

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Παρουσίαση ενδιαφερόντων περιστατικών

Αντιμετώπιση ανθεκτικής λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Μαρίνα Κοντού,¹ Χρήστος Καρακίδας,²
Εμμανουήλ Αρχαύλης²

Η λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού παραμένει μια από τις πιο διαδεδομένες λοιμώξεις παγκοσμίως. Υπολογίζεται ότι περίπου το 40-50% του γενικού πληθυσμού είναι φορείς του μικροβίου, παρότι υπάρχει μεγάλη διακύμανση του ποσοστού αυτού, που εξαρτάται από την κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, τα δημογραφικά στοιχεία και την καταγωγή.¹ Η αναγνώριση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (ΕΠ) σαν κύριο αίτιο αρκετών νόσων του ανώτερου πεπτικού (όπως γαστρίτις, έλκος, καρκίνος, *malt* κ.λπ.), έχει οδηγήσει στην ανάγκη για εκρίζωσή του, με σκοπό την αλλαγή της φυσικής πορείας των καταστάσεων αυτών. Η τριπλή αγωγή με βάση την κλαριθρομυκίνη (Κλ) και σε συνδυασμό με αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) και αμοξικιλίνης (ΑΜΟ) ή μετρονιδαζόλης (ΜΕΤΡΟ), αποτελεί συνήθως την πρώτη θεραπευτική αγωγή, τόσο στην Ευρώπη² όσο και στις ΗΠΑ.³ Το σχήμα αυτό προτείνεται χωρίς να γίνουν ειδικές εξετάσεις, όπως καλλιέργεια, αρκεί η συχνότητα των ανθεκτικών στελεχών στην Κλ στον πληθυσμό να είναι κάτω από 20%. Παρότι οι αρχικές μελέτες ανέφεραν πολύ υψηλά ποσοστά εκρίζωσης, συχνά άνω του 90%, τα ποσοστά αυτά ποτέ δεν επιβεβαιώθηκαν στην κλινική πράξη και με τη διαρκώς αυξανόμενη αντοχή στην Κλ σπάνια ανέρχονται σε ποσοστό πάνω από 70%.⁴ Καλύτερα αποτελέσματα έχουν βρεθεί με τη χρήση της λεγόμενης διαδοχικής θεραπείας (5 μέρες ΑΑΠ με ΑΜΟ, ακολούθως δε 5 μέρες ΑΑΠ με Κλ και ΜΕΤΡΟ), που

¹Γαστρεντερολόγος, ²Γαστρεντερολόγος, Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

σε μελέτες έχει βρεθεί να υπερέχει της κλασικής τριπλής θεραπείας σε ενήλικους και παιδιά,⁵ (παρότι όμως οι περισσότερες από αυτές προέρχονται από μια χώρα). Σε αποτυχία του πρώτου σχήματος συνιστάται η χορήγηση δεύτερου, που συνήθως περιλαμβάνει βισμούθιο με 2 αντιβιοτικά (όπως τετρακυκλίνη και ΜΕΤΡΟ), καθώς και ΑΑΠ για αλκαλοποίηση του γαστρικού υγρού. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε 14ήμερο σχήμα, ωστόσο φαίνεται ότι παρόμοια αποτελεσματικότητα έχει το σχήμα των 7 ημερών με μικρότερο κόστος⁶. Το σχήμα αυτό δυστυχώς έχει πολλές παρενέργειες και είναι αρκετά περίπλοκο, με αρκετά δισκία ανά ημέρα. Έχει γίνει προσπάθεια για απλοποίησή του,⁷ ενώ δημιουργήθηκε (και έχει πάρει έγκριση στις ΗΠΑ) δισκίο που περιέχει το βισμούθιο και τα δύο αντιβιοτικά μαζί, με σκοπό τη μείωση των ανά ημέρα δισκίων και συνεπώς καλύτερη συμμόρφωση.⁸ Ωστόσο τα σχήματα 2^{ns} γραμμής έχουν ένα ποσοστό επιτυχίας περί το 70% και συνεπώς αρκετοί ασθενείς θα βρεθούν μετά τα δύο σχήματα αυτά να έχουν τη λεγόμενη ανθεκτική λοίμωξη από το μικρόβιο.

