

Σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα

Δημήτριος Καμπέρογλου

Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*ΕΠ*) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις γαστροδωδεκαδακτυλικές παθήσεις. Η κυριότερη ένδειξη εκρίζωσης του μικροβίου παραμένει το πεπτικό έλκος. Το ιδανικό θεραπευτικό σχήμα θα πρέπει να έχει αποτελεσματικότητα τουλάχιστον 90%, να είναι εύκολο στη λήψη και καλά ανεκτό από τους ασθενείς χωρίς σοβαρές παρενέργειες.¹ Η θεραπεία της λοίμωξης από *ΕΠ* συνίσταται σε σχήματα πρώτης, δεύτερης και τρίτης γραμμής. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η επιλογή του κατάλληλου σχήματος πρώτης γραμμής έχει μεγάλη σημασία στη στρατηγική αντιμετώπισης του μικροβίου.

Κατά την τελευταία 5ετία, δεν έχουν σημειωθεί ουσιώδεις αλλαγές στη θεραπεία της λοίμωξης τουλάχιστον όσο αφορά στα θεραπευτικά σχήματα πρώτης και δεύτερης γραμμής. Στην Ευρώπη, με βάση τις οδηγίες του Maastricht (2000), το επικρατέστερο σχήμα είναι το αποτελούμενο από ένα αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) (ομεπραζόλη ή λανσοπραζόλη ή παντοπραζόλη ή ραμπεπραζόλη ή εσομεπραζόλη) και 2 αντιβιοτικά: κλαριθρομυκίνη (ΚΛΑ) + αμοξικιλίνη (ΑΜΟ) ή μετρονιδαζόλη (ΜΕΤ), όλα χορηγούμενα 2 φορές την ημέρα για 7 ημέρες. Στη θέση του ΑΑΠ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το σύμπλοκο ρανιτιδίνη-κιτρικό βισμούθιο (ΡΚΒ).² Παρόμοιες είναι και οι συστάσεις στις ΗΠΑ, οι οποίες ισχύουν από το 1998, με κύρια διαφορά τη

Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής, Ενδοσκοπικό Τμήμα, 1^ο Νοσοκομείο ΙΚΑ

διάρκεια της θεραπείας στις 14 ημέρες.³ Η αποτελεσματικότητα των σχημάτων πρώτης γραμμής μπορεί να φθάσει μέχρι και 95%, αλλά η αυξανόμενη ανθεκτικότητα του *ΕΠ* στα αντιβιοτικά κατά τα τελευταία έτη έχει προκαλέσει την ελάττωση αυτής στο επίπεδο του 80%, όπως δείχνουν μεγάλες σειρές και μετα-αναλύσεις.^{4,5} Η αντοχή στα αντιβιοτικά είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες αποτυχίας εκρίζωσης του *ΕΠ*. Διακρίνουμε την πρωτογενή, όταν προϋπάρχει της χορήγησης του θεραπευτικού σχήματος, και τη δευτερογενή αντοχή, όταν αναπτύσσεται μετά τη χρονική στιγμή της χορήγησης. Σε πρακτικό επίπεδο, η αντοχή του *ΕΠ* στα αντιβιοτικά αφορά τη ΜΕΤ και την ΚΛΑ, ενώ είναι μόνο 0-1% για την 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 σημαντικά από τις άλλες δυτικοευρωπαϊκές χώρες.⁶

Τα σχήματα δεύτερης γραμμής χρησιμοποιούνται μετά από αποτυχία του τριπλού σχήματος με ΑΑΠ. Το κύριο χαρακτηριστικό αυτών είναι η παρουσία αλάτων βισμούθιου (Β). Θεωρούνται τα πλέον αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση του *ΕΠ* και από μερικούς χρησιμοποιούνται και ως σχήματα πρώτης γραμμής. Ένα πολύ σημαντικό σημείο είναι ότι η παρουσία του Β μπορεί να υπερνικήσει την ανθεκτικότητα τόσο στη ΜΕΤ όσο και στη ΚΛΑ.⁷⁻¹⁰ Στον Πίνακα 1 φαίνονται οι δύο συνηθέστερες κατηγορίες σχημάτων δεύτερης γραμμής, δηλαδή το τετραπλό (συνδυασμός ΑΑΠ, Β, ΜΕΤ, ΤΕΤ), σύμφωνα με τις οδηγίες του Maastricht, και αυτό με βάση το ΡΚΒ. Σε 2 μετα-αναλύσεις, η

Πίνακας 1. Σχήματα δεύτερης γραμμής.

