

A stylized, light-colored illustration of a plant with several leaves and a cluster of small, round fruits or buds, positioned on the left side of the slide against a dark brown background.

CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ TIỆT TRỪ *HELICOBACTER PYLORI*

TS.BSCK II. Trần Thị Khánh Tường
ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

MỞ ĐẦU



Tần suất nhiễm *H. pylori* ở Châu Á

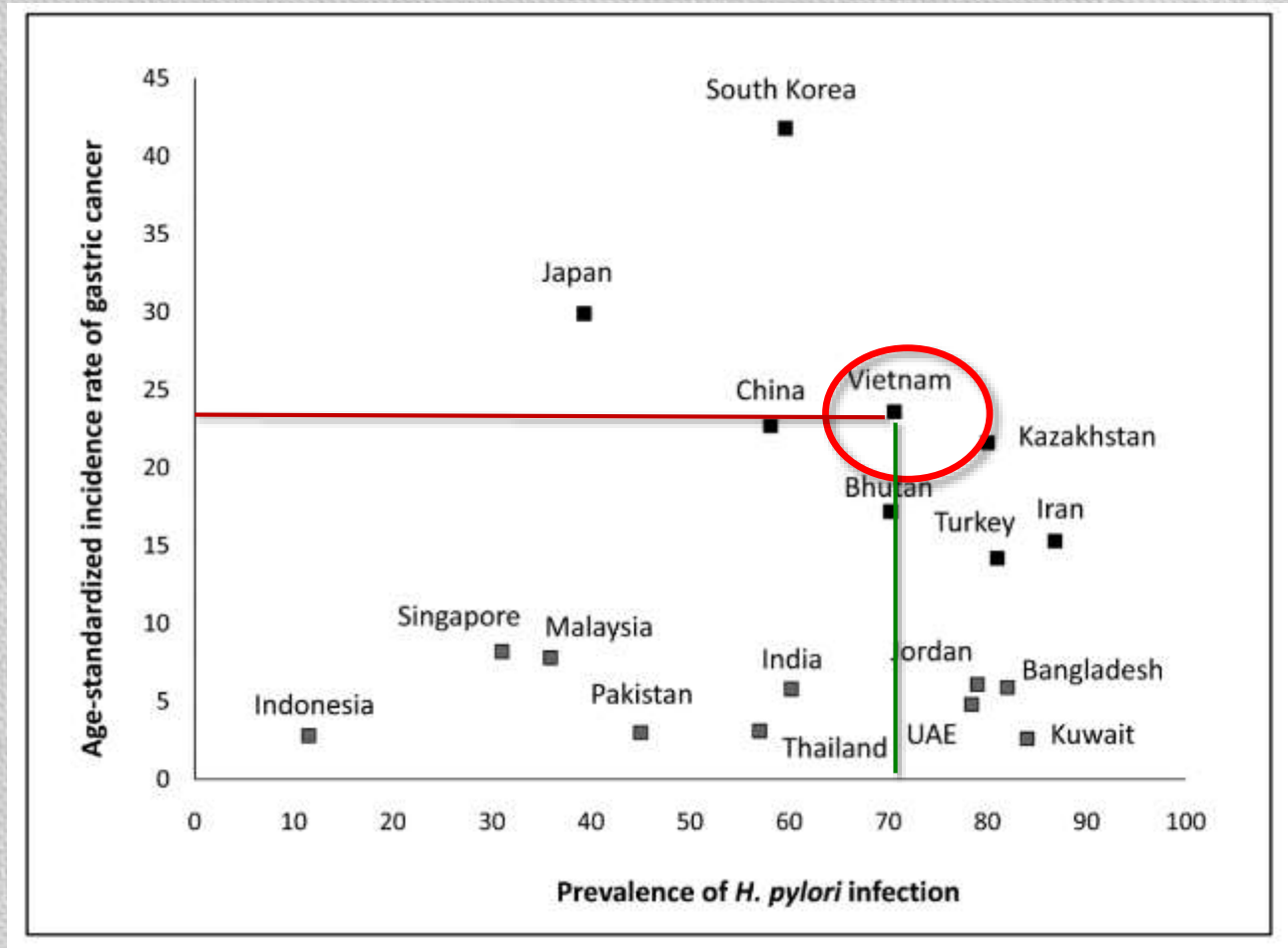
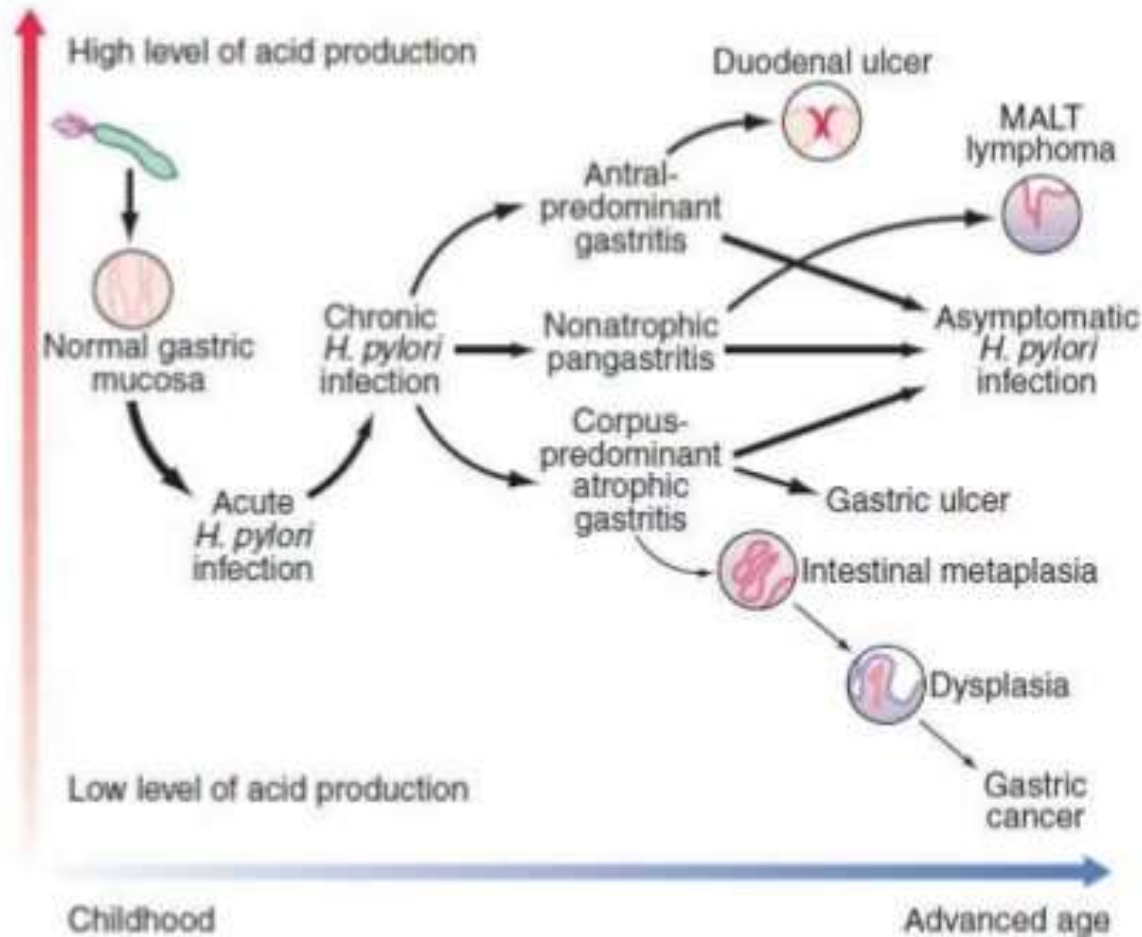


