

## Βελτιστοποίηση της αγωγής εκρίζωσης *H.pylori*: ο ρόλος των προβιοτικών

Κωστής Παπαξοϊνης

Επιμελητής ΕΣΥ – Γαστρεντερολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΛΑΪΚΟ»

Η λοίμωξη από το *Helicobacter pylori* (*Hp*) στον άνθρωπο προκαλεί ένα ευρύ φάσμα γαστρεντερικών και μη-γαστρεντερικών διαταραχών που περιλαμβάνει γαστρίτιδα, πεπτικό έλκος, αδenoκαρκίνωμα, γαστρικό MALT λέμφωμα, αναιμία και θρομβοκυττοπενία. Η αντιμετώπισή τους στηρίζεται στην εκρίζωση του μικροβίου. Αντίθετα, η μη-εκρίζωση μπορεί να οφείλεται όχι μόνο στην αυξανόμενη αντοχή στα αντιβιοτικά και στις παρενέργειες των φαρμάκων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή. Αρκετές από τις παρενέργειες αποδίδονται στη διαταραχή της εντερικής χλωρίδας.

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί, οι οποίοι όταν προσλαμβάνονται σε ικανή ποσότητα δρουν ευεργετικά στην υγεία. Τα κυριότερα μικρόβια που έχουν χρησιμοποιηθεί ως προβιοτικά στην εκρίζωση του *Hp* είναι διάφορα στελέχη των γενών *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Τα προβιοτικά είναι ικανά να επιβιώνουν στο γαστρεντερικό παρά την ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών για την εκρίζωση του *Hp* και ασκούν την ευεργετική τους δράση όχι μόνο μέσω της τροποποίησης της εντερικής χλωρίδας αλλά διαθέτοντας άμεσο ανασταλτικό αποτέλεσμα επί του *Hp*, βάσει *in vitro* και *in vivo* μελετών σε ζωικά μοντέλα. Η αναστολή φαίνεται να βασίζεται τόσο σε ανοσολογικούς όσο και σε μη-ανοσολογικούς μηχανισμούς. Η ανοσολογική παρέμβαση έγκειται στην επίδραση στην ισορροπία μεταξύ προφλεγμονωδών και αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών και χυμοκινών με τελικό αποτέλεσμα την ελάττωση της φλεγμονής. Οι μη-ανοσολογικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την ενίσχυση του βλεννογονικού φραγμού με την παραγωγή αντιμικροβιακών ουσιών (βακτηριοσίνες, αυτολυσίνες και οργανικά οξέα), τον ανταγωνισμό με τα παθογόνα για τους υποδοχείς σύνδεσης στα επιθηλιακά κύτταρα και την αύξηση της παραγωγής βλεννίνης.

Πέραν της πειραματικής θεμελίωσης της χρήσης προβιοτικών σαν συμπλήρωμα της αγωγής εκρίζωσης του *Hp* τα δεδομένα από τις δημοσιευμένες μελέτες είναι αντικρουόμενα έτσι ώστε ο ρόλος τους να παραμένει αμφιλεγόμενος. Ο τρόπος (από γιαούρτι ή κεφίρ μέχρι κάψουλες με ένα ή πολλά στελέχη μικροβίων, η δόση και ο χρόνος χορήγησης (από 4 εβδομάδες πριν την αγωγή εκρίζωσης μέχρι 8 εβδομάδες μετά) ποικίλουν σημαντικά. Αλλά και η πλειονότητα των δημοσιευμένων μελετών αφορά μικρά δείγματα χωρίς ικανή ισχύ ανάδειξης διαφορών στα ποσοστά εκρίζωσης και παρενεργειών. Στην προσπάθεια εξαγωγής κάποιων συμπερασμάτων βοηθούν οι δημοσιευμένες μέχρι σήμερα συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, οι οποίες συνολικά αναδεικνύουν σημαντική αύξηση στα ποσοστά εκρίζωσης του *Hp* με παράλληλη ελάττωση στις παρενέργειες της αντιμικροβιακής αγωγής κυρίως διάρροιας, ναυτίας, δυσπεψίας και δυσγευσίας.

