

ERADICAREA INFECȚIEI CU *HELICOBACTER PYLORI* LA COPIL: ACTUALITĂȚI ȘI PERSPECTIVE

Asist. Univ. Dr. Smaranda Diaconescu, Dr. Gabriela Păduraru,
Dr. Nicoleta Gimiga, Dr. L. Perțea, Asist. Univ. Dr. V.V. Lupu, Prof. Dr. M. Burlea
*Clinica a V-a Pediatrie-Gastroenterologie, Universitatea de Medicină și Farmacie
„Gr. T. Popa”, Iași*

REZUMAT

Strategiile utilizate în tratamentul infecției cu *Helicobacter pylori* la copii derivă în mare parte din schemele de tratament stabilite de consensuri clare la pacienții adulți. Tripla terapie ce asociază inhibitori de pompă protonică (IPP), claritromicina și amoxicilina este utilizată pe scară largă în întreaga lume; alături de aceasta s-au impus și alte asocieri bazate fie pe IPP, fie pe săruri de bismut. La ora actuală au fost introduse noi preparate în schemele antibacteriene, alături de esomeprazol, pantoprazol sau lansoprazol aflându-se azitromicina și fluorochinolonele (la copiii mari). În același timp au fost propuse terapii de linia a doua, rezervate cazurilor de recădere sau reinfecție bacteriană, acestea fiind reprezentate de asocieri cvadruple bazate pe săruri de bismut sau de regimuri ce includ fluorochinolone; nu în ultimul rând, introducerea terapiei secvențiale la copii reprezintă o alternativă promițătoare. Pe plan profilactic, vaccinarea orală sau intramusculară, aceasta din urmă aflată în faze avansate de testare clinică, va putea contribui în viitor la scăderea incidenței infecției cu *H.pylori*, a gastritei, ulcerului și cancerului gastric.

Cuvinte cheie: *H.pylori*, scheme cvadruple, fluorochinolone, terapie secvențială, vaccin

INTRODUCERE

Identificarea *H.pylori* ca agent cauzal major în producerea gastritei și a ulcerului peptic la adulți și copii a determinat, de-a lungul ultimelor decenii, o cercetare asiduă pentru determinarea schemelor optime de tratament ale acestei infecții din punct de vedere al asocierilor medicamentoase, duratei și limitării efectelor adverse. Mono și biterapia utilizate inițial au fost treptat înlocuite de scheme triple sau cvadruple, cu eficacitate dovedit superioară; în același timp, instalarea rezistenței la anumite antibiotice diferită atât în funcție de preparat, cât și de zona geografică a impus formularea unor recomandări privind terapia de linia a doua. În țara noastră, rezistența crescută la metronidazol face ca acest preparat să fie mai puțin utilizat; în același timp, utilizarea excesivă a claritromicinei și amoxicilinei în tratamentul infecțiilor acute ale căilor

aerene superioare a condus, în ultimii ani, la variații ale eficienței triplei terapii „clasice” (IPP-claritromicină-amoxicilină). Astfel, necesitatea introducerii unor noi preparate și asocieri, cât și a unor terapii de linia a doua devine pe deplin justificată.

TRATAMENTUL INFECȚIEI CU *H.PYLORI*

Spre deosebire de patologia adultului, unde există consensuri clare (NIH 1994, Maastricht I - 1996, Maastricht II - 2000 și mai recent Maastricht III - 2007) vizând eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori*, indicațiile la copil fac încă obiectul diverselor studii. (1-4) Astfel, Congresul de la Maastricht (2007) recomandă la adult tripla terapie bazată pe IPP (40-60 mg/zi), amoxicilină 2 g/zi și claritromicină 1 g/zi, urmate de trei săptămâni de administrare de preparate antisecretorii. În același for, UBT-ul și determinarea antigenului fecal sunt considerate

Adresa de corespondență:

Dr. Smaranda Diaconescu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității, Nr. 16, Iași

metode de primă intenție pentru diagnostic la pacienții adulți cu simptome „de alarmă”.

