

# Νεότερα θεραπευτικά σχήματα

Γρηγόριος Λεοντιάδης

## Εισαγωγή

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Μελέτης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (Maastricht-III Consensus Report) καθόρισαν με σαφήνεια τα συνιστώμενα σχήματα εκρίζωσης του *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).<sup>1</sup> Δυστυχώς όμως η αποτελεσματικότητα των κλασικών σχημάτων εκρίζωσης μειώνεται συνεχώς.<sup>2</sup> Είναι προφανές ότι στο άμεσο μέλλον θα χρειαστούμε εναλλακτικά σχήματα. Ευτυχώς υπάρχει πλούσια πρόσφατη ερευνητική δραστηριότητα σχετικά με νέα θεραπευτικά σχήματα. Αυτά τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα θα αναπτυχθούν και θα σχολιαστούν παρακάτω. Πρέπει να τονιστεί ότι το παρόν πόνημα δεν επιδιώκει και δεν δικαιούται να διαμορφώσει νέες συστάσεις για τη θεραπεία του *H. pylori*. Ο κλινικός γιατρός οφείλει να ακολουθεί τις οδηγίες του Maastricht-III μέχρι την επόμενη αναθεώρησή τους. Η παρουσίαση αυτή θα είναι πιο χρήσιμη σε όσους έχουν ερευνητικές ανησυχίες. Πριν σχεδιάσει κανείς μια μελέτη οφείλει να έχει ενημερωμένη άποψη για τα σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα ώστε να ξεκινήσει από εκεί την ερευνητική του σκέψη: «*If I have seen further it is by standing on the shoulders of giants*», Isaac Newton 1676.

---

Γαστρεντερολόγος, Λέκτορας Παθολογίας Β΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης

## Συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα σύμφωνα με το Maastricht-III

Κατ' αρχήν λοιπόν οφείλουμε να υπενθυμίσουμε ποια είναι τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα σύμφωνα με το Maastricht-III. Υπό την προϋπόθεση ότι στον τοπικό πληθυσμό η πρωτοπαθής αντοχή του *H. pylori* στην κλαριθρομυκίνη παραμένει κάτω από 15% με 20%, θεραπευτικό σχήμα εκλογής **πρώτης γραμμής** είναι το τριπλό σχήμα με αναστολέα αντλίας πρωτονίων (proton pump inhibitor, PPI: συνήθως δόση x2) μαζί με δύο αντιβιοτικά, από τα οποία το ένα είναι η κλαριθρομυκίνη (500 mg x2) και το άλλο είναι είτε η αμοξυκιλλίνη (1000 mg x2) είτε η μετρονιδαζόλη (500 mg x2).<sup>1</sup> Το 2001 στη χώρα μας 10% των ενηλίκων είχαν πρωτοπαθή αντοχή στην κλαριθρομυκίνη, αν και η τάση ήταν αυξητική.<sup>3</sup> Πολύ πιο ανησυχητικά ήταν τα δεδομένα στη χώρα μας για τα παιδιά που είχαν πρωτοπαθή αντοχή στην κλαριθρομυκίνη σε ποσοστό 21% το 2004.<sup>3</sup> Σύμφωνα με στοιχεία του Ινστιτούτου Παστέρ που παρουσιάστηκαν από τον κο Ανδρέα Μεντή στο 13<sup>ο</sup> Ελληνικό Συνέδριο για το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, η αντοχή του *H. pylori* στην κλαριθρομυκίνη στη χώρα μας έφτασε στο 26% το 2007 (αν και στον πληθυσμό της μελέτης πιθανότατα συμπεριλήφθηκαν και στελέχη με δευτεροπαθή αντοχή στην κλαριθρομυκίνη). Εντός του 2008 θα ξεκινήσει μια μεθοδολογικά αυστηρή πολυεθνική Ευρωπαϊκή μελέτη της αντοχής του *H. pylori*, στην οποία θα συμμετάσχει και το Ινστιτούτο Παστέρ Ελλάδος. Ελπίζουμε ότι θα επιτρέψει τη σαφέστερη αξιολόγηση της αντοχής *H. pylori* στην κλαριθρομυκίνη στην χώρα μας. Αν αποδειχθεί ότι στην Ελλάδα η πρωτοπαθής αντοχή του *H. pylori* στην κλαριθρομυκίνη είναι άνω του 15-20%, τότε σύμφωνα με τις οδηγίες του Maastricht-III, θα πρέπει να αποφεύγεται χρήση της κλαριθρομυκίνης σε σχήματα εκρίζωσης, εκτός κι αν τεκμηριωθεί εκ των προτέρων η ευαισθησία του *H. pylori* στο αντιβιοτικό αυτό.<sup>1</sup>

