

## Infekcja *Helicobacter pylori* u pacjentów w starszym wieku *Helicobacter pylori* infection in older adults

Katarzyna Mądra-Gackowska<sup>1</sup>, Marcin Gackowski<sup>2</sup>, Kornelia Kędziora-Kornatowska<sup>1</sup>, Marcin Koba<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra Geriatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

<sup>2</sup> Katedra Toksykologii i Bromatologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

### Streszczenie

Infekcja *Helicobacter pylori* może dotyczyć nawet 70 do 85% seniorów i obejmuje szereg szczególnych aspektów w zależności od wieku pacjentów. Trudności w postępowaniu pojawiają się ze względu na podwyższone ryzyko powikłań, wyższy wskaźnik oporności na antybiotyki, obecność chorób współistniejących, a także równocześnie przyjmowane leki. U starszego pacjenta zakażenie *H. pylori* może przebiegać łagodnie lub atypowo, co może zdecydowanie opóźnić diagnozę. Chociaż wskazania do eradykacji oraz schematy leczenia są zgodne z Konsensusem Maastricht IV/Florencja, podczas eradykacji należy przeprowadzić kompleksową ocenę stosunku korzyści do ryzyka i indywidualizację leczenia. Dobór odpowiednich leków, w tym inhibitorów pompy protonowej, dłuższy czas trwania farmakoterapii, wyższe dawki leków mogą przyczynić się do wzrostu wskaźników eradykacji, która jest zalecana u osób starszych. *Geriatrics 2020; 14: 102-106.*

*Słowa kluczowe: Helicobacter pylori, epidemiologia, diagnoza, leczenie, eradykacja, osoby starsze*

### Abstract

*Helicobacter pylori* infection can affect up to 70 to 85% of seniors and comprises a number of specific aspects depending on the age of the patients. Management difficulties arise due to the increased risk of complications, a higher rate of antibiotic resistance, the presence of comorbidities, and the concomitant medications. In an older patient, *H. pylori* infection may be mild or atypical, which can significantly delay diagnosis. Although the indications for eradication and treatment regimens are in line with the Maastricht IV / Florence Consensus, a comprehensive benefit-risk assessment and individualization of treatment should be performed during eradication. Selection of appropriate drugs, including proton pump inhibitors, longer duration of pharmacotherapy, higher doses of drugs may contribute to an increase in eradication rates, which is recommended for older adults. *Geriatrics 2020; 14: 102-106.*

*Keywords: Helicobacter pylori, epidemiology, diagnosis, treatment, eradication, older adults*

### Wprowadzenie

*Helicobacter pylori* jest bakterią Gram-ujemną, która powoduje wiele zaburzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego, a zdolność tej bakterii do przetrwania i wywołania stanu zapalnego o niskim stopniu nasilenia może indukować odpowiedź immunologiczną, która może wpływać na występowanie i przebieg chorób gastrycznych i ogólnoustrojowych. Odkrycie *H. pylori* przez Marshalla i Warrena w 1983 r. stanowiło przełom w zrozumieniu i leczeniu chorób gastrycznych [1]. Bakteria bytuje w środowisku mikroaerofilnym pod warstwą śluzu pokrywającego komórki nabłonkowe w części przedodźwiernikowej

żołądka. Wytwarza ureazę, która rozkłada mocznik do dwutlenku węgla i amoniaku, który z kolei w środowisku wodnym tworząc jony amoniowe o oddziaływaniu zasadowym umożliwia bakterii przetrwanie w kwaśnym środowisku żołądkowym. Zakażenie *H. pylori* przenosi się z człowieka na człowieka, najczęściej w dzieciństwie w obrębie rodziny i jest szeroko rozpowszechnione. U większości zakażonych nie występują żadne objawy ani choroby związane z drobnoustrojem, a konkretne choroby powstają u tylko około 10-20% zakażonych. Najczęściej jest to przewlekłe zapalenie żołądka, wrzody trawienne żołądka lub dwunastnicy, rzadziej rak żołądka i chłoniak typu MALT [2,3].