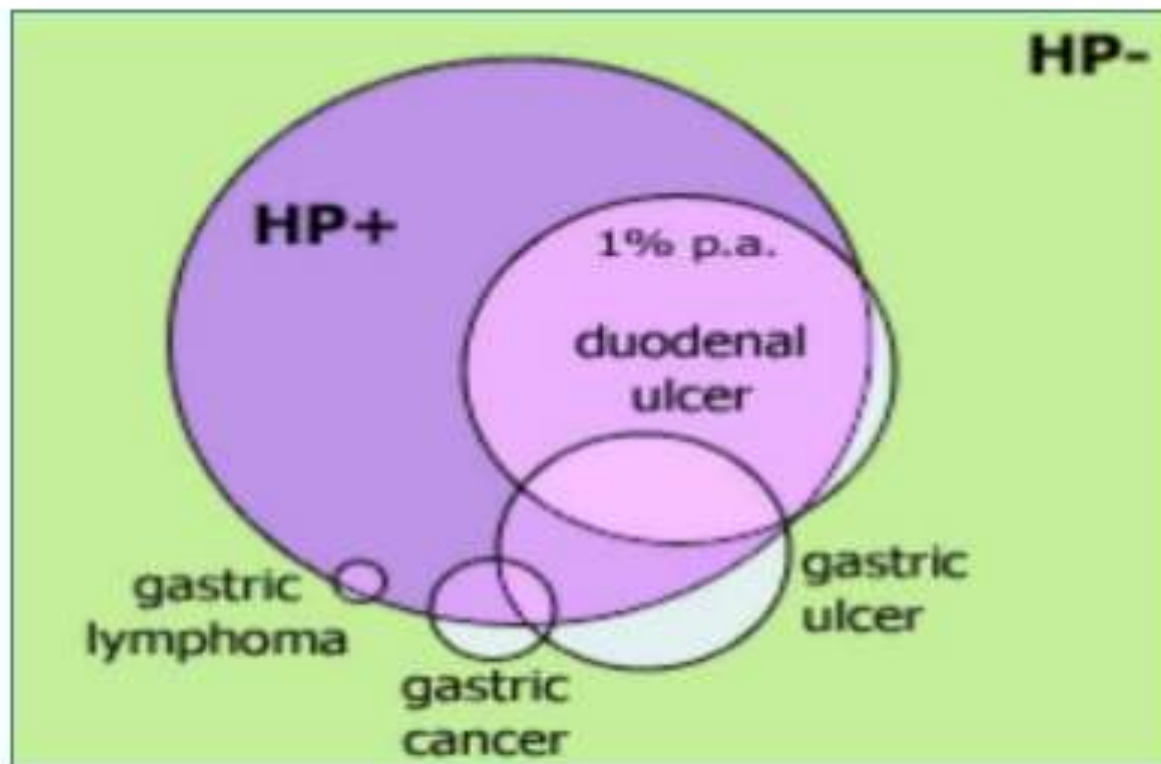
Figure 1. The association of *H. pylori* infection rate with ASR for GC from 18 countries and four regions in Asia.