Ως εναλλακτική θεραπεία πρώτης γραμμής μπορεί να χορηγηθεί και το κλασικό τετραπλό σχήμα (PPI x2, τρικαλιούχο δικιτρικό βισμούθιο 300 mg x4, μετρονιδαζόλη 500 mg x3, τετρακυκλίνη 500 mg x4).<sup>1</sup>

Στο 20% των ασθενών αναμένεται να αποτύχει η πρώτη αγωγή εκρίζωσης. Το Maastricht-III προτείνει ως σχήμα εκλογής **δεύτερης γραμμής** το τετραπλό σχήμα με βισμούθιο (εφόσον βέβαια αυτό δεν είχε χορηγηθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής).<sup>1</sup> Σε περίπτωση που το βισμούθιο δεν είναι διαθέσιμο, μπορεί ως εναλλακτικό σχήμα δεύτερης γραμμής να χορηγηθεί PPI-μετρονιδαζόλη-αμοξυκιλλίνη ή PPI-μετρονιδαζόλη-τετρακυκλίνη.<sup>1</sup> Ας σημειωθεί ότι η γενική αρχή που ισχύει για τα σχήματα εκρίζωσης δεύτερης γραμμής είναι η αποφυγή χρησιμοποίησεως των αντιβιοτικών που περιείχε η πρώτη θεραπεία γιατί σε αυτά θα έχει πιθανότατα αναπτυχθεί δευτεροπαθής αντοχή (αυτό αφορά κατά μείζονα λόγο την κλαριθρομυκίνη και τη μετρονιδαζόλη).<sup>4</sup> Το «πακέτο θεραπείας» με το τριπλό σχήμα PPI-κλαριθρομυκίνη-αμοξυκιλλίνη) ως πρώτη γραμμή και το κλασικό τετραπλό σχήμα ως δεύτερη γραμμή έχει ελεγχθεί και στη χώρα μας με πολύ καλά αποτελέσματα.<sup>5,6</sup>

Για το 5% του αρχικού πληθυσμού στο οποίο αναμένεται να **αποτύχει και το σχήμα δεύτερης γραμμής**, το Maastricht-III διευκρινίζει ότι πρέπει να γίνει προσδιορισμός της ευαισθησίας του μικροβίου σε αντιβιοτικά μετά από καλλιέργεια προκειμένου να επιλεγεί ο κατάλληλος συνδυασμός τρίτης γραμμής.<sup>1</sup>

Σύμφωνα με το Maastricht-III ο καθορισμός των λοιμογόνων παραγόντων του *H. pylori* και του γενετικού πολυμορφισμού του ξενιστή δεν είναι προς το παρόν χρήσιμα στη θεραπεία του *H. pylori* στην καθημερινή κλινική πράξη.<sup>1</sup>

### Γιατί υπάρχει ενδιαφέρον για εναλλακτικά σχήματα εκρίζωσης

Η πρώτη συνάντηση ομοφωνίας της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Μελέτης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (Maastricht-I Consensus Report) όρισε ως χρήσιμα τα θεραπευτικά σχήματα που επιτυγχάνουν εκρίζωση άνω του 80% κατά πρόθεση για θεραπεία (intention to treat: ITT),<sup>7</sup> και αυτός ο ορισμός διατηρήθηκε και στις επόμενες συναντήσεις ομοφωνίας.<sup>1</sup> Δυστυχώς όμως οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα παραπάνω αναφερθέντα συνιστώμενα σχήματα και ιδιαίτερα τα τριπλά σχήματα χάνουν σταδιακά την αποτελεσματικότητά τους.<sup>2</sup> Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση αποτελεσμάτων πρόσφατων μελετών φάνηκε ότι το κλασικό τριπλό σχήμα με PPI-κλαριθρομυκίνη-αμοξυκιλλίνη επιτυγχάνει εκρίζωση σαφώς κάτω του 80% κατά πρόθεση για θεραπεία τόσο στην Ευρώπη όσο και στις ΗΠΑ.<sup>8</sup> Όσον αφορά στη χώρα μας, ενδεικτικά αναφέρω πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία βρήκε εκρίζωση 74,5% κατά πρόθεση για θεραπεία με τη χρήση κλασικού τριπλού σχήματος με PPI-κλαριθρομυκίνη-αμοξυκιλλίνη.<sup>9</sup> Είναι προφανής λοιπόν η ανάγκη για νέα σχήματα εκρίζωσης με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

