

Προβλήματα αντοχής στα αντιβιοτικά - Αντιμετώπιση

Ανδρέας Μεντής

Εισαγωγή

Το τριπλό θεραπευτικό σχήμα που περιλαμβάνει 2 αντιβιοτικά, συνήθως αμοξικιλίνη και κλαριθρομυκίνη και ένα PPI για μια εβδομάδα, έχει προταθεί ως θεραπεία εκλογής για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*H. pylori*). Όμως στο 10% περίπου των ασθενών 2 ή και περισσότερες προσπάθειες εκρίζωσης του *H. pylori* αποτυγχάνουν. Στον Πίνακα 1 εμφανίζονται οι πιθανές αιτίες αποτυχίας των θεραπευτικών σχημάτων. Εκτός της μη συμμορφώσεως του ασθενούς, φαίνεται ότι έχει καθοριστικό ρόλο η ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά.

Επιπολασμός αντοχής στα αντιβιοτικά

Σε αρκετές μελέτες έχει γίνει προσπάθεια προσδιορισμού της συχνότητας αναπτύξεως αντοχής του *H. pylori* στα αντιβιοτικά. Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα προκύπτει ότι, στις περισσότερες χώρες, η αντοχή στην αμοξικιλίνη και τετρακυκλίνη είναι αμελητέα, η αντοχή στη μετρονιδαζόλη είναι υψηλή

Πίνακας 1. Πιθανές αιτίες αποτυχίας εκριζώσεως του *H. pylori*.

- Μη συμμόρφωση του ασθενούς
- Η αποτελεσματικότητα του αντιβιοτικού είναι περιορισμένη διότι το pH του στομάχου είναι πολύ χαμηλό
- Η συγκέντρωση του αντιβιοτικού δεν επαρκεί λόγω υψηλού μικροβιακού φορτίου
- Ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά
- Άλλοι υποθετικοί παράγοντες
 - Ύπαρξη “κρυπτών” όπου δεν διαχέεται το αντιβιοτικό
 - Ύπαρξη μεταβολικών μορφών που δεν προσβάλλονται από τα αντιβιοτικά
 - Ανεπαρκής ανοσολογική απόκριση των βλεννογόνων
 - Επαναμόλυνση

αλλά σταθερή, η αντοχή όμως στην κλαριθρομυκίνη παρουσιάζει αυξητικές τάσεις. Πρέπει πάντως να γνωρίζουμε ότι οι περισσότερες μελέτες είναι μονο-κεντρικές και “πάσχουν” από τον αριθμό και την αντιπροσωπευτικότητα των στελεχών *H. pylori* που ελέγχθηκαν.

Κλαριθρομυκίνη

Σε πολυκεντρική μελέτη με κοινή μεθοδολογία, που περιελάμβανε αρκετές ευρωπαϊκές χώρες φάνηκε μία ενδιαφέρουσα διαφορά στον επιπολασμό της πρωτοπαθούς αντοχής στην κλαριθρομυκίνη μεταξύ χωρών της βόρειας και νότιας Ευρώπης. Πράγματι, στους ενήλικες η μέση συχνότητα αντοχής ήταν 5% στις βόρειες χώρες, ενώ στις νότιες πλησίαζε το 20%, αντικατοπτρίζοντας ίσως τις διαφορές στην πολιτική χρήσεως του αντιβιοτικού αυτού στις διάφορες χώρες.

Στην Ελλάδα, στοιχεία για την πρωτοπαθή αντοχή στην κλαριθρομυκίνη υπάρχουν από το 1997 (Πίνακες 2 και 3). Σε στελέχη *H. pylori* από παιδιά είναι εντυπωσιακή η αύξηση του ποσοστού πρωτοπαθούς αντοχής στο αντιβιοτικό αυτό, από 8,3% το 1997 στο 21% το 2004. Στους ενήλικες, η πρωτοπαθής αντοχή είναι 10%, όμως το ποσοστό αντοχής που εμφανίζουν στελέχη που απομονώθηκαν μετά αποτυχημένη θεραπεία έχει αυξηθεί εντυπωσιακά από το 6,2% το 1994 σε περίπου 45% σε μία δεκαετία, προφανώς λόγω της αυξήσεως της χρήσεως κλαριθρομυκίνης τόσο για την εκρίζωση του *H. pylori*, όσο και για άλλες λοιμώξεις, όπως του αναπνευστικού. Η σχέση αντοχής στην κλαριθρομυκίνη με την κατανάλωση του φαρμάκου αυτού έχει δείχθει σε μελέτες στην Ιαπωνία: ευαίσθητα στελέχη από παιδιά, που ήσαν όμοια με των γονέων, συχνά αποκτούσαν αντοχή στην κλαριθρομυκίνη μετά χορήγηση κλαριθρομυκίνης για αναπνευστικές λοιμώξεις. Στην ίδια χώρα, η αντοχή

