

## Νεότερα δεδομένα σχετικά με τρόπους βελτίωσης της αποτελεσματικότητας εκρίζωσης του *H. Pylori* (optimization)

### Η. Ξηρουχάκης

Γαστρεντερολόγος, Ιατρικό Κέντρο Παλαιού Φαλήρου

Στα 20 χρόνια χρήσης του τριπλού σχήματος εκρίζωσης με βάση την κλαρυθρομυκίνη τα ποσοστά εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου μειώθηκαν σε μη αποδεκτά επίπεδα κυμαινόμενα μεταξύ του 70 και 80% στις περισσότερες μελέτες ανάλογα και με τα αντίστοιχα επίπεδα ανοχής<sup>1,2</sup>. Αυτό οφείλεται στην αναπόφευκτα αναπτυσσόμενη ανοχή του ελικοβακτηριδίου απέναντι στα αντιβιοτικά. Η κυριότερη μορφή αντίστασης είναι η πρωτογενής, η δευτερογενής (συχνότερη) αλλά πλέον θεωρείται αρκετά πιθανή και η διασπορά ανθεκτικών μικροβίων για την οποία η συχνότητα δεν έχει μετρηθεί.

Η συνηθέστερη αντιμετώπιση του προβλήματος ανάπτυξης ανοχής από μικροβιολογικής πλευράς είναι η αλλαγή του φαρμάκου στο οποίο είναι ανθεκτικός ο μικροργανισμός. Οι εναλλακτικές θεραπείες από τα ήδη γνωστά σχήματα εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου θα ήταν α) το τριπλό σχήμα με μετρονιδαζόλη όμως και αυτό έχει υψηλά ποσοστά αποτυχίας στην Ελλάδα λόγω υψηλής ανοχής στη μετρονιδαζόλη β) σχήματα αλάτων βισμούθιου με τετρακυκλίνη και μετρονιδαζόλη τα οποία δεν είναι διαθέσιμα στη χώρα μας<sup>3</sup> γ) το νεότερο τριπλό σχήμα με λεβοφλοξασίνη και αμοξυκλίνη το οποίο παρουσιάζει επίσης εξελισσόμενη ανάπτυξη ανοχής δ) και τέλος άλλα περισσότερο τοξικά σχήματα που δεν ενδείκνυνται για σχήματα πρώτης γραμμής (πχ. σχήμα ριφαμπικίνης).

Έχοντας υπόψιν όλους τους παραπάνω περιορισμούς τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια ανεύρεσης βελτιστοποιημένων σχημάτων εκρίζωσης τα οποία με διάφορες στρατηγικές, χρησιμοποιώντας τα ήδη γνωστά από τα τριπλά κυρίως σχήματα φάρμακα, προσπαθούν να αυξήσουν τα ποσοστά εκρίζωσης. Αυτά περιλαμβάνουν κυρίως την βελτιστοποίηση της κλασσικής τριπλής θεραπείας, των νεότερων τετραπλών σχημάτων χωρίς βισμούθιο αλλά και άλλων προσφάτων εμφανισθέντων παρεμβάσεων που πρέπει να εκτιμηθεί η θέση τους στο μέλλον.

### Βελτιστοποίηση τριπλής θεραπείας

Για την βελτιστοποίηση της κλασσικής τριπλής θεραπείας έχουν δοκιμασθεί η αύξηση της διάρκειας σε 10 και 14 ημέρες. Τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών συνοψίστηκαν στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες και θεωρείται ότι η επέκταση της χρονικής διάρκειας από 7 σε 10-14 ημέρες αυξάνει τα δεδομένα ανά χώρα ποσοστά εκρίζωσης κατά περίπου 5%<sup>4</sup>. Σε αυτό το συμπέρασμα καταλήγουν και οι περισσότερες μεταanalύσεις<sup>5,6</sup> ενώ υπάρχουν και μελέτες με μη σημαντικά αποτελέσματα<sup>7</sup>. Στην Ελλάδα που ως γνωστόν έχει υψηλά ποσοστά ανοχής στην κλαρυθρομυκίνη και στην Κροατία τα αποτελέσματα ήταν οριακά καλύτερα<sup>8,9</sup> ενώ στην Τουρκία και την Κορέα αυτή η επιλογή δεν έχει δώσει σημαντικά αποτελέσματα<sup>10,11</sup>. Συνεπώς η επιλογή αυτή πρέπει πάντα να εκτιμάται σε σχέση με τις τοπικές συνθήκες ανοχής και να επιλέγεται με περιορισμούς.

