

## Θεραπεία σε ενήλικες

*Ευστάθιος Παπαβασιλείου*

Η θεραπεία της *H. pylori* λοίμωξης έχει αλλάξει δραματικά την επιδημιολογία και την φυσική ιστορία του πεπτικού έλκους και μεγάλου μέρους του φάσματος της γαστρίτιδας, ενώ αναμένονται τα αποτελέσματα για την επιδημιολογία του καρκίνου του στομάχου και πολλών εξωγαστρικών νοσημάτων. Μετά τις πρώτες θεραπευτικές αναζητήσεις με τη χρησιμοποίηση πολλών θεραπευτικών σχημάτων με συνδυασμούς αντιβιοτικών για διάφορα χρονικά διαστήματα, η θεραπευτική αντιμετώπιση έχει πλέον κατασταλάξει στα σχήματα εκείνα που έχουν το μεγαλύτερο ποσοστό εκρίζωσης, την ευκολότερη λήψη, το μικρότερο χρόνο χορήγησης, το μικρότερο κόστος και τη μικρότερη αντοχή στα αντιβιοτικά, χωρίς όμως να έχει βρεθεί ακόμα το άριστο θεραπευτικό σχήμα. Επιπλέον, οι πρώτοι προβληματισμοί για το ποιοί πρέπει να θεραπεύονται έχουν σε μεγάλο μέρος απαντηθεί και από το δόγμα *καλό Ελικοβακτηρίδιο είναι το νεκρό*, με συμφωνίες συναίνεσης έχουν μπει κάποιοι κανόνες για τις καταστάσεις εκείνες που η εκρίζωσή του έχει θετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ακόμα, έχει ξεκαθαρίσει και το θέμα των καταστάσεων εκείνων στις οποίες απαιτείται έλεγχος της εκρίζωσης, μακροχρόνια παρακολούθηση, καθώς και το θέμα της επαναλοίμωξης.<sup>1</sup>

Έτσι σύμφωνα με το consensus report Maastricht-2000 της European Helicobacter Pylori Study Group,<sup>2</sup> με επιστημονική τεκμηρίωση από 1(ισχυρή) - έως

---

Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος, ΓΝΜ "Αμαλία Φλέμινγκ"

- 5 (ανεπαρκή στοιχεία), η αγωγή εκρίζωσης **συνιστάται ιδιαίτερα** σε:
  - Δωδεκαδακτυλικό/γαστρικό έλκος (ενεργό ή όχι, συμπεριλαμβανομένου και του επιπλεγμένου πεπτικού έλκους)-επιστημονική τεκμηρίωση 1
  - MALT λέμφωμα και ατροφική γαστρίτιδα-επιστημονική τεκμηρίωση 2
  - Μετά από γαστρεκτομή για καρκίνο στομάχου και σε ασθενείς με συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο στομάχου-επιστημονική τεκμηρίωση 3
  - Ασθενείς που επιθυμούν την εκρίζωση, μετά από λεπτομερή συζήτηση με το γιατρό τους-επιστημονική τεκμηρίωση 4

**Απλές συστάσεις** για αγωγή εκρίζωσης δίνονται σε:

- Λειτουργική δυσπεψία (μια υποομάδα ασθενών θα ωφεληθεί)-επιστημονική τεκμηρίωση 2
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση-επιστημονική τεκμηρίωση 3
- Λήψη ΜΣΑΦ-επιστημονική τεκμηρίωση 2

Για τα εξωγαστρικά νοσήματα δεν υπάρχουν επαρκή ή/και τεκμηριωμένα δεδομένα. Πρέπει να σημειωθεί ότι πολλές από τις συστάσεις αυτές δεν ισχύουν στις ΗΠΑ.

Τα θεραπευτικά σχήματα διακρίνονται σε εκείνα που χορηγούνται σαν αρχική θεραπεία (σχήματα πρώτης γραμμής) και σε εκείνα που χορηγούνται σε περιπτώσεις αποτυχίας των πρώτων (σχήματα δεύτερης γραμμής). Σε περιπτώσεις αποτυχίας και των σχημάτων δεύτερης γραμμής οι περιπτώσεις εξατομικεύονται και αντιμετωπίζονται ανάλογα (καλλιέργεια και αντιβιογράμμα).<sup>3,4</sup> Το θεραπευτικό αποτέλεσμα επηρεάζουν οι ενδείξεις για τις οποίες χορηγείται το θεραπευτικό σχήμα, βακτηριδιακοί παράγοντες, η συμμόρφωση του ασθενούς και γεωγραφικές διαφορές.<sup>5</sup>

- Τα σχήματα πρώτης γραμμής περιλαμβάνουν:
 

PPI σε βασική δόση δύο φορές την ημέρα + clarithromycin 500 mg δύο φορές την ημέρα + amoxicillin 1000 mg ή metronidazole 500 mg δύο φορές την ημέρα, για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 7 ημερών, με τα καλύτερα αποτελέσματα να αναφέρονται στα σχήματα των 14 ημερών, αλλά με τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και το μεγαλύτερο κόστος.