Diễn tiến tự nhiên của nhiễm *H. pylori*



Longo DL et al. Harrison's gastroenterology & hepatology.
McGraw-Hill, New York, USA, 2010.

Conditions arising from H. pylori infection



Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả diệt trừ *H.pylori*

Host factors	Bacterial factors
Compliance to therapy	Primary resistance to antibiotics
Gastric acid hypersecretion	Bacterial load in stomach
Genetic polymorphism of CYP 450	Bacterial coccoid forms
Gastroduodenal disease (NUD)	cagA status (negative)
Gastritis pattern (pangastritis)	vacA alleles status (s2m2 allele)
Obesity	dup A status*
Smoking	

* dup: duodenal ulcer promoting

Zullo A et al. J Clin Gastroenterol 2012 ; 46 : 259 – 261.



TÌNH TRẠNG ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH

Đề kháng kháng sinh ở Đông Nam Á

Table 1. Cont.

Ref	Country	City	Year	Patients	Methods	CAM	MNZ	LVX	TCN	AMX	Others
South East Asia											
[37]	Indonesia	Jakarta	2006	72	DDM	27.8%	100.0%	1.4%	-	19.4%	CIP (6.9%), MOX (1.4%), OFX (6.9%)
[38]	Thailand	Nationwide	2004–2012	400	E-test	3.7%	36.0%	7.2%	1.7%	5.2%	CIP (7.7%)
[39]	Singapore	Singapore	1995–1998	282	DDM	6.0%	46.0%	-	-	-	
[48]	Malaysia	Selangor	2004–2007	187	E-test	2.1%	36.4%	1.0%	0.0%	0.0%	CIP (0.0%)
[40]	Buthan	3 cities	2010	111	E-test	0.0%	82.9%	2.7%	0.0%	0.0%	CIP (2.7%)
[49]	Vietnam	2 cities	2008	103	E-test	33.0%	69.9%	18.4%	5.8%	0.0%	

Abbreviations: ADM: Agar Dilution Method, DDM: Disk diffusion method, E-test: Epsilonometer test, NM: Not mentioned, CAM: clarithromycin, MNZ: metronidazole, LVX : levofloxacin, MOX: moxifloxacin, AMX: amoxicillin, CIP: ciprofloxacin, TCN: tetracycline, AZT: azithromycin, OFX: ofloxacin.