Πίνακας 2. Αντοχή στελεχών *H. pylori* στη μετρονιδαζόλη, κλαριθρομυκίνη και αμοξικιλίνη σε παιδιά στην Ελλάδα.

Ερευνητής	Έτος	N	Μετρονιδαζόλη	Κλαριθρομυκίνη	Αμοξικιλίνη
Χαρισιάδου	1997	12	20%	8,3%	-
Κατσιγιαννάκη	1998	21	24%	4,8%	-
Μεντής	2000	36	28%	5,5%	2,7%
E.I. Παστέρ	2002	28	42,8%	14,6%	3,5%
Καλλιαρόπουλος	2004	45	31,6%	21%	1,7%

Πίνακας 3. Αντοχή στελεχών *H. pylori* στη μετρονιδαζόλη, κλαριθρομυκίνη και αμοξικιλίνη σε ενήλικες στην Ελλάδα.

Ερευνητής	Έτος	N	Μετρονιδαζόλη	Κλαριθρομυκίνη	Αμοξικιλίνη
Μεντής	1991	70	MIC50=2 MIC90=32	-	
Clupczynski	1991	50	49%	-	
ACT-10	1997	35	54%	-	
Καλλέργη	1998	43	46%	2,3%	
Μεντής	2001	66	47%	10%	1,5%
<i>Μετά θεραπεία</i>					
Ζερβακάκης	1994	16	75%	6,2%	-
Georgoroulos	2002			48%	
Καλλιαρόπουλος	2004	41	59,2%	44,4%	1,9

του *H. pylori* τετραπλασιάσθηκε την περίοδο 1993-2000 ακολουθώντας τον τετραπλασιασμό της κατανάλωσης κλαριθρομυκίνης.

Μετρονιδαζόλη

Το μέσο ποσοστό αντοχής στη μετρονιδαζόλη σε πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη ήταν 33%, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ της βορείου ή νοτίου Ευρώπης. Η αντοχή στη μετρονιδαζόλη στην Ελλάδα δεν φαίνεται να έχει μεταβληθεί σημαντικά από το 1991 οπότε παρουσιάζονται τα πρώτα στοιχεία για την αντοχή του *H. pylori* στη μετρονιδαζόλη στη χώρα μας. Πράγματι, η πρωτοπαθής αντοχή στη μετρονιδαζόλη στην Ελλάδα παραμένει περίπου 50%, ενώ η δευτεροπαθής αντοχή μετά αποτυχημένη θεραπεία εμφανίζεται λίγο μεγαλύτερη (βλ. Πίνακα 3).

