

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Θεραπευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης
από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Κλασικά και νεότερα σχήματα εκρίζωσης

Ευτυχία Τσιρώνη

Η λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*ΕΠ*) είναι η κύρια αιτία γαστρίτιδας, γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους, malT λεμφώματος και γαστρικού καρκίνου. Αν και διαθέτουμε πάνω από 20 έτη εμπειρίας στη θεραπεία του *ΕΠ*, εντούτοις ιδανικό σχήμα εκρίζωσης δεν έχει βρεθεί. Πολλαπλά σχήματα εκρίζωσης του *ΕΠ* έχουν αξιολογηθεί σε μεγάλο αριθμό τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών. Το σχήμα που θα πρέπει να επιλεγεί θα πρέπει να είναι αποτελεσματικό με υψηλό ποσοστό επιτυχίας, όμως παράγοντες όπως οι πιθανές παρενέργειες, το κόστος, η ευκολία λήψης των φαρμάκων (ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη συμμόρφωση του ασθενούς) και ενδεχομένως η θεραπευτική ένδειξη, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν.

Θεραπευτικά σχήματα 1^{ης} γραμμής

Σύμφωνα με τη μελέτη ομοφωνίας Maastricht III,¹ το σχήμα που συνιστάται ευρύτερα ως 1^{ης} γραμμής για τη θεραπεία του *ΕΠ* είναι η χορήγηση ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) x2, αμοξικιλίνη 1 gr x 2 και κλαριθρομυκίνη 500 mg x 2 για 7 έως 14 ημέρες. Φαίνεται πάντως ότι το 10ήμερο και 14ήμερο σχήμα είναι πιο αποτελεσματικό από το 7ήμερο¹⁻³ που δεν θα πρέπει να προτείνεται παρά μόνο εάν τοπικές μελέτες αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά του.

Γαστρεντερολόγος, Ε.Α.Ν.Π. «Μεταξά»

Τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα του κλασικού τριπλού σχήματος μειώνεται και πολλές μελέτες αναφέρουν ποσοστά εκρίζωσης (intention-to-treat) μικρότερα του 70%,⁴ ακόμα και μικρότερα του 50%.⁵ Η μειωμένη αποτελεσματικότητα του τριπλού σχήματος φαίνεται να οφείλεται στην προοδευτικά αυξανόμενη αντίσταση του *ΕΠ* στην κλαριθρομυκίνη.⁶ Σύμφωνα με το Maastricht III,¹ το κλασικό τριπλό σχήμα θα πρέπει να συνιστάται ως πρώτο σχήμα εκρίζωσης του *ΕΠ* σε πληθυσμούς όπου η πρωτοπαθής αντίσταση στην κλαριθρομυκίνη είναι <15-20%. Στην Ελλάδα, υπάρχουν δεδομένα από το Ινστιτούτο Pasteur που υποδηλώνουν ποσοστό αντοχής στην κλαριθρομυκίνη >20%, γεγονός που εάν επιβεβαιωθεί, θέτει υπό αμφισβήτηση τη χρήση του κλασικού τριπλού σχήματος ως πρώτης γραμμής θεραπεία για το *ΕΠ* στην Ελλάδα, χωρίς τουλάχιστον να έχει προηγηθεί καλλιέργεια και δοκιμασίας ευαισθησίας.

Ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ο συνδυασμός PPI x 2, κλαριθρομυκίνη 500 mg x 2 και μετρονιδαζόλη 400 mg - 500 mg x 2.¹ Η χρήση του σχήματος αυτού δεν συνιστάται ευρέως γιατί η ταυτόχρονη χορήγηση δύο σημαντικότερων αντιβιοτικών για την εκρίζωση του *ΕΠ* (της κλαριθρομυκίνης και της μετρονιδαζόλης) μειώνει τη δυνατότητα των θεραπευτικών χειρισμών σε περίπτωση αποτυχίας εκρίζωσης. Εντούτοις, το σχήμα αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλίνη που δεν μπορούν να λάβουν αμοξικιλίνη. Σύμφωνα με το Maastricht III, το σχήμα αυτό είναι προτιμητέο σε πληθυσμούς που η αντίσταση στη μετρονιδαζόλη είναι <40%.¹

