

Αντοχή *Helicobacter pylori* (HP) στα αντιβιοτικά

A. Μεντής

Με τα σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα επιτυγχάνεται επούλωση του έλκους και εκρίζωση του *Hp* σε ποσοστό 80-90% των ελκοπαθών. Η αποτυχία της εκρίζωσης του *Hp* μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους, όπως στη μη συμμόρφωση του ασθενούς, στη μη βακτηριοκτόνο δράση και ανεπαρκή στάθμη των αντιβιοτικών στο βλεννογόνο και γαστρικό αυλό. Από πλευράς μικροοργανισμού φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο η μεταβολική κατάσταση - φυτική ή κοκκοειδής μορφή του μικροβίου - και κυρίως η αντοχή των στελεχών στα αντιβιοτικά που αποτελεί αντικείμενο της παρουσιάσεως.

Δύο ορισμοί έχουν προταθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας για την αντοχή.¹ Στο βακτηριολογικό ορισμό ένα στέλεχος θεωρείται ανθεκτικό όταν η συγκέντρωση του αντιβιοτικού που το αναστέλλει είναι σημαντικά υψηλότερη από τη συγκέντρωση που απαιτείται για την αναστολή άλλων στελεχών του ίδιου είδους. Ο δεύτερος ορισμός είναι φαρμακολογικός. Κατ' αυτόν, ένα στέλεχος παρουσιάζει αντοχή όταν η συγκέντρωση του αντιβιοτικού που το αναστέλλει είναι σημαντικά υψηλότερη από τη συγκέντρωση που μπορεί να επιτευχθεί *in vivo* στο σημείο της φλεγμονής. Πρακτικά όμως, επειδή η συγκέντρωση που επιτυγχάνεται στο εκάστοτε σημείο της λοίμωξης δεν είναι δυνατόν να είναι γνωστή, ένα στέλεχος θεωρείται ευαίσθητο όταν η συγκέντρωση αντιβιοτικού που το αναστέλλει, είναι μικρότερη του 1/4 της συγκεντρώσεως που επιτυγχάνεται στο αίμα.

Στην περίπτωση του *Hr* ο προσδιορισμός της φαρμακολογικής αντοχής είναι δύσκολος για δύο λόγους: 1. Η συγκέντρωση των αντιβιοτικών στον ορό είναι πολύ διαφορετική από το γαστρικό βλεννογόνο. Μερικά αντιβιοτικά όπως οι μακρολίδες, συγκεντρώνονται στο βλεννογόνο, ενώ άλλα αντιβιοτικά απλώς διέρχονται. Επιπλέον οι συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών δεν είναι εύκολο να προσδιορισθούν διότι απαιτείται γαστροσκόπηση και η πολλαπλή λήψη βιοψιών δεν είναι ηθική. 2. Το pH στο στομάχι διαφέρει από άτομο σε άτομο, αλλά και στο ίδιο το άτομο διαφέρει σε κάθε σημείο του στομάχου και παρουσιάζει διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας. Επομένως, ακόμη και αν είναι γνωστή η συγκέντρωση του αντιβιοτικού, δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί η αποτελεσματικότητά του, δεδομένης της μείωσης της δραστηριότητάς του στις πολύ χαμηλές τιμές pH που επικρατούν στο στομάχι.

Μέχρι σήμερα ο ορισμός της αντοχής του *Hr* στα αντιβιοτικά παρουσιάζει δυσκολίες, ιδιαίτερα για τη μετρονιδαζόλη. Όπως θα παρουσιασθεί και παρακάτω, ο *in vitro* προσδιορισμός της αντοχής στη μετρονιδαζόλη δεν μπορεί να προβλέψει την επιτυχία ή όχι ενός θεραπευτικού σχήματος που περιλαμβάνει μετρονιδαζόλη.^{2,3} Φαίνεται ότι τη λύση για τον καθορισμό της ευαισθησίας του *Hr* στα αντιβιοτικά θα δώσει η συσχέτιση των βακτηριολογικών δεδομένων αντοχής με το κλινικό αποτέλεσμα. Αυτό ήδη είναι υποχρεωτικό για την φάση III των κλινικών δοκιμών αντιβιοτικών. Η επέκταση τέτοιων μελετών θα δώσει τις απαραίτητες πληροφορίες ώστε ο προσδιορισμός της αντοχής να έχει μεγαλύτερη κλινική χρησιμότητα.