Αντί PPI μπορεί να χρησιμοποιηθεί RBC (ranitidine-bismuth-citrate). Ο συνδυασμός clarithromycin + amoxicillin προτιμάται του συνδυασμού clarithromycin + metronidazole, γιατί με τον δεύτερο μειώνονται οι πιθανότητες επιτυχίας, σε περιπτώσεις που υπάρχει ανάγκη χορήγησης του τετραπλού σχήματος της δεύτερης γραμμής, λόγω της ανάπτυξης αντοχής στην metronidazole. Σε περιπτώσεις αλλεργίας στην amoxicillin προτιμάται η metronidazole.
- Τα σχήματα δεύτερης γραμμής περιλαμβάνουν:
 

PPI σε βασική δόση δύο φορές την ημέρα + bismuth subsalicylate/subcitrate 120 mg τέσσερις φορές την ημέρα + metronidazole 500 mg τρεις φορές την ημέρα + tetracycline 500 mg τέσσερις φορές την ημέρα, για διάστημα του-

λάχιστον 7 ημερών, αλλά με τα καλύτερα αποτελέσματα να αναφέρονται στις 14 ημέρες και με τις περισσότερες βέβαια ανεπιθύμητες ενέργειες και το μεγαλύτερο κόστος.

Το σχήμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε περιπτώσεις που τα σκευάσματα του βισμούθιου δεν είναι διαθέσιμα.

Σημαντικός παράγοντας στην επιτυχία της θεραπείας εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού είναι η σωστή λήψη και η έμφυτη ή επίκτητη αντοχή στα χορηγούμενα φάρμακα και κυρίως τα αντιβιοτικά. Το Ελικοβακτηρίδιο έχει φυσική αντίσταση στη βανκομυκίνη, στη τριμεθοπρίμη και στις σουλφοναμίδες. Στις ΗΠΑ σε 3400 περίπου δείγματα μεταξύ των ετών 1993-1999 αντοχή στη metronidazole βρέθηκε σε ποσοστό 22-39% και στην clarithromycin σε 11-12%, ανάλογα με τη χρησιμοποιηθείσα μέθοδο. Στην amoxicillin και στη tetracycline η αντοχή ήταν αμελητέα. Στην ανατολική Ευρώπη, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας, σε 2340 δείγματα, από το 1998 και μετά, αντοχή βρέθηκε σε: metronidazole 37,9%, clarithromycin 9,5%, amoxicillin 0,9%, tetracycline 1,9%, ciprofloxacin 3,9%, clarithromycin + metronidazole 6,1%. Στην Ελλάδα αντοχή στη metronidazole στους ενήλικες βρέθηκε σε ποσοστό 39%, ενώ στα παιδιά σε 31,2% ( $p > 0.20$ ).<sup>5,6</sup> Η αντοχή στη metronidazole είναι συχνότερη στις γυναίκες καθώς και στα δύο φύλα στις αναπτυσσόμενες χώρες λόγω της αυξημένης χρήσης του φαρμάκου για άλλα νοσήματα. Η αντοχή στις μακρολίδες οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια του 23S ριβοσωμικού RNA, ενώ στη metronidazole σε μεταλλάξεις στα γονίδια *rdxA* και *frxA* της νιτροαναγωγής.<sup>7</sup>

Η χρησιμοποίηση στο θεραπευτικό σχήμα αντιβιοτικών στα οποία υπάρχει αντοχή έχει σαν αποτέλεσμα χαμηλότερα από τα αναμενόμενα ποσοστά επιτυχίας. Έχει βρεθεί συγκεκριμένα ότι η πρωτογενής αντοχή στη clarithromycin και τη metronidazole ελαττώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα κατά 50% και 37% αντίστοιχα.<sup>8</sup>

Με τα σχήματα πρώτης γραμμής και με διάρκεια της θεραπείας για 10-14 ημέρες τα ποσοστά επιτυχίας φθάνουν μεν ή/και ξεπερνούν το 90% των περιπτώσεων όταν γίνεται ανάλυση ανά πρωτόκολλο, αλλά δεν ξεπερνούν το 85% όταν γίνεται ανάλυση με σκοπό τη θεραπεία (intention to treat analysis).<sup>9,10</sup> Συγκεκριμένα σε μετα-ανάλυση 666 μελετών που περιελάμβανε 53228 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία εκρίζωσης με σχήματα πρώτης γραμμής το ποσοστό εκρίζωσης κυμαινόταν μεταξύ 78,9% και 82,8%.<sup>11</sup> Τα θεραπευτικά σχήματα των 14 ημερών επιτυγχάνουν θεραπευτικά αποτελέσματα καλύτερα κατά 7-9% από τα σχήματα των 7 ημερών.<sup>12</sup>

Με τα σχήματα δεύτερης γραμμής, σε μετα-ανάλυση 30 μελετών, το θεραπευτικό αποτέλεσμα ήταν 76-80%. Η αποφυγή αντιβιοτικών που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αρχική θεραπεία, η αποφυγή συνδυασμών που έχουν μικρότερη δραστηριότητα όπως amoxicillin + tetracycline, η χορήγηση metronidazole σε μεγαλύτερες δόσεις και η χορήγηση για 14 ημέρες, συνοδεύονται με μεγαλύτερα ποσοστά εκρίζωσης.<sup>13</sup>