Το τετραπλό σχήμα εκρίζωσης με βισμούθιο, που συνήθως χρησιμοποιείται ως 2^{ης} γραμμής θεραπεία, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως 1^{ης} γραμμής.¹ Ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία έχουν χρησιμοποιηθεί και διάφοροι άλλοι συνδυασμοί αντιβιοτικών. Οι Gisbert και συν. χορήγησαν κιτρικό βισμούθιο ρανιτιδίνης x 2 + αμοξικιλίνη 1 gr x 2 + λεβοφλοξασίνη 500 mg x 2 για 10 ημέρες με 84% ποσοστό επιτυχίας (intention to treat), χωρίς όμως να χρησιμοποιηθεί ομάδα ελέγχου.⁷ Το ίδιο σχήμα σε 7ήμερη χορήγηση ήταν αποτελεσματικότερο από τα κλασικά τριπλά 7ήμερα σχήματα εκρίζωσης (PPI με κλαριθρομυκίνη και αμοξικιλίνη ή μετρονιδαζόλη).⁸ Η τακτική αυτή μπορεί να αυξάνει την αποτελεσματικότητα της 1^{ης} γραμμής θεραπείας, υπονομεύει όμως την αποτελεσματικότητα των σχημάτων διάσωσης.

Ένα άλλο σχήμα που έχει μελετηθεί τα τελευταία χρόνια είναι το διαδοχικό σχήμα εκρίζωσης (sequential treatment). Το σχήμα αυτό συνιστάται στη χορήγηση PPI x 2 και αμοξικιλίνης 1 gr x 2 για 5 ημέρες και στη συνέχεια PPI x 2 με κλαριθρομυκίνη 500 mg x 2 και τινιδαζόλη 500 mg x 2 για άλλες 5 ημέρες. Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών διαδοχικών σχημάτων,⁹ το διαδοχικό σχήμα ήταν αποτελεσματικότερο τόσο από το 7ήμερο όσο και από το 10ήμερο τριπλό κλασικό σχήμα με PPI+κλαριθρομυκίνη+αμοξικιλίνη, με απόλυτη διαφορά ποσοστών εκρίζωσης 18% και 13% αντίστοιχα. Επίσης, δεν φαίνεται να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο σχημάτων στη συμμόρφωση των ασθενών και τις ανεπι-

θύμητες ενέργειες. Υπάρχουν όμως αρκετές ενστάσεις στην υιοθέτηση του σχήματος αυτού και πιθανής αντικατάστασης του κλασικού τριπλού σχήματος 1^{ης} γραμμής. Οι ερευνητές που πραγματοποίησαν τη μετα-ανάλυση διαπίστωσαν bias στις μελέτες. Όλες οι μελέτες προέρχονται από την Ιταλία (αν και κάποιες συμπεριέλαβαν ασθενείς από τις Η.Π.Α.^{10,11}) εκτός μίας μελέτης από την Ισπανία¹² και δεικνύει παρόμοια ικανοποιητικά αποτελέσματα. Πρόδρομα αποτελέσματα μίας μελέτης από την Taiwan,¹³ που δημοσιεύθηκε υπό μορφή abstract είναι επίσης ενθαρρυντικά. Το διαδοχικό σχήμα είναι σαφώς πολυπλοκότερο από το κλασικό τριπλό σχήμα και είναι πιθανό να αποδειχθεί δύσκολη η συμμόρφωση των ασθενών στην καθημερινή κλινική πράξη. Η χρήση τριών αντιβιοτικών μειώνει τις επιλογές των θεραπευτικών χειρισμών σε περίπτωση αποτυχίας εκρίζωσης. Απαιτούνται, επομένως, επιπλέον μελέτες πριν την καθολική καθιέρωση του διαδοχικού σχήματος για την εκρίζωση του *EP*.

Θεραπευτικά σχήματα 2^{ης} γραμμής

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών ~20% δεν θα ανταποκριθεί στα σχήματα 1^{ης} γραμμής. Γενικά, οποιοδήποτε σχήμα 2^{ης} γραμμής χορηγηθεί, συστήνεται η αποφυγή επαναχορήγησης των αντιβιοτικών που είχαν χρησιμοποιηθεί στο πρώτο σχήμα που έλαβε ο ασθενής.¹⁴

Πρώτη επιλογή αποτελεί το τετραπλό κλασικό σχήμα με PPI x 2, τρικαλιούχο δικιτρικό βισμούθιο 300 mg x 4, μετρονιδαζόλη 500 mg x 3 και τετρακυκλίνη 500 mg x 4 για 10-14 ημέρες.¹ Με το σχήμα αυτό, το ποσοστό εκρίζωσης ανέρχεται στο 77%.¹⁵ Το κιτρικό βισμούθιο ρανιτιδίνης μπορεί να αντικαταστήσει το PPI και το τρικαλιούχο δικιτρικό βισμούθιο στο τετραπλό σχήμα, με πολύ καλά αποτελέσματα.^{16,17} Εναλλακτικά, ως σχήμα 2^{ης} γραμμής μπορεί να χορηγηθεί τριπλή θεραπεία με PPI-αμοξικιλίνη-μετρονιδαζόλη^{1,18} ή PPI-τετρακυκλίνη-μετρονιδαζόλη. Δυστυχώς στην Ελλάδα δεν κυκλοφορεί πλέον η τετρακυκλίνη ή το κιτρικό βισμούθιο ρανιτιδίνης, γεγονός που καθιστά δύσκολο το έργο του κλινικού γιατρού στην αντιμετώπιση ασθενών στους οποίους απέτυχε το πρώτο θεραπευτικό σχήμα.