Ο ρόλος των προβιοτικών στην εκρίζωση του *Hp* έχει εξεταστεί σε ανοιχτές, τυχαίοποιημένες ακόμα και σε διπλά-τυφλές μελέτες είτε ως συμπλήρωμα είτε ως εναλλακτική των αντιβιοτικών. Χρησιμοποιήθηκε ένα στέλεχος *Lactobacillus* (*acidophilus*, *johnsonii*, *rhamnosus*, *casei*, *paracasei*, *reuteri*, *gasseri*), *Bifidobacterium* (*lactis*, *bifium*, *animalis*, *breve*) ή *Saccharomyces boulardii* είτε συνδυασμό αυτών και εδόθη υπό τη μορφή σκόνης, κάψουλας, δισκίου, γάλακτος ή γιαουρτιού. Στην πρώτη περίπτωση το προβιοτικό προσετέθη συνήθως στο κλασικό τριπλό σχήμα με αμοξικιλίνη, κλαριθρομυκίνη και *ppi* και χορηγήθηκε για χρονικό διάστημα που διήρκεσε από 4 εβδομάδες προ της αγωγής εκρίζωσης ως και 6 εβδομάδες μετά, σε κάποιες μελέτες. Η δόση ήταν από  $10^7$  ως  $4 \times 10^{10}$  CFU/d (colony forming units /ημέρα). Στην ομάδα των μελετών αποκλειστικής χορήγησης προβιοτικού η δόση ήταν από  $10^9$  ως  $10^{10}$  CFU/d και για χρονικό διάστημα από 2 ως 12 εβδομάδες. Το αποτέλεσμα ελέγχθηκε ή με τη δοκιμασία αναπνοής ( $^{13}\text{C}$ -UBT) είτε με ιστολογική εξέταση είτε με μέτρηση του πεψινογόνου στον ορό. Πέραν του επιθυμητού αποτελέσματος δηλαδή της εκρίζωσης του *Hp* δεν θα πρέπει να λησμονείται ότι ακόμα και αυτά τα προβιοτικά που δίνονται για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιβιοτικών μπορεί να προκαλέσουν παρενέργειες. Κάθε προβιοτικό έχει το δικό του προφίλ ασφαλείας και οι γενικεύσεις θα πρέπει να αποφεύγονται. Τα *Bifidobacteria* έχουν αποδειχθεί ασφαλέστερα.

Συμπερασματικά, η πλειοψηφία των κλινικών μελετών καταλήγει στο αποτέλεσμα ότι η προσθήκη συγκεκριμένων στελεχών προβιοτικών μπορεί να είναι χρήσιμα στην εκρίζωση του *Hp* ως συμπλήρωμα της θεραπείας πρώτης και δεύτερης γραμμής. Η κυριότερη συμβολή τους φαίνεται πως είναι η βελτίωση της συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία που του έχει χορηγηθεί μέσω της ελάττωσης των παρενεργειών των αντιβιοτικών. Η εκρίζωση του *Hp* μόνο με προβιοτικά δεν επιτυγχάνεται. Η σχέση κόστους-αποτελέσματος είναι ευνοϊκή λόγω του καλού προφίλ ασφαλείας των προβιοτικών. Λαμβανομένου, ωστόσο και του κόστους – αφού τα προβιοτικά δεν καλύπτονται από τα ασφαλιστικά ταμεία – έχει προταθεί να χορηγούνται μόνος σε όσους έχουν ιστορικό γαστρεντερικής δυσανεξίας των αντιβιοτικών. Επιπλέον, για την απόφαση χορήγησης προβιοτικών θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η νέα, διαδοχική θεραπεία εκρίζωσης γίνεται καλύτερα ανεκτή αφού περιλαμβάνει μικρότερης διάρκειας λήψη των αντιβιοτικών με ταυτόχρονα υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης συγκριτικά με όσα έχουν αναφερθεί για τον συνδυασμό κλασικού τριπλού σχήματος-προβιοτικών. Σε κάθε περίπτωση περαιτέρω μελέτες που θα συμπεριλάβουν μεγαλύτερο αριθμό ασθενών είναι απαραίτητες.