Teoriile privind accentuarea simptomelor bolii de reflux după eradicarea *H.pylori* au fost abandonate. Se apreciază ca eradicarea infecției înainte începerii unui tratament cu AINS reduce incidența ulcerului peptic, dar nu asigură vindecarea leziunilor la pacienții ce primesc tratament antisecretor, dar continuă consumul de AINS. Așa cum am arătat anterior, terapia de primă linie rămâne IPP-claritromicină-amoxicilină/metronidazol; ca alternativă/opțiune secundară sunt recomandate schemele cvadrupe bazate pe săruri de bismut sau asocierea IPP-amoxicilină/tetraciclină-metronidazol. (2) La copil, recomandările CHSG (Canadian *Helicobacter* Study Group) vizează atât metodele de diagnostic, cât și cele de tratament în pediatrie. Astfel, endoscopia cu prelevarea de multiple biopsii rămâne metoda optimă, serologia, testul salivar, testul respirator cu uree marcată neavând totuși sensibilitate și specificitate satisfăcătoare pentru diagnosticul inițial al infecției. Acest din urmă test pare a fi totuși de preferat unei eventuale a doua endoscopii în controlul eradicării bacteriei; cultivarea *H.pylori*, fără a fi o metodă de rutină, este utilă pentru cazurile de eșec terapeutic sau pentru depistarea rezistenței la antibiotice. În același timp, screening-ul de rutină la copiii asimptomatici nu este indicat, dar membrii familiilor copiilor infectați pot fi testați și tratați. În ceea ce privește tratamentul se recomandă regimuri terapeutice bazate pe IPP și două antibiotice, claritromicina și amoxicilina sau claritromicina și metronidazolul, cu durata de 7 sau 14 zile. (3) Oderda (2000, 2004, 2007) a sintetizat câțiva factori considerați a fi de risc crescut pentru dezvoltarea ulterioară a complicațiilor și care impun eradicarea infecției. Aceștia ar fi: dieta bogată în săruri și nitriți și săracă în vegetale proaspete, tulpinile CagA pozitive, dobândirea infecției la vârstă mică, hipersecreția acidă gastrică, precum și istoricul familial de ulcer duodenal sau cancer gastric. (5-7) Recomandările ferme de eradicare a infecției bacteriene sunt: ulcerul obiectivat endoscopic (adulți și copii), MALTomul, gastrita atrofică demonstrată histologic, cancerul gastric (post cură chirurgicală), rudele de gradul I ale pacienților cu cancer gastric, copiii cu istoric familial de ulcer sau cancer gastric (după investigare), anemia feriprivă de etiologie inexplicabilă refractară la tratament (adulți și copii). (1-4)

Dintre indicațiile relative menționăm: tactica „test and treat“ la adulții cu dispepsie neinvestigată și la cei cu dispepsie funcțională din zonele cu prevalență mare a infecției, adulții infectați cu dispepsie non-ulceroasă investigată, boala de reflux

gastroesofagian, consumatorii cronici de AINS la care se obiectivează infecția, purpura trombocitopenică idiopatică (opinii contradictorii), copiii din țări în curs de dezvoltare care prezintă asociere între diareea cronică, hipotrofia staturală și prezența *H.pylori*; sunt, de asemenea, autori care recomandă tratarea acestei infecții dacă este diagnosticată întâmplător, dar nu și efectuarea screening-ului de rutină la copii. (8-9) Menționăm că, deși nu s-a putut stabili o legătură clară de cauzalitate între infecția cu *H.pylori* și abdomenul dureros recurent la copil (cu excepția cazurilor de ulcer), tendința clinicienilor este de a trata această infecție. (10-11) Deși nu s-a ajuns încă la un consens, de-a lungul anilor s-au propus și încercat diferite scheme terapeutice, în asociere și durată variabile.

Actualmente există triple și chiar cvadrupe terapii bazate fie pe IPP (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol), fie pe săruri de bismut asociate cu două dintre următoarele antibiotice: amoxicilină (A), macrolide (Mac) (claritromicină, azitromicină) și nitroimidazoli (N) (metronidazol sau tinidazol). (12-14) Dintre schemele triple bazate pe IPP menționăm următoarele asocieri: omeprazol-claritromicină-amoxicilină (IPP-MacA), omeprazol – claritromicină – metronidazol (IPP-MacN), omeprazol – amoxicilină – metronidazol (IPP-AN). Schemele triple bazate pe săruri de bismut sunt: bismut – metronidazol – tetraciclină (Bi-NT) – tetraciclina fiind însă contraindicată la copiii sub 12 ani, bismut – amoxicilină – metronidazol (Bi-AN), bismut – claritromicină – metronidazol (Bi-MacN) iar schemele cvadrupe: IPP-Mac-AN, IPP-AN-furazolidon, antiH2-AN-furazolidon.