Α. Τετραπλό σχήμα: 7-14 ημέρες

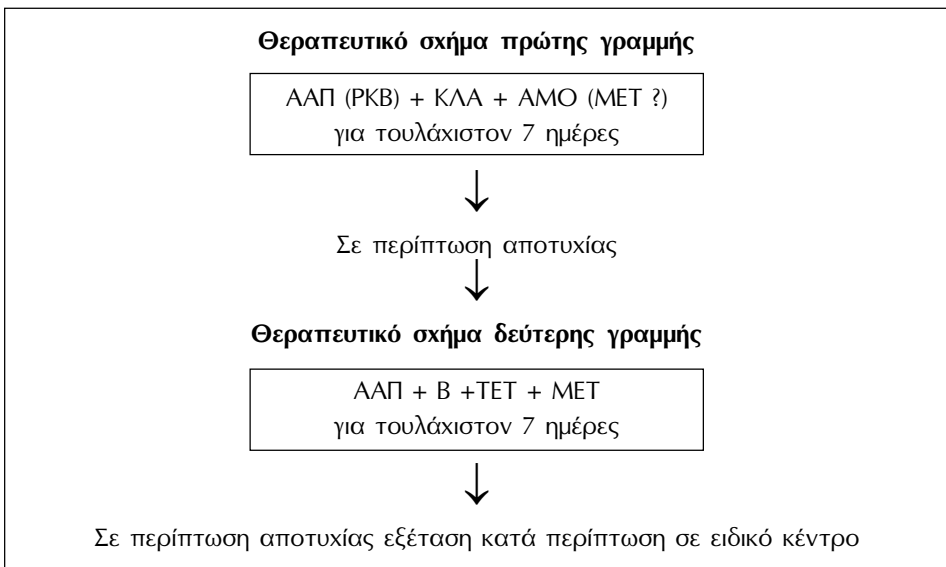
- ΑΑΠ 1 X 2
- Β (120mg) 1 X 4
- Τετρακυκλίνη (500mg) 1 X 4
- Μετρονιδαζόλη (500mg) 1 X 3

Β. Σχήμα με βάση το ΡΚΒ: 7-14 ημέρες

- ΡΚΒ 1 X 2
- 2 αντιβιοτικά:
 - αμοξικιλίνη
 - μετρονιδαζόλη
 - 1 X 2 πινιδαζόλη
 - κλαριθρομυκίνη
 - τετρακυκλίνη

αποτελεσματικότητα του τετραπλού σχήματος, σαν θεραπεία διάσωσης, έφθασε το 77,2% και 75,8% αλλά το πρόβλημα είναι η λήψη πολλών δισκίων ημερησίως με αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς να διακόπτουν την αγωγή.^{11,12} Επίσης, τα σχήματα τα οποία βασίζονται στο PKB έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικά¹³⁻¹⁵ και σε μετα-ανάλυση το ποσοστό εκρίζωσης έφθασε το 80,2%.¹¹ Σε μία συγκριτική μελέτη, το σχήμα με βάση το PKB είχε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα από το τετραπλό, και μάλιστα οι συγγραφείς επεσήμαναν και το ότι ήταν απλούστερο και καλύτερα ανεκτό.¹⁶

Κατά την τελευταία Ευρωπαϊκή διάσκεψη των ειδικών στο Maastricht (Maastricht 2-2000 Consensus Report) δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στη στρατηγική των δύο κατά ακολουθία θεραπευτικών σχημάτων (σχήμα πρώτης γραμμής → σχήμα δεύτερης 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.² Αυτή η στρατηγική έχει υποστηριχθεί από πολλά κέντρα και θεωρείται ότι πρέπει να πλησιάζει την απόλυτη επιτυχία, δηλαδή εκρίζωση σχεδόν 100%.^{12,17}



Σχήμα 1. Η προτεινόμενη στρατηγική για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού κατά την Ευρωπαϊκή διάσκεψη του Maastricht (2-2000).

Η μειούμενη αποτελεσματικότητα των σχημάτων πρώτης γραμμής και η δυσκολία στη συμμόρφωση των ασθενών στο τετραπλό σχήμα αποτελούν βασικούς λόγους για αναζήτηση νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Κατά τα τελευταία 1-2 έτη γίνονται προσπάθειες για αναζήτηση νέων δραστικών σχημάτων χωρίς όμως μεγάλη επιτυχία πάντοτε. Τα περισσότερα νέα προτεινόμενα σχήματα είναι παραλλαγές του γνωστού τριπλού καθώς και του τετραπλού σχήματος ως προς τη διάρκεια, τις δόσεις και τον διάφορο τρόπο χορήγησης των φαρμάκων. Σε μία μελέτη στο Βιετνάμ δοκιμάστηκε η κλασική τριπλή αγωγή με χορήγηση των φαρμάκων άπαξ/24ωρο με αποτελεσματικότητα 72%.¹⁸ Οι de Boer και συν. χορήγησαν την τετραπλή αγωγή για 4 ημέρες με επιτυχή εκρίζωση στο 86,4%¹⁹, ενώ σε μία μελέτη στις ΗΠΑ επέτυχαν εκρίζωση 95% με τετραπλή αγωγή μόνο για μία ημέρα.²⁰