Η αύξηση της καταστολής του οξέος αποτελεί μία δεύτερη στρατηγική βελτιστοποίησης της θεραπείας και βασίζεται στην διαφορετική αναπαραγωγική συμπεριφορά του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε συνθήκες pH μεταξύ του 3-5 και σε υψηλότερες τιμές μεταξύ του 6-7. Έχει φανεί ότι σε αλκαλικό pH τα ελικοβακτηρίδια που επικάθονται στην γαστρική βλέννη βρισκόμενα σε επαφή με τα επιφανειακά κύτταρα του στομάχου περνούν σε μια φάση πολλαπλασιασμού. Αυτό αποτελεί

σημαντικό γεγονός για την δράση αντιβιοτικών όπως η κλαριθρομυκίνη και η αμοξικιλίνη<sup>2</sup>. Επίσης η διατήρηση υψηλού pH απο την χρήση των PPIs μειώνει και τον χρόνο καταβολισμού των αντιβιοτικών<sup>12</sup>.

Γενετικοί πολυμορφισμοί του ενζυμικού συστήματος μεταβολισμού των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ), CYP2C19, έχουν συσχετισθεί με διαφορές στα ποσοστά εκκρίωσης του Ηρ λόγω διαφοράς επιπέδων των φαρμάκων αυτών στο αίμα<sup>13</sup>. Με βάση τον γονότυπο οι πληθυσμοί χωρίζονται σε εκτεταμένους μεταβολιστές, φτωχούς μεταβολιστές και ενδιάμεσους μεταβολιστές. Οι συγκεντρώσεις των αναστολέων αντλίας πρωτονίων σε φτωχούς μεταβολιστές μπορεί να είναι έως και 13 φορές υψηλότερες από αυτές των ενδιάμεσων μεταβολιστών<sup>13</sup>. Σε ελληνική μελέτη η παρουσία του αλληλίου 2 που χαρακτηρίζει τους φτωχούς μεταβολιστές είχε συχνότητα 13%<sup>14</sup>. Αντίστοιχα σε καυκάσιους πληθυσμούς το ποσοστό των φτωχών μεταβολιστών είναι χαμηλό κυμαινόμενο απο 0,9 έως 7,7%<sup>15</sup> σε αντίθεση με τους Ασιάτες οι οποίοι έχουν ποσοστά που πλησιάζουν το 30%<sup>16</sup>. Θα μπορούσε λοιπόν να προταθεί η γονοτύπηση όλων των υποψηφίων για θεραπεία εκκρίωσης αλλά αυτό φυσικά θα αύξανε και το κόστος θεραπείας. Όμως λόγω των γνωστών υψηλών ποσοστών εκτεταμένων μεταβολιστών στην Ευρώπη και Βόρεια Αμερική θεωρείται λογικότερη η εμπειρική προσέγγιση με την χρήση μεγαλύτερης δόσης αναστολέα αντλίας πρωτονίων στην θεραπεία εκκρίωσης ή την χρήση νεότερων αναστολέων. Μελέτες κυρίως απο την Ασία που αφορούσαν ειδικά την αποτελεσματικότητα των τριπλών θεραπειών εκκρίωσης σε σχέση με την δραστηριότητα του CYP2C19<sup>17</sup> αλλά και πρόσφατες μεταanalύσεις σχετικές με την αποτελεσματικότητα των τριπλών σχημάτων με χρήση διαφορετικών αναστολέων αντλίας πρωτονίων έδειξαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά εκκρίωσης μεταξύ εκτεταμένων και φτωχών μεταβολιστών και εκτεταμένων (ομόζυγων) και ενδιάμεσων (ετερόζυγων) μεταβολιστών αλλά όχι μεταξύ ενδιάμεσων και φτωχών μεταβολιστών για ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη και παντοπραζόλη όχι όμως για ραμπεπραζόλη και εσομεπραζόλη<sup>18-20</sup>. Επιπλέον τα δεδομένα που έχουν δημοσιευθεί έως τώρα απο το Ευρωπαϊκό σύστημα καταγραφής (HP-EUREG) αλλά και απο μια πολυκεντρική ισπανική μελέτη βελτιστοποίησης<sup>21</sup> δείχνουν οτι εκτός απο τη χρήση 14ήμερων τριπλών σχημάτων και η προσθήκη εσομεπραζόλης σε αυξημένη δόση 40mg δις ημερησίως αυξάνει τα ποσοστά εκκρίωσης<sup>22</sup>. Με βάση αυτές τις μελέτες οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση υψηλών δόσεων ΑΑΠ και χρήση κατα προτίμηση των νεότερων ΑΑΠ εσομεπραζόλης και ραμπεπραζόλης με σκοπό την αύξηση των ποσοστών εκκρίωσης απο 8-12%<sup>4</sup>.