Infekcja *Helicobacter pylori* obejmuje szereg szczególnych aspektów w zależności od wieku pacjentów. Trudności w postępowaniu występują u dzieci, jak również u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na podwyższone ryzyko powikłań, wyższy wskaźnik oporności na antybiotyki, obecność chorób współistniejących, a także równocześnie przyjmowane leki, zwłaszcza leki powodujące uszkodzenie błony śluzowej żołądka i krwawienie (szczególnie niesteroidowe leki przeciwzapalne, a także bisfosfoniany, leki przeciwplatekcyjne, czy warfaryna) [4]. Ponadto u starszego pacjenta zakażenie *H. pylori* może przebiegać łagodnie lub atypowo, co może zdecydowanie opóźnić diagnozę [1]. W krajach rozwijających się częstość występowania *H. pylori* jest największa u dzieci, natomiast w krajach rozwiniętych jej rozpowszechnienie rośnie wraz z wiekiem. W ostatnich latach zakażenia *H. pylori* stają się rzadsze, szczególnie wśród populacji młodych i w średnim wieku, ze względu na poprawę jakości opieki zdrowotnej i skuteczne opcje leczenia. Jednak wskaźnik infekcji *H. pylori* i częstość występowania powikłań wciąż rosną z wiekiem na całym świecie [1,5]. Natomiast u osób w wieku powyżej 85 lat odnotowuje się znaczne zmniejszenie częstości występowania, co można wyjaśnić obecnością zanikowego przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka w starszych grupach wiekowych, stosowaniem antybiotyków na dużą skalę, a także terapią przeciwwydzielniczą [4]. Badania przeprowadzone w ciągu ostatniej dekady wykazały wysoką częstość występowania infekcji *H. pylori* u seniorów (nawet od 70% do 85%), szczególnie u osób zamieszkujących domy opieki dla osób starszych [6]. Ponad 50% infekcji u osób starszych przebiega bezobjawowo, a liczba seniorów poddanych badaniom przesiewowym w kierunku infekcji *H. pylori* i odpowiedniemu leczeniu w krajach zachodnich ciągle pozostawia wiele do życzenia. Jest to bowiem tylko nieznacznie ponad 50% pacjentów w podeszłym wieku. Tylko 40–50% pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby wrzodowej żołądka, w tym krwawienia z przewodu pokarmowego, bada się na obecność infekcji, a także tylko 50–70% starszych pacjentów z wykrytą infekcją *H. pylori* leczą się antybiotykami [7].

### Wskazania do eradykacji

Rozpoznane zakażenie *H. pylori* wymaga leczenia w każdym przypadku, gdyż jest obecnie uznawane za chorobę zakaźną. Klasyczne wskazania zgodne z Konsensusem Maastricht IV/Florencja oraz wytycz-

nymi Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii to: choroba wrzodowa żołądka/dwunastnicy – aktywna, nieaktywna i powikłana, chłoniak żołądka typu MALT, zanikowe zapalenie żołądka, stan po resekcji żołądka z powodu raka, krewni I. stopnia chorych na raka żołądka, dyspepsja niediagnozowana lub czynnościowa, długotrwałe leczenie inhibitorami pompy protonowej, planowane dłuższe leczenie NLPZ, samoistna plamica małopłytkowa, niewyjaśniona niedokrwistość z niedoboru żelaza, niedobór witaminy B<sub>12</sub> oraz życzenie wyrażane przez pacjenta [2,8].

