

... μετά από ανεπιτυχή θεραπεία εκρίζωσης

Δημήτριος Καμπέρογλου

Τα διάφορα θεραπευτικά σχήματα πρώτης γραμμής, τα οποία χορηγούνται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (ΕΠ), έχουν ποσοστό επιτυχίας 80-95% στις κλινικές μελέτες. Συνεπώς, μέχρι και 20% των ασθενών είναι υποψήφιοι για θεραπεία με σχήμα 2^{ης} γραμμής ή θεραπεία "διάσωσης" ('rescue' treatment).¹

Οι σημαντικότεροι παράγοντες αποτυχίας εκρίζωσης του ΕΠ είναι η μη καλή συμμόρφωση του ασθενούς και η αντοχή στα αντιβιοτικά. Σε μία μελέτη με την κλασική τριπλή αγωγή, φάνηκε ότι το ποσοστό εκρίζωσης του μικροβίου ήταν 96% για την ομάδα των ασθενών, η οποία έλαβε >60% από τα φάρμακα και μόνο 69% για όσους έλαβαν <60%.² Αναφορικά με την αντοχή στα αντιβιοτικά, διακρίνουμε την πρωτογενή, όταν προϋπάρχει της χορήγησης του θεραπευτικού σχήματος, και τη δευτερογενή, όταν αναπτύσσεται μετά την χρονική στιγμή της χορήγησης. Σε πρακτικό επίπεδο, η αντοχή του ΕΠ στα αντιβιοτικά αφορά τη μετρονιδαζόλη (ΜΕΤ) και την κλαριθρομυκίνη (ΚΛΑ), ενώ είναι μόνο 0-1% για την αμοξικιλίνη (ΑΜΟ) και τις τετρακυκλίνες (ΤΕΤ). Στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης η αντοχή για μεν την ΚΛΑ είναι περίπου 10%, για δε τη ΜΕΤ 33%. Στην Ελλάδα η αντοχή στη ΜΕΤ ευρίσκεται κοντά στο 50%, ενώ η αντοχή στη ΚΛΑ δεν διαφέρει από τις άλλες δυτικοευ-

Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής, Ενδοσκοπικό Τμήμα, 1ο Νοσοκομείο ΙΚΑ

ρωπαϊκές χώρες.³ Άλλοι παράγοντες αποτυχίας εκρίζωσης του *EP* είναι το ανεπαρκές δοσολογικό σχήμα (ως προς τα φάρμακα, τις δόσεις και τη διάρκεια χορήγησης), η παρουσία στελέχους CagA(-), η πληθυσμιακή ετερογένεια στελεχών στο στομάχι, η μεταβολική κατάσταση του βακτηριδίου (π.χ. κοκκώδης μορφή), η ελάττωση της βιοδιαθεσιμότητας των φαρμάκων και το κάπνισμα.

Η θεραπεία “διάσωσης” είναι ένα δύσκολο κλινικό πρόβλημα και, σε γενικές γραμμές, τα ποσοστά εκρίζωσης του μικροβίου είναι μικρότερα σε σύγκριση με αυτά, τα οποία επιτυγχάνονται με τα θεραπευτικά σχήματα 1^{ης} γραμμής. Συνεπώς, η επιλογή του καταλληλότερου σχήματος 1^{ης} γραμμής, για την εκάστοτε πληθυσμιακή ομάδα, θεωρείται από πολλούς η “καλύτερη” θεραπεία “διάσωσης”.⁴ Το συνηθέστερο σχήμα 1^{ης} γραμμής, το οποίο χρησιμοποιείται στην Ελλάδα και στις περισσότερες χώρες, είναι ο συνδυασμός ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) και 2 αντιβιοτικών εκ των: ΑΜΟ, ΚΛΑ και ΜΕΤ. Οι περισσότερες μελέτες με θεραπείες “διάσωσης” περιλαμβάνουν ασθενείς, στους οποίους απέτυχε αυτό το συγκεκριμένο σχήμα 1^{ης} γραμμής. Ο χειρισμός ενός ασθενούς, στον οποίο δεν εκριζώθηκε το *EP*, μπορεί να περιλαμβάνει τις εξής επιλογές:

- 1) Χορήγηση του ίδιου σχήματος, με ή χωρίς αύξηση της δοσολογίας των φαρμάκων και με ή χωρίς αύξηση του χρονικού διαστήματος χορήγησης. Η τακτική αυτή δεν θεωρείται ιδιαίτερα αποτελεσματική και δεν συνιστάται από τους περισσότερους.
- 2) Χορήγηση νέου σχήματος με αλλαγή στο συνδυασμό των αντιβιοτικών. Στην τακτική αυτή, δεδομένης της αρχικής χρήσης της ΑΜΟ, αντικαθίσταται η ΚΛΑ με τη ΜΕΤ και αντιθέτως, με ικανοποιητικό αποτέλεσμα.⁵ Συνιστάται να αποφεύγεται ο συνδυασμός ΜΕΤ+ΚΛΑ στο σχήμα 1^{ης} γραμμής εφ’ όσον τα δύο αυτά αντιβιοτικά έχουν τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής.⁶ Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η αντοχή στην ΚΛΑ αντιμετωπίζεται, εν γένει, δυσκολότερα σε σύγκριση με τη ΜΕΤ.
- 3) Χορήγηση νέου σχήματος με παρουσία αλάτων βισμούθιου (Bi).
- 4) Χορήγηση άλλων αντιβιοτικών ή άλλων ουσιών.
- 5) Καλλιέργεια + αντιβιογράμμα.

Τα σχήματα 2^{ης} γραμμής με βάση τα άλατα Bi θεωρούνται τα πλέον αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση του *EP*. Ένα πολύ σημαντικό σημείο είναι ότι η παρουσία του Bi μπορεί να υπερνικήσει την ανθεκτικότητα τόσο στη ΜΕΤ όσο και στη ΚΛΑ.⁷⁻¹⁰ Στον Πίνακα 1 φαίνονται οι δύο συνηθέστερα προτεινόμενες επιλογές, μετά από αποτυχία του κλασσικού τριπλού θεραπευτικού σχήματος με ΑΑΠ+ΑΜΟ+ΚΛΑ, δηλαδή το σχήμα με βάση το συνδυασμό ρανιτιδίνη-κιτρικό βισμούθιο (PKB) και το τετραπλό. Τα σχήματα, τα

Πίνακας 1. Επιλογές μετά από αποτυχία του συνήθους σχήματος με ΑΑΠ+ΑΜΟ+ΚΛΑ.

A. Σχήμα με βάση το ΡΚΒ: 7-14 ημέρες

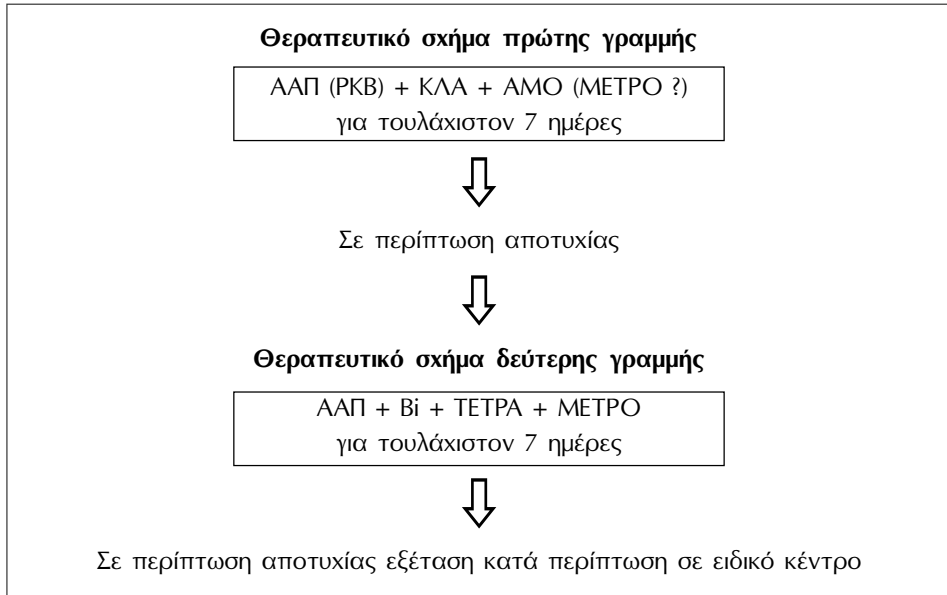
- ΡΚΒ 1 X 2
- 2 αντιβιοτικά:
 - αμοξυκιλίνη
 - μετρονιδαζόλη
- 1 X 2 τινιδαζόλη
- κλαριθρομυκίνη
- τετρακυκλίνη