O metaanaliză a peste 112 studii din întreaga lume, incluzând 4.436 de copii, arată diferitele rate de eradicare obținute la pacienții de vârstă pediatrică utilizând schemele anterior enumerate: IPP-MacA: 29-100% (cu valori mai mici în țări în curs de dezvoltare, 65% și peste 80% în Europa), IPP-MacN: 51 - 93%, IPP-AN: 74-100%, Bi-AN: 89%, IPP-MacAN: 90-94%. Ratele de eradicare diferă în funcție de durata tratamentului, de zona geografică luată în studiu și de metoda de control a eficienței terapeutice. Schemele IPP-MacA (1-2 săptămâni), IPP-MacN sau Bi-AN (2 săptămâni) sunt cele mai eficiente opțiuni pentru eradicarea infecției la copiii din țările dezvoltate. (15)

Recent s-a propus și la copil folosirea așa-numitei terapii secvențiale, care constă în administrarea de IPP asociat cu amoxicilină timp de 5 zile, urmată de administrarea de IPP, claritromicină și tinidazol timp de alte 5 zile; autorii raportează o rată de eradicare de 90% la pacienții care au primit această

schemă. (11) Sun și colaboratorii au propus folosirea schemelor cvadruple ca terapie de primă intenție în regiunile unde rezistența la claritromicină este mai mare de 15%; acești autori recomandă adăugarea sărurilor de bismut la tripla terapie convențională și în același timp extinderea la 14 zile a duratei tratamentului, ceea ce ar duce la o creștere de până la 15% a ratei de eradicare. (16) Printre noile medicamente introduse în schemele de eradicare a *H. pylori* se numără azitromicina, utilizată în asociere cu omeprazolul și amoxicilina, precum și în asociere cu lansoprazolul și metronidazolul în scheme având rate de eradicare cuprinse între 85-93% (studii la adulți). (17) Aceste scheme utilizează azitromicina pentru 3-6 zile, iar celelalte două medicamente pentru 1-2 săptămâni. Așa numita schemă ELAz includeesomeprazol, levofloxacină și azitromicină; sterilizarea s-a obținut în 70-85% dintre cazuri. Un alt agent terapeutic utilizat este o sare complexă de citrat de bismut și ranitidină, care prezintă avantajul unei activități bactericide anti*H.pylori* mult mai rapide decât cele două componente administrate separat. Studii la adulți arată o rată de eradicare a acestui preparat folosit timp de o săptămână în diverse asocieri cu claritromicină, amoxicilină și metronidazol de 76-95% (studiul RBC-MACH). (18) Eșecul tratamentului se datorează în principal complianței scăzute a pacienților și rezistenței bacteriei la antibiotice; aceasta poate fi primară sau se poate dezvolta în cursul tratamentului, mai ales în cazurile de subdozare ori durată neadecvată.

Rezistența la metronidazol variază între 33% în Europa, 20-50% în SUA și 70% în țările în curs de dezvoltare, zone în care există o rezistență mai mare în rândul populației de sex feminin datorită utilizării antibioticului în afecțiuni ginecologice sau boli diareice. În România tratarea exhaustivă a lambliazei cu metronidazol pare a fi implicată. (19) Rezistența la claritromicină a fost raportată ca fiind cuprinsă între 10-15%; există temeri că rezistența la copii ar putea fi în creștere datorită utilizării produsului pe scară largă în pediatrie (cercetări efectuate în Germania notează până la 20% rezistență iar în Japonia de 30%). (20,21) Dezvoltarea rezistenței la claritromicină are ca substrat mutațiile punctiforme în ARN-ul ribozomal al bacteriei. Se mai consideră că antibioticul ar avea nevoie de control eficient al acidității pentru a determina rate înalte de eradicare a *Helicobacter pylori*. Unele studii se referă la existența rezistenței la amoxicilină iar principala problemă pare a fi faptul că acestea s-ar putea răspândi printre tulpinile susceptibile (van Zwet – 1998). (22)

Diverse soluții au fost propuse pentru terapia de linia a doua, în funcție de schema utilizată ca primă intenție de tratament. Astfel, în caz de eșec după utilizarea schemei IPP-MacA, s-a propus fie înlocuirea claritromicinei cu metronidazolul sau levofloxacină (în acest sens, considerăm că putem utiliza o altă fluorochinolonă, ciprofloxacina, în special la copiii mari), fie o asociere cvadruplă ce include IPP, săruri de Bi, metronidazol și tetraciclină (mai puțin utilizabilă însă la copii); altă opțiune este RBC-NT (ranitidină bismut citrat, nitroimidazol, tetraciclină).