### Diagnostyka *Helicobacter pylori* u osób starszych

Zalecane testy diagnostyczne w kierunku wykrycia zakażenia *H. pylori* u osób starszych nie różnią się od tych stosowanych u młodszych dorosłych, a wybór odpowiedniego testu zależy od warunków klinicznych i potrzeby wykonania badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego. Test oddechowy (UBT, <sup>13</sup>C-urea breath test) jest najpopularniejszym nieinwazyjnym testem do diagnozowania infekcji *H. pylori*, jak również najlepszą metodą oceny skuteczności eradykacji (ze wskaźnikiem czułości > 97,9% u pacjentów w podeszłym wieku, niezależnie od funkcji poznawczych, chorób współistniejących i statusu leczenia). Podczas wykonywania testu pacjent połyka ustaloną dawkę mocznika znakowaną izotopem <sup>13</sup>C, który w żołądku ulega rozkładowi przez ureazę bakteryjną do amoniaku i dwutlenku węgla, a ilość znakowanego dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu koreluje z obecnością *H. pylori* w żołądku. UBT jest uznawany za tzw. złoty standard diagnostyczny. Kolejnym nieinwazyjnym testem jest badanie obecności antygenów *H. pylori* w kale (SAT, stool antygen test), który charakteryzuje się dobrą czułością (76-81%) i swoistością (80-93%) u hospitalizowanych starszych pacjentów. Obecnie zaleca się laboratoryjny format SAT z przeciwciałami monoklonalnymi (ELISA) zamiast szybkiego testu kasetowego ze względu na znaczną różnicę w czułości i swoistości. W przypadku badania obecności antygenów *H. pylori* w kale mogą pojawić się ograniczenia związane z częstszym w grupie seniorów występowaniem zaparć, które wpływają na przedłużenie czasu pasażu jelitowego, co może prowadzić do degradacji antygenów, a tym samym uniemożliwieniu ich wykrycia. Oba wspomniane testy mogą być wykorzystywane do kontroli zakażenia po przebytej eradykacji ze względu na ich zdolność do wykrycia

aktywnej infekcji. Test serologiczny jest szeroko stosowany i niedrogi, jednakże jego dokładność diagnostyczna jest zmienna, ponadto pozytywna serologia może wskazywać na zakażenie w przeszłości, dlatego nie można go stosować do monitorowania zakażeń przebytej eradykacji. U pacjentów w podeszłym wieku z niedoborami odporności lub niedożywieniem białkowym mogą wystąpić fałszywie ujemne wyniki z powodu braku odpowiedzi przeciwciał. Z drugiej strony w przypadku stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych, przeciwwydzielniczych (w przypadku wszystkich innych testów należy zaprzestać stosowania inhibitora pompy protonowej na dwa tygodnie), krwawienia lub obecności zmian złośliwych test ten może być zastosowany, gdyż na jego wynik nie wpływają lokalne zmiany w żołądku. Można także przeprowadzić badanie metodą PCR, czyli analizę łańcuchowej reakcji polimerazy, polegającą na namnażaniu swoistego dla bakterii fragmentu DNA, kodującego toksyny *cagA* i *vacA*. Materiałem badanym jest zwykle kał lub ślina. Metoda zapewnia dużą swoistość, jednakże z uwagi na jej koszt i dostępność nie jest zalecana.

Szybki test ureazowy (RUT, rapid urease test) jest zalecany u pacjentów wymagających gastroscopii, ale nie zaleca się go do wykrywania *H. pylori* po przebytej eradykacji. Oparty jest na reakcji barwnej wywołanej powstawaniem amoniaku z mocznika pod wpływem ureazy wytwarzanej przez bakterie. Jest to ekonomiczne i szybkie narzędzie do wykrywania obecności *H. pylori* z satysfakcjonującą czułością (90%), jednakże wadą jest niższa czułość u pacjentów w wieku 60 lat i powyżej. Techniki inwazyjne wymagające endoskopii są szczególnie preferowane u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na większą częstość występowania nowotworów przewodu pokarmowego, a także ze względu na ich przydatność w analizie ciężkości zapalenia błony śluzowej żołądka i wykrywaniu zmian przedrakowych. *H. pylori* można wykryć również poprzez badanie histologiczne lub hodowlę wykonywaną w wyspecjalizowanych pracowniach mikrobiologicznych. Wykonując badanie histologiczne u pacjentów w podeszłym wieku, należy pobrać wiele próbek (co najmniej 2 biopsje antralne i inne 2 z trzonu żołądka), ponieważ zwiększona częstotliwość i nasilenie zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka u osób starszych może zmniejszyć czułość testu. Z tego powodu w przypadku osób starszych zaleca się pobranie biopsji zarówno z antrum, jak i z trzonu żołądka i (ewentualnie) przeprowadzenie drugiego testu, jeśli

szybki test ureazowy jest ujemny. Należy oczywiście pamiętać o odstawieniu leku przeciwwydzielniczego co najmniej 14 dni przed badaniem [1,2,4].