B. Τετραπλό σχήμα: 7-14 ημέρες

- ΑΑΠ 1 X 2
- Βi (120mg) 1 X 4
- Τετρακυκλίνη (500mg) 1 X 4
- Μετρονιδαζόλη (500 mg) 1 X 3

οποία βασίζονται στο ΡΚΒ έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικά¹¹⁻¹³ και σε μία μετα-ανάλυση το μέσο ποσοστό εκρίζωσης ήταν 80,2%.¹⁴ Στην ίδια μετα-ανάλυση το ποσοστό εκρίζωσης του ΕΠ μετά από χορήγηση του τετραπλού σχήματος ήταν 75,8%, ενώ σε μία άλλη των Gisbert και Rajares έφθασε το 77,2%.¹ Το κυριότερο πρόβλημα της τετραπλής αγωγής είναι η λήψη πολλών δισκίων ημερησίως, με αποτέλεσμα μεγαλύτερος αριθμός ασθενών να διακόπτει την αγωγή σε σχέση με άλλα σχήματα. Σε μία συγκριτική μελέτη, το σχήμα με βάση το ΡΚΒ είχε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα από το τετραπλό, και μάλιστα οι συγγραφείς επεσήμαναν και το ότι ήταν απλούστερο και καλύτερα ανεκτό.¹⁵

Κατά την τελευταία Ευρωπαϊκή διάσκεψη των ειδικών στο Maastricht (Maastricht 2-2000 Consensus Report) δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην στρατηγική των δύο κατ' ακολουθία θεραπευτικών σχημάτων (σχήμα 1^{ns} γραμμής → σχήμα 2^{ns} γραμμής, "treatment package"). Δηλαδή, συνιστάται για μία συγκεκριμένη περιοχή να είναι προαποφασισμένη η επιλογή του πρώτου σχήματος, και σε περίπτωση αποτυχίας να χορηγείται το δεύτερο. Η συγκεκριμένη πρόταση από το Maastricht φαίνεται στο Σχήμα 1. Επί αποτυχίας και του 2^{ου} σχήματος προτείνεται να παραπέμπονται οι ασθενείς σε εξειδικευμένα κέντρα και να εξετάζεται η περίπτωση τους μεμονωμένα.¹⁶ Αυτή η στρατηγική έχει υποστηριχθεί από πολλά κέντρα και θεωρείται ότι πρέπει να πλησιάζει την απόλυτη επιτυχία, δηλαδή εκρίζωση σχεδόν 100%.^{1,6}



Σχήμα 1. Η προτεινόμενη στρατηγική για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού κατά την Ευρωπαϊκή Διάσκεψη του Maastricht (2-2002).

Εάν αποτύχει και η θεραπεία “διάσωσης” να εκριζώσει το *ΕΠ*, θα πρέπει να εξετάζεται κατ’ αρχήν η αναγκαιότητα μίας τέτοιας θεραπευτικής παρέμβασης, η οποία δικαιολογείται απόλυτα μόνο σε περιστατικά πεπτικού έλκους και MALT λεμφώματος. Αντίθετα, για τα αμφίβολα αποτελέσματα μετά από χορήγηση επανειλημμένων θεραπευτικών σχημάτων σε περιστατικά όπως π.χ. λειτουργικής δυσπεψίας, θα πρέπει να λαμβάνονται υπ’ όψιν και οι παρενέργειες των φαρμάκων και ιδιαίτερα η δημιουργία ανθεκτικών στελεχών. Θεραπευτικά σχήματα 3^{ης} γραμμής με νέα αντιβιοτικά, ή καλλιέργεια + αντιβιογράμμα είναι οι επιλογές μετά από αποτυχία και του σχήματος 2^{ης} γραμμής. Η καλλιέργεια, μετά από αποτυχία εκρίζωσης, αποτελεί ένα αντικρουόμενο θέμα στη διεθνή βιβλιογραφία και η χρησιμότητά της αμφισβητείται από πολλούς. Είναι μία ακριβή, μη διαδεδομένη μέθοδος και ενίοτε τα *in vitro* αποτελέσματα δεν συμπίπτουν με τα *in vivo*.¹⁷ Σε μία συγκριτική μελέτη, κατά την οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη διενέργεια ή μη καλλιέργειας, το τελικό αποτέλεσμα δεν επηρεάστηκε.¹⁸ Η καλλιέργεια και το αντιβιογράμμα έχουν θέση πριν τη χορήγηση σχήματος 3^{ης} γραμμής, σε εξειδικευμένα κέντρα, για ερευνητικούς σκοπούς και για καθορισμό της ευαισθησίας του μικροβίου στα αντιβιοτικά σε μία συγκεκριμένη περιοχή.

