

Θεραπεία

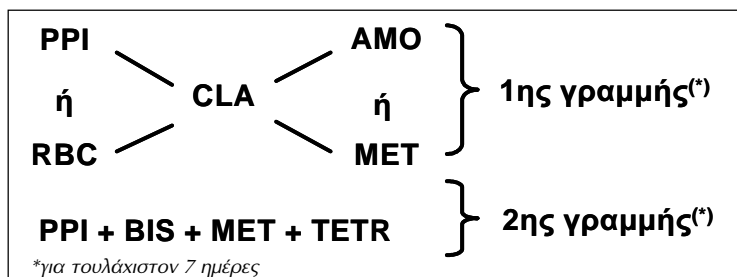
Σωτήριος Γεωργόπουλος

Τα δύο τελευταία χρόνια δεν έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στον τομέα της θεραπευτικής αντιμετώπισης της λοίμωξης από *H. pylori*.¹ Όμως, δημοσιεύθηκε πρόσφατα το πλήρες κείμενο του αναθεωρημένου Ευρωπαϊκού Πλαισίου Συμφωνίας (Maastricht 2-2000) με το οποίο εισάγεται η έννοια της “θεραπείας- πακέτο” του *H. pylori*, όπου περιγράφονται ταυτόχρονα η θεραπεία πρώτης και η θεραπεία δεύτερης γραμμής του μικροβίου.²

Κλασικές θεραπείες – Το πρόβλημα της αντοχής

Η θεραπεία πρώτης γραμμής περιλαμβάνει τη χορήγηση αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (PPI) ή κιτρικού βισμούθιου ρανιτιδίνης (RBC) σε συνδυασμό με το αντιβιοτικό κλαριθρομυκίνη (CLA) και ένα από τα αντιβιοτικά αμοξυσιλλίνη (ΑΜΟ) ή μετρονιδαζόλη (ΜΕΤ)³ (Σχήμα 1). Στις περιπτώσεις αποτυχίας της θεραπείας πρώτης γραμμής (περίπου 20%) εφαρμόζεται διαδοχικά η θεραπεία δεύτερης γραμμής που περιλαμβάνει τον τετραπλό συνδυασμό PPI, αλάτων βισμούθιου (ΒΙS), μετρονιδαζόλης και τετρακυκλίνης (ΤΕΤR) όπως περιγράφεται και στο πρώτο Ευρωπαϊκό Πλαίσιο Συμφωνίας (Maastricht-1996)⁴ (Σχήμα 1).

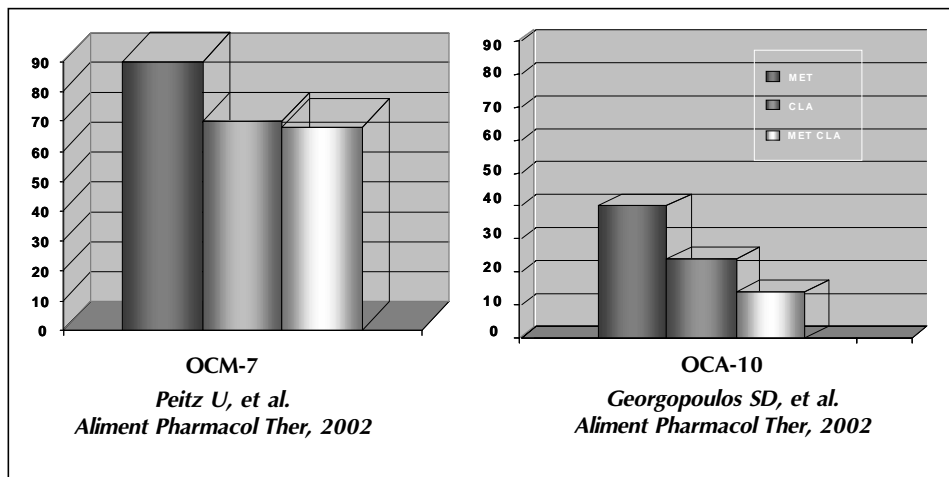
Διευθυντής Γαστρεντερολόγος, Όμιλος Ιατρικού Αθηνών, Κλινική Π. Φαλήρου