De menționat faptul că schema ce include fluorochinolonă furnizează rate superioare de eradicare față de cea cvadruplă, utilizarea acesteia din urmă fiind limitată și de numeroase efecte adverse ce pot apărea. Durata tratamentului ce asociază fluorochinolonă poate fi prelungită până la 10 zile; ca principal inconvenient se semnalează instalarea rapidă a rezistenței. (23) În cazul în care tratamentul de primă intenție a fost IPP-AN, schema de linia a doua poate fi IPP-MacA (sau RBC-MacA), această atitudine fiind justificată de faptul că nu s-a raportat rezistență încrucișată între claritromicină și metronidazol.

Terapia de linia a doua utilizată în cazul eșecului schemei IPP-MacN ridică numeroase probleme, deoarece principala cauză implicată pare a fi o dublă rezistență la metronidazol și claritromicină. Diverși autori propun fie readministrarea metronidazolului în scheme cvadruple bazate pe săruri de Bi, fie a claritromicinei în asociere cu amoxicilină, IPP și Bi. Alte publicații sugerează că nici unul dintre cele două antibiotice să nu fie readministrat și recomandă o asociere între RBC, amoxicilină și tetraciclină sau regimuri bazate pe levofloxacină sau chiar rifabutină. (24, 25)

Un aspect particular este legat de pacienții cu alergii documentate la penicilină; înlocuirea amoxicilinei cu metronidazol sau scheme ce includ levofloxacină, claritromicină și IPP reprezintă alternative acceptate. Insuccesul terapiilor de linia a doua face necesară cultivarea bacteriei și încercarea unei terapii de a treia linie. O sinteză a celor mai eficiente scheme de tratament antibacterian și a alternativelor terapeutice utilizabile în pediatrie și recomandate în caz de eșec este redată în tabelul următor (Tabelul 1).

Având în vedere că nu există încă consensuri clare pentru tratamentul *H.pylori* la copii, terapia va fi adaptată în funcție de vârsta acestora și de rezistența la diversele antibiotice raportată pentru regiunea respectivă. Eradicarea *H.pylori* va fi controlată de preferință prin UBT (urea-breath-test) mai

TABELUL 1. Scheme terapeutice de primă și a doua linie acceptate în tratamentul infecției cu *H.pylori* la copil

Schema	Eficiența	Terapia de linia a 2-a
IPP-MacA	29-100%	IPP-AN, IPP-ciprofloxacina-A (10 zile)
IPP-AN	74-100%	IPP-MacA
IPP-MacN	51-93%	Bi-IPP-MacN/Bi-IPP-MacA*/regimuri bazate pe fluorochinolona
Bi-AN	89%	în curs de evaluare
IPP-MacAN	90-94%	în curs de evaluare
Bi-IPP-MacA* (recent)	>15% (14 zile)	nu există date
IPP-A(5zile)+IPP-MacN(5zile) (terapie secvențială, recent)	90%	nu există date

*terapie de primă linie în regiunile unde rezistența la claritromicina este mai mare de 15%

degrabă decât prin repetarea endoscopiei; de asemenea, poate fi luată în considerație detectarea în scaun a antigenului *H.pylori*.

Riscul de recurență al infecției este mai mare în primul an, ceea ce sugerează că este vorba mai degrabă de o recădere decât de o reinfecție; acest risc crește cu cât vârsta pacienților este mai mică și tratamentul a fost făcut cu o schemă mai puțin eficientă. (11) Cercetările începute în urmă cu peste un deceniu pentru realizarea unui vaccin, deși susținute de studii pe animale, nu au furnizat încă un rezultat definitiv. Studiile s-au axat pe utilizarea fracțiunilor antigenice cu rol demonstrat în producerea infecției: ureaza (cu subunitățile A și B), cagA, vacA, proteina NAP.

La ora actuală sunt în studiu vaccinurile orale care se bazează pe administrarea de tulpini de *Salmonella typhimurium* atenuate care produc subunitatea B (ureB) a ureazei *H.pylori*; se pare că acestea ar induce un răspuns imun sistemic. (26) Alți autori raportează că vaccinarea cu poliovirus ce conține gena ureB are efect atât profilactic, cât și terapeutic la șoarecii infectați. (27) A fost studiată imunizarea sublinguală la șoareci și, prin metode imunohistochimice, s-a demonstrat creșterea infiltratului limfocitar CD4⁺ T și CD19⁺ B în mucoasa gastrică a acestor animale ceea ce coincide cu creșterea expresiei MAdCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule) și a chemokinelor CXCL10 și CCL28 care atrag limfocitele B și T. (28) Studiile raportează o eficiență sensibil egală a vaccinurilor

cu administrare parenterală față de cele cu administrare orală sau intraejunală. (29) Noi direcții de cercetare sunt vaccinurile ce utilizează secvențe de ADN bacterian sau cele de tip „ghost” (celule golite de conținutul citoplasmic, dar care își păstrează morfologia și structurile antigenice native).