Đề kháng kháng sinh ở Việt Nam

■ KHÁNG CLARITHROMYCINE

- Lê ĐM Nhân (2006): 38,5%
- Nguyễn V Thịnh (2009): 21,4%
- NT V Hà (2011): 50,9%
- Nguyễn Đức Toàn (2012): 43,6%
- TT Bình (2008): 33%
(HCM > Hà nội : 49% vs. 18.5%)

■ KHÁNG METRONIDAZOLE

- LDM Nhân (2006): 50,8%
- NTV Hà (2011): 65,3%
- TT Bình (2012): 69.9%

■ KHÁNG AMOXICILLIN

- LDM Nhân (2006), TT Bình (2012): 0%
- NTV Hà (2011): 0,5%

■ KHÁNG LEVOFLOXACIN

- TT Bình (2012): 18,4%

A stylized, light-colored illustration of a plant with several leaves and a cluster of small, round fruits or berries, positioned on the left side of the slide against a dark brown background.

CÁC HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ *H. pylori*

Hội tiêu hóa Việt Nam (2013), “Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị *Helicobacter pylori* tại Việt Nam”

Khuyến cáo 25

Phác đồ diệt trừ lần đầu

- PPI + A + C trong 10 – 14 ngày tỏ ra **kém hiệu quả**.
- Nên sử dụng **phác đồ nối tiếp** PPI + Amoxicilline trong 05 ngày đầu, sau đó PPI + Amoxicilline + Tinidazole trong 05 ngày tiếp theo
- Hoặc phác đồ **4 thuốc có Bismuth** 14 ngày (PPI 2 lần /ngày + Bismuth 240mg 2 lần ngày + Tetracycline 500mg 2-3 lần /ngày + **Metronidazole 500mg(hoặc Tinidazole 500mg) 2 lần /ngày**).
- Hoặc phác đồ 4 thuốc không có Bismuth 10 ngày (PPI 2 lần/ ngày + Amoxicilline 1g/2 lần/ngày + Clarithromycine 500mg/2 lần/ngày + Metronidazole/Tinidazole 1g/2 lần /ngày)

Hội tiêu hóa Việt Nam (2013), “Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị *Helicobacter pylori* tại Việt Nam”

Khuyến cáo 26

Phác đồ diệt trừ lần thứ hai

- **Phác đồ 4 thuốc có Bismuth**, nếu trước đó chưa dùng phác đồ điều trị này
- **Phác đồ PPI + Amoxicilline 1g 2 lần/ngày + Levofloxacin 250mg-500mg 2 lần/ngày** trong 10 ngày nếu trước đó đã dùng phác đồ 4 thuốc có Bismuth thất bại.

Hội tiêu hóa Việt Nam (2013), “Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị *Helicobacter pylori* tại Việt Nam”

Khuyến cáo 28

- **Phác đồ điều trị cứu vãn:**
 - ✓ Trong trường hợp vẫn diệt trừ thất bại sau hai lần điều trị, cần nuôi cấy vi khuẩn và làm kháng sinh đồ để chọn kháng sinh phù hợp
 - ✓ Có thể dùng các phác đồ sau :
 - Phác đồ 3 thuốc chuẩn chưa từng được dùng.
 - Phác đồ 4 thuốc có Bismuth.
 - Phác đồ 3 thuốc có Levofloxacin

Các khuyến cáo hay đồng thuận về điều trị *H.pylori* mới

- The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults -2016
- **Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report -2016**
- **ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection-2017**