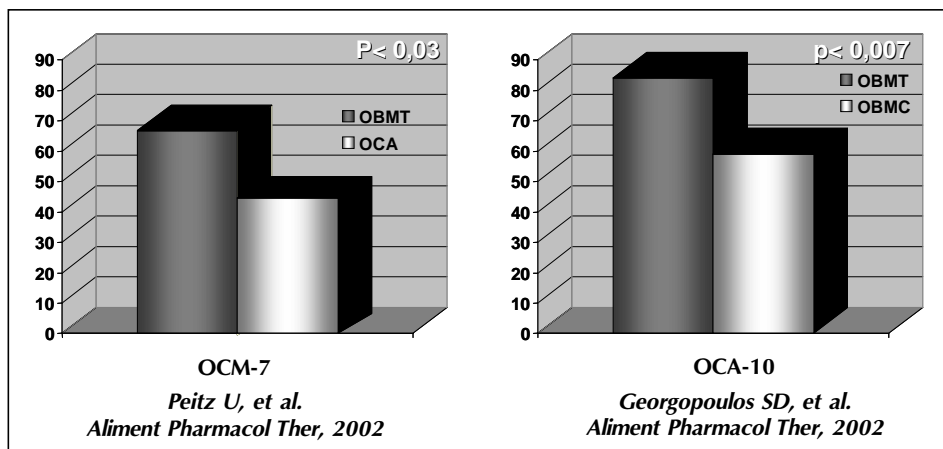
Σχήμα 1. "Πακέτο θεραπείας": Maastricht 2-2000.

Όμως στο κείμενο του αναθεωρημένου Πλαισίου Συμφωνίας υπάρχει ένα σχόλιο σύμφωνα με το οποίο ο συνδυασμός των αντιβιοτικών CLA-AMO στα σχήματα πρώτης γραμμής είναι προτιμότερος του συνδυασμού CLA-MET, διότι ευνοεί πιθανά την επίτευξη καλύτερων ποσοστών εκρίζωσης του *H. pylori* με το τετραπλό σχήμα δεύτερης γραμμής.² Η άποψη αυτή στηρίζεται στην πιθανότητα ανάπτυξης υψηλών ποσοστών δευτερογενούς αντοχής του *H. pylori* στο αντιβιοτικό MET μετά την εφαρμογή του συνδυασμού CLA-MET. Η αντοχή στη MET είναι δυνατόν να επηρεάσει αρνητικά την αποτελεσματικότητα του τετραπλού συνδυασμού δεύτερης γραμμής που ως γνωστόν περιλαμβάνει το αντιβιοτικό αυτό. Πράγματι, πρόσφατες μελέτες δείχνουν υψηλά ποσοστά αντοχής του *H. pylori* στα αντιβιοτικά CLA και MET μετά την εφαρμογή του συνδυασμού ομεπραζόλης (OME), CLA και MET (OCM-7) αλλά όχι μετά την εφαρμογή του συνδυασμού OCA-10^{5,6} (Σχήμα 2). Κατ' ακολουθίαν, τα ποσοστά εκρίζωσης του *H. pylori* με το τετραπλό σχήμα δεύτερης γραμμής είναι πολύ υψηλότερα όταν ως θεραπεία πρώτης γραμμής χρησιμοποιείται ο τριπλός συνδυασμός OCA-10 παρά ο συνδυασμός OCM-7^{5,6} (Σχήμα 3).