Sunt autori care sugerează că vaccinarea ar fi mai eficientă dacă ar fi administrată în primele luni de viață și că în acest sens studiile clinice la copii ar putea fi utile. (29, 30) Țările în curs de dezvoltare necesită strategii eficiente din punct de vedere al costului bine puse la punct, ce vor contribui la scăderea incidenței infecției cu *H.pylori* și a bolilor asociate cu aceasta.

CONCLUZII

Tripla asociere dintre inhibitorii de pompă protonică și antibiotice precum claritromicina și amoxicilina își păstrează locul în tratamentul infecției cu *H.pylori* la copil; alte scheme larg acceptate sunt cele ce includ metronidazolul sau sărurile de bismut.

Dezvoltarea rezistenței la antibioticele „uzuale” a permis introducerea unor noi preparate precum azitromicina sau fluorochinolonele; noi tendințe sunt și terapia secvențială sau utilizarea de primă intenție a asocierilor cvadruple. În același timp, recăderile, mai frecvente în primul an la copil, impun formularea unor recomandări privind terapia de linia a doua ce utilizează în principal săruri de bismut și fluorochinolona.

Eradication of Helicobacter Pylori infection in children: current matters and perspectives

Smaranda Diaconescu, Gabriela Padurararu, Nicoleta Gimiga, L. Pertea, V.V. Lupu, M. Burlea

Vth Pediatrics Clinic-Gastroenterology, "Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iasi

ABSTRACT

The strategies used to treat *Helicobacter pylori* infection in children derives mostly from recommendations based on clear consents in adult patients. The triple therapy that associates proton pump inhibitors (PPI), clarithromycin and amoxicillin is used on a large extent all over the world; beside this, other associations came out based either on PPI or bismuth salts. Nowadays, new drugs were introduced in anti-bacterial schemes, alongside esomeprazole, pantoprazole or lansoprazole being azithromicine and fluoroquinolones (in older children). At the same time, second line therapies were suggested in order to treat relapse or bacterial reinfection and these are quadruple associations based on bismuth salts or regimens including fluoroquinolones; the introduction of sequential therapy in children also represents a promising alternative. Concerning prophylaxy, the oral or intramuscular vaccine (the latter being in an advance clinical trial), should be able to contribute in the future to decrease the incidence of *H.pylori* infection, gastritis, ulcer and gastric cancer.

Key words: *H.pylori*, quadruple schemes, fluoroquinolones, sequential therapy, vaccine

INTRODUCTION

Identification of *H.pylori* as a major cause of gastritis and peptic ulcer in adults and children determined in recent decades an intense research in order to determine the optimal treatment strategies of this infection regarding drugs association, optimal duration and minimal adverse effects. The initially used mono- and bitherapy were gradually replaced with triple or quadruple schemes with a higher demonstrated efficiency; at the same time the resistance to certain antibiotics, which differs both with drug type and geographical area, imposed some recommendations regarding the second line therapy. In our country, the increased resistance to metronidazole makes this antibiotic less usable; at the same time, the extensive use of clarithromycin and amoxicillin in treatment of acute upper respiratory infections leads in recent years to variations in efficiency of "classic" triple therapy (PPI-clarithromycin-amoxicillin). Thus, the need of introducing new drugs and associations as well as some second line therapies is fully justified.

H.PYLORI INFECTION TREATMENT

Unlike the adult pathology where there are clear consents (NIH 1994, Maastricht I – 1996, Maastricht II – 2000 and recently Maastricht III – 2007)

regarding eradication of *Helicobacter pylori* infection, the indications in children are still the object of various studies. (1-4) In this respect, the Maastricht Congress (2007) recommends in adults the triple therapy based on PPI (40/60 mg/day), amoxicillin 2 g/day and clarithromycin 1 g/day followed by three weeks of administration of anti-secretives. At the same meeting, the urea breath test (UBT) and determination of stool antigen are considered methods of choice for diagnosing adult patients with "alarming" symptoms.

The theories regarding the enhance of symptoms of gastroesophageal reflux disease after *H.pylori* eradication were abandoned. It is estimated that eradication before starting a NSAID treatment reduces the peptic ulcer incidence but does not provide the healing of lesions in patients receiving anti-secretive treatment but going on with the NSAID consumption. As we previously mentioned, the first line therapy remains PPI-clarithromycin-amoxicillin/metronidazole; as an alternative/secondary option the quadruple schemes based on bismuth salts or PPI-amoxicillin/tetracilin-metronidazole association are recommended. (2) In children, the CHSG recommendations (Canadian *Helicobacter* Study Group) are focused both on diagnostic and treatment. The initial diagnostic is based on endoscopy with multiple biopsies; serology, salivary and breath test not having the optimal sensitivity and specificity.