Μέθοδοι προσδιορισμού αντοχής

Σκοπός του προσδιορισμού της αντοχής σε ένα αντιβιοτικό είναι η πρόβλεψη της πιθανότητας επιτυχίας της θεραπείας μιας λοιμώξεως με το αντιβιοτικό αυτό. Για την αντοχή του *Hr* χρησιμοποιείται κυρίως ο προσδιορισμός της Ελάχιστης Ανασταλτικής Συγκεντρώσεως (ΕΑΣ). ΕΑΣ είναι η μικρότερη συγκέντρωση του αντιβιοτικού που είναι ικανή να αναστείλει την ανάπτυξη του βακτηρίου. Το αποτέλεσμα εκφράζεται σε $\mu\text{g}/\text{mL}$ ή mg/L . Οι μέθοδοι προσδιορισμού της αντοχής που εφαρμόζονται στο *Hr* είναι η μέθοδος διαλύσεως του αντιβιοτικού σε άγαρ και το E-test που είναι μέθοδος διαχύσεως του αντιβιοτικού.^{2,4}

Η μέθοδος διαλύσεως του αντιβιοτικού σε άγαρ θεωρείται μέθοδος αναφοράς για το *Hr*. Κατ' αυτήν, υποδιπλάσιες αραιώσεις του υπό εξέταση αντιβιοτικού ενσωματώνονται σε άγαρ Mueller Hinton με αίμα αλόγου. Η μικρότερη συγκέντρωση στην οποία αναστέλλεται η ανάπτυξη του *Hr* αποτελεί την ΕΑΣ. Η μέθοδος είναι ακριβής, αλλά έχει το μειονέκτημα ότι είναι κοπιαστική

και συμφέρει να εφαρμόζεται μόνο για μεγάλο αριθμό βακτηρίων (30-50 τη φορά). Για τους λόγους αυτούς η μέθοδος εφαρμόζεται από εργαστήρια αναφοράς, αλλά δεν είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί στην καθ' ημέρα πράξη.

Η μέθοδος Epsilonmeter test ή E test (AB Biodisk) συνδυάζει την ευκολία της μεθόδου Kirby-Bauer (μέθοδος των δίσκων) με την ακρίβεια του ποσοτικού αποτελέσματος εκφρασμένου σε ΕΑΣ. Μία πλαστική ταινία εμποτισμένη με βαθμιαία αυξανόμενη συγκέντρωση αντιβιοτικού τοποθετείται σε θρεπτικό υλικό Mueller Hinton με αίμα αλόγου. Η ανάγνωση γίνεται στο σημείο όπου η έλλειψη αναπτύξεως του *Hp* λόγω αναστολής τέμνει την ταινία. Με τη μέθοδο αυτή έγινε η δεύτερη πανευρωπαϊκή μελέτη για τον προσδιορισμό της αντοχής στη μετρονιδαζόλη.⁵ Η μέθοδος δίνει γρήγορα αποτελέσματα και είναι εύκολο να εκτελεσθεί σε διαγνωστικά εργαστήρια. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι το υψηλό κόστος και η μέχρι στιγμής έλλειψη προτυποποίησης. Έχουν εκφρασθεί αντιρρήσεις για τη δυνατότητα της μεθόδου να εκτιμά την αντοχή στη μετρονιδαζόλη. Σημαντική προσπάθεια έχει γίνει πρόσφατα για την προτυποποίηση της μεθόδου στα πλαίσια της τρίτης πανευρωπαϊκής μελέτης για την αντοχή στη μετρονιδαζόλη, αμοξικιλίνη και κλαριθρομυκίνη που θα αρχίσει την άνοιξη του 1998 και από την Ελλάδα συμμετέχει το Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur.

Επιδημιολογία αντοχής

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά στη θεραπεία του έλκους και την εκρίζωση του *Hp* είναι η αμοξικιλίνη από τα β-λακταμικά, η τετρακυκλίνη, η μετρονιδαζόλη από τις ιμιδαζόλες και η κλαριθρομυκίνη από τις μακρολίδες. Είναι γνωστό ότι αντοχή στη μετρονιδαζόλη παρατηρείται στο 80-90% των στελεχών που απομονώνονται στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται συχνά για τον έλεγχο παρασιτικών νοσημάτων. Στις αναπτυγμένες χώρες η αντοχή κυμαίνεται μεταξύ 10-50%, με επίπτωση αντοχής υψηλότερη στις γυναίκες, λόγω πιθανόν της χρησιμοποίησης της μετρονιδαζόλης για θεραπεία γυναικολογικών λοιμώξεων. Αντοχή στην τετρακυκλίνη έχει αναφερθεί σπανιότατα - σε ένα στέλεχος την Αυστραλία και σε ελάχιστα στελέχη *Hp* στην Αγγλία. Πρακτικά πρέπει να θεωρείται ότι δεν υπάρχει αντοχή στην τετρακυκλίνη. Το ίδιο ισχύει και για την αμοξικιλίνη, για την οποία δεν έχει καταγραφεί αντοχή επίσημα. Έχουν αναφερθεί στελέχη *Hp* με ΕΑΣ στην αμοξικιλίνη υψηλότερη από τη συνήθη, π.χ. 0.5 mg/L, αλλά πάντα σε επίπεδα ευαισθησίας. Η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη προς το παρόν δεν προκαλεί ανησυχία ευρισκόμενη σταθερά σε ποσοστό <10% στις περισσότερες χώρες. Σε περιοχές που το φάρμακο χρησι-