Συνέπειες της αντοχής στην εκρίζωση του *H. pylori*

Κλαριθρομυκίνη

Η αντοχή στα αντιβιοτικά έχει σημασία εάν οδηγεί σε αποτυχία των θεραπευτικών σχημάτων εκρίζωσης του *H. pylori*. Ο Megraud σε πρόσφατη ανασκόπησή του συνδύασε τα αποτελέσματα 20 μελετών εκρίζωσης του *H. pylori* στις οποίες οι ασθενείς είχαν λάβει σχήματα που περιελάμβαναν αμοξικιλίνη, κλαριθρομυκίνη και έναν PPI μετά από προσδιορισμό της ευαισθησίας στην κλαριθρομυκίνη. Συνολικά στις μελέτες αυτές είχαν λάβει μέρος 1975 ασθενείς. Τα χορηγηθέντα σχήματα είχαν ποσοστό επιτυχούς εκρίζωσης 87,8% όταν τα στελέχη ήταν ευαίσθητα, ανεξάρτητα από τον PPI, τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Αντίθετα, όταν τα στελέχη *H. pylori* εμφάνιζαν αντοχή στην κλαριθρομυκίνη το ποσοστό επιτυχούς εκρίζωσης μειωνόταν θεαματικά στο 18,3%. Η ίδια εμπειρία υπάρχει και από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Ελλάδα. Επομένως, φαίνεται ότι η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη έχει σημαντική επίδραση στην αποτελεσματικότητα σχημάτων που περιλαμβάνουν την κλαριθρομυκίνη.

Μέχρι τώρα έχει τονισθεί η επίδραση της χορηγήσεως κλαριθρομυκίνης για διάφορες λοιμώξεις στην ανάπτυξη αντοχής του *H. pylori* στο αντιβιοτικό αυτό. Φαίνεται όμως ότι συμβαίνει και το αντίστροφο, δηλαδή είναι πιθανόν η χορήγηση κλαριθρομυκίνης με τα θεραπευτικά σχήματα εκρίζωσης να ευθύνεται για την ανάπτυξη αντοχής στο αντιβιοτικό αυτό και από άλλα βακτήρια του οργανισμού. Πράγματι, σε πρόσφατη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση σχήματος εκρίζωσης *H. pylori* οδηγεί στην ανάπτυξη ανθεκτικών στην κλαριθρομυκίνη στρεπτόκοκκων της φυσιολογικής χλωρίδας του στοματοφάρυγγα, που παραμένουν τουλάχιστον για ένα έτος στον οργανισμό.

Μετρονιδαζόλη

Ο Megraud στην προαναφερθείσα μελέτη ανασκόπησε 8 μελέτες στις οποίες στο θεραπευτικό σχήμα περιλαμβανόταν παράγωγο νιτροϊμιδαζόλης όπως η μετρονιδαζόλη. Υπήρχε μείωση στην αποτελεσματικότητα των σχημάτων κατά 25% (από 97% σε ευαίσθητα σε 72% σε ανθεκτικά στη μετρονιδαζόλη στελέχη). Φαίνεται λοιπόν ότι η αντοχή στις νιτροϊμιδαζόλες έχει μικρότερη κλινική σημασία από την αντοχή στην κλαριθρομυκίνη.

Ιδιαίτερη σημασία όμως φαίνεται ότι έχει η ανάπτυξη αντοχής και στα δύο αντιβιοτικά ταυτόχρονα. Πράγματι σε όλες τις περιπτώσεις διασταυρούμενης αντοχής σε μετρονιδαζόλη και κλαριθρομυκίνη (αν και είναι λίγες) τα θεραπευτικά σχήματα που περιελάμβαναν τα δύο αντιβιοτικά αυτά απέτυχαν.

Μέθοδοι προσδιορισμού αντοχής του *H. pylori* στα αντιβιοτικά

Για τον προσδιορισμό της αντοχής του *H. pylori* στα αντιβιοτικά υπάρχουν: 1. Μέθοδοι αραιώσεως του αντιβιοτικού σε θρεπτικό υλικό που χρησιμοποιούνται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς και 2. Μέθοδοι διαχύσεως του αντιβιοτικού (μέθοδος δίσκων και Epsilonometer test) που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της αντοχής από κλινικά εργαστήρια.

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί πολλές μοριακές μέθοδοι για την ανίχνευση των μεταλλάξεων στο γονίδιο 23 rRNA του *H. pylori* που είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη αντοχής στην κλαριθρομυκίνη. Από τις μεθόδους που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4, πλέον πρακτική παρουσιάζεται η Real time PCR, με την οποία μπορεί να έχουμε αποτέλεσμα σε λίγες ώρες. Η ανάπτυξη εμπορικών μοριακών μεθόδων θα διευκολύνει σημαντικά την ανίχνευση των μεταλλαγμένων γονιδίων σε μικρό χρονικό διάστημα.