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί ή ουσίες παραγόμενες απο μικροοργανισμούς. Έχουν χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά της θεραπείας εκκρίωσης. Μπορούν να μεταβάλλουν το μικροβιακό περιβάλλον, να διεγείρουν ανοσοποιητικές αντιδράσεις ή να ανταγωνιστούν απευθείας παθογόνα μικρόβια αλλά και να μειώσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιβιοτικών<sup>23</sup>. Ορισμένα προβιοτικά έχουν επιδείξει ανασταλτική δράση στο ελικοβακτηρίδιο σε in vivo και in vitro μελέτες<sup>24,25</sup>. Έχουν δημοσιευθεί έως σήμερα 6 μεταanalύσεις για την επίδραση διαφόρων προβιοτικών όπως *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*,<sup>26,27</sup> λακτοφερρίνη μόσχου<sup>28,29</sup> ζυμομήκυτες του γάλακτος<sup>30</sup>, *Lactobacillus*<sup>31</sup> και *Saccharomyces boulardii*<sup>32</sup>. Απο τα αποτελέσματα αυτών των μεταanalύσεων προκύπτει σημαντικότερο όφελος στην μείωση των παρενεργειών των αντιβιοτικών και λιγότερο μεν αλλά σημαντικό δε στα συνολικά ποσοστά εκκρίωσης. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι υπάρχουν και νεότερες μελέτες σε παιδιά και ενήλικες που δεν ανέδειξαν σημαντικό αποτέλεσμα γεγονός που αναδεικνύει οτι η επιλογή του σκευάσματος και η κατάλληλη δοσολογία μάλλον επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα<sup>33-35</sup>. Συνεπώς μπορούν να χρησιμοποιούνται προβιοτικά ως συμπλήρωμα της θεραπείας εκκρίωσης αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η σωστή επιλογή προβιοτικού, η δοσολογία, η αύξηση του κόστους σε σχέση με το όφελος, και ο κίνδυνος να επηρεαστεί η συμμόρφωση καθώς επιβαρύνεται το σχήμα με επιπλέον δισκία.

### **Βελτιστοποίηση τετραπλών σχημάτων χωρίς βισμούθιο**

#### **Διαδοχική θεραπεία**

Η διαδοχική θεραπεία είναι ένα δεκαήμερο σχήμα εκκρίωσης που περιλαμβάνει 5 ημέρες ΑΑΠ και αμοξικιλίνη και 5 ημέρες ΑΑΠ και κλαριθρομυκίνη, μετρονιδαζόλη. Αποτελέσε μία προσπάθεια

βελτιστοποίησης με χρήση όλων των αντιβιοτικών που λαμβάνονταν στα τριπλά σχήματα πρώτης γραμμής και αύξηση του συνολικού χρόνου θεραπείας με σκοπό την υπέρβαση της αντοχής στην κλαριθρομυκίνη<sup>36,37</sup>. Οι πρώτες μέλετες προερχόμενες από την χώρα καταγωγής της διαδοχικής θεραπείας την Ιταλία έδειξαν καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την δεκαήμερη τριπλή αγωγή (91% vs 78%,  $p=0.002$ ) αλλά και ιδιαίτερα καλά αποτελέσματα σε ανθεκτικά στελέχη στην κλαριθρομυκίνη<sup>38</sup>. Ακολούθησαν μεταναλύσεις που επιβεβαίωσαν τα αρχικά αποτελέσματα με ιδιαίτερες αναφορές στην επιτυχία του σχήματος σε ανθεκτικά στην κλαριθρομυκίνη ή μετρονιδαζόλη στελέχη, σε ασθενείς με μη ελκωτική δυσπεψία, και σε μη Cag A στελέχη<sup>39-41</sup>.

