

## Εναλλακτικές λύσεις θεραπείας δεύτερης γραμμής

Κωνσταντίνος Θωμόπουλος

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων είκοσι ετών μια ευρεία ποικιλία θεραπευτικών συνδυασμών έχει δοκιμασθεί σε παγκόσμιο επίπεδο για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (ΕΠ) με πιο συχνά χρησιμοποιούμενη την κλασική τριπλή θεραπεία (πραζόλη + αμοξικιλίνη + κλαριθρομυκίνη ή μετρονιδαζόλη). Είναι γνωστό ότι τα ποσοστά επιτυχούς εκρίζωσης του ΕΠ με το κλασικό τριπλό σχήμα φθίνουν με την πάροδο των ετών σε ποσοστά κάτω του 80%, λόγω ανάπτυξης αντοχής στα χορηγούμενα αντιβιοτικά, κυρίως την κλαριθρομυκίνη (μέχρι 20%). Η αντοχή στην αμοξικιλίνη παραμένει μηδενική, στη μετρονιδαζόλη σημαντική μεν αλλά σταθερή, ενώ σημαντικότερο πρόβλημα αποτελεί η αντοχή σε δύο αντιβιοτικά (κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη).

Αν και γίνεται προσπάθεια βελτίωσης των ποσοστών εκρίζωσης με πιο αποτελεσματικά σχήματα πρώτης γραμμής,<sup>1-3</sup> περίπου 20-30% των ασθενών σήμερα, που λαμβάνουν αρχικά το κλασικό τριπλό σχήμα αποτυγχάνουν να εκρίζωσουν το μικρόβιο και είναι απαραίτητη η εφαρμογή άλλων θεραπευτικών σχημάτων δεύτερης και τρίτης γραμμής. Σε αυτά περιλαμβάνονται σχήματα λιγότερο ή περισσότερο μελετημένα στην κλινική πράξη. Θα πρέπει να τονισθεί ότι τα διάφορα σχήματα έχουν δοκιμασθεί σε παγκόσμιο επίπεδο αλλά η αποτελεσματικότητά τους στη χώρα μας δεν είναι για όλα πλήρως μελετημένη και εξαρτάται από την αντίσταση του ΕΠ στα διάφορα αντιβιοτικά σε τοπικό επίπεδο.

## Θεραπευτικές επιλογές μετά αποτυχία σε πρώτη θεραπεία

Αν και τριπλά σχήματα με διαφορετικά αντιβιοτικά έχουν δοκιμασθεί σε περιπτώσεις αποτυχίας στην πρώτη θεραπεία σήμερα προτείνεται η χρήση τετραπλών σχημάτων με πραζόλη, σε συνδυασμό με βισμουθίο και δυο αντιβιοτικά, μετά αποτυχία της πρώτης θεραπείας. Σχήματα χωρίς βισμουθίο με τρία αντιβιοτικά θα μπορούσαν να έχουν αποτέλεσμα. Η συγχορήγηση τριών αντιβιοτικών (αμοξυκιλίνη, κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη) που χρησιμοποιούνται στη διαδοχική θεραπεία, αλλά συνεχώς με πραζόλη, θα μπορούσε να βοηθήσει στο να ξεπεράσουμε την πιθανή αντοχή στο ένα αντιβιοτικό. Συγχορήγηση τριών αντιβιοτικών συνέχεια μαζί με πραζόλη για 10 ημέρες φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική θεραπεία σε σύγκριση με το κλασικό τριπλό σχήμα. Σε πρόσφατη μετανάλυση, εκκρίζωση του *EΠ* παρατηρήθηκε στο 92,9% (per protocol) και 89,7% (intention to treat analysis) των ασθενών, σαφώς ψηλότερη σε σχέση με το τριπλό σχήμα.<sup>4</sup> Θα πρέπει να τονισθεί ότι οι μελέτες που συμπεριλήφθησαν σε αυτή τη μετανάλυση δεν αναφέρονταν σε ασθενείς ανθεκτικούς στην πρώτη θεραπεία.