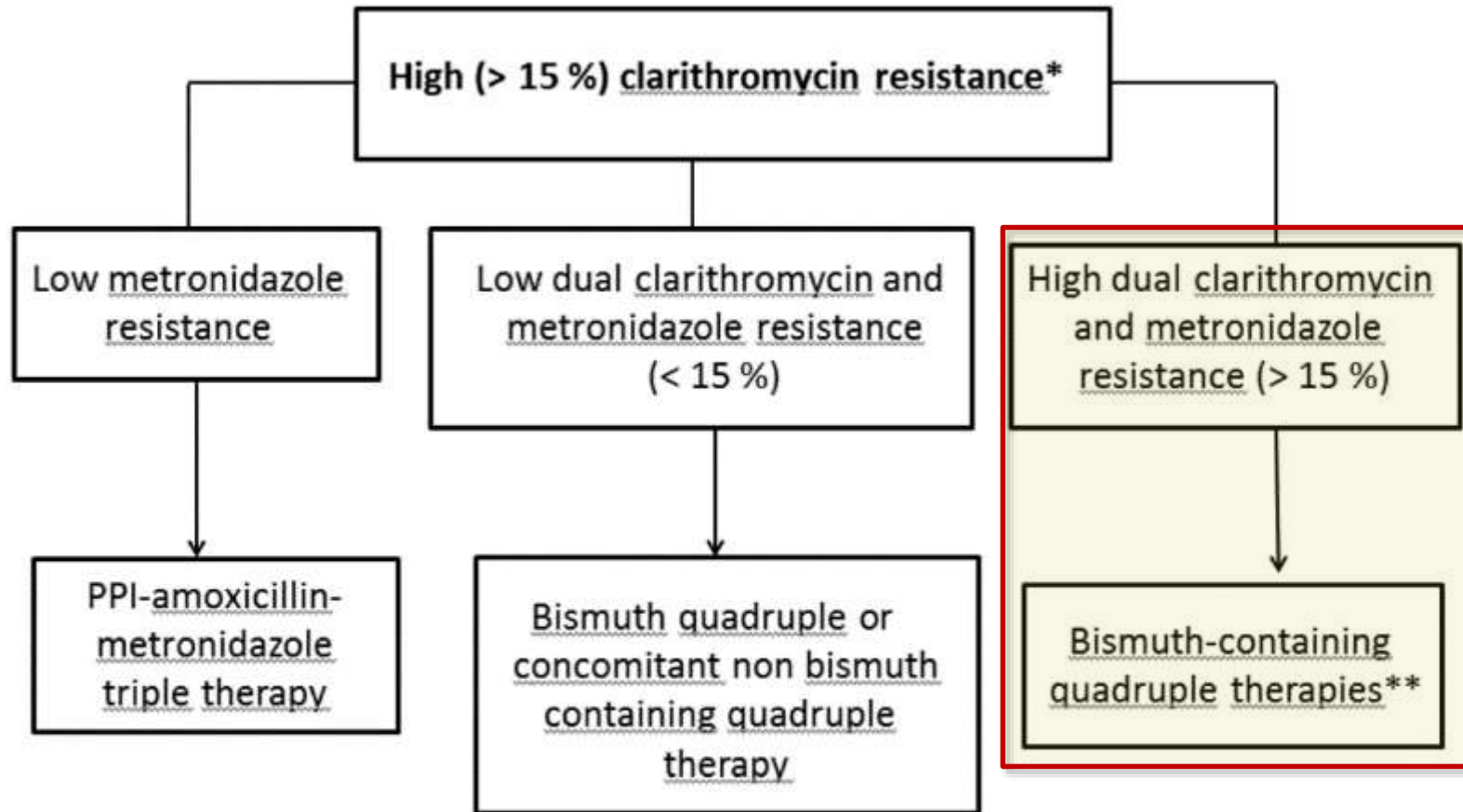
Khác biệt của các khuyến cáo mới so với cũ

- Chỉ định điều trị :
 - Maastrich V cơ bản giống Maastrich IV: thêm thiếu Vit B12
 - ACG 2017: không có TC, có nguyên vọng ĐT hay có thành viên trong gđ bị UTDD
- Thời gian điều trị cho tất cả phác đồ
 - 7-10 ngày → **14 ngày**
 - (trừ khi phác đồ 10 ngày ở khu vực đó có HQ cao)
- Phác đồ
 - Không khuyến cáo phác đồ nối tiếp (Maastrich V, Toronto 2016)
 - Phác đồ mới: 4 thuốc có Levofloxacin (Maastrich V)



CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ NHIỄM
H. PYLORI
PHÁC ĐỒ

The Maastricht V/Florence Consensus Report -2016



* Regardless of their population expectations, individuals who have previously taken clarithromycin and/or metronidazole should be considered high risk patients for dual resistance.

** If bismuth is not available, levofloxacin, rifabutin and high dose dual (PPI + amoxicillin) therapies might be considered. If tetracycline is not available, bismuth-containing quadruple therapy combining furazolidone-metronidazole or amoxicillin-metronidazole can be considered.