### Νεότερα ερευνητικά δεδομένα

Ποιά είναι λοιπόν τα νεότερα ερευνητικά δεδομένα τα οποία θα αξιολογηθούν στην επόμενη συνάντηση ομοφωνίας για τη θεραπεία του *H. pylori* προκειμένου να τεκμηριωθούν οι συστάσεις για τα μελλοντικά σχήματα εκρίζωσης; Για να απαντηθεί το παραπάνω ερώτημα χρειάστηκε να γίνει μια συστηματική βιβλιογραφική έρευνα στο MEDLINE για μελέτες που δημοσιεύτηκαν μετά την τελευταία συνάντηση ομοφωνίας στο Maastricht (Search string: pylori AND (treatment OR treat\* OR management OR manage\* OR therapy OR eradication OR eradicate\* OR persistent OR refractory), Field: Title, Limits: Publication Date 01-04-2005 to 22-4-2008). Τα πρακτικά πρόσφατων συνεδρίων ερευνήθηκαν επίσης αλλά όχι με συστηματική μεθοδολογία. Η βιβλιογραφική έρευνα ανέδειξε 633 δημοσιεύσεις, μεταξύ των οποίων υπήρχαν 173 κλινικές μελέτες και 13 μετα-αναλύσεις που αφορούσαν σχήματα εκρίζωσης. Οι πιο ενδιαφέρουσες μελέτες παρουσιάζονται παρακάτω.

Υπάρχουν νεότερα δεδομένα για τα διαδοχικά σχήματα εκρίζωσης (κατά συνέχεια σχήματα: sequential regimens), τα οποία έχουν συζητηθεί πολύ τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερα μετά τη δημοσίευση από τους Zullo et al της πρώτης τυχαιοποιημένης μελέτης (με ομάδα ελέγχου που έλαβε το 7-ημερο κλασικό τριπλό σχήμα με PPI+ κλαριθρομυκίνη + αμοξυκιλλίνη).<sup>10</sup> Το διαδοχικό σχήμα συνίσταται στη χορήγηση PPI x2 + αμοξυκιλλίνη 1g x2 για 5 ημέρες και ακολούθως PPI x2 + κλαριθρομυκίνη 500 mg x2 + τινιδαζόλη 500 mg x2 για άλλες 5 ημέρες. Το 2006 δημοσιεύθηκε η τυχαιοποιημένη μελέτη των Scaccianoce et al που βρήκαν ότι το διαδοχικό σχήμα ήταν στατιστικά σημαντικά αποτελεσματικότερο τόσο από το 7-ημερο όσο και από το 10-ημερο τριπλό σχήμα με PPI+ κλαριθρομυκίνη + αμοξυκιλλίνη.<sup>11</sup> Οι De Francesco et al<sup>12</sup> σε μία εκ των υστέρων (post hoc) ανάλυση δεδομένων της μελέτης των Zullo et al<sup>10</sup>, έδειξαν ότι το διαδοχικό σχήμα είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα ακόμη και σε ασθενείς με στελέχη *H. pylori* ανθεκτικά στην κλαριθρομυκίνη. Το 2007 δημοσιεύθηκε η μεθοδολογικά αρτιότερη μελέτη διαδοχικού σχήματος (διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη με ομάδα ελέγχου) σε 300 ασθενείς με πεπτικό έλκος ή δυσπεψία.<sup>13</sup> Το διαδοχικό σχήμα ήταν στατιστικά σημαντικά αποτελεσματικότερο από το 7-ημερο τριπλό σχήμα με PPI+ κλαριθρομυκίνη + αμοξυκιλλίνη (εκρίζωση κατά πρόθεση για θεραπεία 89% έναντι 77% αντίστοιχα). Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο σχημάτων στη συμμόρφωση και στις παρενέργειες. Σε μία προκαθορισμένη υπο-ανάλυση, στους ασθενείς με στελέχη *H. pylori* ανθεκτικά στην κλαριθρομυκίνη (μετά από καλλιέργεια) το κλασικό τριπλό σχήμα επέτυχε εκρίζωση σε ποσοστό 29%, ενώ το διαδοχικό ήταν στατιστικά σημαντικά αποτελεσματικότερο με εκρίζωση 89%.<sup>13</sup>

