea de cantități crescânde de macrolide marcate la o cantitate fixă de ribosomi bacterieni extrași.

Inhibiția fixării de ribosomi se asociază cu o mutație punctiformă în genele ARN ribosomal 23S. Prin tehnici de amplificare genică și hibridare s-a determinat că sușele rezistente prezintă înlocuirea adeninei cu citozină (în poziția 2143) sau guanină (în poziția 2143 sau 2144). Mutațiile induc rezistență, manifestată printr-o creștere a CMI la valori de 4 - 64 mg/l. Se pare că mutația A2143G produce creșterea cea mai importantă a CMI.

Rezistența la macrolide este încrucișată. Acest fenomen face inutilă înlocuirea unui macrolid cu altul în caz de rezistență. Rezistența la claritromicină prezintă, ca și în cazul metronidazolului, o mare variabilitate geografică, în relație cu consumul de macrolide. În țările nordice aceasta este cuprinsă între 0 - 5%, pe când în Franța și Belgia atinge sau depășește 10%. Prezentăm în **tabelul I** rezultatele centralizate ale unui studiu european privind rezistența HP la claritromicină.

Tabelul I Rezistența HP la Claritromicină în Europa după (2)

Țara	Nr. cazuri	Nr. cazuri rezistente	Procent (%)
Germania	23	2	8,6
Spania	19	2	10,5
Italia	30	4	13,3
Ungaria	24	3	12,5
Marea Britanie	19	2	10,5
Norvegia	16	0	0
Suedia	50	1	2
Republica Cehă	14	1	7,14
Polonia	13	2	15,3

Rezistența la nitroimidazoli

Nitroimidazolii devin activi după ce gruparea lor azotată este redusă. Fenomenul se produce intracelular și depinde de potențialul redox al bacteriei.

Mecanismul rezistenței HP la nitroimidazoli nu este cunoscut. Probabil mecanismele sunt multiple, ceea ce face dificilă evaluarea in vitro a rezistenței. Se consideră

rezistente sușele de HP cu CMI peste 8 mg/l.

Și rezistența la nitroimidazoli este încrucișată.

Ea variază mult în funcție de zona geografică: în SUA și Australia este de 20%, în Europa este de 27% în medie (extreme între 7% în Spania și 49% în Grecia).

În centrele de studiu europene frecvența rezistenței la nitroimidazoli crește progresiv, în timp, în special în Franța și în Belgia. În aceste țări s-au găsit 30% din sușe rezistente în perioada 1989 - 1991, pentru ca în perioada 1992 - 1994 valoarea să se apropie de 50%.

În Asia studiile au relevat rezultate variabile, între 20 - 64%. În țara noastră rezistența la nitroimidazoli ar putea fi crescută deoarece în România un segment important al populației primește metronidazol, copiii pentru tratamentul infecției cu giardia, adulții pentru trichomoniază.

Rezistența la fluorochinolone

Fluorochinolonele nu sunt antibiotice de primă intenție pentru eradicarea HP. Ele se folosesc când avem de-a face cu sușe de HP rezistente la macrolide și nitroimidazoli.

Fluorochinolonele acționează asupra ADN-girazei, enzima care desfășoară molecula de ADN în timpul replicării.

La sușele de HP rezistente s-au evidențiat 4 tipuri de mutații ale genei gyr A, 3 mutații punctiforme și una dublă.

Rezistența este încrucișată pentru clasa fluorochinolonei.

Rezistența la tetracicline

Tetraciclinele au fost recomandate în schema clasică de triterapie din 1990, dar sunt în prezent mai puțin utilizate. Ele acționează la nivel ribosomal, inhibând sintezele proteice. Se consideră că HP nu poate dobândi rezistență la tetracicline, ceea ce oferă o alternativă interesantă de tratament în caz de insucces cu alte scheme.

Recent a fost descrisă în Australia o sușă de HP cu un nivel înalt de rezistență la tetracicline, dar nu se cunoaște mecanismul acesteia.

Rezistența la beta-lactamine

Beta-lactamina curent folosită în schemele de eradicare a HP este amoxicilina. Cu toate că acest antibiotic a fost mult folosit în ultimele două decade, rezistența la amoxicilină a HP este o raritate.

Rezistența la amoxicilină apare când bacteria posedă o betalactamază care deschide ciclul beta-lactam. Acest tip de rezistență este răspândit printre bacili gram negativi și la stafilococi. Rezistența se transmite prin schimb de material genetic (plasmide și episomi) mai ales între bacteriile gram negative din tractul digestiv.

Sunt două argumente care fac acest mecanism improbabil la HP. Primul ar fi că această bacterie posedă un echipament enzimatic bogat în enzime de restricție, a căror funcție este de distrugere a moleculelor de ADN exogen. De aceea HP nu poate primi gene de beta-lactamaze provenite de la bacterii diferite filogenetic. Al doilea ar fi că HP nu are ocazia să vină în contact cu bacteriile gram negative care populează intestinul, deoarece este știut că nișa lui ecologică este stomacul, în special mucoasa antrală.

Un alt mecanism al rezistenței la beta-lactamine este modificarea proteinelor țintă PBP (penicillin-binding proteins). Acesta este mecanismul prin care au apărut în ultimii ani sușe rezistente de pneumococi.

HP are CMI la amoxicilina foarte scăzută (0,03 mg/l). S-au pus în evidență foarte puține sușe de HP rezistente, sub 2%. Acestea au un CMI de 10 ori mai mare (0,25 - 0,5 mg/l). Ele pot fi probabil tratate prin creșterea dozei de beta-lactamină și nu pun probleme în practică.