Στα χρόνια από το 2008 έως το 2012 σε μελέτες από την Ασία, Ευρώπη και Λατινική Αμερική τα ποσοστά εκρίζωσης της διαδοχικής θεραπείας έπεσαν αρκετά κυμαινόμενα μεταξύ του 79 και 81% (πτώση περίπου 15% σε σχέση με τις μελέτες πριν το 2008) αλλά παρέμεναν σημαντικά καλύτερα από αυτά της τριπλής αγωγής<sup>42-45</sup>. Μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη από την Ταϊβάν σύγκρινε την βελτιστοποιημένη διαδοχική θεραπεία 14 ημερών με την αντίστοιχη 14ήμερη τριπλή<sup>46</sup>. Τα αποτελέσματα της 14ήμερης διαδοχικής θεραπείας ήταν καλύτερα από αυτά της 14ήμερης τριπλής κάτι που δεν συνέβει με την 10ήμερη διαδοχική. Πολυπαραγοντική ανάλυση από την ίδια μελέτη αλλά και πρόσφατη πολυκεντρική ελληνική μελέτη που συμμετείχε το κέντρο μας ανέδειξαν ότι τα όρια επιτυχίας της διαδοχικής θεραπείας περιορίζονται από την αντοχή στην κλαριθρομυκίνη και τη μετρονιδαζόλη<sup>46,47</sup>. Επίσης, η αποτελεσματικότητα στα στελέχη με διπλή ανθεκτικότητα είναι ακόμη περισσότερο μειωμένη<sup>48</sup>. Η πρόσφατη μετανάλυση προερχόμενη από την Ιταλία ανέδειξε ένα μέσο ποσοστό εκρίζωσης στο 84% (95%CI: 82.1%-86.4%) για την 10ήμερη διαδοχική θεραπεία το οποίο ήταν σημαντικά καλύτερο σε σχέση με την 7ήμερη τριπλή, οριακά καλύτερο σε σχέση με την 10ήμερη τριπλή αλλά όχι καλύτερο από την 14ήμερη τριπλή<sup>49</sup>. Συνεπώς με τα έως τώρα δεδομένα η δεκαήμερη διαδοχική θεραπεία παρουσιάζει πτώση της αποτελεσματικότητας της επηρεαζόμενη από τις αντοχές σε κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν από τον θεράποντα, εφόσον την επιλέξει. Η βελτιστοποιημένη 14ήμερη διαδοχική θεραπεία φαίνεται να βελτιώνει την αποτελεσματικότητα και πρέπει να προτιμάται της 10ήμερης αλλά πάντοτε σε περιοχές με αντοχή στην μετρονιδαζόλη μικρότερη του 30%<sup>50</sup>. Η βελτιστοποίηση από την προσθήκη μεγαλύτερης δόσης PPI ή από την χρήση ραμπεπραζόλης ή εσομεπραζόλης που έχει δείχθει όπως αναφέραμε σε μελέτες με την τριπλή αγωγή πιθανότατα να ισχύει και για την διαδοχική θεραπεία αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να το αποδείξουν.

Δεδομένα που να υποστηρίζουν βελτίωση των ποσοστών εκρίζωσης στις τετραπλές θεραπείες χωρίς βισμούθιο από την χρήση προβιοτικών δεν υπάρχουν. Παρα ταύτα δύο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι προκαλούν μείωση στα ποσοστά των παρενεργειών<sup>51,52</sup>.