Το 2007 δημοσιεύθηκε μια μετα-ανάλυση<sup>14</sup> τυχαιοποιημένων μελετών διαδοχικών σχημάτων που συμπεριέλαβε και τις παραπάνω αναφερθείσες μελέτες. Το διαδοχικό σχήμα ήταν αποτελεσματικότερο από το 7-ημερο τριπλό σχήμα με PPI+ κλαριθρομυκίνη + αμοξυκιλλίνη (relative risk: RR = 0.81 (95% confidence interval: CI 0,78 – 0,84), απόλυτη διαφορά ποσοστών εκρίζωσης = 18%). Το διαδοχικό σχήμα ήταν μάλιστα αποτελεσματικότερο και από το 10-ημερο τριπλό σχήμα με PPI+ κλαριθρομυκίνη + αμοξυκιλλίνη (RR = 0,86 (95% CI 0,81 – 0,91), απόλυτη διαφορά ποσοστών εκρίζωσης = 13%).<sup>14</sup>

Συμπερασματικά, το διαδοχικό σχήμα είναι αποτελεσματικότερο από το τριπλό σχήμα με PPI+ κλαριθρομυκίνη + αμοξυκιλλίνη. Υπάρχουν όμως σοβαροί προβληματισμοί: α) Το διαδοχικό σχήμα είναι σαφώς πολυπλοκότερο από τα συνήθη σχήματα εκρίζωσης, και παρόλο που στα πλαίσια κλινικών μελετών με στενή επιτήρηση δεν παρουσιάστηκαν προβλήματα συμμόρφωσης, είναι πολύ πιθανό να αποδειχτεί δύσκολη η συμμόρφωση στην καθημερινή κλινική πράξη. β) Η χρησιμοποίηση τριών αντιβιοτικών σε θεραπεία 1<sup>ns</sup> γραμμής περιορίζει τις επιλογές για τα σχήματα 2<sup>ns</sup> ή 3<sup>ns</sup> γραμμής σε περίπτωση αποτυχίας εκρίζωσης. γ) Όλες οι μελέτες προέρχονται από την Ιταλία και έχουν αλληλεπικαλυπτόμενες συγγραφικές ομάδες, με εξαίρεση

μια Ισπανική μελέτη χωρίς όμως ομάδα ελέγχου που δημοσιεύθηκε ως abstract.<sup>15</sup> Επομένως το διαδοχικό σχήμα δεν μπορεί να συστηθεί πριν γίνουν οι ακόλουθες τυχαιοποιημένες μελέτες: μελέτες εκτός Ιταλίας, μελέτες σύγκρισης με τριπλό σχήμα που περιέχει νιτρο-ιμιδαζόλη αντί αμοξυκιλλίνης, μελέτες σύγκρισης με το κλασικό τετραπλό σχήμα (PPI + βισμούθιο + νιτρο-ιμιδαζόλη + τετρακυκλίνη) και τέλος μελέτες σύγκρισης με τετραπλό σχήμα που θα αποτελείται από PPI + αμοξυκιλλίνη + νιτρο-ιμιδαζόλη + κλαριθρομυκίνη (αυτά είναι τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στο διαδοχικό σχήμα, οπότε θα είναι ενδιαφέρον να ελεγχθεί αν η ταυτόχρονη χορήγησή τους αυξάνει ακόμη περισσότερο την αποτελεσματικότητα· αυτό ίσως επιτρέψει τη βράχυνση του σχήματος κάτω από 10 ημέρες).