Prezentăm în **tabelele II și III** CMI pentru principalele antibiotice utilizate în eradicarea HP, respectiv prevalența rezistenței HP la antibiotice în funcție de zona geografică.

Tabelul II CMI a diverselor antibiotice asupra sușelor sensibile și rezistente de HP (mg/l) după (3)

Antibiotic	Sușe sensibile	Sușe rezistente
amoxicilina	0,015 - 0,12	?
claritromicina	0,015 - 0,06	4 - 64
metronidazol	0,25 - 2	> 8
tetraciclina	0,06 - 1	?
ciprofloxacina	0,12 - 0,5	> 2

Tabelul III Prevalența rezistenței HP față de metronidazol, claritromicina și amoxicilina în funcție de zona geografică după (1)

Antibiotic	Franța	Europa	America de Nord	Asia
metronidazol	> 40%	17 - 44%	32%	20 - 64%
claritromicina	5 - 12%	2 - 11%	8 - 12%	2 - 10%
amoxicilina	?	0%	0 - 2%	?

Probleme care se pun la începutul tratamentului de eradicare

Medicul este preocupat de existența unei rezistențe primare la antibioticele utilizate și de apariția unei rezistențe secundare. Ambele antrenează eșecul terapeutic.

Rezistența primară

Acest tip de rezistență se datorează totdeauna contactului prealabil al HP cu antibioticul folosit, chiar cu mult timp în urmă. Cel mai adesea antibioticul a fost folosit în monoterapie, în tratamentul altei infecții.

Recomandările internaționale actuale nu prevăd testarea sistematică a sensibilității HP la antibiotice. Tratamentul se face pe criterii probabilistice, în funcție de datele epidemiologice naționale sau regionale.

În Franța, rezistența HP la metronidazol este de 30% sau mai mare, mai frecventă la femei (din cauza infecțiilor ginecologice în antecedente) și la imigranți (din cauza parazitozelor tratate). Rezistența la claritromicina este de 10 - 12%. Procentul de sușe rezistente crește pentru metronidazol și este stabil în timp pentru claritromicina.

În țările în care nu s-au folosit macrolide, cum sunt țările scandinave, rezistența la claritromicina a HP este practic nulă. Se admite că schemele care cuprind claritromicina și metronidazolul pot fi utilizate cu rezultate bune în condițiile unei rezistențe la claritromicina sub 15% și la metronidazol sub 30%.

Rezistența dobândită în timpul tratamentului

Acest tip de rezistență apare prin mutații. Pentru prevenirea apariției ei este necesar ca titrul antibioticelor la locul infecției să fie mare în permanență. Probabilitatea apariției unui mutant rezistent este teoretic redusă în cazul asocierii metronidazol-claritromicina. Cu toate acestea unele studii au arătat apariția rezistenței secundare la claritromicina în 65% din cazuri după un eșec terapeutic cu o schemă care includea acest macrolid. Un studiu american din 1997 a confirmat aceste date, cu apariția rezistenței la claritromicina la 20 de pacienți din 32 după eșecul eradicării. La majoritatea acestora s-a reușit ulterior eradicarea HP cu o schemă cvadruplă.

Se consideră că probabilitatea de dezvoltare a rezistenței secundare scade dacă metronidazolul este înlocuit cu amoxicilina, la care HP este constant sensibil.

Pentru un tratament eficace de eradicare trebuie asociate două antibiotice. De asemenea trebuie să se explice bolnavului că este obligatoriu să ia corect prizele de medicamente, fără întreruperi, pe parcursul curei de 7 sau 14 zile. Pentru a evita apariția sușelor rezistente trebuie să se asigure o bună complianță a pacientului.

Concluzii

Eșecul tratamentelor de eradicare a HP se poate datora rezistenței la antibiotice sau nerespectării corecte a tratamentului de către pacient.

Rezistența la antibiotice a HP va pune în mod sigur probleme tot mai complexe. Sunt în studiu metode care utilizează amplificarea genică a ARNr 23S prin PCR (polymerase chain reaction) și hibridizarea cu oligonucleotide specifice pentru determinarea rapidă a rezistenței la claritromicina. Aceste teste se vor putea efectua direct din biopsie sau probabil din sucul gastric. Concomitent se caută noi asocieri terapeutice, mai simple, care să cuprindă antibiotice față de care HP nu dezvoltă rezistență. Este în studiu avansat o substanță înrudită cu metronidazolul - nitrazoxamidul.

În viitor, cunoașterea întregii secvențe genomice a HP va permite folosirea unor substanțe active direct la acest nivel.

BIBLIOGRAFIE

1. Cayla R.: Éradication de *Helicobacter pylori*, *Hepato-Gastro*, vol. 5, numéro spécial, février, 1998
2. Doermann H.P. et al.: Impact de la résistance au metronidazole sur l'éradication de *Helicobacter pylori* évalué à partir d'une revue exhaustive de la littérature, *communication orale la: 17e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse*, 4-5 dec. 1997, Palais des Congrès, Paris.
3. Megraud F.: Problèmes poses par la résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques, *La Presse Medicale*, Tome 26, nr. 37, nov. 1997
4. Megraud F. et al.: Le nitazoxanide - une alternative possible au metronidazole dans les traitements d'éradication de *Helicobacter pylori*, *communication orale la: 17e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse*, 4-5 dec. 1997, Palais des Congrès, Paris
5. Pina M. et al.: Detection rapide de mutations ponctuelles associées a la résistance aux macrolides chez *Helicobacter pylori*, *communication orale la: 17e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse*, 4-5 dec. 1997, Palais des Congrès, Paris.