μποιείται για άλλους σκοπούς, όπως στην Γαλλία για λοιμώξεις του αναπνευστικού, η αντοχή πλησιάζει το 10%, ενώ στη Γερμανία που οι μακρολίδες δεν χρησιμοποιούνται συχνά, η αντοχή είναι μόλις 2%.

Υπάρχουν ανησυχητικά στοιχεία για την αύξηση αντοχής, τουλάχιστον σε ορισμένες χώρες.⁶ Σε μελέτη από το Hong Kong αναφέρεται αύξηση αντοχής στη μετρονιδαζόλη από 22% το 1991 σε 73% το 1995 και στην Ιρλανδία από 32% σε 46% κατά το ίδιο χρονικό διάστημα. Η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη αυξήθηκε από 5% σε 8% σε διάστημα διετίας στην Ιρλανδία και από 2% σε 7% στο Βέλγιο από το 1991-1994. Οι τάσεις αυτές της αντοχής είναι ανησυχητικές, διότι μπορεί στο μέλλον η αντοχή να αυξηθεί ακόμη περισσότερο με ενδεχόμενη αύξηση της συχνότητας αποτυχίας των θεραπευτικών σχημάτων για την εκρίζωση του *Hp*.

Στην Ελλάδα έχουν γίνει αρκετές μελέτες για την αντοχή του *Hp* στα αντιβιοτικά.⁷⁻¹¹ Δεν έχει διαπιστωθεί αντοχή του μικροβίου στην αμοξικιλίνη, ενώ αντοχή στην τετρακυκλίνη έχει αναφερθεί σε μία μόνο περίπτωση. Στον πίνακα 1 συνοψίζονται οι μελέτες για την αντοχή σε μετρονιδαζόλη και κλαριθρομυκίνη. Η αντοχή στη μετρονιδαζόλη στην Ελλάδα είναι σταθερή γύρω στο 50% σε όλες τις μελέτες, παρά τη χρησιμοποίηση διαφορετικών μεθόδων. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν δύο μελέτες για τη συχνότητα αντοχής στα παιδιά, σύμφωνα με τις οποίες η αντοχή στην μετρονιδαζόλη ήταν 20% και 24% αντίστοιχα.^{9,10} Η αντοχή στη κλαριθρομυκίνη στην Ελλάδα βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα. Στους ενήλικες ένα στέλεχος στα 43 ήταν ανθεκτικό, ενώ στον παιδικό πληθυσμό βρέθηκαν δύο θετικά στελέχη στα 33. Αξιοσημείωτο είναι το υψηλό ποσοστό αντοχής στη μετρονιδαζόλη (75%) σε στελέχη που απομονώθηκαν μετά θεραπεία.¹¹

Επίδραση της αντοχής στο θεραπευτικό αποτέλεσμα

Μετρονιδαζόλη

Η επίδραση της αντοχής στη μετρονιδαζόλη στην αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών σχημάτων που περιλαμβάνουν το φάρμακο αυτό είναι αμφιλεγόμενη.^{3,12} Σε αρκετές μελέτες στο παρελθόν δεν είχε διαπιστωθεί σχέση της αντοχής στη μετρονιδαζόλη με αποτυχία εκρίζωσης του μικροβίου. Εξ άλλου τα υψηλά ποσοστά αντοχής που ανευρίσκονται σε μερικές χώρες, δεν συνοδεύονται από αντίστοιχα χαμηλά ποσοστά επιτυχίας των θεραπευτικών σχημάτων. Αναμφισβήτητα όμως, τα ποσοστά αντοχής στη μετρονιδαζόλη στελεχών που έχουν απομονωθεί μετά θεραπεία είναι σημαντικά υψηλότερα από τα ποσοστά πρωτοπαθούς - προ θεραπείας - αντοχής.¹¹ Δεδομένα από

Πίνακας 1. Αντοχή του *Helicobacter pylori* στα αντιβιοτικά στην Ελλάδα.