Μετά την εφαρμογή της προτεινόμενης από το Maastricht 2 "θεραπείας πακέτο", εκρίζωση του *H. pylori* επιτυγχάνεται στο σύνολο σχεδόν των περιπτώσεων (≈98%).⁷ Φαίνεται πάντως ότι για την επίτευξη υψηλού συνολικού ποσοστού εκρίζωσης του *H. pylori* τη μεγαλύτερη σημασία έχει η αποτελεσματικότητα της θεραπείας πρώτης γραμμής (Σχήμα 4). Ιδανική θεραπεία του *H. pylori* πρέπει να θεωρείται η αποτελεσματικότερη θεραπεία πρώτης γραμμής.⁸ Δυστυχώς όμως τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των πρώτων κλινικών μελετών για τις θεραπείες πρώτης γραμμής δεν φαίνεται να επιβεβαιώνονται από τις μεταγενέστερες.^{9,10} Ένας παράγων είναι η συμμόρφωση των ασθενών που εμφανίζεται μειωμένη όταν τα σχήματα αυτά χορηγούνται στην κλινική πράξη σε σχέση με τη χορήγησή τους στα πλαίσια καλά σχεδιασμένων κλινικών μελετών.¹¹ Άλλος σημαντικός παράγων είναι η συνεχώς αυξανόμενη αντοχή

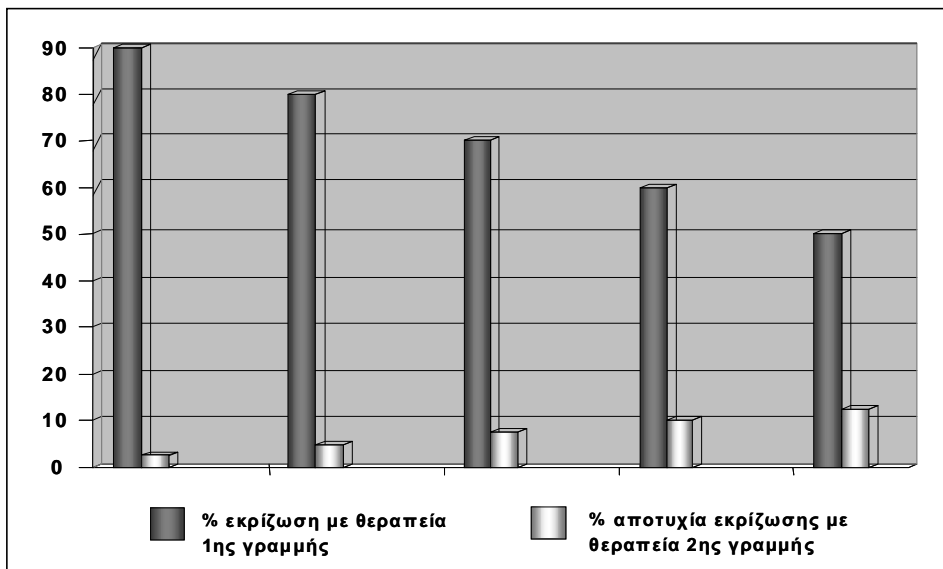


Σχήμα 2. "Δευτερογενής" αντοχή *H. pylori*.

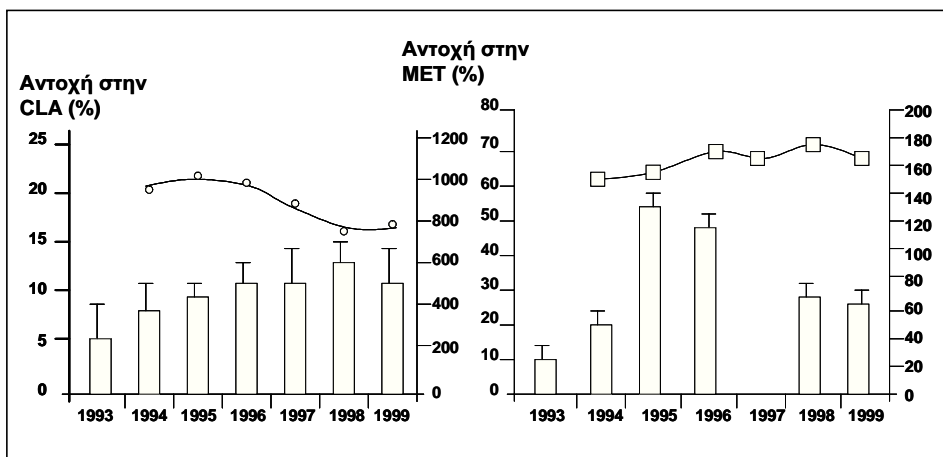


Σχήμα 3. Αποτελέσματα θεραπείας 2^{ης} γραμμής.