### Ταυτόχρονη Θεραπεία

Η ιδέα ενός ενισχυμένου τετραπλού σχήματος χωρίς βισμούθιο του λεγόμενου ταυτόχρονου προτάθηκε από την Γερμανία και Ιαπωνία ήδη από το 1998 και περιλάμβανε την χρήση όλων των αντιβιοτικών αμοξικιλίνης, κλαριθρομυκίνης και μετρονιδαζόλης ή τινιδαζόλης σε ταυτόχρονη χορήγηση για 5 ημέρες και ενός ΑΑΠ. Τα αρχικά αποτελέσματα ήταν ενθαρυντικά με ποσοστά εκρίζωσης κατά πρόθεση θεραπείας γύρω στο 90%<sup>53,54</sup>. Τα τελευταία χρόνια το σχήμα αυτό σε 5ήμερη ή 10ήμερη χορήγηση έχει μελετηθεί εκτεταμένα σε πολλές χώρες του κόσμου επιτυγχάνοντας ποσοστά εκρίζωσης κατά πρόθεση θεραπείας από 85 έως 94% με ορισμένες εξαιρέσεις όπου τα ποσοστά δεν ξεπέρασαν το 80%<sup>55</sup>. Αυτές οι διαφορές με βάση την ανάλυση που προέρχεται από σχετικό άρθρο των Graham και συν σχετίζονται με τα υψηλά ποσοστά αντοχής στην κλαριθρομυκίνη αλλά ενδεχομένως και στην μετρονιδαζόλη όταν ξεπερνούν το 60%<sup>50</sup>. Συνεπώς το 5ήμερο σχήμα ταυτόχρονης θεραπείας θεωρείται σημαντικά υποδεέστερο του 10 ημερου το οποίο και πρέπει να προτιμάται γεγονός που φάνηκε και σε συγκριτική μελέτη από την Ταυλάνδη<sup>56</sup>. Όμως και η βελτιστοποίηση του 10ήμερου ταυτόχρονου σε 14ήμερο σχήμα φαίνεται να βελτιώνει ακόμη περισσότερο τα ποσοστά εκρίζωσης και πρέπει να συνεκτιμάται από τους θεράποντες ιατρούς ειδικά σε περιοχές με οριακά υψηλές αντοχές<sup>57,58</sup>. Σε ότι αφορά στο είδος και την δοσολογία του PPI τα

ποσοστά εκρίζωσης απο μια συγκριτική πολυκεντρική ισπανική μελέτη ενός 10ήμερου ταυτόχρονου σχήματος με ομεπραζόλη σε δόση 20mg δις ημερησίως ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με την βελτιστοποιημένη 14ήμερη ταυτόχρονη θεραπεία με χρήση εσομεπραζόλης σε υψηλή δόση 40mg δις ημερησίως (κατα πρόθεση 86% με 91%  $p < 0,1$ )<sup>59</sup>.

#### Επιλογή διαδοχικής ή ταυτόχρονης θεραπείας

Μία πρόσφατη μετανάλυση στην οποία συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα απο την διαδοχική και ταυτόχρονη θεραπεία έδειξε οτι η ταυτόχρονη υπερτερούσε σημαντικά OR = 1.51; 95%CI: 1.06-2.17)<sup>60</sup>. Επίσης σε πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη που συμμετείχε το κέντρο μας φάνηκε οτι στην Ελλάδα και ιδιαίτερα στην περιοχή της Αττικής το 10ήμερο ταυτόχρονο σχήμα επιτυγχάνει σημαντικά υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης σε σχέση με το 10ήμερο διαδοχικό (93% και 83% αντίστοιχα κατά πρωτόκολλο,  $p=0,04$ ) και αυτό γιατί ενώ και τα δύο σχήματα επηρεάζονται απο την ανοχή στην κλαρυθρομυκίνη το διαδοχικό επηρεάζεται σημαντικά και απο την ανοχή στην μετρονιδαζόλη<sup>47</sup>. Τέλος σε μία κορεάτικη μελέτη φάνηκε οτι η ταυτόχρονη θεραπεία ήταν σημαντικά καλύτερη απο την διαδοχική, την τριπλή με κλαρυθρομυκίνη και την τριπλή με μετρονιδαζόλη πετυχαίνοντας ποσοστά κατα πρωτόκολλο 94.4%, 84.4%, 76.2%, και 84.2%,  $p= 0.0002$  αντίστοιχα<sup>61</sup>. Αντίθετα με βάση τα δεδομένα που έχουν δημοσιευθεί έως τώρα απο το Ευρωπαϊκό σύστημα καταγραφής (HP-EUREG) φαίνεται οτι και τα δύο σχήματα δηλαδή το διαδοχικό και το ταυτόχρονο πετυχαίνουν ποσοστά εκρίζωσης πάνω απο 90% ιδιαίτερα όταν αυτά βελτιστοποιούνται σε 14ήμερα και όταν χρησιμοποιείται για ΑΑΠ η εσομεπραζόλη όμως τα δεδομένα είναι συνολικά απο όλες τις χώρες της Ευρώπης και δεν υπάρχουν δεδομένα ανοχής<sup>22</sup>.