Μια άλλη κατηγορία πρόσφατων ερευνητικών δεδομένων αφορά στην τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας εμπειρικών σχημάτων διάσωσης μετά την αποτυχία των σχημάτων 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γραμμής. Τρία αντιβιοτικά έχουν τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα όταν χορηγούνται εμπειρικά σε θεραπείες εκρίζωσης 3<sup>ης</sup> γραμμής: η λεβοφλοξασίνη, η ριφαμπουτίνη και η φουραζολιδόνη (μόνο τα δύο πρώτα είναι διαθέσιμα στην Ελλάδα).

Η λεβοφλοξασίνη είναι μία κινολόνη που χορηγείται σε δόση 250 mg x2 ή 500 mg x1 ή 500 mg x2 μαζί με αμοξυκιλλίνη x2 και PPI x2 για 7 ή 10 ημέρες. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι τα σχήματα αυτά ως θεραπείες 2<sup>ης</sup> ή 3<sup>ης</sup> γραμμής έχουν μέσο ποσοστό εκρίζωσης 80%.<sup>16,17</sup> Το 10-ημερο σχήμα λεβοφλοξασίνης είναι πιο αποτελεσματικό από το 7ημερο, ενώ σε σύγκριση με το κλασικό τετραπλό σχήμα τα σχήματα λεβοφλοξασίνης είναι αποτελεσματικότερα και έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>16,17</sup> Η αποτελεσματικότητα της λεβοφλοξασίνης ως θεραπεία 3<sup>ης</sup> μόνο γραμμής δεν ελέγχθηκε στις δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις. Από προσωπική μη δημοσιευμένη μετα-ανάλυση των πρωτογενών μελετών που δημοσιεύθηκαν έως τον Φεβρουάριο 2006 προέκυψε ότι το μέσο ποσοστό εκρίζωσης των σχημάτων λεβοφλοξασίνης μετά από αποτυχία του «πακέτου θεραπείας» με κλασικό τριπλό σχήμα και έπειτα κλασικό τετραπλό σχήμα ήταν 71% κατά πρόθεση για θεραπεία (4 μελέτες, 342 ασθενείς, όλοι έλαβαν 10-ημερη αγωγή). Υπάρχει μάλιστα και δημοσιευμένη ελληνική εμπειρία: σε 30 ασθενείς στους οποίους απέτυχε η αγωγή 2<sup>ης</sup> γραμμής επιτεύχθηκε εκρίζωση 70% με τη χρήση σχήματος με λεβοφλοξασίνη.<sup>18</sup>

Η ριφαμπουτίνη είναι κι αυτή αποτελεσματική σε ασθενείς με ανθεκτική λοίμωξη με *H. pylori*.<sup>19</sup> Χορηγείται σε δόση 300 mg x1 ή 150 mg x2 σε συνδυασμό με αμοξυκιλλίνη x2 και PPI x2 για 10 ημέρες. Μειονεκτήματα αποτελούν η εξαιρετικά υψηλή τιμή της και ο κίνδυνος μυελοτοξικότητας. Επιπλέον, η συχνή χρήση της ριφαμπουτίνης, που είναι ένα πολύτιμο αντιφυματικό φάρμακο, επιταχύνει την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών *M. tuberculosis*. Προσωπική μη δημοσιευμένη μετα-ανάλυση των πρωτογενών μελετών που δημοσιεύθηκαν έως τον Φεβρουάριο 2006 έδειξε ότι το μέσο ποσοστό εκρίζωσης των σχημάτων ριφαμπουτίνης 3<sup>ης</sup> γραμμής ήταν 63% κατά πρόθεση για θεραπεία (5 μελέτες, 131 ασθενείς).