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές και μπορεί να φθάσουν το 50%, αλλά λιγότερο από το 10% των ασθενών σταματά τη θεραπεία. Συχνότερες είναι η μεταλλική γεύση, η γλωσσίτιδα, η αλλεργική αντίδραση, η διάρροια., η κεφαλαλγία, η φωτοευαισθησία, η περιφερική νευροπάθεια, η αντίδραση τύπου δισουλφιράμης με τη λήψη αλκοόλης, η κυτταροπενία και οι μεταβολές της ηπατικής βιοχημείας.<sup>14</sup>

Η επαναλοίμωξη με Ελικοβακτηρίδιο μετά από επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης είναι σπάνια και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι υποτροπή της λοίμωξης με το ίδιο στέλεχος του βακτηριδίου. Στους ενήλικες η επανεμφάνιση του Ελικοβακτηριδίου επισυμβαίνει σε ποσοστό μικρότερο του 2% ανά έτος, το ίδιο δηλαδή ποσοστό που υπάρχει και για πρωτογενή λοίμωξη. Τούτο υποδηλώνει χαμηλό κίνδυνο λοίμωξης στους ενήλικες.<sup>15</sup>

Σύμφωνα με το consensus report Maastricht-2000 έλεγχος επιβεβαίωσης επιτυχούς θεραπείας εκρίζωσης συνιστάται σε όλους εκείνους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία εκρίζωσης. Μέθοδος επιλογής είναι η δοκιμασία αναπνοής με <sup>13</sup>ουρία και εναλλακτικά η ανίχνευση του αντιγόνου του Ελικοβακτηριδίου στα κόπρανα. Εάν πρέπει να γίνει ενδοσκόπηση τότε ο έλεγχος επιτυχούς εκρίζωσης θα γίνει ενδοσκοπικά. Σε περιπτώσεις αντοχής αντιβιοτικών απαιτείται λήψη βιοψιών και καλλιέργεια του βακτηριδίου. Ο έλεγχος επιτυχούς εκρίζωσης πρέπει να γίνεται τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας ή της λήψης αντιβιοτικών και ενώσεων βισμούθιου και μία τουλάχιστον εβδομάδα μετά τη διακοπή PPIs.<sup>2,16</sup>

Το εμβόλιο, τα ειδικά αντιβιοτικά για το Ελικοβακτηρίδιο μόνα ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα και τα ευβιοτικά πιστεύεται ότι θα αποτελέσουν τις μελλοντικές θεραπείες για το Ελικοβακτηρίδιο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αρχιμανδρίτης Α. Εκρίζωση Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού: Ορθολογική προσέγγιση. Στο: Διβάρη Ε, Παπαβασιλείου Ε, Χριστόπουλος Κ, επιμ έκδοσης. Πρακτικά θέματα Γαστρεντερολογίας. Α' Παθολογικό και Γαστρεντερολογικό Τμήμα ΓΝΜ "Α. Φλέμιγκ", 2002:103-6.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-80.
3. Τζουβαλά Μ. Θεραπευτική αντιμετώπιση και έλεγχος εκρίζωσης της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Στο: Τριανταφυλλίδης Ι, επιμ έκδοσης. Τόμος πρακτικών 22<sup>ου</sup> Πανελληνίου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας. Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία, 2002:334-41.
4. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Eng J Med 2002;347:1175-86.

5. Osato MS, Reddy R, Reddy SG, Penland RL, Malaty HM, Graham DY. Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole or clarithromycin in the United States. *Arch Intern Med* 2001;161:1217-20.
6. Boyanova L, Mentis A, Gubina M, Rozynek E, Gosciniak G, Kalenic S, Goral V, Kupcinskas L, Kantarcenen B, Aydin A, Archimandritis A, Dzierzanowska D, Vcev A, Inanova K, Marina M, Mitov I, Petrov P, Ozden A, Popova M. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002;51:388-96.
7. Megraud F, Hazell S, Glupczynski Y. Antibiotic susceptibility and resistance. In: Mobley HLT, Mendz GI, Hazell SL, eds. *Helicobacter pylori* physiology and genetics. Washington, DC: ASM Press, 2001:511-30.
8. 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.
9. Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *JAMA*. 1996;275:622-9.
10. Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N Eng J Med* 1995;333:984-91.
11. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection-a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:857-64.
12. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:603-9.
13. Hojo M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:690-700.
14. De Boer WA, Tytgat GN. The best therapy for *Helicobacter pylori* infection: Should efficacy or side-effect profile determine our choice?. *Scan J Gastroenterol* 1997;30:401-7.
15. Archimandritis A, Balatsos V, Delis V, Manika Z, Skandalis N. "Reappearance" of *Helicobacter pylori* after eradication: implications on duodenal ulcer recurrence: a prospective 6 year study. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:345-7.
16. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of the *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2330-8.