Ενώ η επιλογή των δύο πρώτων σχημάτων εκρίζωσης είναι σχετικά εύκολη, για τους ασθενείς που δεν κατάφεραν να εκρίζωσουν το μικρόβιο, το επόμενο σχήμα θεραπείας δεν έχει τύχει ομόφωνης αποδοχής.

Οι λόγοι της αποτυχίας των σχημάτων εκρίζωσης είναι πολλαπλοί, αλλά καταλήγουν στην ανεπαρκή συγκέντρωση του δραστικού φαρμάκου στο περιβάλλον του μικροβίου. Οι λόγοι αυτοί (υποθετικοί αλλά και άλλοι με αρκετά δεδομένα να τις στηρίζουν) συνοψίζονται στον Πίνακα 1.⁹ Οι κυριότερες αιτίες είναι η μη συμμόρφωση του ασθενούς και η αντοχή του *ΕΠ* στα χρησιμοποιηθέντα αντιβιοτικά. Έχει περιγραφεί ότι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αρκετές από τις συνταγογραφημένες δόσεις (άνω του 60%) πέτυχαν συχνότερα εκρίζωση από τους υπολοίπους.¹⁰ Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι περί το 11,5% των ασθενών διέκοψε πρόωρα την αντι*ΕΠ* αγωγή (οι περισσότεροι από αυτούς -2/3- λόγω παρενεργειών της). Η κακή συμμόρφωση, βρέθηκε ότι σχετιζόταν με χαμηλά ποσοστά εκρίζωσης.¹¹

Πίνακας 1. Αιτίες αποτυχίας της εκρίζωσης.⁹

- Συγκέντρωση αντιβιοτικών μη επαρκής λόγω μη λήψης των δισκίων
- Η συγκέντρωση είναι μικρότερη από την ελάχιστη μικροβιοκτόνο συγκέντρωση (αντοχή στο αντιβιοτικό)
- Δράση των αντιβιοτικών μειωμένη λόγω μη επαρκούς καταστολής του οξέος
- Συγκέντρωση του αντιβιοτικού μη επαρκής λόγω μεγάλου βακτηριακού φορτίου

Πιθανά

- Σημεία (καταφύγια) όπου το αντιβιοτικό δεν διαχέεται επαρκώς (π.χ. θόλος)
- Μορφές του *ΕΠ* που δεν επηρεάζονται από το αντιβιοτικό (σπόροι)
- Ανοσοανεπάρκεια
- Επαναλοίμωξη

Παρότι έχουν περιγραφεί γενετικές ανταλλαγές του *EPT* και άλλων μικροβίων *in vitro*, στο γαστρικό περιβάλλον το *EPT* είναι πρακτικά το μόνο μικρόβιο που επιβιώνει και έτσι οι μεταλλάξεις είναι ουσιαστικά ο μόνος δρόμος για ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά. Η πιο σημαντική είναι αυτή έναντι της Κλ, που οφείλεται σε δύο μεταλλάξεις στο 23S r DNA και μειώνει τη σύνδεση του αντιβιοτικού με τα ριβοσώματα. Στα ανθεκτικά στην Κλ *EPT*, το αντιβιοτικό δεν μπορεί να εμποδίσει τη σύνθεση σημαντικών για το μικρόβιο πρωτεϊνών.¹² Η μη συμμόρφωση του ασθενούς εξαρτάται από την κατανόηση της ανάγκης για εκρίζωση, από την κατανόηση του συχνά περίπλοκου δοσολογικού σχήματος και από την εμφάνιση παρενεργειών, οι οποίες παρόλο που τις περισσότερες φορές είναι ήπιες μπορεί να οδηγήσουν σε πρόωρη διακοπή της αγωγής σε αρκετούς ασθενείς. Οι πιο συνηθισμένες παρενέργειες είναι για τη ΜΕΤΡΟ, η περιφερική νευροπάθεια, σπασμοί, γαστρεντερικές διαταραχές και αντίδραση δυσουφιράμης. Για την Κλ, διαταραχή γεύσης, ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος και σπάνια παράταση του QT διαστήματος. Για την τετρακυκλίνη, φωτοευαισθησία, (και βεβαίως πρέπει να αποφεύγεται σε παιδιά και εγκύους), ενώ η ΑΜΟ μπορεί να προκαλέσει διάρροια και αλλεργικές αντιδράσεις.