#### **Υβριδική θεραπεία**

Η υβριδική θεραπεία είναι μία ανάμειξη της διαδοχικής και ταυτόχρονης θεραπείας σε ένα βελτιστοποιημένο χρονικά 14ήμερο σχήμα το οποίο περιλαμβάνει 7 ημέρες ΑΑΠ και αμοξικιλίνη ακολουθούμενο απο 7 ημέρες οπου προστίθεται στον ΑΑΠ και την αμοξικιλίνη η κλαρυθρομυκίνη και η μετρονιδαζόλη. Το σχήμα αρχικά έδειξε εντυπωσιακά αποτελέσματα με ποσοστά σε κατα πρόθεση θεραπεία στο 97% που αφορούσαν όμως περιοχή με σχετικά χαμηλή ανοχή στην κλαρυθρομυκίνη (7%)<sup>62</sup>. Σε πρόσφατη μελέτη οπου συμμετείχαν κέντρα απο την Ισπανία και Ιταλία η υβριδική θεραπεία δεν φάνηκε να υπερτερεί της 14 ήμερης ταυτόχρονης αλλά αμφότερες πέτυχαν ποσοστά εκρίζωσης ανω του 90%<sup>63</sup>. Τέλος μια πιλοτική ιταλική μελέτη έδειξε ποσοστά ανω του 90% για την 5ήμερη ταυτόχρονη και την 10ήμερη διαδοχική αλλά όχι για την υβριδική θεραπεία η οποία για πρώτη φορά είχε ποσοστά κοντά στο 80%<sup>64</sup>. Βεβαίως οι αριθμοί των ασθενών συνολικά δεν είναι μεγάλοι και συνεπώς αναμένονται περισσότερες μελέτες για καλύτερα συμπεράσματα.

#### Άλλες μέθοδοι βελτιστοποίησης

Εχει δοκιμασθεί πρόσφατα η μικτή θεραπεία (miscellaneous therapy) στην Λατινική Αμερική με βελτιστοποίηση όλων των παραμέτρων (ΑΑΠ, μετρονιδαζόλη, διάρκεια θεραπείας) όπου τα ποσοστά ανοχής στην μετρονιδαζόλη είναι πολύ υψηλά (70-80%)<sup>65</sup>. Είναι μία περίπλοκη και πιθανότατα αρκετά πιο ακριβή θεραπεία που χρήζει περαιτέρω μελέτης. Συνίσταται σε 15 ημέρες τριπλή δόση μετρονιδαζόλης 500mg ενώ τα υπόλοιπα φάρμακα χωρίζονται σε τρία 5θήμερα ως εξής: 1) πρώτες 5 ημέρες λανσοπραζόλη 30mg και αμοξικιλίνη 1gr δις ημερησίως, 2) δεύτερες 5 ημέρες λανσοπραζόλη 30mg τετράκις ημερησίως και 3) τρίτες 5 ημέρες λανσοπραζόλη 30mg και κλαρυθρομυκίνη 500mg δις ημερησίως. Τα αποτελέσματα αυτής της αγωγής ήταν 94% κατα πρωτόκολλο, 91% κατα πρόθεση, η συμμόρφωση στο 96% και οι παρενέργειες στο 55% κυρίως ήπιες.

Τέλος μία άλλη επίσης γνωστή απο παλαιότερες μελέτες μέθοδος βελτιστοποίησης βασίζεται στην δράση της αμοξικιλίνης η οποία αυξάνεται κυρίως ανάλογα με το χρόνο έκθεσης του μικροβίου σε αυτήν και όχι με την δοσολογία όπως ισχύει για κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη. Επίσης η αμοξικιλίνη είναι εκείνο το αντιβιοτικό με σταθερά χαμηλή παγκοσμίως αντοχή του ελικοβακτηριδίου. Σε πρόσφατη λοιπόν μελέτη απο την Ταιβάν ενα βελτιστοποιημένο διπλό σχήμα με ραμπεπραζόλη 20mg και αμοξικιλίνη 750mg τετράκις ημερησίως πέτυχε ποσοστό εκρίζωσης κατα πρόθεση θεραπείας 95% σημαντικά υψηλότερο απο την διαδοχική και κλασική τριπλή αγωγή με κλαριθρομυκίνη κάτι που θα πρέπει να ληφθεί υπ'όψιν για περαιτέρω μελέτη<sup>66</sup>.