The Maastricht V/Florence Consensus Report -2016

- **Tuyên bố 2:** Phác đồ bộ 3 (PPI-clarithromycin-amox) không nên dùng trừ khi có test nhạy cảm KS ở những vùng có tỷ lệ đề kháng clarithromycin hơn 15%.
Mức độ chứng cứ: rất thấp. Mức độ khuyến cáo: yếu
- **Tuyên bố 4:**
 - Ở những vùng kháng cả clarithromycin và metronidazole, phác đồ 4 thứ có bismuth (BQT) được khuyến cáo là phác đồ chọn lựa đầu tiên
Mức độ chứng cứ: thấp. Mức độ khuyến cáo: mạnh

The Maastricht V/Florence Consensus Report -2016

- **Tuyên bố 5:** Thời gian điều trị của phác đồ 4 thứ có Bismuth nên kéo dài 14 ngày, trừ khi liệu pháp 10 ngày được chứng minh có hiệu quả ở địa phương
Mức độ chứng cứ: rất thấp. Mức độ khuyến cáo: yếu
- **Tuyên bố 12:** Sau khi thất bại với phác đồ 4 thuốc có Bismuth, → phác đồ 3 hay 4 thuốc có fluoroquinolone có thể được khuyến cáo. Trong trường hợp kháng quinolone cao, kết hợp bismuth với kháng sinh khác hay rifabutin có thể được chọn lựa
Mức độ chứng cứ: rất thấp. Mức độ khuyến cáo: yếu

The Maastricht V/Florence Consensus Report -2016

- **Tuyên bố 15:** Sau khi điều trị thất bại lần thứ 2, cấy và KSD hay xác định phân tử về đề kháng kiểu gen được khuyến cáo để hướng dẫn điều trị.
- Mức độ chứng cứ: rất thấp Mức độ khuyến cáo: yếu

Culture-guided therapy

Recommended third line therapy

- | | |
|------------------------------------|---|
| • PPI | Standard dose, bid |
| • Bismuth | 2 tablets, qid |
| • 1st antibiotic | Selected by antimicrobial sensitivity tests |
| • 2nd antibiotic | Selected by antimicrobial sensitivity tests |

The Maastricht V/Florence Consensus Report -2016

- **Tuyên bố 16:** Sau khi thất bại phác đồ đầu tiên (clarithromycin based) và phác đồ thứ 2 (4 thuốc có Bismuth), **khuyến cáo sử dụng phác đồ chứa fluoroquinolone.** Ở những vùng kháng fluoroquinolones cao, kết hợp bismuth với kháng sinh khác hay phác đồ cứu vãn có rifabutin nên xem xét
 - Mức độ chứng cứ: rất thấp Mức độ khuyến cáo: yếu
- **Tuyên bố 17:** Sau khi thất bại phác đồ đầu tiên (phác đồ 3 thuốc hay 4 thuốc không có Bismuth) và phác đồ thứ 2 (có fluoroquinolone), khuyến cáo **sử dụng phác đồ 4 thuốc có Bismuth**
 - Mức độ chứng cứ: rất thấp. Mức độ khuyến cáo: yếu

The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults -2016

Table 1. Recommendations for Regimens Used for the Eradication of *H pylori*

Recommendation	Regimen	Definition (see dose table)
First line		
Recommended option	Bismuth quadruple (PBMT)	PPI + bismuth + metronidazole ^a + tetracycline
Recommended option	Concomitant nonbismuth quadruple (PAMC)	PPI + amoxicillin + metronidazole ^a + clarithromycin
Restricted option ^b	PPI triple (PAC, PMC, or PAM)	PPI + amoxicillin + clarithromycin PPI + metronidazole ^a + clarithromycin PPI + amoxicillin + metronidazole ^a
Not recommended	Levofloxacin triple (PAL)	PPI + amoxicillin + levofloxacin
Not recommended	Sequential nonbismuth quadruple (PA followed by PMC)	PPI + amoxicillin followed by PPI + metronidazole ^a + clarithromycin
Prior treatment failure		
Recommended option	Bismuth quadruple (PBMT)	PPI + bismuth + metronidazole ^a + tetracycline
Recommended option	Levofloxacin-containing therapy (usually PAL)	PPI + amoxicillin + levofloxacin ^c
Restricted option ^d	Rifabutin-containing therapy (usually PAR)	PPI + amoxicillin + rifabutin
Not recommended	Sequential nonbismuth quadruple therapy (PA followed by PMC)	PPI + amoxicillin followed by PPI + metronidazole ^a + clarithromycin
Undetermined	Concomitant nonbismuth quadruple therapy (PAMC)	PPI + amoxicillin + metronidazole ^a + clarithromycin

^aTinidazole may be substituted for metronidazole.