Σε περίπτωση αποτυχίας και του δεύτερου σχήματος, απαιτείται η αξιολόγηση των ενδείξεων της εκρίζωσης, αν δηλαδή ο ασθενής έχει να ωφεληθεί πραγματικά από την εκρίζωση (π.χ. υπάρχει επιτακτική ανάγκη για εκρίζωση σε έναν ασθενή με αιμορραγέν έλκος βολβού, αντίθετα η αξία της εκρίζωσης σε ασθενή στον οποίο τυχαία βρέθηκε το μικρόβιο είναι μικρή). Επίσης πρέπει να διευκρινισθούν οι λόγοι της αποτυχίας των δύο προηγούμενων προσπαθειών εκρίζωσης (π.χ. κάπνισμα, παράλειψη δόσεων του σχήματος και παρενέργειες από τα φάρμακα) και να γίνει κάθε προσπάθεια για διόρθωσή τους.

Σε ανθεκτική λοίμωξη από *EPT* η επιλογή των αντιβιοτικών πρέπει θεωρητικά να γίνεται μετά από καλλιέργεια και δοκιμασία ευαισθησίας στα αντιβιοτικά.² Ωστόσο αυτή δεν είναι ευρέως διαδεδομένη, ενώ ακόμα και σε εξειδικευμένα κέντρα δεν έχει 100% ευαισθησία¹³ και δεν ελέγχει μεγάλο αριθμό αντιβιοτικών. Από τα αντιβιοτικά που συνήθως ελέγχονται για κάποια όπως η ΑΜΟ και τετρακυκλίνη σπάνια παρουσιάζεται αντοχή,¹⁴ ενώ για άλλα όπως η Κλ και η ΜΕΤΡΟ, εφόσον έχουν χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενα σχήματα, συνήθως το αποτέλεσμα είναι προφανές.¹⁵ Ωστόσο για τα αντιβιοτικά αυτά και κυρίως για την κλαριθρομυκίνη, αν βρεθεί ότι το *EPT* είναι ευαίσθητο, τότε μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί. Σημειώνεται ωστόσο ότι σε μελέτη βρέθηκε συχνά αντοχή στη ΜΕΤΡΟ και την Κλ ακόμα και όταν στα προηγούμενα σχήματα τα δύο αυτά αντιβιοτικά δεν περιλαμβάνονταν.¹⁵ Ένα ακόμα μειονέκτημα της καλλιέργειας είναι ότι ακόμα και η εργαστηριακή τεκμηρίωση της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά που θα χρησιμοποιηθούν δεν εξασφαλίζει την επιτυχία του σχήματος. Για το λόγο αυτό ορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες δεν κρίνουν απαραίτητη την επιλογή αντιβιοτικών με βάση το αντιβιογράμμα.^{3,16,17}

Σχήματα που έχουν χρησιμοποιηθεί σε ανθεκτική λοίμωξη από *EΠ*

Με βάση τη λεβοφλοξασίνη

Η λεβοφλοξασίνη (Λε) είναι μία ευρέως φάσματος κινολόνη. Εμποδίζει τη σύνθεση του βακτηριακού DNA και απορροφείται καλά από του στόματος. Δρα όπως και πολλές άλλες κινολόνες έναντι του *EΠ* και έχει συνεργική δράση με τους ΑΑΠ. Πρόβλημα παραμένει η ταχέως αυξανόμενη ανοχή που κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες (και περιοχές) από 8-31%.¹⁸