Γενικές συστάσεις για θεραπεία ανθεκτικών *H. pylori* λοιμώξεων

Από τις μέχρι σήμερα μελέτες υπάρχουν πλέον δεδομένα ώστε να μπορούν να διαμορφωθούν γενικοί κανόνες χρήσεως των αντιβιοτικών στα σχήματα εκριζώσεως. Σε περίπτωση λοιπόν αποτυχίας ενός θεραπευτικού σχήματος εκριζώσεως η επιλογή του νέου σχήματος πρέπει να ακολουθεί τους ακόλουθους γενικούς κανόνες.

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αντιβιοτικά στα οποία το *H. pylori* να μην είναι πιθανόν να εμφανίζει αντοχή όπως η τετρακυκλίνη και αμοξικιλίνη και να αποφεύγεται η χορήγηση μετρονιδαζόλης και κλαριθρομυκίνης εάν έχουν περιληφθεί στο πρώτο σχήμα, διότι είναι πιθανόν το στέλεχος *H. pylori*

Πίνακας 4. Ανίχνευση αντοχής στην κλαριθρομυκίνη με μοριακές μεθόδους (Gut, 2002).

- PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP)
- PCR oligonucleotide ligation assay (OLA)
- DNA enzyme immunoassay (DEIA)
- PCR line probe assay (INNO-LiPA)
- PCR preferential homoduplex formation assay
- Fluorescent in situ hybridisation (FISH)
- Real time PCR
- DNA sequencing by conventional and real time (pyrosequencing) techniques
- DG-DGGE

να έχει αναπτύξει αντοχή στα αντιβιοτικά αυτά. Επίσης προτείνεται η εναλλαγή αντιβιοτικών (π.χ. εναλλαγή κλαριθρομυκίνης με μετρονιδαζόλη εάν η τελευταία δεν έχει χρησιμοποιηθεί στο πρώτο σχήμα).

Θα πρέπει να προστεθεί παράγοντας που δρα τοπικά (π.χ. άλατα βισμούθιου) και έχει συνεργιστική δράση με τα συγχωρηγούμενα αντιβιοτικά. Είναι επίσης σημαντική η αύξηση της δόσεως των PPI στη δεύτερη προσπάθεια, ώστε να είναι βέβαιο ότι το pH του βλεννογόνου του στομάχου είναι ουδέτερο, για βελτίωση της δραστηριότητας των αντιβιοτικών. Συστήνεται επίσης η επιμήκυνση του χρόνου χορηγήσεως του σχήματος σε 14 ημέρες διότι έχει αποδειχθεί ότι τα 14-ήμερα σχήματα έχουν καλύτερα αποτελέσματα από τα 7-ήμερα. Τέλος, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι σε πολλές περιπτώσεις, για την αποτυχία του θεραπευτικού σχήματος είναι υπεύθυνη η μη συμμόρφωση του ασθενούς και για το λόγο αυτό θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να βεβαιωνόμαστε για την προθυμία του ασθενούς να συμμορφωθεί στη λήψη του θεραπευτικού σχήματος. Πρέπει επίσης να συστήσουμε διακοπή καπνίσματος, όχι λήψη οινόπνευματος (σε περίπτωση λήψεως μετρονιδαζόλης), να εξηγήσουμε στον ασθενή τον τρόπο λήψεως των φαρμάκων και τις παρενέργειες που μπορεί να εμφανισθούν τονίζοντας ότι ήπιες παρενέργειες δεν πρέπει να οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας.

Εναλλακτικές προτάσεις για θεραπεία ανθεκτικών *H. pylori* λοιμώξεων

Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία για επιτυχή χορήγηση αντιβιοτικών εκτός των συνήθως χορηγούμενων, όπως: levofloxacin, rifabutin και furazolidone, με ποσοστά επιτυχούς εκριζώσεως από 70-89%. Εκτός όμως των αντιβιοτικών έχουν χρησιμοποιηθεί προβιοτικά μικρόβια, αλλά και ουσίες φυτικής προελεύσεως. Είναι αυτονόητο ότι όσο ενθαρρυντικά και αν είναι ορισμένα αποτελέσματα, πρέπει να επιβεβαιωθούν με περισσότερες μελέτες.