Μια άλλη – αμφιλεγόμενη - προσέγγιση του προβλήματος της φθίνουσας αποτελεσματικότητας των κλασικών σχημάτων είναι η προσπάθεια χρησιμοποίησης στην πρώτη γραμμή αντιβιοτικών που ως τώρα διατηρούσαμε για τα σχήματα διάσωσης. Έτσι οι Gisbert et al χορήγησαν ένα 10-ημερο σχήμα με κιτρικό βισμούθιο ρανιτιδίνης x2 + αμοξικιλίνη 1g x2 + λεβοφλοξασίνη 500 mg x2 σε μια σειρά ασθενών (χωρίς ομάδα ελέγχου) και επέτυχαν 84% εκρίζωση κατά πρόθεση για θεραπεία.<sup>20</sup> Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη το 7-ημερο σχήμα με PPI + κλαριθρομυκίνη + λεβοφλοξασίνη (500 mg x1) βρέθηκε αποτελεσματικότερο από τα κλασικά τριπλά 7-ημερα σχήματα (PPI+ κλαριθρομυκίνη + αμοξικιλίνη και PPI+ κλαριθρομυκίνη + μετρονιδαζόλη).<sup>21</sup> Η παραπάνω προσέγγιση αυξάνει την αποτελεσματικότητα της πρώτης αγωγής εκρίζωσης, υπονομεύει όμως την αποτελεσματικότητα των σχημάτων διάσωσης.

Η αύξηση της διάρκειας του τριπλού σχήματος αποτελεί μια άλλη ενδιαφέρουσα προοπτική. Το Maastricht-III προτείνει διάρκεια 7 - 14 ημερών για τα τριπλά σχήματα (δεν απορρίπτει τα 7-ημερα σχήματα, αν και αποδέχεται ότι τα 14-ημερα είναι πιο αποτελεσματικά).<sup>1</sup> Το American College of Gastroenterology συνιστά διάρκεια 14 ημερών για τα τριπλά σχήματα (συζητά ίσως τη χρησιμοποίηση 10-ημερων σχημάτων, αλλά απορρίπτει τα 7-ημερα).<sup>22</sup> Παλαιότερες μετα-αναλύσεις δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ 10-ημερων και 7-ημερων τριπλών σχημάτων, έδειξαν όμως ότι τα 14-ημερα τριπλά σχήματα είναι αποτελεσματικότερα από τα 7-ημερα (οι Calvet et al βρήκαν OR= 0,62 με 95% CI 0,45 - 0,84,<sup>23</sup> ενώ οι Ford & Moayyedi βρήκαν Relative Risk Reduction = 12% με 95% CI 7% -17% και Number Needed to Treat = 12).<sup>24</sup> Η μετα-ανάλυση των Fuccio et al που δημοσιεύθηκε το 2007 δεν βρήκε στατιστικά σημαντικές διαφορές των 7-ημερων τριπλών σχημάτων από τα 10-ημερα ή τα 14-ημερα.<sup>25</sup> Όμως σε αναλύσεις υποομάδων βρήκαν ότι τα 7-ημερα σχήματα ήταν στατιστικά σημαντικά λιγότερο αποτελεσματικά τόσο από τα 10-ημερα όσο και από τα 14-ημερα, όταν περιείχαν αμοξικιλίνη (και όχι μετρονιδαζόλη) ή όταν χορηγούνταν σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία (και όχι σε ασθενείς με πεπτικό έλκος).<sup>25</sup> Σε μία Ελληνική εργασία που αναφέρθηκε και παραπάνω, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα του 7-ημερου τριπλού σχήματος με αμοξικιλίνη (εκρίζωση 75% κατά πρόθεση για θεραπεία) από το 10-ημερο (εκρίζωση 81%) όσο και από το 14-ημερο (εκρίζωση 90%).<sup>9</sup> Τα παραπάνω δεδομένα καθιστούν πολύ πιθανό να αυξηθεί σε 10 ημέρες η ελάχιστη διάρκεια της κλασικής τριπλή θεραπείας στη επόμενη συνάντηση ομοφωνίας του Maastricht.