The latter one, however, seems to be preferred to a second endoscopy in controlling the bacterial eradication; the culture, though not a routine method, is a useful in therapeutic failures or to detect antibiotics resistance. At the same time, the screening in asymptomatic children is not recommended but family members of infected children may be tested and treated. Regarding the treatment, therapeutic regimens are recommended based on PPI and two antibiotics, clarithromycin and amoxicillin or clarithromycin and metronidazole for 7 or 14 days. (3) Oderda (2000, 2004, 2007) synthesized some factors considered of increased risk for later development of complications which impose the eradication infection.

They could be: a diet rich in salts and nitrites and poor in fresh vegetables, CagA positive stems, getting the infection at an early age, gastric acid hypersecretion as well as the family history of duodenal ulcer or gastric cancer. (5-7) The strong recommendations for eradication are the following: peptic ulcer confirmed endoscopically (adults and children), MALToma, atrophic gastritis histologically demonstrated, gastric cancer (post-operative), 1st degree relatives of patients with gastric cancer, children with a family history of ulcer or gastric cancer (after investigation), iron deficiency anemia of unexplainable etiology refractory to treatment (adults and children). (1-4) Among the relative indications we mention: “test and treat” strategy in adults with uninvestigated dyspepsia and in those with functional dyspepsia from areas with high prevalence of the infection, infected adults with investigated non-ulcerous dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, chronic consumers of AINS which confirmed infection, idiopathic thrombocytopenic purpura (contradictory opinions), children from developing countries showing association between chronic diarrhea, short stature and the presence of *H.pylori*; there are also authors recommending the treatment in case of incidental finding of the bacteria but not the routine screening in children. (8-9)

We mention that although a clear connection could not be set between *H.pylori* infection and recurrent abdominal pain in children (except the ulcer cases), the tendency of clinicians is to treat this infection. (10-11) Although no consent was reached, during the years, various therapeutic schemes were proposed and tested. Nowadays, there are triple and even quadruple therapies based either on PPI or bismuth salts associated with two of the following antibiotics: amoxicillin (A), macrolides (Mac) (clarithromycin, azithromycin) and

nitroimidazoles (N) (metronidazole or tinidazole) (12-14). Among the triple schemes based on PPI we mention the following associations: omeprazole-clarithromycin-amoxicillin (PPI-MacA), omeprazole – clarithromycin – metronidazole (PPI-MacN), omeprazole – amoxicillin – metronidazole (PPI-AN).

The triple schemes based on bismuth salts are: bismuth – metronidazole – tetracycline (Bi-NT) – the tetracycline being however contraindicated in children under 12 years old, bismuth – amoxicillin – metronidazole (Bi-AN), bismuth – clarithromycin – metronidazole (Bi-MacN). The quadruple schemes are: PPI-Mac-AN, PPI-AN-furazolidone, H2 blockers-AN-furazolidone. A meta-analysis of over 112 studies across the world including 4436 children shows various eradication rates obtained in patients of pediatric age using the above mentioned schemes: PPI-MacA: 29-100% (with lower values in developing countries, 65% and over 80% in Europe), PPI-MacN: 51-93%, PPI-AN: 74-100%, Bi-AN: 89%, PPI-Mac-AN: 90-94%. The eradication rates differ depending on the treatment duration, on geographical area considered in the study and on the control method of therapeutic efficiency. The PPI-MacA schemes (1-2 weeks), PPI-MacN or Bi-AN (2 weeks) are the most efficient options for children in developed countries. (15) Recently, the so-called sequential therapy is suggested in pediatric patients, consisting in administration of PPI associated with amoxicillin during 5 days, followed by administration of PPI, clarithromycin and tinidazole for another 5 days; the authors report an eradication rate of 90%. (11) Sun et al. proposed the use of quadruple schemes as a first line therapy in areas where the resistance to clarithromycin is higher than 15%; these authors recommend the addition of bismuth salts to the classic triple therapy and, at the same time, the extension of treatment duration at 14 days, leading to an increase with 15% of the eradication rate. (16) Among the new drugs introduced in *H.pylori* therapy we mention azithromycin, used in association with omeprazole and amoxicillin as well as in association with lansoprazole and metronidazole in schemes with eradication rates ranging between 85-93% (studies in adults). (17)