του μικροβίου στο αντιβιοτικό CLA που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια στις δυτικές χώρες και ιδιαίτερα σε εφήβους και παιδιά^{12,13} (Σχήμα 5). Η CLA αποτελεί βασικό αντιβιοτικό στα σχήματα πρώτης γραμμής θεραπείας του *H. pylori* και είναι γνωστό ότι η αντοχή του μικροβίου στην CLA μειώνει την αποτελεσματικότητα όλων των σχημάτων (πρώτης και δεύτερης γραμμής) που περιέχουν το αντιβιοτικό αυτό.^{14,5,6} Έτσι λοιπόν οι προσπάθειες των ερευνητών, τα τελευταία χρόνια έχουν στραφεί στην αναζήτηση αξιόπιστων



Σχήμα 4. Ιδανική θεραπεία *H. pylori*: Η αποτελεσματικότερη θεραπεία 1^{ης} γραμμής.



Σχήμα 5. Επισκόπηση ανοχής *H. pylori* στις ΗΠΑ.

“εναλλακτικών” θεραπειών πρώτης γραμμής που να συνδυάζουν την υψηλή αποτελεσματικότητα με την υπέρβαση της ανοχής στα αντιβιοτικά και την καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών (απλό δοσολογικό σχήμα, λιγότερες παρενέργειες).

Εναλλακτικές Θεραπείες

Εναλλακτικές θεραπείες πρώτης γραμμής που έχουν δοκιμασθεί τα τελευταία χρόνια στα πλαίσια κλινικών μελετών ή στην κλινική πράξη είναι: **α) Γνωστοί συνδυασμοί φαρμάκων:** τετραπλό σχήμα (Quadruple), τροποποιημένο τετραπλό σχήμα (PPI+κάψουλα "Helizide"), **β) Άλλοι συνδυασμοί γνωστών φαρμάκων:** τετραπλό σχήμα βραχείας διάρκειας (PPI ή RAN-MET-AMO-CLA, για 3-5 μέρες) **γ) Συνδυασμοί νέων φαρμάκων:** νεότερης γενεάς κινολόνες, φουραζολιδόνη, ecabet sodium. Από τα σχήματα αυτά το *κλασικό τετραπλό* ("Quadruple") χαρακτηρίζεται από υψηλή αποτελεσματικότητα (87% στην ΙΤΤ και 92% στην PP ανάλυση) και σχετική υπέρβαση της αντοχής στην MET.¹⁵ Συνοδεύεται όμως από σημαντικό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών (>50%) και έχει πολύπλοκο δοσολογικό σχήμα, παράγοντες που οδηγούν σε μειωμένη συμμόρφωση των ασθενών στην κλινική πράξη.¹⁵ Επίσης πρόσφατες κλινικές μελέτες δείχνουν ότι δεν διαφέρει σημαντικά ως προς την αποτελεσματικότητα από τον τριπλό συνδυασμό PPI-CLA-AMO που αποτελεί την τρέχουσα θεραπεία πρώτης γραμμής του *H. pylori*.^{16,17} Με το *τροποποιημένο τετραπλό σχήμα* επιχειρείται απλούστευση του δοσολογικού σχήματος του τετραπλού συνδυασμού με τη δημιουργία της μονοκάψουλας τριπλής θεραπείας "Helizide", που περιέχει μαζί το οξείδιο του βισμούθιου και τα αντιβιοτικά MET και TETR (Bi₂O₃ 40 mg, MET 125 mg, TETR 125 mg). Η μονοκάψουλα χορηγείται σε δόση 3x4 ημερησίως σε συνδυασμό με PPI 1x2 ημερησίως.¹⁸ Η θεραπεία αυτή χαρακτηρίζεται από υψηλή αποτελεσματικότητα (93% ΙΤΤ, 97% PP), υπέρβαση της αντοχής στη MET (95% στα ευαίσθητα, 99% στα ανθεκτικά), χαμηλό ποσοστό σοβαρών παρενεργειών (6,8%) και ικανοποιητική συμμόρφωση των ασθενών.¹⁹ Δεν διαφέρει πάντως σημαντικά από άποψη συνολικής αποτελεσματικότητας από το τριπλό σχήμα πρώτης γραμμής (OAC-10) παρόλο που εμφανίζει σημαντικά υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης από αυτό έναντι των ανθεκτικών στην CLA στελεχών.²⁰ Φαίνεται λοιπόν ότι η μονοκάψουλα τριπλής θεραπείας μπορεί ίσως να αποτελέσει μελλοντική αξιόπιστη εναλλακτική λύση στα σχήματα πρώτης γραμμής θεραπείας του *H. pylori*, όμως πρέπει να περιμένουμε τα αποτελέσματα της εφαρμογής της στην κλινική πράξη. Το *τετραπλό σχήμα βραχείας διάρκειας* (3-5 ημέρες) με συνδυασμό PPI ή ρανιτιδίνης (RAN) και όλων των τριών αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του *H. pylori* (MET-AMO-CLA) δεν υπερτερεί έναντι του OAC-7 από άποψη αποτελεσματικότητας και ανοχής έχει όμως χαμηλότερο κόστος.²¹ Παρόλα αυτά η χρησιμοποίηση πολλών διαφορετικών φαρμάκων και η σημαντική επίδραση της αντοχής στη MET στην αποτελεσματικότητα του σχήματος το καθιστούν ελάχιστα ελκυστικό στην κλινική πράξη. Ενθαρρυντικά εξάλλου