Σχήμα με βάση τη Λε (με ΑΑΠ και ΑΜΟ) για 10 μέρες πέτυχε εκρίζωση στο 76,2% ασθενών, που ήδη είχαν αποτύχει σε δύο άλλα σχήματα (που δεν περιείχαν τη Λε). Είναι σημαντικό ότι εκρίζώθηκε το 92% των ανθεκτικών στην Κλ και ΜΕΤΡΟ αλλά ευαίσθητων στη Λε.¹⁹ Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν σε άλλες μελέτες με βάση τη Λε.^{20,21} Σε μελέτη από την Κίνα που περιέλαβε ασθενείς που ήδη είχαν αποτύχει σε δύο κλασικά σχήματα εκρίζωσης, η Λε χρησιμοποιήθηκε σε ένα δεκαήμερο σχήμα παράλληλα με χορήγηση ΑΑΠ, βισμούθιο και ΑΜΟ. Το ποσοστό εκρίζωσης (τόσο στην κατά πρωτόκολλο όσο και κατά πρόθεση για θεραπεία) ήταν 84%.²²

Σε άλλη μελέτη ο συνδυασμός Λε (500 mg bd) με ΑΑΠ και φουραζονιδόνη (200 mg bd), πέτυχε εκρίζωση στο 83,3% (στην κατά πρόθεση για θεραπεία και 100% στην κατά πρωτόκολλο ανάλυση) από 12 ασθενείς που ήδη είχαν αποτύχει σε δύο άλλα σχήματα εκρίζωσης.²³

Όλες οι μελέτες έχουν δείξει την ασφάλεια των σχημάτων με βάση τη Λε.^{24,25} Ωστόσο η ανάπτυξη αντοχής στις κινολόνες αναπτύσσεται πολύ γρήγορα ιδίως σε χώρες όπου χρησιμοποιούνται ευρέως τα αντιβιοτικά αυτής της τάξης (για άλλες αιτίες πλην της εκρίζωσης του *EΠ*). Συνεπώς προτείνεται η χρησιμοποίηση του φαρμάκου αυτού σαν θεραπεία τρίτης γραμμής, ιδίως μετά επιβεβαίωση της ευαισθησίας του *EΠ* στη Λε. Σημειώνεται ότι στις περισσότερες χώρες το ποσοστό αντοχής είναι ήδη μεγάλο (περί το 17%),^{26,27} αλλά δεν έχει διευκρινισθεί αν πρόκειται για μια αντοχή του τύπου της Κλ (όλου ή ουδέν) ή μερικής αντοχής όπως στην περίπτωση της ΜΕΤΡΟ.

Και άλλες νεότερες κινολόνες έχουν χρησιμοποιηθεί, επίσης, για την αντιμετώπιση της *EΠ* λοίμωξης, όπως η μοξιφλοξασίνη που όταν συνδυασθεί με ΑΑΠ και ΑΜΟ βρέθηκε να υπερτερεί του κλασικού τριπλού σχήματος πρώτης γραμμής.²⁸ Σαν μέρος αγωγής 2^{ης} γραμμής είχε ποσοστά εκρίζωσης συγκρίσιμα με την κλασική τετραπλή αγωγή.²⁹ Ενώ σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι σχήμα που περιέχει το αντιβιοτικό αυτό είναι αποτελεσματικό στην περίπτωση ανθεκτικών στην Κλ και ΜΕΤΡΟ στελεχών του *EΠ*.³⁰ Ωστόσο μελέτες έχουν δείξει ταχέως αυξανόμενη αντοχή στο αντιβιοτικό αυτό.³¹

Μια άλλη κινολόνη που έχει μελετηθεί είναι η γκατιφλοξασίνη, που βρέθηκε να έχει καλή αποτελεσματικότητα χωρίς σοβαρές παρενέργειες στην εκρίζωση του *EΠ*.^{32,33} Σαν θεραπεία τρίτης γραμμής το αντιβιοτικό αυτό είχε εξαιρετικά αποτελέσματα στους ασθενείς με ευαίσθητα στη γκατιφλοξασίνη στελέχη (100% εκρίζωση). Αντίθετα στα ανθεκτικά στελέχη η εκρίζωση ήταν 33%.³⁴