Σε γενικές γραμμές μετά αποτυχία εκκρίζωσης με το κλασικό σχήμα η κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός και αν τεκμηριωθεί ευαισθησία του *EΠ* με τεστ ευαισθησίας, όπως επίσης και ο συνδυασμός της με τη μετρονιδαζόλη. Επίσης θα πρέπει να αποφεύγονται αντιβιοτικά που ήδη χρησιμοποιήθηκαν εκτός της αμοξυκιλίνης που αποτελεί βασικό κορμό σε όλα τα σχήματα. Η τετρακυκλίνη φαίνεται να υπερέχει της μετρονιδαζόλης σε συνδυασμό με αμοξυκιλίνη, ομεπραζόλη και βισμουθίο μετά αρχική αποτυχία,<sup>5</sup> ενώ θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια το σχήμα να είναι απλό για να επιτυγχάνεται η μέγιστη συμμόρφωση του ασθενούς.

## Σχήματα που βασίζονται σε συνδυασμό βισμουθίου

Τα σχήματα που βασίζονται σε συνδυασμό βισμουθίου, πραζόλης και αντιβιοτικών έχουν μια αποτελεσματικότητα 76% σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία σε παλαιότερες μελέτες.<sup>6</sup> Αποτελούν συνδυασμό πραζόλης, βισμουθίου, τετρακυκλίνης και μετρονιδαζόλης και χορηγούνται για 10 ημέρες αν και άλλοι αντιβιοτικοί συνδυασμοί έχουν χρησιμοποιηθεί όπως αμοξυκιλίνη + μετρονιδαζόλη ή αμοξυκιλίνη + κλαριθρομυκίνη. Είναι καλά ανεκτά, χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες εκτός από τη χαρακτηριστική απόχρωση των κοπράνων λόγω του βισμουθίου. Πιθανά 14ήμερη διάρκεια να είναι πιο αποτελεσματική αν και αυτό αμφισβητείται.<sup>7</sup> Πρόβλημα στη χώρα μας αποτελεί η μη διαθεσιμότητα της τετρακυκλίνης. Σε παλαιότερη μελέτη στη χώρα μας η χορήγηση κλαριθρομυκίνης αντί τετρακυκλίνης στο τετραπλό σχήμα με βισμουθίο, ομεπραζόλη και μετρονιδαζόλη είχε σημαντικά αλλά χαμηλότερα ποσοστά επιτυχούς εκκρίζωσης του *EΠ* (59% vs 84%).<sup>8</sup>

Επίσης άλλοι συνδυασμοί αντιβιοτικών έχουν δοκιμασθεί. Σε μία πρόσφατη μελέτη με 220 ασθενείς, που δεν ανταποκρίθηκαν σε αγωγή 2 εβδομάδων με μετρονιδαζόλη, αμοξικιλίνη, ομεπραζόλη και βισμούθιο τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: Α (n=110) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αζιθρομυκίνη, οφλοξασίνη, βισμούθιο και ομεπραζόλη και Β (n=110) με την αμοξικιλίνη, κλαριθρομυκίνη, βισμούθιο και ομεπραζόλη για 2 εβδομάδες. Υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης του *ΕΠ* επιτεύχθηκαν στην ομάδα Α σε σχέση με την ομάδα Β (77,3% vs 64,5%,  $p=0,027$ ) χωρίς διαφορά στη συμμόρφωση ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>9</sup>

### **Σχήματα που βασίζονται στη λεβοφλοξασίνη**

Η χορήγηση λεβοφλοξασίνης σε συνδυασμό με πραζόλη φαίνεται να είναι επίσης αποτελεσματική σε ασθενείς που απέτυχε το κλασικό τριπλό σχήμα. Σε πρόσφατη μελέτη σε 300 ασθενείς προοπτικά χορήγηση λεβοφλοξασίνης 500mg, αμοξικιλίνης 1g και ομεπραζόλης 20mg δύο φορές την ημέρα για 10 ημέρες επέτυχε εκρίζωση στο 81% (per protocol) και 77% (intention to treat analysis) των ασθενών. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή και δεν αναφέρθηκαν σημαντικές παρενέργειες.<sup>10</sup> Σε μετανάλυση παλαιότερων μελετών η δεκαήμερη θεραπεία φαίνεται να υπερέχει της επταήμερης, ενώ η θεραπεία με λεβοφλοξασίνη μάλλον υπερέχει των τετραπλών σχημάτων στην εκρίζωση του *ΕΠ*.<sup>11</sup> Τα σχήματα που βασίζονται στη λεβοφλοξασίνη είναι εξίσου αποτελεσματικά όπως και τα τετραπλά σχήματα, όμως η ανάπτυξη αντοχής στις κινολόνες, που φαίνεται να έχει αυξηθεί και η πιθανότητα τενοντίτιδας, που αποτελεί σπάνια επιπλοκή, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