είναι τα προκαταρκτικά αποτελέσματα από την εφαρμογή των κινολονών 4^{ης} γενεάς στα σχήματα θεραπείας πρώτης γραμμής του *H. pylori*. Τα φάρμακα αυτά εμφανίζουν εξαιρετική αποτελεσματικότητα επί των Gram⁻, των αναερόβιων αλλά και ορισμένων Gram⁺ μικροβίων. Κύριοι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας φαρμάκων είναι η Λεβοφλοξασίνη (Tavanic) και η Μοξιφλοξασίνη (Avelox). Τα ποσοστά εκρίζωσης του *H. pylori* με τα φάρμακα αυτά σε συνδυασμό με PPI και AMO ή CLA αντίστοιχα ανέρχονται στο 90% (ITT).^{22,23} Τέλος, ως εναλλακτικό σχήμα δεύτερης γραμμής έχει χρησιμοποιηθεί πρόσφατα ο συνδυασμός παντοπραζόλης, ριφαμπικίνης 300 mg και AMO (RAP-10) με καλύτερα αποτελέσματα (86,6% έναντι 66,6%, ITT) και χαμηλότερα ποσοστά παρενεργειών (11% έναντι 47%) από τον τετραπλό συνδυασμό.²⁴

Συμπέρασμα

Το “πακέτο θεραπείας” του Maastricht-2 αποτελεί επί του παρόντος τον χρυσό κανόνα (gold standard) στη θεραπευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης από *H. pylori*. Όμως το μέλλον των τριπλών σχημάτων πρώτης γραμμής (και άρα η συνολική αποτελεσματικότητα της θεραπείας) διαγράφεται ζοφερό λόγω κυρίως της διαρκώς αυξανόμενης αντοχής στην CLA ιδιαίτερα στις νεότερες γενεές. Το γεγονός αυτό καθιστά επιτακτική την ανάγκη σωστής χρησιμοποίησης του φαρμάκου αυτού στα σχήματα πρώτης γραμμής (στις σωστές δόσεις, για επαρκές διάστημα θεραπείας, με κατάλληλο συνδυασμό: δηλαδή PPI-CLA 500-AMO 1000 x2, για τουλάχιστον 10 ημέρες).²⁵ Τα εναλλακτικά σχήματα πρώτης γραμμής δεν φαίνεται να αποτελούν ιδανική λύση. Τα νέα φάρμακα (“Helizide”, κινολόνες νεότερης γενεάς) χρειάζονται περισσότερες μελέτες. Το πεδίο παραμένει ανοικτό στην έρευνα για μελλοντικές και ενδεχόμενα “λυσιτελείς” θεραπείες όπως οι ειδικές θεραπείες με γονιδιακά προσδιορισμένα φάρμακα (gene targets), προβιοτικά, αντι-προσκολλητίνες και φυσικά το εμβόλιο έναντι του *H. pylori* που ίσως απαλλάξει από τη λοίμωξη τις νεότερες γενεές.²⁶