Άλλα αντιβιοτικά, διάφορα από τα συνήθως χορηγούμενα, έχουν δοκιμασθεί σε σχήματα 3^{ης} γραμμής. Η φουραζολιδόνη (100mg), εις αντικατάσταση της ΚΛΑ, μαζί με ΑΑΠ και ΑΜΟ οδήγησε σε εκρίζωση του ΕΠ σε ποσοστό 53%, το οποίο ανήλθε στο 88% εάν τα στελέχη ήταν ευαίσθητα στη ΚΛΑ και στη ΜΕΤ.¹⁹ Τα αντιβιοτικά DMG-MINO CL (παράγωγο της μινκοκυκλίνης) και PAVERCIN (παράγωγο της ερυθρομυκίνης Α) είναι δραστικά *in vitro* σε στελέχη ανθεκτικά στη ΚΛΑ, σε πειραματικό στάδιο.²⁰ Οι κινολόνες (λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη) έχουν χρησιμοποιηθεί με υψηλά ποσοστά εκρίζωσης του ΕΠ ($\cong 90\%$) σε σχήματα "διάσωσης".²¹⁻²³ Επίσης, η ριφαμπουτίνη (σε δόσεις 150,300mg), ένα παράγωγο της ριφαμυκίνης, η οποία χρησιμοποιείται στην αντιφυματική αγωγή, έχει αποδειχθεί δραστική έναντι του ΕΠ τόσο *in vitro* όσο και σε κλινικές μελέτες μετά από αποτυχημένα θεραπευτικά σχήματα, με ποσοστό εκρίζωσης μέχρι και 87%.²⁴ Όμως, η ριφαμπουτίνη, εκτός του ότι είναι ακριβό φάρμακο, έχει παρενέργειες, όπως μυελοτοξικότητα, ενώ θα πρέπει να χρησιμοποιείται και με φειδώ λόγω της χρησιμότητάς της στα ανθεκτικά μυκοβακτηρίδια.¹

Τέλος, αξίζουν αναφοράς και άλλες ουσίες, οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί σε ερευνητικό και κλινικό επίπεδο, είτε εις αντικατάσταση των ΑΑΠ, όπως το ecabet sodium,²⁵ είτε ως συμπληρωματική θεραπεία, όπως η προνάση (βλενολυτικός παράγων),²⁶ τα μικροσφαιρίδια με ακετοϋδροξαμικό οξύ (ουσία με αντι-ουρεάση δράση)²⁷ και τα προβιοτικά, τα οποία περισσότερο όμως ελαττώνουν τις παρενέργειες των αντιβιοτικών παρά οδηγούν σε υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης του ΕΠ.²⁸