### **Τρίτης γραμμής θεραπείες**

Η ριφαμπουτίνη, ένας αντιφυματικός παράγοντας έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με πραζόλη και αμοξικιλίνη σε μη ανταποκριθέντες ασθενείς σε προηγούμενα σχήματα με καλά αποτελέσματα (αναφέρεται εκρίζωση του *ΕΠ* σε πάνω από τα 2/3 των ασθενών).<sup>12,13</sup> Η προτεινόμενη θεραπεία είναι πραζόλη, αμοξικιλίνη 1gr και ριφαμπουτίνη 150mgr, όλα δύο φορές ημερησίως. Η πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής του φαρμάκου στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης εάν χρησιμοποιηθεί ευρέως καθώς και οι παρενέργειες που μπορεί να παρουσιασθούν (οπτικές διαταραχές και μυελοτοξικότητα) είναι ανασταλτικοί παράγοντες για την ευρεία θεραπευτική της εφαρμογή.

Η φουραζολιδόνη, ένα συνθετικό παράγωγο νιτροφουρανίου με αντιβακτηριακές και αντιπρωτοζωικές ιδιότητες, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί και φαίνεται να είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία των ανθεκτικών στελεχών του *ΕΠ*. Σε επαναθεραπείες σε συνδυασμό με πραζόλη και αμοξικιλίνη οδηγεί σε συνολική εκρίζωση στο 65% των ασθενών.<sup>14</sup>

Πιθανά σε δύσκολους στην εκρίζωση ασθενείς η χρήση υψηλών δόσεων πραζολών (4 φορές ημερησίως, για αύξηση του pH άνω του 6) και αμοξικιλίνης (500mg x 4) να είναι αποτελεσματική.<sup>15</sup>

Με τη χορήγηση διαδοχικών σχημάτων εκρίζωσης του *ΕΠ* μπορεί να επιτευχθεί εκρίζωση του *ΕΠ* σε ποσοστό άνω του 95%. Η καλλιέργεια του *ΕΠ* και ο έλεγχος αντοχής – ευαισθησίας στα χορηγούμενα αντιβιοτικά αποτελεί την τελευταία επιλογή σε ασθενείς που αδυνατούμε να εκρίζώσουμε το *ΕΠ* με τα συνήθη θεραπευτικά σχήματα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Paoluzi OA, et al. Ten and eight-day sequential therapy in comparison to standard triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection: a randomized controlled study on efficacy and tolerability. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:261-266.
2. Molina-Infante J, et al. Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1077-1084.
3. Gatta L, et al. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3069-3079.
4. Essa AS, et al. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing «concomitant therapy» versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109-118.
5. Chi CH, Lin CY, Sheu BS, Yang HB, Huang AH, Wu JJ. Quadruple therapy containing amoxicillin and tetracycline is an effective regimen to rescue failed triple therapy by overcoming the antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:347-353.
6. Hojo M, et al. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:690-700.
7. Dore MP, Graham DY, Mele R, et al. Colloidal bismuth subcitrate-based twice-a-day quadruple therapy as primary or salvage therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:857-860.
8. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, et al. Effectiveness of two quadruple, tetracycline- or clarithromycin-containing, second-line, *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:569-575.
9. Minakari M, et al. A randomized controlled trial: efficacy and safety of azithromycin, ofloxacin, bismuth, and omeprazole compared with amoxicillin, clarithromycin, bismuth, and omeprazole as second-line therapy in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010;15:154-159.
10. Gisbert JP, et al. Second-line rescue therapy with levofloxacin after *H. pylori* treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:71-76.
11. 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.
12. Gisbert JP, et al. 'Rescue' therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. *Helicobacter* 2003;8:90-94.

13. González Carro P, et al. Efficacy of rifabutin-based triple therapy in *Helicobacter pylori* infected patients after two standard treatments. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:60-63.
14. Buzas GM, et al. Nitrofurantoin-based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:1571-1581.
15. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010;59:1143-1153.