Αντοχή *H. pylori* σε παιδιά

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, παρατηρείται μια ανησυχητική αύξηση αντοχής στην κλαριθρομυκίνη στην Ευρώπη, αλλά και στην Ελλάδα. Η αντοχή του *H. pylori* στα παιδιά αποτελεί μεγαλύτερο πρόβλημα από ότι στους ενήλικες. Πράγματι, σε παιδιά με διπλή αντοχή σε κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη τα εναλλακτικά σχήματα είναι περιορισμένα καθώς πολλά αντιβιοτικά επιλογής για δεύτερης γραμμής σχήματα δεν ενδείκνυνται ή δεν έχουν άδεια για παιδιά (τετρακυκλίνη, βισμούθιο, rifabutin, ciprofloxacin).

Εμπειρική ή μετά δοκιμή ευαισθησίας χορήγηση θεραπευτικού σχήματος μετά αποτυχία εκριζώσεως *H. pylori*

Μετά αποτυχία εκριζώσεως στελέχους *H. pylori* ο θεράπων ιατρός μπορεί να επιλέξει είτε εμπειρική θεραπεία χωρίς προηγούμενο προσδιορισμό της αντοχής του στελέχους, είτε να επιλέξει τα αντιβιοτικά μετά από αντιβιογράμμα και να αποφύγει την επιλογή αντιβιοτικών στα οποία έχει αναπτυχθεί αντοχή.

Παράδειγμα εμπειρικής προσέγγισης είναι το προτεινόμενο τετραπλό σχήμα θεραπείας (PPI bd + bismuth 120 mg qds + metro 500 mg tds + tetra 500 mg qds x 7 days - Maastricht II) του οποίου τα πλεονεκτήματα συνοπτικά είναι: 1. Δεν έχει εμφανισθεί πρόβλημα αντοχής στην τετρακυκλίνη, 2. η αντοχή στη μετρονιδαζόλη μπορεί να ξεπερασθεί με τις προτεινόμενες στο σχήμα αυξημένες δόσεις, 3. τα άλατα βισμούθιου αυξάνουν τη δράση των αντιβιοτικών δρώντας συνεργικά, ενώ το PPI αυξάνει το γαστρικό pH.

Εάν είναι διαθέσιμο το αντιβιογράμμα του στελέχους, από το οποίο ενδιαφέρει κυρίως η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη, ακολουθούνται οι παρακάτω γενικοί κανόνες:

1. Σε αντοχή υψηλού επιπέδου στη μετρονιδαζόλη, μπορεί να χορηγηθεί furazolidone.
2. Σε πολυανθεκτικά στελέχη, και αν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν furazolidone και βισμούθιο, χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις PPI (40 mg tds) και αμοξικιλίνης (1 g tds).
3. Δεν συνιστώνται σχήματα με περισσότερα από 2 αντιβιοτικά.

Υπάρχουν λίγες σχετικά μελέτες που να έχουν συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της εμπειρικής μεθόδου σε σχέση με τη θεραπεία μετά αντιβιογράμμα. Σε μία από αυτές, στην οποία έλαβαν μέρος 287 ασθενείς, τα ποσοστά επιτυχούς εκριζώσεως κυμαινόντουσαν από 34,5-64% όταν χρησιμοποιήθηκαν εμπειρικά σχήματα (OAC7, OAC14 ή OAM14), ενώ το ποσοστό ήταν συνολικά 74% στην περίπτωση χρησιμοποίησης των σχημάτων OAC14 ή OAM14 αναλόγως του αποτελέσματος του αντιβιογράμματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Malfertheiner P, Megraud 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;16:167-180.

2. 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.
3. Megraud F. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: Prevalence, importance, and advancing in testing. *Gut* 2004;53:1374-1384.
4. Owen R. Molecular testing for antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Gut* 2002;50:285-289.
5. Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1333-1334.
6. McLoughlin R, Racz I, Buckley M. et al. Therapy of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2004;9(Suppl 1):42-48.
7. Sivri B. Trends in peptic ulcer pharmacotherapy. *Fundament Clin Pharmacol* 2004;18:23-31.