Σχήματα με βάση τη ριφαμπουτίνη

Η ριφαμπουτίνη (Ri) είναι ένα σπειροπιπεριδυλο παράγωγο της ριφαμυκίνης-S, που δρα μέσω αναστολής της *H. pylori* DNA εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης. Πρόκειται για ένα ακριβό φάρμακο που δεν βρίσκεται σε όλες τις χώρες (όπως δεν κυκλοφορεί και στην Ελλάδα). Παρότι είναι γενικά καλά ανεκτό έχουν περιγραφεί σοβαρές παρενέργειες (όπως λευκοπενία και θρομβοπενία^{35,36}). Το *ΕΠ* είναι ευαίσθητο στο αντιβιοτικό αυτό και δεν έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ανάπτυξης αντοχής. Ωστόσο, ο κύριος λόγος της μη ευρείας χρήσης του σαν αντί *ΕΠ* φάρμακο είναι η θεωρητική πιθανότητα της ανάπτυξης αντοχής του μυκοβακτηριδίου (τόσο του κλασικού όσο και άτυπων στελεχών του) στη ριφαμπικίνη, με τη συχνή χρησιμοποίηση του συγγενούς προς αυτή Ri.

Σε αρκετές μελέτες βρέθηκε ότι η Ri σε δόση 300 mg bd με ΑΑΠ και ΑΜΟ 1000 mg bd εκρίζώνει το *ΕΠ* στην πλειονότητα των ασθενών που έχουν αποτύχει σε δύο άλλα σχήματα εκρίζωσης^{35,37-39} ωστόσο άλλες μελέτες δείχνουν μικρότερη αποτελεσματικότητα.⁴⁰

Φαίνεται ότι τα καλά αυτά αποτελέσματα αφορούν σχήματα με υψηλή δόση της Ri, ενώ η χορήγηση της Ri σε δόση 150mg bd επιφέρει σημαντική μείωση των ποσοστών εκρίζωσης.⁴¹ Το ποσοστό εκρίζωσης ωστόσο βελτιώθηκε σημαντικά όταν παράλληλα με την Ri 150 mg bd και ΑΑΠ χορηγήθηκε ΑΜΟ σε υψηλή δόση 1gr td.⁴²

Σημειώνεται ωστόσο, ότι, το αντιβιοτικό αυτό δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

Ριφαμπικίνη είναι ένα άλλο παράγωγο της ριφαμυκίνης Β με τρόπο δράσης παρόμοιο με αυτό της ριφαμπουτίνης. Παρατηρήθηκε μείωση των αντι *ΕΠ* αντισωμάτων σε ασθενείς υπό αντιφυματική αγωγή,⁴³ ενώ αργότερα βρέθηκε ότι είναι δραστική in vitro.⁴⁴

Δυστυχώς παρότι το φάρμακο αυτό είναι πιο φτηνό και ευρέως διαδεδομένο σε σχέση με τη Ri τα κλινικά αποτελέσματα ήταν πτωχά. Η ριφαμπικίνη 450 mg od με εσομεπραζόλη και τετρακυκλίνη εκρίζωσε το *ΕΠ* στο 32,1% και 31,6% ασθενών (κατά πρόθεση για 2^{ns} και 3^{ns} γραμμής θεραπεία αντίστοιχα).⁴⁵

Σχήματα με βάση τους φουραζολιδόνη (Φου)

Πρόκειται για μια νιτροφουράνη, με ευρύ φάσμα, δραστική έναντι Gram θετικών και αρνητικών βακτηριδίων και πρωτόζωων. Δρα μέσω αναστολής ενζύμων των μικροοργανισμών. Είναι δραστική έναντι του *ΕΠ* και η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών είναι σπάνια.⁴⁶ Είναι εξαιρετικά δημοφιλής σε πτωχές χώρες λόγω του εξαιρετικά χαμηλού κόστους τους, αλλά όχι σε προηγμένες λόγω παρενεργειών. Παρενέργειες εμφανίζονται συχνά κυρίως από το γαστρεντερικό, ενώ η παράλληλη λήψη αλκοόλ προκαλεί αντίδραση δισουλφιδράμης. Απορροφάται πτωχά μετά από του στόματος λήψη.