## Βιβλιογραφία

1. Bazzoli F, Zagari M, Pozzato P, et al. Evaluation of short-term low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* by factorial design in a randomized, double-blind, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 May;12:439-45.
2. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143-53.
3. Megraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5:103-9.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-64.
5. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. 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(5):603-9.
6. 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.
7. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007;147(8):553-62.
8. Karatapanis S, Georgopoulos SD, Papastergiou V, Skorda L, Papantoniou N, Lisgos P, et al. "7, 10 and 14-days rabeprazole-based standard triple therapies for *H. pylori* eradication: are they still effective? A randomized trial". *Acta Gastroenterol Belg* 2011;74(3):407-12.
9. Filipec KT, Katicic M, Skurla B, Ticak M, Plecko V, Kalenic S. *Helicobacter pylori* eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens. *Helicobacter* 2009;14(1):29-35.
10. Choi HS, Chun HJ, Park SH, et al. Comparison of sequential and 7-, 10-, 14-d triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2012;18(19):2377-82.
11. Usta Y, Saltik-Temizel IN, Demir H, et al. Comparison of short- and long-term treatment protocols and the results of second-line quadruple therapy in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2008;43(6):429-33.
12. Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, Shaw PN, Spiller RC. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 1997;39(1):5-12.
13. Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;95(1):2-8.
14. Arvanitidis K, Ragia G, Iordanidou M, Kyriaki S, Xanthi A, Tavridou A, et al. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21(4):419-26.
15. Sistonen J, Fuselli S, Palo JU, Chauhan N, Padh H, Sajantila A. Pharmacogenetic variation at CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 at global and microgeographic scales. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19(2):170-9.

16. Yin SJ, Ni YB, Wang SM, Wang X, Lou YQ, Zhang GL. Differences in genotype and allele frequency distributions of polymorphic drug metabolizing enzymes CYP2C19 and CYP2D6 in mainland Chinese Mongolian, Hui and Han populations. *J Clin Pharm Ther* 2012;37(3):364-9.
17. Hagymasi K, Mullner K, Herszenyi L, Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics* 2011;12(6):873-88.
18. Zhao F, Wang J, Yang Y, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13(6):532-41.
19. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(5):414-25.
20. Tang HL, Li Y, Hu YF, Xie HG, Zhai SD. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2013;8(4):e62162.
21. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, et al. Optimized empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study (abstract). *Helicobacter* 2014;19(Suppl 1):132.
22. McNicholl AG, Gasbarrini A., Tepes B. Pan-European registry on *H.pylori* management (HP-EUREG): first line treatments (abstract). *Helicobacter* 2015;19(supplement 1):129.
23. Vitor JM, Vale FF. Alternative therapies for *Helicobacter pylori*: probiotics and phytomedicine. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011;63(2):153-64.
24. Aiba Y, Suzuki N, Kabir AM, Takagi A, Koga Y. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol* 1998;93(11):2097-101.
25. Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B, Fenet B, Sorokulova IB, Megraud F, et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(11):3156-61.
26. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(1):25-32.
27. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(2):155-68.
28. Sachdeva A, Nagpal J. Meta-analysis: efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(7):720-30.
29. Zou J, Dong J, Yu XF. Meta-analysis: the effect of supplementation with lactoferrin on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Helicobacter* 2009;14(2):119-27.
30. Sachdeva A, Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(1):45-53.
31. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14(5):97-107.
32. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(9):1069-79.
33. Medeiros JA, Goncalves TM, Boyanova L, Pereira MI, de Carvalho JN, Pereira AM, et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy plus *Lactobacillus acidophilus* compared to triple therapy alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(4):555-9.
34. Lionetti E, Indrio F, Pavone L, Borrelli G, Cavallo L, Francavilla R. Role of probiotics in pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a comprehensive review of the literature. *Helicobacter* 2010;15(2):79-87.