Η λεβοφλοξασίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε σχήματα 2^{ης} γραμμής με πολύ καλά αποτελέσματα, με μέσο ποσοστό εκρίζωσης έως και 80%.¹⁹ Χορηγείται σε δόση 250 -500 mg x 2 μαζί με αμοξικιλίνη 1 gr x 2 και PPI x 2 για 7-10 ημέρες. Οι 10 ημέρες θεραπείας φαίνεται να έχουν καλύτερη αποτελεσματικότητα από την 7ήμερη χορήγηση. Συγκριτικά με το κλασικό τετραπλό σχήμα εκρίζωσης με το βισμούθιο, τα σχήματα λεβοφλοξασίνης είναι αποτελεσματικότερα και έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες παρενέργειες.²⁰

Θεραπευτικά σχήματα 3^{ης} γραμμής

Σύμφωνα με το Maastricht III, επί αποτυχίας δύο σχημάτων εκρίζωσης, τρίτο σχήμα εκρίζωσης θα πρέπει να χορηγείται μετά από καλλιέργεια και αντιβιογράμμα.¹

Η χρησιμότητα της καλλιέργειας και του αντιβιογράμματος δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί καθώς η *in vitro* αποτελεσματικότητα ενός αντιβιοτικού δεν εξασφαλίζει και την κλινική αποτελεσματικότητά του. Επιπλέον, η καλλιέργεια και το αντιβιογράμμα απαιτούν την πραγματοποίηση ενδοσκόπησης, γεγονός που θα αυξήσει την ταλαιπωρία των ασθενών και το φόρτο εργασίας των ενδοσκοπικών μονάδων παγκοσμίως. Επίσης, για την καλλιέργεια του *ΕΠ* απαιτούνται εξειδικευμένα εργαστήρια, η πρόσβαση στα οποία δεν είναι εύκολη ιδιαίτερα από γεωγραφικά απομακρυσμένες από αστικά κέντρα περιοχές.

Η λεβοφλοξασίνη έχει χρησιμοποιηθεί και σε σχήματα 3^{ης} γραμμής.²¹ Σε ελληνική μελέτη, με τη χρήση σχήματος με λεβοφλοξασίνη σε 30 Έλληνες ασθενείς στους οποίους απέτυχε και το σχήμα 2^{ης} γραμμής, επιτεύχθηκε εκρίζωση σε ποσοστό 70%.²²

Η ριφαμπουτίνη αποτελεί παράγωγο της ριφαμυκίνης, φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των μυκοβακτηριδιακών λοιμώξεων. Η ευρεία χρήση του φαρμάκου μπορεί να αυξήσει την αντοχή, μειώνοντας έτσι την αντιφυματική δραστηριότητα του φαρμάκου, γεγονός που κάνει προβληματική τη χρήση του. Επιπλέον, το φάρμακο αυτό είναι ακριβό και μπορεί να προκαλέσει μυελοτοξικότητα. Για την εκρίζωση του *ΕΠ* χορηγείται σε δόση 150 mg x 2 ή 300 mg x 1 σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη 1 gr x 2 και PPI x 2 για 10 ημέρες. Στη μελέτη των Carro και συν.,²³ σε 92 ασθενείς μετά από δύο αποτυχημένα σχήματα εκρίζωσης του *ΕΠ*, η χορήγηση PPI, αμοξικιλίνης και ριφαμπουτίνης για 10 ημέρες επέφερε ποσοστό εκρίζωσης 61% (intention to treat).

Η φουραζολιδόνη είναι αντιμικροβιακός παράγοντας που έχει χημική συγγένεια με τη νιτροφουραντοΐνη και με ισχυρή αντιμικροβιακή δραστηριότητα έναντι του *ΕΠ*. Η πιθανότητα ανάπτυξης αντίστασης στη φουραζολιδόνη είναι πολύ μικρή,²⁴ παρόμοια με το βισμούθιο και την αμοξικιλίνη.²⁵ Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι δεν υπάρχει πιθανή διασταυρούμενη αντίσταση με τη μετρονιδαζόλη.²⁶ Οι Treiber και συν.²⁷ χρησιμοποιώντας τετραπλό σχήμα με φουραζολιδόνη, βισμούθιο, τετρακυκλίνη και PPI επέτυχαν εκρίζωση του *ΕΠ* στο 90% των ασθενών που είχαν λάβει πριν δύο ανεπιτυχή σχήματα εκρίζωσης. Επταήμερο σχήμα με φουραζολιδόνη+αμοξικιλίνη+PPI ανέδειξε αποτελεσματικότητα σε 6 από 10 ασθενείς στους οποίους είχαν αποτύχει 1^{ης}, 2^{ης} καθώς και 3^{ης} γραμμής σχήμα με ριφαμπουτίνη.²⁸