Μελέτες έχουν δείξει ικανοποιητική δράση σαν τμήμα 3^{ης} γραμμής σχήματος εκρίζωσης σε συνδυασμό με ΑΑΠ, βισμούθιο και τετρακυκλίνη⁴⁷ ή με ΑΑΠ και ΑΜΟ.⁴⁰ Σημειώνεται ωστόσο, ότι το αντιβιοτικό αυτό δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

Άλλες προσεγγίσεις

Προβιοτικά. Οι μικροοργανισμοί μπορεί να βοηθήσουν με δύο τρόπους:

- α) Μέσω μείωσης του βακτηριδιακού φορτίου. Σε μελέτες έχει δείχθει ότι η χορήγηση προβιοτικών *lactobacillus* sp μέσω κατανάλωσης γιαούρτης μειώνει την τιμή στη δοκιμασία αναπνοής (που είναι δείκτης του βακτηριακού φορτίου),⁴⁸⁻⁵⁰ ενώ η χορήγηση του υπερκείμενου υγρού καλλιέργειας προβιοτικών μπορεί να βοηθήσει την εκρίζωση.⁵¹
- β) Επίσης, τα προβιοτικά μειώνουν τις παρενέργειες των διαφόρων σχημάτων εκρίζωσης και κυρίως τη διάρροια και τα άλλα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, βελτιώνοντας έτσι τη συμμόρφωση και συνεπώς τα ποσοστά εκρίζωσης.^{52,53}

Η διπλή θεραπεία, χορήγηση δηλαδή του αντιβιοτικού (συνήθως Κλ ή ΑΜΟ) έχει λάβει έγκριση από το FDA σαν θεραπεία εκρίζωσης. Δεν χρησιμοποιούνται όμως λόγω χαμηλής αποτελεσματικότητας. Βεβαίως σχήμα με βάση την Κλ δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που ήδη έχουν αποτύχει σε σχήμα με το αντιβιοτικό αυτό, μια και πρακτικά όλοι οι ασθενείς αυτοί έχουν ανθεκτικά στελέχη. Ωστόσο η χρησιμοποίηση ΑΜΟ (σε υψηλή ημερήσια δόση) με ΑΑΠ (και αυτό σε υψηλή δόση),⁵⁴ μπορεί να βοηθήσει κάποιους ασθενείς, αν και το σχήμα αυτό δεν έχει μελετηθεί στην ανθεκτική λοίμωξη.

Η διαδοχική θεραπεία (που αναφέρθηκε και πιο πάνω) παρότι δεν έχει μελετηθεί σαν θεραπεία 3^{ης} γραμμής, ωστόσο θεωρητικά θα μπορούσε να βοηθήσει τους ασθενείς, αφού έχει βρεθεί ότι ακόμα και ασθενείς με ανθεκτικά στην Κλ στελέχη μπορεί να ανταποκριθούν (σχετικός κίνδυνος εκρίζωσης 10.21 σε σχέση με κλασικά σχήματα⁵). Σημειώνεται βεβαίως ότι τα ικανοποιητικά αποτελέσματα προέρχονται από μια μόνο χώρα (Ιταλία) ενώ η χρησιμοποίηση τους αλλαχού (Ασία) δεν έδωσε παρόμοια αποτελέσματα.⁵⁵

Σχήματα με βάση τη δοξυκυκλίνη. Πρόκειται για μια τετρακυκλίνη με ευρύ φάσμα που θεωρητικά υπερέχει της τετρακυκλίνης λόγω καλύτερου δοσολογικού σχήματος (δύο ημερησίως και όχι ανά 6 ώρο). Τετραπλό 7ήμερο σχήμα στο οποίο έχει αντικατασταθεί η τετρακυκλίνη από δοξυκυκλίνη και η ΜΕΤΡΟ από ΑΜΟ χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς που είχαν αποτύχει σε δύο άλλα σχήματα και είχαν ανθεκτικά στελέχη έναντι Κλ και ΜΕΤΡΟ. Το σχήμα αυτό ήταν πολύ καλά ανεκτό (99% συμμόρφωση) με ήπιας βαρύτητας παρενέργειες. Εκρίζωση πέτυχε το 91% των ασθενών.¹⁵