35. Navarro-Rodriguez T, Silva FM, Barbuti RC, Mattar R, Moraes-Filho JP, de Oliveira MN, et al. Association of a probiotic to a *Helicobacter pylori* eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Gastroenterol* 2013;13:56.
36. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, Meddi P, Lionetti R, Hassan C, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(6):715-8.
37. De F, V, Zullo A, Hassan C, Faleo D, Ierardi E, Panella C, et al. Two new treatment regimens for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised study. *Dig Liver Dis* 2001;33(8):676-9.
38. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(8):556-63.
39. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008;148(12):923-31.
40. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD. Sequential therapy vs. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009;34(1):41-53.
41. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di MF, 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(12):3069-79.
42. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011;378(9790):507-14.
43. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(6):534-41.
44. Zullo A, Hassan C, Ridola L, De F, V, Vaira D. Standard triple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication: an update. *Eur J Intern Med* 2013;24(1):16-9.
45. Kate V, Kalayarsan R, Ananthakrishnan N. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review of recent evidence. *Drugs* 2013;73(8):815-24.
46. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, Chen CC, Chang CY, Fang YJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2012 Nov 15.
47. Georgopoulos S, Xirouchakis E, Zampeli E., et al. A randomised study comparing 10days concomitant and sequential treatments for the eradication of *Helicobacter pylori* in a high clarithromycin resistance area (abstract). *Helicobacter* 2014;19(Suppl 1):80.
48. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Mentis A. Is there a nonbismuth quadruple therapy that can reliably overcome bacterial resistance? *Gastroenterology* 2013;145(6):1496-7.
49. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013;347:f4587.
50. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(2):177-86.
51. Shavakhi A, Tabesh E, Yaghoutkar A, Hashemi H, Tabesh F, Khodadoostan M, et al. The effects of multistrain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized placebo-controlled triple-blind study. *Helicobacter* 2013;18(4):280-4.
52. Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, Maccari S, Calabrese L, Fabbian F, et al. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter* 2012;17(4):254-63.
53. Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U. Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 1998;3(1):54-8.

54. Okada M, Oki K, Shirotani T, Seo M, Okabe N, Maeda K, et al. A new quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. Effect of pretreatment with omeprazole on the cure rate. *J Gastroenterol* 1998;33(5):640-5.
55. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:23-34.
56. Kongchayanun C, Vilaichone RK, Pornthisarn B, Amornsawadwattana S, Mahachai V. Pilot studies to identify the optimum duration of concomitant *Helicobacter pylori* eradication therapy in Thailand. *Helicobacter* 2012;17(4):282-5.
57. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G, Perez-Gallardo B, Duenas-Sadornil C, Hernandez-Alonso M, et al. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible *Helicobacter pylori* and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. *Helicobacter* 2012;17(4):269-76.
58. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducons J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2014;63(2):244-9.
59. McNicholl AG, Molina-Infante J, Bermejo F, et al. Non-bismuth quadruple therapies in the eradication of *Helicobacter pylori*: standard versus optimized (14 days, high-dose PPI) regimens in clinical practice (abstract). *Helicobacter* 2014;19(Suppl 1):132.
60. McNicholl AG, Nyssen OP, Gisbert JL. Sequential and Concomitant Treatments in *H. pylori* Eradication: A Network Meta-Analysis (abstract). *Gastroenterology* 2014;146(Suppl 1):S393.
61. Lee HJ, Kim JI, Lee JS, Jun EJ, Oh JH, Cheung DY, et al. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for *Helicobacter pylori* among various treatment strategies. *World J Gastroenterol* 2015;21(1):351-9.
62. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter* 2011;16(2):139-45.
63. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, Federico A, Gravina AG, Pozzati L, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013;145(1):121-8.
64. De F, V, Hassan C, Ridola L, Giorgio F, Ierardi E, Zullo A. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *J Med Microbiol* 2014;63(Pt 5):748-52.
65. Sierra F, Forero JD, Rey M, Botero ML, Cardenas A. Pilot study: miscellaneous therapy is highly successful for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(12):1165-71.
66. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, Chen J, Kao JY, Shun CT, et al. High-dose Dual Therapy Is Superior to Standard First-line or Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014.