### Specyfika eradykacji u starszych pacjentów

Osoby starsze z jednej strony mają tendencję do oporności na leczenie eradykacyjne, a z drugiej strony warto podkreślić, że nasilenie się infekcji może prowadzić do wielu patologii żołądkowych i pozagastrycznych. Związane ze starzeniem się zmiany komórkowe i molekularne mogą zwiększać ryzyko innych schorzeń, takich jak osteoporoza, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, niewydolność oddechowa, niewydolność nerek, rak u starszych pacjentów, bardziej niż w innych grupach wiekowych. Terapia eradykacyjna *H. pylori* jest skuteczna i bezpieczna, nawet u pacjentów w zaawansowanym wieku. Działania niepożądane terapii eradykacyjnej są zwykle łagodne, a mniej niż 10% pacjentów przerywa leczenie z powodu niepożądanych reakcji [3,9]. Oprócz leczenia objawowego eradykacja *H. pylori* wydaje się również zmniejszać ryzyko raka żołądka, szczególnie metachronicznego raka żołądka, i poprawiać stopień atrofii trzonu żołądka [10]. Dlatego wszystkim osobom z aktywnym zakażeniem *H. pylori* należy zaoferować leczenie eradykacyjne.

Eliminacja zakażenia *H. pylori* jest o wiele trudniejsza po pierwszej nieudanej eradykacji, tym bardziej, że optymalna strategia ponownego leczenia nie została jeszcze ustalona dla osób starszych. Kolejnym częstym problemem jest wspomniana już oporność na antybiotyki w tej grupie pacjentów, związana także z dużą ilością jednocześnie zażywanych leków oraz potencjalnie niższym compliance. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pojawiającej się oporności na lewofloksacynę, która jest coraz częściej odnotowywana przede wszystkim u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego, często leczonych fluorochinolonami. Szczególną uwagę należy zwrócić na oporność na klarytromycynę, która jest głównym powodem niepowodzenia eradykacji. Z tego powodu zaproponowano potrójną terapię opartą na inhibitorze pompy protonowej (PPI), amoksycylinie oraz metronidazolu cechującą się skutecznością leczenia na poziomie 84-92%. W aspekcie narastającej oporności ważna jest edukacja pacjenta, odpowiednie doradztwo, które może w znaczny sposób przyczynić się do przestrzegania zaleceń, co tym samym wpłynąć na podniesienie skuteczności terapii i zapobieganie