These schemes use azithromycin for 3-6 days and the other two drugs for 1-2 weeks. The ELAZ scheme includes esomeprazole, levofloxacin and azithromycin; the sterilization was obtained in 70-85% of cases. Another therapeutic agent is a salt of bismuth citrate and ranitidine which has the advantage of a faster bactericidal activity than the separate usage of the two components. The surveys in

adults show an eradication rate for this preparation used in various associations with clarithromycin, amoxicillin and metronidazole of 76-95% (RBC-MACH survey) (18). The treatment failure is mainly due to the low compliance of patients and the bacterial resistance to antibiotics; this can be primary or can be developed during the treatment mainly in the cases of inadequate doses or duration. The resistance to metronidazole varies between 33% in Europe, 20-50% in USA and 70% in developing countries, areas where there is a higher resistance among the female population due to its use in gynecological and diarrheic diseases. In Romania, the exhaustive treatment of lamblia with metronidazole seems to be involved. (19) The resistance to clarithromycin was reported as ranging between 10-15%; there are concerns that resistance in children could be increasing due to a huge product usage in pediatrics (surveys carried out in Germany record a resistance up to 20% and in Japan of 30%). (20, 21)

The resistance to clarithromycin is caused by punctiform mutations in ribosomal RNA of the bacteria. It is also considered that the antibiotic need an efficient control of acidity in order to determine higher eradication rates of *Helicobacter pylori*. Some surveys refer to resistance to amoxicillin that could spread among the susceptible stems (van Zwet – 1998). (22) Various associations were proposed for second line therapy depending on the scheme used as first intention treatment. In this respect, in case of failure of using the PPI-MacA scheme, it was proposed either replacing the clarithromycin with metronidazole or levofloxacin (our opinion is that we may use another fluoroquinolone, the ciprofloxacin, especially in older children) or to use a quadruple association including PPI, Bi salts, metronidazole and tetracycline (less used in children); another option is RBC-NT (ranitidine bismuth citrate, nitroimidazole, tetracycline). Worth

mentioning the fact that the scheme including fluoroquinolones provides higher eradication rates compared to the quadruple one, the use of the latter is limited also by many adverse effects. The treatment duration in schemes associating fluoroquinolones can be extended to 10 days; as a main inconvenience the rapid installation of resistance is signaled. (23) In case the first line therapy was PPI-AN, the second one may be PPI-MacA (or RBC-MacA), this attitude being justified by the fact that no cross resistance was reported between clarithromycin and metronidazole.

The second line therapy used in case of failure of PPI-MacN scheme raises numerous problems because the main cause involved seems to be a double resistance to metronidazole and clarithromycin. Various authors suggest either readministration of metronidazole in quadruple schemes based on Bi salts or readministration of clarithromycin in association with amoxicillin, PPI and Bi. Other publications suggest that none of the two antibiotics should be readministered and recommend an association between RBC, amoxicillin and tetracycline or regimens based on levofloxacin or even rifabutin (24, 25).

A particular aspect is related to patients with documented allergy to penicillin; replacing the amoxicillin with metronidazole or schemes including levofloxacin, clarithromycin and PPI represents accepted alternatives. The failure of second line therapies impose bacterial culture and a third line therapy. A synthesis of the most efficient antibacterial treatment schemes and therapeutic alternatives accepted in children and recommended in case of failure is shown in the following table (Table 1).

Taking into account that there are no clear consents yet for *H. pylori* treatment in children, the therapy should be adapted depending on age and on the resistance to various antibiotics reported for the respective region. The *H. pylori* eradication should

TABLE 1. First and second line therapies accepted in the treatment of *H.pylori* infection in children

Scheme	Efficiency	2 nd line therapy
PPI-MacA	29-100%	PPI-AN, PPI-ciprofloxacin-A (10 days)
PPI-AN	74-100%	PPI-MacA
PPI-MacN	51-93%	Bi-PPI-MacN/Bi-PPI-MacA*/regimens based on fluoroquinolones
Bi-AN	89%	Evaluation in progress
PPI-MacAN	90-94%	Evaluation in progress
Bi-PPI-MacA* (recently)	>15% (14 day)	No data available
PPI-A (5 days) + PPI-MacN (5days) (sequential therapy, recently)	90%	No data available

*first line therapy in regions where resistance to clarithromycin is >15%

be preferable controlled by UBT rather than by repeating the endoscopy; likewise, detection of the *H. pylori* stool antigen can be considered. The recurrence of the infection has a higher risk in the first year, suggesting that it is rather a relapse than a reinfection; this risk increases as the patient is younger and the treatment was carried out with a less efficient scheme (11). The research started a decade ago to produce a vaccine, although supported by surveys on animals, did not provided yet a definitive result. The research was based on using antigenic fractions with certain role in producing the infection: urease (with A and B subunits), cagA, vacA, NAP protein. Presently, oral vaccines are being studied, based on administration of attenuated *Salmonella typhimurium* stems producing the B subunit (ureB) of *H.pylori* urease; it seems that these would induce a systemic immune response (26). Other authors reported that the vaccination with poliovirus containing the ureB gene has both a prophylactic and therapeutic effect in infected rats (27).