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bazzoli F, Pozzato P, Rokkas T. *Helicobacter pylori*: the challenge in therapy. *Helicobacter* 2002;7(Suppl 1):43-9.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. and the European *Helicobacter pylori* Study Group. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.

3. Robotis J, Georgopoulos S. *Helicobacter pylori* first step eradication therapy. Is it really so simple? A clinical review. Archives of Hellenic Medicine 2003 (in press).
4. European Helicobacter Pylori Study Group. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus. Gut 1997;41:8-13.
5. Peitz U, Sulliga M, Wolte K, et al. High rate of post-therapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure *Helicobacter pylori* infection: impact of two second-line therapies in a randomized study. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:315-24.
6. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S. Effectiveness of two quadruple, tetracycline- or clarithromycin- containing second-line, *Helicobacter pylori* eradication therapies. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:569-75.
7. De Boer WA, Tytgat CNJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. BMJ 2000;320:31-4.
8. Huang JQ, Hunt RH. Treatment after failure: the problem of "non-responders". Gut 1999;46(Suppl 1):I40-4.
9. Lind T, Veldhuyzen van Zanten SJO, Unge P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antibiotics. The MACH 1 Study. *Helicobacter* 1996;1:138-44.
10. Spinzi GC, Boni F, Bortoli A, et al. Seven-day triple therapy with ranitidine bismuth citrate or omeprazole and two antibiotics for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer : a multicentre, randomized, single-blind study. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:325-30.
11. Moayyedi P, Feltbower R, Crocombe W, et al. The effectiveness of omeprazole, clarithromycin and tinidazole in eradicating *Helicobacter pylori* in a community screen and treat programme. Leeds Help Study Group. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:719-28.
12. Meyer JM, Silliman NP, Wang W, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. Ann Intern Med 2002;136:13-24.
13. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:820-3.
14. Dore MP, Leandro G, Realdi G, Sepulveda AR, Graham DY. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta-analytical approach. Dig Dis Sci 2000;45:68-76.
15. De Boer WA, Driessen WMM, Jansz AN, Tytgat GNJ. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori*. Lancet 1995;345:817-20.
16. Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ, Crotty B for the Australian Pantoprazole *H. pylori* Study Group. Gastroenterology 2002;123:1763-89.
17. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, et al. Omeprazole triple therapy versus omeprazole quadruple therapy for healing duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* infection: a 24-month follow-up study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:1237-43.

18. de Boer WA. A novel therapeutic approach for *Helicobacter pylori* infection: the bismuth-based triple therapy monocapsule. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:1559-66.
19. O'Morain C, Brody T, Farley A, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscalcitate, metronidazole and tertraxycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:415-20.
20. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: A prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:562-7.
21. 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;162:153-60.
22. Di Caro S, Assunta Zocco M, Cremonini F, et al. Levofloxacin based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1309-12.
23. Di Caro S, Ojetti V, Zocco MA, et al. Mono, dual and triple moxifloxacin-based therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:527-32.
24. Perri F, Festa V, Clemente R, et al. Randomized study of two rescue therapies for *Helicobacter pylori* infected patients after failure of standard triple therapies. *Am J Gastroenterol* 2001;96:58-62.
25. Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, et al. Drug combinations with amoxicillin selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:67-70.
26. Michetti P. Future developments in therapy: editorial. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16:S1-S4.