Παρουσιάστηκαν νέες μελέτες για το διπλό 14-ημερο σχήμα με μεγάλες δόσεις PPI (ομεπραζόλη 40 mg x4 ή x3) και αμοξικιλίνης (1g x3). Στην Ιταλία ως σχήμα 1<sup>ης</sup> γραμμής δεν είχε καλά αποτελέσματα (67% εκρίζωση κατά πρόθεση για θεραπεία).<sup>26</sup> Αντίθετα, στην Γερμανία όπου δοκιμάστηκε σε δύσκολα περιστατικά (αποτυχία προηγούμενης προσπάθειας εκρίζωσης και τεκμηριωμένη αντοχή και σε μετρονιδαζόλη και σε κλαριθρομυκίνη) είχε εξαιρετικά αποτελέσματα δεδομένων των συνθηκών

(70%) και μάλιστα χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές από ένα σχήμα με ριφαμπουτίνη.<sup>27</sup>

Παράλληλα έγιναν ενθαρρυντικές προσπάθειες για απλούστευση του δοσολογικού σχήματος των θεραπειών (με σκοπό τη βελτίωση της συμμόρφωσης), όπως το 7-ημερο άπαξ ημερησίως σχήμα με PPI-λεβοφλοξασίνη-αζιθρομυκίνη<sup>28</sup>, το 10-ημερο δις ημερησίως τετραπλό σχήμα με PPI- βισμούθιο- μετρονιδαζόλη- τετρακυκλίνη<sup>29</sup> και το 4-ημερο δις ημερησίως σχήμα με PPI-λεβοφλοξασίνη-τινιδαζόλη.<sup>30</sup>

Αντιβιοτικά με ελπιδοφόρα πρόδρομα αποτελέσματα είναι η μινोकυκλίνη (χορηγούμενη μαζί με PPI + μετρονιδαζόλη<sup>31</sup>) και η μοξιφλοξασίνη (χορηγούμενη μαζί με PPI + αμοξικιλίνη<sup>32</sup> ή PPI + τινιδαζόλη<sup>32,33</sup>). Η προσθήκη αναστολέων β-λακταμασών δεν προσέφερε ιδιαίτερο θεραπευτικό όφελος.<sup>34,35</sup>

Τέλος, έχει επιχειρηθεί η αύξηση της αποτελεσματικότητας της αγωγής εκρίζωσης με την προσθήκη προβιοτικών και/ή αντιμικροβιακών ουσιών. Για παράδειγμα, τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα η προσθήκη χυμού cranberry<sup>36</sup> ή βιταμίνης C<sup>37</sup> ή προβιοτικών μαζί με βόειο λακτοφερίνη.<sup>38</sup> Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαίοποιημένων μελετών βρέθηκε ότι η προσθήκη προβιοτικών στο σχήμα εκρίζωσης αυξάνει το ποσοστό εκρίζωσης (κατά πρόθεση για θεραπεία) από 75% σε 84% (Odds Ratio: OR = 1,81, 95% CI = 1,34 – 2,54).<sup>39</sup> Η προσθήκη προβιοτικών επίσης ελαττώνει τις παρενέργειες της αγωγής από 39% από 25% (OR = 0,44, 95% CI = 0,30 – 0,66), και ιδιαίτερα ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης διάρροιας (OR = 0,34, 95% CI = 0,22 – 0,52).<sup>39</sup> Δεν είναι γνωστό αν η προσθήκη προβιοτικών αυξάνει το ποσοστό εκρίζωσης με άμεση δράση στο *H. pylori* ή έμμεσα (μέσω ελάττωσης επιπλοκών των αντιβιοτικών και βελτίωσης συμμόρφωσης). Πάντως το συμπέρασμα της μετα-ανάλυσης πρέπει να αξιολογηθεί με προσοχή γιατί 6 από τις 14 μελέτες που συμπεριέλαβε ήταν χαμηλής μεθοδολογικής ποιότητας και κυρίως γιατί οι μεγαλύτερες μελέτες ήταν λιγότερο αποτελεσματικές, γεγονός δημιουργεί σοβαρές υποψίες παρουσίας μεροληπτικού σφάλματος δημοσίευσης (publication bias).<sup>40</sup>