Συμπερασματικά, η καλύτερη αντιμετώπιση της λοίμωξης από ΕΠ είναι η υιοθέτηση της στρατηγικής δύο συγκεκριμένων σχημάτων, τα οποία, εάν χορηγηθούν κατ' ακολουθία (σχήμα 1^{ης} γραμμής → σχήμα 2^{ης} γραμμής), επιτυγχάνουν εκρίζωση του μικροβίου σε ποσοστό προσεγγίζον το 100%. Στην Ελλάδα, αλλά και στις περισσότερες δυτικές χώρες, ως μία τέτοια στρατηγική θα μπορούσε κάλλιστα να προταθεί το κλασικό τριπλό σχήμα με ΑΑΠ+ ΑΜΟ+ΚΛΑ για 7 ημέρες, ως σχήμα 1^{ης} γραμμής, και ως σχήμα 2^{ης} γραμμής, είτε το τετραπλό σχήμα είτε ο συνδυασμός του ΡΚΒ με 2 αντιβιοτικά για 7-14 ημέρες. Επί αποτυχίας, συνιστάται η εξέταση κατά περίπτωση από ειδικό κέντρο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* 'rescue' regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1047-57.
2. Graham D, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493-6.
3. Μεντής Α. Επιδημιολογία και κλινική σημασία της αντοχής στα αντιβιοτικά – Ελληνικά δεδομένα. Πρακτικά 5^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, σελ. 50-54.
4. Huang JQ, Hunt RH. Treatment after failure: the problem of 'non-responders'. *Gut* 1999;45(Suppl 1):140-4.
5. Battaglia G, Di Mario F, Vignieri S, et al. Strategy for the treatment of failed *Helicobacter pylori* eradication therapy: a case series. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:370-4.
6. de Boer WA, Tytgat GN. Regular review; treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Br Med J* 2000;320:31-4.
7. McLaren A, Donnelly C, McDowell S. The role of ranitidine bismuth citrate in significantly reducing the emergence of *Helicobacter pylori* strains resistant to antibiotics. *Helicobacter* 1977;1:21-6.
8. Kung NNS, Sung JY, Nancy WF, et al. One-week ranitidine bismuth citrate versus colloidal bismuth subcitrate-based anti-*Helicobacter* triple therapy: a prospective randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1999;94:721-4.
9. Savarino V, Zentilin P, Pivari M, et al. The impact of antibiotic resistance on the efficacy of three 7-day regimens against *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:893-900.
10. Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ, et al. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: The QUADRATE study. *Gastroenterology* 2002;1123:1763-9.
11. Rinaldi V, Zullo A, De Francesco V, et al. *Helicobacter pylori* eradication with proton pump inhibitor-based triple therapies and re-treatment with ranitidine bismuth citrate-based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:163-8.
12. Zullo a, Hassan C, Campo SM, et al. A triple therapy regimen after failed *Helicobacter pylori* treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1193-7.
13. Perri F, Villani MR, Quitadamo M, et al. Ranitidine bismuth citrate-based triple therapies after failure of the standard 'Maastricht triple therapy': a promising alternative to the quadruple therapy? *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1017-22.
14. Hojo M, Miwa H, Nagahara A, et al. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:690-700.
15. 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;13:1311-6.

16. Malfertheiner P, Mıgraud F, O' Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
17. Gomollon F, Sicilia B, Ducons JA, et al. Third line treatment for *Helicobacter pylori*: a prospective culture-guided study in peptic ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1335-8.
18. Avidan B, Melzer E, Keller N, et al. The effect of culture results for *Helicobacter pylori* on the choice of treatment following failure of initial eradication. *Isr Med Assoc J* 2001;3:163-5.
19. Wong WM, Wong BCY, Lu H, et al. One-week omeprazole, furazolidone and amoxicillin rescue therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:793-8.
20. Osato MS, Reddy SG, Piergies AA, et al. Comparative efficacy of new investigational agents against *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:487-92.
21. Di Caro S, Zocco MA, Cremonini F, et al. Levofloxacin based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1309-12.
22. Zullo a, Hassan C, De Francesco V, et al. A third line levofloxacin- based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2003;35:232-6.
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, Festo 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. Adachi K, Ishihara S, Hashimoto T, et al. Efficacy of ecabet sodium for *Helicobacter pylori* eradication triple therapy in comparison with a lansoprazole-based regimen. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1187-91.
26. Gotoh A, Akamatsu t, Shimizu T, et al. Additive effect of pronase on the efficacy of eradication therapy against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2002;7:183-91.
27. Umamaheswari RB, Jain S, Tripathi PK, et al. Floating-bioadhesive microspheres containing acetohydroxamic acid for clearance of *Helicobacter pylori*. *Drug Deliv* 2002;9:223-31.
28. Cremonini F, Di Caro S, Cavino m, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2744-9.