^bRestricted to areas with known low clarithromycin resistance (<15%) or proven high local eradication rates (>85%) (see statement 5).

^cThere is some evidence that adding bismuth to this combination may improve outcomes.

^dRestricted to cases in which at least 3 recommended options have failed (see statement 13).

TÓM TẮT

- Vùng kháng Clarithromycin và Metronidazole (>15%)
 - Phác đồ khuyến cáo: 4 thuốc có Bismuth, phác đồ 3 hay 4 thuốc có Levofloxacin (ACG 2017, case không có Bithmus)
 - Thất bại 1, 2, 3 lần với các phác đồ trước → 4 thuốc có Bismuth (nếu chưa từng sử dụng)
 - Thất bại 1, 2, 3 lần với các phác đồ trước bao gồm cả phác đồ 4 thuốc có Bismuth → phác đồ 3 hay 4 thuốc có Levofloxacin
 - Thất bại 1, 2, 3 lần với các phác đồ trước bao gồm cả phác đồ 4 thuốc có Bismuth và phác đồ 3 hay 4 thuốc có Levofloxacin → Cây- KSD



CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ
NHIỄM *H. PYLORI*
LIỀU LƯỢNG THUỐC

The Maastricht IV/Florence Consensus - 2012

Bismuth quadruple therapy (BMT)

Underutilized in clinical practice

- | | |
|-----------------------------------|--------------------|
| • PPI | Standard dose, bid |
| • Bismuth subcitrate | 420 mg, qid |
| • Metronidazole/Tinidazole | 500 mg, tid |
| • Tetracycline | 500 mg, qid |

For 10 – 14 days

Highly effective: eradication rate 92%

Highly cost effective

The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults -2016

Table 2. Recommendations for Dose of Agents Used in *H pylori* Eradication Therapies

Doses for agents in bismuth quadruple therapy		
Bismuth	X mg ^a	QID ^b
Metronidazole	500 mg	TID to QID ^c
PPI	Y mg ^d	BID
Tetracycline	500 mg	QID
Doses for agents in all regimens other than bismuth quadruple therapy (includes PPI triple, concomitant and sequential nonbismuth quadruple, levofloxacin, and rifabutin therapies)		
Amoxicillin	1000 mg	BID
Clarithromycin	500 mg	BID
Levofloxacin	500 mg	QD ^e
Metronidazole	500 mg	BID
PPI	Y mg ^d	BID
Rifabutin	150 mg	BID

- **a** Liều tùy thuốc vào công thức thuốc. Những liều được NC nhiều nhất:
 - bismuth subsalicylate (262 mg), 2 viên x4/ ngày
 - **colloidal bismuth subcitrate** (TRYMO 120 mg), 2 viên x2 hay 1v x 4/ngày
 - bismuth biscalcite (140 mg), 3 tablets QID;
 - **Tripotassium dicitrato bismuthate** (DUCAS 300mg) 1v x4/ngày
- **d. Liều tùy thuộc vào PPI**

Generic Name	Dosage
Esomeprazole	40 mg po per day
Lansoprazole	30 mg po bid
Omeprazole	20 mg po bid
Pantoprazole	40 mg po bid
Rabeprazole	20 mg po bid

- **e** Trong nhiều thử nghiệm LS, levofloxacin 250 mg BID hay 500 mg QD có hiệu quả tương đương nhau

ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection -2017

Table 2. Recommended first-line therapies for *H pylori* infection

Regimen	Drugs (doses)	Dosing frequency	Duration (days)	FDA approval
Clarithromycin triple	PPI (standard or double dose)	BID	14	Yes ^a
	Clarithromycin (500 mg)			
	Amoxicillin (1 gm) or Metronidazole (500 mg TID)			
Bismuth quadruple	PPI (standard dose)	BID	10-14	No ^b
	Bismuth subcitrate (120-300 mg) or subsalicylate (300 mg)	QID		
	Tetracycline (500 mg)	QID		
	Metronidazole (250-500 mg)	QID (250)		
		TID to QID (500)		
Concomitant	PPI (standard dose)	BID	10-14	No
	Clarithromycin (500 mg)			
	Amoxicillin (1 gm)			
	Nitroimidazole (500 mg) ^c			
Sequential	PPI (standard dose)+Amoxicillin (1 gm)	BID	5-7	No
	PPI, Clarithromycin (500 mg)+Nitroimidazole (500 mg) ^c	BID	5-7	
Hybrid	PPI (standard dose)+Amox (1 gm)	BID	7	No
	PPI, Amox, Clarithromycin (500 mg), Nitroimidazole (500 mg) ^d	BID	7	
Levofloxacin triple	PPI (standard dose)	BID	10-14	No
	Levofloxacin (500 mg)			
	Amox (1 gm)			
Levofloxacin sequential	PPI (standard or double dose)+Amox (1 gm)	BID	5-7	No
	PPI, Amox, Levofloxacin (500 mg QD), Nitroimidazole (500 mg) ^e	BID	5-7	
LOAD	Levofloxacin (250 mg)	QD	7-10	No
	PPI (double dose)	QD		
	Nitazoxanide (500 mg)	BID		
	Doxycycline (100 mg)	QD		

BID, twice daily; FDA, Food and Drug Administration; PPI, proton pump inhibitor; TID, three times daily; QD, once daily; QID, four times daily.

^aSeveral PPI, clarithromycin, and amoxicillin combinations have achieved FDA approval. PPI, clarithromycin and metronidazole is not an FDA-approved treatment regimen.

^bPPI, bismuth, tetracycline, and metronidazole prescribed separately is not an FDA-approved treatment regimen. However, Pylers, a combination product containing bismuth subcitrate, tetracycline, and metronidazole combined with a PPI for 10 days is an FDA-approved treatment regimen.

^cMetronidazole or tinidazole.

ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection -2017

Table 4. Salvage therapies for *H pylori* infection

Regimen	Drugs (doses)	Dosing frequency	Duration (Days)	FDA approval
Bismuth quadruple	PPI (standard dose)	BID	14	No*
	Bismuth subcitrate (120–300 mg) or subsalicylate (300 mg)	QID		
	Tetracycline (500 mg)	QID		
	Metronidazole (500 mg)	TID or QID		
Levofloxacin triple	PPI (standard dose)	BID	14	No
	Levofloxacin (500 mg)	QD		
	Amox (1 grm)	BID		
Concomitant	PPI (standard dose)	BID	10–14	No
	Clarithromycin (500 mg)	BID		
	Amoxicillin (1 grm)	BID		
	Nitroimidazole (500 mg)	BID or TID		
Rifabutin triple	PPI (standard dose)	BID	10	No
	Rifabutin (300 mg)	QD		
	Amox (1 grm)	BID		
High-dose dual	PPI (standard to double dose)	TID or QID	14	No
	Amox (1 grm TID or 750 mg QID)	TID or QID		

BID, twice daily; FDA, Food and Drug Administration; PPI, proton pump inhibitor; TID, three times daily; QD, once daily; QID, four times daily.

*PPI, bismuth, tetracycline, and metronidazole prescribed separately is not an FDA-approved treatment regimen. However, Pylera, a combination product containing bismuth subcitrate, tetracycline, and metronidazole combined with a PPI for 10 days is an FDA-approved treatment regimen.

KẾT LUẬN

- Đề kháng kháng sinh của *H.Pylori* là một trào cản lớn nhất trong ĐT
- Tỷ lệ KS bị đề kháng cao ở nước ta gồm Clarithromycin, metronidazole và có thể cả Levofloxacin
- Đã có nhiều thay đổi trong vấn đề điều trị nhiễm *H.Pylori*:
 - Thời gian điều trị cho tất cả phác đồ nên 14 ngày
 - phác đồ 4 thuốc có Bismuth nên là phác đồ chọn lựa đầu tiên ở nước ta, trường hợp không có Bismuth chọn phác đồ 3 hay 4 thuốc có Levofloxacin
 - Không khuyến cáo phác đồ nối tiếp
- Đảm bảo liều lượng và thời gian sử dụng thuốc để tối ưu hiệu quả điều trị