Συμπερασματικά

Οι μελέτες δείχνουν ότι η εκρίζωση μπορεί να επιτευχθεί πρακτικά σε όλους τους ασθενείς με *ΕΠ* ακόμα και σε αυτούς που έχουν αποτύχει σε πάνω από τρεις προσπάθειες.⁵⁶ Αυτό θα γίνει με τη χρήση διαφορετικών φαρμάκων και πάντα στα πλαίσια αυστηρών κλινικών πρωτοκόλλων. Στην Ελλάδα όπου και τα μέσα (π.χ. καλλιέργεια) δεν είναι παντού διαθέσιμα αλλά και πολλά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη διεθνή βιβλιογραφία δεν κυκλοφορούν δεν μπορεί να είναι κάποιος τόσο αισιόδοξος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004;9(Suppl 1):1-6.
2. 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.
3. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
4. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, et al. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009;104:21-21.
5. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3069-3079.
6. Katelaris, PH, Forbes, GM, Talley, NJ, Crotty, B. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: The QUADRATE Study. *Gastroenterology* 2002;123:1763.
7. Graham DY, Belson G, Abudayyeh S, Osato MS, Dore MP, El-Zimaity HM. Twice daily (mid-day and evening) quadruple therapy for *H. pylori* infection in the United States. *Dig Liver Dis* 2004;36:384-387.
8. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spénard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitrates, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: A prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:562-567.
9. Megraud F & Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1333-1343.
10. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493-496.
11. Wermeille J, Cunningham M, Dederding JP, et al. Echec de l'eradication d'*Helicobacter pylori*: l'observance est-elle la principale cause? *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:216-219.
12. Occhialini A, Urdaci M, Doucet-Populaire F, Bebear CM, Lamouliatte H, Megraud F. Macrolide resistance in *Helicobacter pylori*: rapid detection of point mutations and assays of macrolide binding to ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2724-2728.

13. Technical annex: Tests used to assess *Helicobacter pylori* infection. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Gut 1997;41(Suppl 2):S10-S18.
14. Zullo A, Hassan C, Lorenzetti R, Winn S, Morini S. A clinical practice viewpoint: to culture or not to culture *Helicobacter pylori*? Dig Liver Dis 2003;35:357-361.
15. Cammarota G, Martino A, Pirozzi G, et al. High efficacy of 1-week doxycycline- and amoxicillin-based quadruple regimen in a culture-guided, third-line treatment approach for *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:789-795.
16. Kim JJ, Kim JG, Kwon DH. Mixed-infection of antibiotic susceptible and resistant *Helicobacter pylori* isolates in a single patient and underestimation of antimicrobial susceptibility testing. Helicobacter 2003;8:202-206.
17. Gomollon F, Sicilia B, Ducons JA, Sierra E, Revillo MJ, Ferrero M. Third line treatment for *Helicobacter pylori*: a prospective, culture-guided study in peptic ulcer patients. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1335-1338.
18. Cabrita J, Oleastro M, Matos R, et al. Features and trends in *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Lisbon area, Portugal (1990-1999). J Antimicrob Chemother 2000;46:1029-1031.
19. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:45-49.
20. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, et al. A third-line levofloxacin based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Dig Liver Dis 2003;35:232-236.
21. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. Am J Gastroenterol 2006;101:243-247.
22. Hsu PI, Wu DC, Chen A, et al. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures. Eur J Clin Invest 2008;38:404-409.
23. Coelho LG, Moretzsohn LD, Vieira WL, et al. New once-daily, highly effective rescue triple therapy after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures: a pilot study. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:783-787.
24. Bilardi C, Dulbecco P, Zentilin P, et al. A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant *Helicobacter pylori* infection: a controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:997-1002.
25. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006;101:488.
26. Miyachi H, Miki I, Aoyama N, et al. Primary levofloxacin resistance and gyrA/B mutations among *Helicobacter pylori* in Japan. Helicobacter 2006;11:243-249.
27. Bogaerts P, Berhin C, Nizet H, et al. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium. Helicobacter 2006;11:441-445.
28. Wenzhen Y, Kehu Y, Bin M, et al. Moxifloxacin based triple therapy versus clarithromycin based triple therapy for first line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta analysis of randomized controlled trials. Intern Med 2009;48:2069-2076.
29. Bago J, Pevac B, Tomić M, Marusić M, Bakula V, Bago P. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection based on moxifloxacin triple therapy: a randomized controlled trial. Wien Klin Wochenschr 2009;121:47-52.
30. Miehlik S, Schneider-Brachert W, Kirsch C, et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, moxifloxacin, and rifabutin for eradication of persistent *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. Helicobacter 2008;13:69-74.