oporności. Następnym istotnym aspektem jest występowanie licznych interakcji lekowych, będących naturalnym następstwem często prowadzonej politerapii. Warto także zwrócić uwagę na stosowany PPI, gdyż zwykle rodzaj zastosowanego leku w standardowych dawkach nie wpływa na powodzenie terapii, ale za to niektóre z PPI mogą wchodzić w wiele interakcji lekowych. Na przykład uwagę zwracają liczne interakcje omeprazolu z lekami stosowanymi w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych, co jest powszechnym zjawiskiem u seniorów (na przykład klopidogrel), z kolei dla pantoprazolu odnotowuje się najmniejszą liczbę potencjalnych interakcji. Podobnie leki przeciwdrobnoustrojowe stosowane w terapii eradykacyjnej, szczególnie klarytromycyna, ale także amoksycylina, metronidazol i tetracyklina – mogą wchodzić w interakcje z lekiem stosowanym przewlekle przez starszego pacjenta. Chociaż nie jest łatwo przewidzieć wszystkich skutków interakcji leków, leki stosowane w kardiologii (statyny, leki przeciwarytmiczne, warfaryna) należą do tych, które mają dobrze ustalone interakcje z wyżej wymienionymi antybiotykami. Jeśli ryzyko interakcji przewyższa korzyści, to nie należy rozpoczynać eradykacji. Obecność chorób współistniejących u seniorów może pociągać za sobą konieczność wprowadzania zmian w schemacie leczenia. Na przykład metronidazol można stosować bez dostosowania dawek u pacjentów z niewydolnością nerek, natomiast amoksycylina i klarytromycyna wymagają dostosowania dawki u pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min. Ponadto stosowane antybiotyki mogą powodować przejściowe i umiarkowane podwyższenie stężeń enzymów wątrobowych, ale ciężka hepatotoksyczność jest mało prawdopodobna, szczególnie podczas krótkotrwałego stosowania. Dostosowanie dawki PPI nie jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku lub z łagodną niewydolnością nerek lub wątroby. Ostatnią kwestią jest konieczność potwierdzenia skuteczności przeprowadzonej eradykacji, aby zapobiec dalszemu postępowi choroby, bowiem komplikacje związane z infekcją *H. pylori* są poważniejsze w starszym wieku. Podczas gdy pacjenci z wrzodami żołądka, chłoniakiem typu MALT lub ciężkim zapaleniem żołądka po leczeniu powinni być oceniani endoskopowo, pozostałe sytuacje mogą być kontrolowane metodami nieinwazyjnymi (np. UBT, laboratoryjnie zwalidowane z użyciem przeciwciał monoklonalnych SAT) [1,4].

## Leczenie infekcji *Helicobacter pylori*

Leczenie eradykacyjne należy prowadzić tylko u pacjentów z udowodnioną infekcją *H. pylori*. W rutynowej praktyce klinicznej rzadko bada się wrażliwość *H. pylori* na antybiotyki, dlatego najczęściej leczenie pierwszego wyboru ma charakter empiryczny. Potrójna terapia, czyli terapia standardowa (inhibitor pompy protonowej, klarytromycyna i amoksycylina lub metronidazol) zalecana przez konsensus Maastricht IV/Florencja okazuje się być równie skuteczna i bezpieczna w leczeniu zakażenia *H. pylori* u pacjentów w podeszłym wieku w odniesieniu do młodszych dorosłych, jednakże możliwa do stosowania w obszarach z małą opornością na klarytromycynę (< 20%). Stosowanie podwójnej dawki inhibitora pompy protonowej podnosi skuteczność potrójnej terapii. Zgodnie z ogólnymi zasadami leczenia wynikającymi z uzgodnień Maastricht IV/Florencja terapia poczwórna oparta na solach bizmutu jest alternatywą dla terapii standardowej, jednakże na obszarach z dużą opornością na klarytromycynę (także w Polsce) jest rekomendowana jako pierwszorzędowe leczenie empiryczne ze wskaźnikiem eradykacji 82% w porównaniu do standardowej potrójnej terapii, gdzie wynosi on 62%. Jeżeli ten rodzaj leczenia nie jest dostępny, to należy rozważyć terapię sekwencyjną lub terapię poczwórną bez bizmutu. W Polsce z uwagi na większą dostępność i niższe koszty leków, alternatywą dla terapii poczwórnej opartej na bizmucie może być terapia potrójna bez klarytromycyny, oparta na amoksycylinie i metronidazolu. Chociaż powszechnie przyjmuje się, że wydłużenie czasu leczenia do 10, a nawet 14 dni wiąże się z wyższym wskaźnikiem eliminacji, u osób starszych wydaje się, że wydłużenie czasu leczenia może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, które stają się bardziej istotne klinicznie po pierwszym tygodniu leczenia. Warto wspomnieć o potrzebie stosowaniu probiotyków, co zwiększa odsetek eradykacji i zmniejsza częstość działań niepożądanych. Korzystne efekty zaobserwowano z zastosowania drożdżaków *Saccharomyces boulardii*. Dwa niepowodzenia leczenia eradykacyjnego generują konieczność wykonania antybiogramu [2,4,8].