## Συμπεράσματα

Η αποτελεσματικότητα των κλασικών σχημάτων εκρίζωσης του *H. pylori* μειώνεται συνεχώς και αυτό έχει οδηγήσει τους ερευνητές σε αναζήτηση εναλλακτικών σχημάτων εκρίζωσης. Είναι ελπιδοφόρο το ότι υπάρχει πλήθος πρόσφατων ερευνητικών δεδομένων καλής ποιότητας. Από τη δεξαμενή αυτή θα αντληθούν χρήσιμες πληροφορίες στην επόμενη συνάντηση ομοφωνίας του Maastricht.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.
2. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:985-1001.
3. Μεντής Α. Προβλήματα αντοχής του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στα αντιβιοτικά – Αντιμετώπιση. Πρακτικά 10<sup>ου</sup> Ελληνικού Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, 2005, σελ 83-90.
4. Houben MH, van de Beek D, Hensen EF, et al. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy - the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1047-1055.
5. 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.
6. Michopoulos S, Tsibouris P, Bouzakis H, et al. Randomized study comparing omeprazole with ranitidine as anti-secretory agents combined in quadruple second-line *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:737-744.
7. European *Helicobacter Pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997;41:8-13.
8. Graham DY, Lu H, Yamaok Y. A Report Card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007;12:275-278.
9. Karatapanis S, Georgopoulos S, Lamprini S, et al. Triple therapy of variable duration (7 days versus 10 days versus 14 days), based on rabeprazole, in the eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized controlled study. *Helicobacter* 2007;12:404[abstract].
10. 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.
11. Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, et al. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. *Can J Gastroenterol* 2006;20:113-117.
12. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006;144:94-100.
13. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556-563.
14. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 2007;270:1010-1012.
15. Delgado JS, Bujanda L, Gisbert JP, et al. Effectiveness of a 10-days sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Gastroenterology* 2007;132 Suppl 2:A112 [abstract].
16. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-496.



17. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1469-1474.
18. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis J, et al. Triple levofloxacin-based rescue therapy is an accepted empirical third-line treatment. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1938.
19. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:91-96.
20. Gisbert JP, Fernandez-Bermejo M, Molina-Infante J, et al. First-line triple therapy with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:495-500.
21. Nista EC, Candelli M, Zocco MA, et al. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1985-1990.
22. Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
23. Calvet X, Garcia N, Lopez T, et al. 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;14:603-609.
24. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003;17 Suppl B:36B-40B.
25. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, et al. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553-562.
26. Viiala CH, Windsor HM, Marshall BJ. Cure rate of high dose omeprazole and amoxicillin therapy for treatment-resistant *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:663-664.
27. Miehlike S, Hansky K, Schneider-Brachert W, et al. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:395-403.
28. Iacopini F, Crispino P, Paoluzi OA, et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, levofloxacin and azithromycin compared to a standard therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2005;37:571-576.
29. Dore MP, Maragkoudakis E, Pironti A, et al. Twice-a-day quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in the elderly. *Helicobacter* 2006;11:52-55.
30. Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P, et al. Can *Helicobacter pylori* eradication regimens be shortened in clinical practice? An open-label, randomized, pilot study of 4 and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin, and tinidazole. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:515-520.
31. Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al. Effectiveness of minocycline-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:262-267.
32. Cheon JH, Kim N, Lee DH, et al. Efficacy of moxifloxacin-based triple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006;11:46-51.
33. Nista EC, Candelli M, Zocco MA, et al. Moxifloxacin-based strategies for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1241-1247.

34. Crispino P, Iacopini F, Pica R, et al. Beta-lactamase inhibition with clavulanic acid supplementing standard amoxicillin-based triple therapy does not increase *Helicobacter pylori* eradication rate. *Dig Liver Dis* 2005;37:826-831.
35. Mirbagheri SA, Hasibi M, Abouzari M, et al. Triple, standard quadruple and ampicillin-sulbactam-based quadruple therapies for *H. pylori* eradication: a comparative three-armed randomized clinical trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:4888-4891.
36. Shmuely H, Yahav J, Samra Z, et al. Effect of cranberry juice on eradication of *Helicobacter pylori* in patients treated with antibiotics and a proton pump inhibitor. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:746-751.
37. Chuang CH, Sheu BS, Kao AW, et al. Adjuvant effect of vitamin C on omeprazole-amoxicillin-clarithromycin triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Hepatogastroenterology* 2007;54:320-324.
38. de Bortoli N, Leonardi G, Ciancia E, et al. *Helicobacter pylori* eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2007;102:951-956.
39. Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155-168.
40. Moayyedi P. Review: eradication therapy supplemented by probiotics increased eradication rates and reduced side effects in *H pylori* infection. *Evid Based Med* 2007;12:84.