Οι Miehle και συν.²⁹ δοκίμασαν το διπλό 14ήμερο σχήμα με μεγάλες δόσεις PPI (ομεπραζόλη 40 mg x 4 ή x 3) και αμοξικιλίνης (1 gr x 3) σε ασθενείς με αντοχή στην κλαριθρομυκίνη και στη μετρονιδαζόλη. Το αποτέλεσμα ήταν ιδιαίτερα ικανοποιητικό με ποσοστά εκρίζωσης 70% και μάλιστα χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές από ένα σχήμα με ριφαμπουτίνη.

Συμπεράσματα

Η αντοχή του Ελικοβακτηριδίου φαίνεται σταδιακά να αυξάνεται και η αποτελεσματικότητα των κλασικών σχημάτων εκρίζωσης μειώνεται με την πάροδο του

χρόνου. Υπάρχει επιτακτική ανάγκη για καλά σχεδιασμένες μελέτες προς αναζήτηση εναλλακτικών σχημάτων για ασθενείς με ανθεκτικά στελέχη και ισχυρή ένδειξη εκκρίωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56:772-781.
2. Gisbert JP, Dominguez-Munoz A, Dominguez-Martin A, et al. Esomeprazole-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication: any effect by increasing the dose of esomeprazole or prolonging the treatment? *Am J Gastroenterol* 2005;100:1935-1940.
3. Paoluzi P, Iacopini F, Crispino P, et al. 2-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection is better than 1-week in clinical practice: a large prospective single-center randomized study. *Helicobacter* 2006;11:562-568.
4. Laine L, Suchower L, Frantz J, et al. Twice daily, 10-day triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer disease: results of three multicenter, double-blind, United States trials. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2106-2112.
5. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, et al. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. *World J Gastroenterol* 2004;10:668-671.
6. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374-1384.
7. Gisbert JP, Fernandez-Bermejo M, Molina-Infante J, et al. First-line triple therapy with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:495-500.
8. Nista EC, Candelli M, Zocco MA, et al. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1985-1990.
9. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: Sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008;148:923-931.
10. Zullo A, Vaira D, Vakil N, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:19-26.
11. Vaira D, Zullo A, Hassan C, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:407-414.
12. Delgado J, Bujanda L, Gisbert P, et al. Effectiveness of a 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2220-2223.
13. Wu D, Hsu P, Wu J, et al. Randomized controlled comparison of sequential and quadruple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008;134:A24.
14. Parente F, Cucino C, Bianchi Porro G. Treatment options for patients with *Helicobacter pylori* infection resistant to one or more eradication attempts. *Dig Liver Dis* 2003;35:523-528.
15. Gisbert JP. "Rescue" regimens after *Helicobacter pylori* treatment. *World J Gastroenterol* 2008;14:5385-5402.

16. Gisbert JP, Fuentes J, Carpio D, et al. 7-day rescue therapy with ranitidine bismuth citrate after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1249-1253.
17. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. Seven-day 'rescue' therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: omeprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole vs. ranitidine bismuth citrate, tetracycline and metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1311-1316.
18. Matsuhisa T, Kawai T, Masaoka T, et al. Efficacy of metronidazole as second-line drug for the treatment of *Helicobacter pylori* Infection in the Japanese population: a multicenter study in the Tokyo Metropolitan Area. *Helicobacter* 2006;11:152-158.
19. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35-44.
20. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, et al. Levofloxacin based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-496.
21. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter* 2005;10:363-372.
22. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, et al. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimes proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009;104:21-25.
23. Carro GP, Roldan PF, Esteban DPA, et al. Efficacy of rifabutin-based triple therapy in *Helicobacter pylori* infected patients after two standard treatments. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:60-63.
24. Kwon DH, Lee M, Kim JJ, et al. Furazolidone- and nitrofurantoin-resistant *Helicobacter pylori*: prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:306-308.
25. Treiber G, Wittig J, Ammon S, et al. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial (MACLOR study). *Arch Intern Med* 2002;162:153-160.
26. Haas CE, Nix DE, Schentag JJ. In vitro selection of resistant *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1637-1641.
27. Treiber G, Ammon S, Malfertheiner P, et al. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. *Helicobacter* 2002;7:225-231.
28. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:91-96.
29. Miehlik S, Hansky K, Schneider-Brachert W, et al. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:395-403.