31. Yoon H, Kim N, Lee BH, et al. Moxifloxacin-containing triple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate. *Helicobacter* 2009;14:77-85.
32. Sharara AI, Chaar HF, Aoun E, Abdul-Baki H, Araj GF, Kanj SS. Efficacy and safety of rabeprazole, amoxicillin, and gatifloxacin after treatment failure of initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2006;11:231-236.
33. Graham DY, Abudayyeh S, El-Zimaity HM, Hoffman J, Reddy R, Opekun AR. Sequential therapy using high-dose esomeprazole-amoxicillin followed by gatifloxacin for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:845-850.
34. Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I, Iwasaki E, Masaoka T, Hibi T. Gatifloxacin-based triple therapy as a third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(Suppl 2):S167-70.
35. Canducci F, Ojetti V, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Rifabutin-based *Helicobacter pylori* eradication 'rescue therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:143.
36. Apseloff G. Severe neutropenia among healthy volunteers given rifabutin in clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:591-592.
37. Perri F, Festa V, Clemente R, Quitadamo M, Andriulli A. Rifabutin-based 'rescue therapy' for *Helicobacter pylori* infected patients after failure of standard regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:311-316.
38. Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. "Rescue" therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. *Helicobacter* 2003;8:90-94.
39. Miehke S, Hansky K, Schneider-Brachert W, et al. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and highdose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:395-403.
40. 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.
41. Perri F, Festa 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.
42. Borody TJ, Pang G, Wettstein AR, et al. Efficacy and safety of rifabutin containing 'rescue therapy' for resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:481-488.
43. Sanaka M, Kuyama Y, Yamanaka M, Iwasaki M. Decrease in serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG antibodies during antituberculosis therapy: the possible eradication by rifampicin and streptomycin. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1983-1984.
44. Fujimura S, Kato S, Kawamura T, Watanabe A. *In vitro* activity of rifampicin against *Helicobacter pylori* isolated from children and adults. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:541-543.
45. Ahuja V, Bhatia V, Dattagupta S, Raizada A, Sharma MP. Efficacy and tolerability of rifampicin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication failure in peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 2005;50:630-633.
46. Kwon DH, Lee M, Kim JJ, et al. Furazolidone- and nitrofurantoin-resistant *Helicobacter pylori*: prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:306-308.
47. Treiber G, Ammon S, Malfertheiner P, Klotz U. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. *Helicobacter* 2002;7:225-231.

48. Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, Takagi A, Miwa T, Koga Y. Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:709–710.
49. Franceschi F, Cazzato A, Nista EC, et al. Role of probiotics in patients with *Helicobacter pylori* infection *Helicobacter* 2007;12(Suppl 2):59-63.
50. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter* 2007;12:309-316.
51. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, et al. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1625-1629.
52. Cremonini F, Di Caro S, Covino 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;97:2744-2749.
53. Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, et al. Effect of *Lactobacillus GG* supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion* 2001;63:1-7.
54. Miehle S, Mannes GA, Lehn N, Hele C, Stolte M, Bayerdorffer E. An increasing dose of omeprazole combined with amoxicillin cures *Helicobacter pylori* infection more effectively. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:323-329.
55. Moayyedi P, Malfertheiner P Sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a new guiding light or a false dawn? *Am J Gastroenterol* 2009;104:3081-3083.
56. Dore MP, Marras L, Maragkoudakis E, et al. Salvage therapy after two or more prior *Helicobacter pylori* treatment failures: the super salvage regimen. *Helicobacter* 2003;8:307-309.