The sublingual immunization was studied in rats and, by immune histochemical methods, it was demonstrated the increase of the CD4⁺ T and CD19⁺ B lymphocyte infiltrate in gastric mucosa of these animals similar to the increase of MAdCAM-1 expression (mucosal addressin cell adhesion molecule) and of CXCL10 and CCL28 chemokines attracting B and T lymphocytes. (28) The surveys report an almost equal efficiency of vaccines with parenteral administration compared to the orally or

intrajejunal administrated ones. (29) New research directions are the vaccines using bacterial DNA sequences or those of “ghost” type (cells emptied of their cytoplasm content but maintaining their morphology and native antigenic structures). There are authors suggesting that vaccination would be more efficient if it would be administered in the first few months of life and that clinical studies in children would be useful (29, 30). The developing countries need well documented cost-efficient strategies that may contribute to the decrease of *H.pylori* infection incidence as well as its associated diseases.

CONCLUSIONS

The triple association between proton pump inhibitors and antibiotics like clarithromycin and amoxicillin keeps its place in the treatment of *H. pylori* infection in children; other largely accepted schemes are those including metronidazole or bismuth salts. The development of resistance to “usual” antibiotics allowed the introduction of other drugs like azithromycin or fluoroquinolones; new trends are also the sequential therapy or the usage of quadruple associations as a first line therapy. At the same time the relapses, more frequent in the first year in children, impose the formulation of some recommendations regarding the second line therapy mainly using bismuth salts and fluoroquinolones.

REFERENCES

1. Flynn MA; McNeil DA; Maloff B; Mutasingwa D; Wu M; Ford C; Tough SC. Reducing obesity and related chronic disease risk in children and youth: a synthesis of evidence with 'best practice' recommendations. *Obes rev.* 2006; 7 Suppl 1:7-66.
2. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obesity Reviews* 2003, 4(4):195-200.
3. Barlow Sarah E., and the Expert Committee. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report, PEDIATRICS Vol. 120 Supplement December 2007, pp. S164-S192.
4. www.cdc.gov/nchs/NHANES 2005-2006. Prevalence of Overweight Among Children and Adolescents: United States, Childhood Overweight.
5. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 295:1549-1555, 2006.
6. Jennifer L. Miller, Janet H. Silverstein, Management Approaches for Pediatric Obesity, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3(12):810-818.
7. Popa Ioan, Brega Daniela, Alexa Aurora. Obezitatea copilului și țesutul adipos, Editura Mirton, Timișoara, 2001, p. 1-25.
8. Craig A. Johnston, Chermaine Tyler, Brian K. McFarlin, Walker S.C. Poston, C. Keith Haddock. Weight Loss in Overweight Mexican American Children: A Randomized, Controlled Trial, PEDIATRICS Vol. 120 No. 6, December 2007, pp. e1450-e1457.
9. James, Philip. IOTF Childhood Obesity Report, May 2004.
10. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 291:2847-50, 2004.
11. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High Body Mass Index for Age Among US Children and Adolescents, 2003-2006. *JAMA* 2008;299:2401-2405.
12. www.who.int/child-adolescent-health/resour.htm. World Health Organization, Obesity: preventing and managing the global epidemic, Report of a WHO Consultation, Geneva, 2004.
13. Lissau I. Overweight and obesity epidemic among children. Answer from European countries. *International Journal of Relat Metab Disord* 2004, 28 (Suppl 3):S10-15.
14. Reilly JJ, Dorosty AR: Epidemic of obesity in UK children. *The Lancet* 1999, 354:1874-1875.
15. Martinez JA, Moreno B, Martinez-Gonzalez MA. Prevalence of obesity in Spain. *Obes Rev.* 2004, Aug; 5 (3): 171-2.
16. Melissa Wake, Jan M. Nicholson, Pollyanna Hardy, Katherine Smith. Preschooler Obesity and Parenting Styles of Mothers and Fathers: Australian National Population Study, PEDIATRICS Vol. 120 No. 6, December 2007, pp. e1520-e1527.
17. Cole TJ et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *British Medical Journal*, 2000, 320:1240-1243.