## Podsumowanie

Diagnostyka i leczenie infekcji *H. pylori* u pacjentów w starszym wieku są bagatelizowane i często niebrane pod uwagę w praktyce klinicznej. Należy podkreślić, że eradykacja *H. pylori* u starszych pacjentów może

zapobiec rozwojowi chorób związanych z obecnością bakterii oraz znacznie zmniejszyć częstość występowania raka żołądka. Jednak pacjenci w podeszłym wieku często wykazują niższą tolerancję na wdrożoną terapię i niezadowalające compliance, dlatego mają zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stosowanych leków. Z tego powodu wszystkie obawy dotyczące leczenia *H. pylori* u osób starszych muszą być starannie rozpatrzone w praktyce klinicznej. Obecnie nie istnieje jednolity konsensus w tym zakresie. Podczas eliminacji *H. pylori* u osób w podeszłym wieku należy przeprowadzić kompleksową ocenę stosunku korzyści do ryzyka i indywidualizację leczenia. Dłuższy czas trwania farmakoterapii, wyższe dawki leków, dobór odpowiednich leków, w tym inhibitorów pompy pro-

tonowej, mogą przyczynić się do wyższych wskaźników eradykacji, ale także do zwiększenia działań niepożądanych. Rozpoznane zakażenie *H. pylori* uznaje się za chorobą zakaźną, dlatego zaleca się wyeliminowanie *H. pylori* także u osób w podeszłym wieku.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Mądra-Gackowska  
Katedra Geriatrii CM UMK  
ul. M. Skłodowskiej Curie 9; 85-094 Bydgoszcz  
☎ (+48 52) 585 35 27;  
✉ katarzyna.madra@cm.umk.pl

#### Piśmiennictwo/References

1. Cizginer S. Approach to Helicobacter pylori infection in geriatric population. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2014;5:139. doi:10.4292/wjgpt.v5.i3.139.
2. Bartnik W, Celińska-Cedro D, Dzieniszewski J, Łaszewicz W, Mach T, Przytułski K, et al. Guidelines from the Polish Society of Gastroenterology for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. Gastroenterol Prakt. 2014;2:33-41.
3. Kobayashi S, Joshita S, Yamamoto C, et al. Efficacy and safety of eradication therapy for elderly patients with helicobacter pylori infection. Medicine (Baltimore). 2019;98:e16619. doi:10.1097/MD.00000000000016619.
4. Stefanescu G, Balan GG, Gilca-Blanariu GE, et al. Approach To Helicobacter Pylori Infection In Specific Age Groups. Int J Med Dent. 2018;22:113-21.
5. Nurgalieva ZZ, Malaty HM, Graham DY, et al. Helicobacter pylori infection in Kazakhstan: Effect of water source and household hygiene. Am J Trop Med Hyg. 2002;67:201-6. doi:10.4269/ajtmh.2002.67.201.
6. Pilott A, Fabrello R, Franceschi M, et al. Helicobacter pylori infection in asymptomatic elderly subjects living at home or in a nursing home: effects on gastric function and nutritional status. Age Ageing. 1996;25:245-9. doi:10.1093/ageing/25.3.245.
7. Rotolo G, Dominguez LJ, Sarakatsianou V, et al. Test-and-treat strategy for Helicobacter pylori (HP) infection in older patients. Arch Gerontol Geriatr. 2010;51:237-40. doi:10.1016/j.archger.2009.11.006.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht IV/ Florence consensus report. Gut. 2012;61:646-64. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084.
9. Zendejdel A, Roham M. Role of Helicobacter pylori infection in the manifestation of old age-related diseases. Mol Genet Genomic Med. 2020;8:1-12. doi:10.1002/mgg3.1157.
10. Baeg MK, Choi M-G, Ko S-H, Lim C, Kim JS, Cho YK, et al. Elderly women who received Helicobacter pylori-eradicating therapy have reduced risk of low skeletal muscle mass. Clin Interv Aging. 2015;10:1771. doi:10.2147/cia.s95007.