Η καλύτερη ίσως σύγχρονη πρόταση είναι η διαδοχική 10ήμερη αγωγή με ένα ΑΑΠ 1Χ2 σε συνδυασμό με ΑΜΟ 1g Χ2 για τις πρώτες 5 ημέρες και στη συνέχεια ΚΛΑ 500mg Χ2 και τινιδαζόλη 500mg Χ2 για τις επόμενες 5 ημέρες, με αποτελεσματικότητα 92% σε μεγάλο αριθμό ασθενών.²¹ Παραλλαγή του ανωτέρω σχήματος με ελάττωση της δόσης της ΚΛΑ στα 250mg επέτυχε παρόμοια αποτελέσματα.²² Επιπλέον, η διαδοχική θεραπεία έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότερη της κλασικής τριπλής, όταν αυτή παρατάθηκε στις 10 ημέρες και είναι δραστική ακόμη και σε καπνιστές και σε στελέχη αρνητικά στο Cag A.^{23,24}

Με επιτυχία έχει χρησιμοποιηθεί πρόσφατα ο συνδυασμός ΑΜΟ-κλαβουλανικού οξέος στη θέση της ΑΜΟ²⁵ και σε πειραματικό επίπεδο μία νέα βενζιμιδαζόλη (Υ-754), η οποία είναι δραστική σε στελέχη ανθεκτικά στη ΚΛΑ και ΜΕΤ.²⁶ Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι κατά τα τελευταία 2-3 έτη κυκλοφορεί η κάψουλα, η οποία περιέχει Β, ΜΕΤ και ΤΕΤ και συνδυαζόμενη με ΑΑΠ ή με ρανιτιδίνη 300mg δημιουργεί δραστικό σχήμα, το οποίο ισοδυναμεί με το τετραπλό αλλά οι ασθενείς λαμβάνουν λιγότερα δισκία.^{27,28}

Συμπερασματικά, η θεραπεία της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης απαιτεί σωστή στρατηγική αντιμετώπισης στην εκάστοτε πληθυσμιακή ομάδα. Η τριπλή αγωγή, ως σχήμα πρώτης γραμμής, και η τετραπλή αγωγή, ως σχήμα δεύτερης γραμμής, παραμένουν οι επικρατέστερες θεραπείες κατά τα τελευταία χρόνια. Ορισμένα νέα θεραπευτικά σχήματα είναι δραστικά και ελπιδοφόρα για την εκρίζωση του *ΕΠ*, αλλά οι προσπάθειες για την αναζήτηση του ιδανικού σχήματος συνεχίζονται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Basset C, Holton J, Gatta L, et al. *Helicobacter pylori* infection: anything new should we know ? Aliment Pharmacol Ther 2004;20(Suppl 2):31-41.
2. Malfertheiner P, Migraud 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.
3. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1998;93:2330-2338.
4. Laheij RJF, van Rossum LGM, Janssen JBMJ, et al. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection – a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:857-864.
5. Janssen MJR, Van Oijen AHAM, Verbeek ALM, et al. A systematic comparison of triple therapies for treatment of *Helicobacter pylori* infection with proton pump inhibitor/ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin and either amoxycillin or a nitroimidazole. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:613-624.
6. 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.
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;1:21-26.
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;94:721-724.
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;1123:1763-1769.
11. 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.
12. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* 'rescue' treatment when proton pump inhibitor-based therapies fail. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1047-1057.
13. 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;13:163-168.
14. Zullo A, Hassan C, Campo SM, et al. A triple therapy regimen after failed *Helicobacter pylori* treatments. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1193-1197.

15. 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;15:1017-1022.
16. 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;13:1311-1316.
17. de Boer WA, Tytgat GN. Regular review; treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Br Med J* 2000;320:31-4.
18. Wheeldon TU, Hoang TT, Phung DC, et al. *Helicobacter pylori* eradication and peptic ulcer healing. The impact of deleting the proton pump inhibitor and using a once-daily treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:93-100.
19. de Boer SY, vd Meeberg PC, Siem H, et al. Comparison of four-day and seven-day pantoprazole-based quadruple therapy as a routine treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Neth J Med* 2003;61:218-222.
20. Lara LF, Cisneros G, Gurney M, et al. One-day quadruple therapy compared with 7-day triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 2003;163:2079-2084.
21. Zullo A, Vaira D, Vakil N, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:719-726.
22. Hassan C, De Francesco V, Zullo A, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;18:641-646.
23. De Francesco V, Zullo A, Hassan C, et al. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomized study. *Dig Liver Dis* 2004;36:311-314.
24. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication does not share factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:407-414.
25. Ojetti V, Migneco A, Zocco MA, et al. Beta-lactamase inhibitor enhances *Helicobacter pylori* eradication rate. *J Intern Med* 2004;255:125-129.
26. Iwao E, Yamamoto K, Yokoyama Y, et al. Potent antibacterial activity of Y-754, a novel benzimidazole compound with selective action against *Helicobacter pylori*. *J Infect Chemother* 2004;10:90-96.
27. O' Morain C, Borody T, Farley A, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biskalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:415-420.
28. Graham DY, Opekun AR, Belson G, et al. Novel bismuth-metronidazole-tetracycline triple-layer tablet for treatment of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:165-168.