Ερευνητής	Έτος	Αριθμός στελεχών	Αντοχή στη μετρονιδαζόλη	Αντοχή στην κλαριθρομυκίνη
<i>ενήλικες</i>				
Τζελέπη και συν ¹	1989	70	ΕΑΣ ₅₀ : 2 mg/L ΕΑΣ ₉₀ : 32 mg/L	-
Μεντής ⁵	1991	50	49 %	-
ACT-10 ¹⁵	1997	35	54 %	
Καλλέργη και συν ⁸	1998	43	46 %	1/43
<i>παιδιά</i>				
Χαρισιάδου και συν ⁹	1997	12	20%	1/12
Κατσιγιαννάκη και συν ¹⁰	1998	21	24%	1/21
<i>μετά θεραπεία</i>				
Ζερβακάκης και συν ¹¹	1994	16	75%	1/16

τις περισσότερες πρόσφατες μελέτες δείχνουν επίδραση της αντοχής στη μετρονιδαζόλη στην επιτυχία των θεραπευτικών σχημάτων. Για παράδειγμα, οι Buckley και συν από την Ιρλανδία¹³ κατά τη χορήγηση σχήματος που περιείχε ομεπραζόλη, κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη, διαπίστωσαν ποσοστό επιτυχημένης εκριζώσεως του *Hp* 98% στα στελέχη που ήταν ευαίσθητα και στα δύο χορηγούμενα αντιβιοτικά, ενώ το ποσοστό έπεφτε στο 57% σε περιπτώσεις με πρωτοπαθή αντοχή στη μετρονιδαζόλη. Το ανησυχητικό στη δεύτερη περίπτωση ήταν ότι τα μισά από τα στελέχη που απομονώθηκαν μετά την αποτυχία της θεραπείας, παρουσίαζαν αντοχή και στην κλαριθρομυκίνη. Σε τρεις περιπτώσεις στελεχών με ταυτόχρονη αντοχή στην κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη προ της θεραπείας, το θεραπευτικό σχήμα απέτυχε. Πάντως το θέμα της αντοχής στη μετρονιδαζόλη δεν θεωρείται ότι έχει λυθεί ακόμη και σήμερα. Απαιτούνται μελέτες που να συνδυάζουν τα βακτηριολογικά δεδομένα με το αποτέλεσμα της θεραπείας. Έχουν διατυπωθεί διάφορες πιθανές ερμηνείες για την επιτυχία εκριζώσεως *Hp* ανθεκτικών στη μετρονιδαζόλη:¹⁴ 1. Η δευτερογενής αντοχή πιθανόν δεν είναι σταθερή, 2. Οι μέθοδοι προσδιορισμού της αντοχής δεν είναι προτυποποιημένες. Είναι γνωστό ότι στελέχη που είχαν βρεθεί ανθεκτικά *in vitro* στη μετρονιδαζόλη απέδειχθη ότι ήταν ευαίσθητα μετά αναερόβια προεπάση, 3. Είναι δυνατόν στο βλεννογόνο του στομάχου το οξειδοαναγωγικό δυναμικό να ευνοεί τη δραστηριότητα της μετρονιδαζόλης και συγκεκριμένα να βοηθά στη αναγωγή της

νιτροομάδας της σε δραστικό μεταβολίτη και 4. Η αντοχή στην μετρονιδαζόλη πιθανόν να εξουδετερώνεται από τη συνέργια με τα άλλα χορηγούμενα αντιβιοτικά.

Κλαριθρομυκίνη

Η επίδραση της αντοχής στην περίπτωση της κλαριθρομυκίνης είναι περισσότερο ευδιάκριτη από ότι της μετρονιδαζόλης. Έχει βρεθεί καλή συσχέτιση των αποτελεσμάτων της ΕΑΣ και του κλινικού αποτελέσματος. Για παράδειγμα, σε μια πολυκεντρική μελέτη στην οποία χορηγήθηκε στους ασθενείς ο συνδυασμός αμοξικιλίνης, κλαριθρομυκίνης και μετρονιδαζόλης, η εκκρίωση του *Hp* ήταν μεγαλύτερη του 90% σε ασθενείς με στελέχη ευαίσθητα στην κλαριθρομυκίνη, έναντι του 50% σε ασθενείς αποικισμένους με ανθεκτικά στελέχη.¹⁵

Γενετικοί μηχανισμοί αναπτύξεως αντοχής

Η αντοχή των στελεχών *Hp* διακρίνεται σε επίκτητη αντοχή που έχει περιγραφεί ανωτέρω και φυσική αντοχή. Στην τελευταία όλα τα στελέχη του *Hp* παρουσιάζουν αντοχή. Αντιβιοτικά στα οποία το *Hp* έχει φυσική αντοχή είναι η βανκομυκίνη, σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη, cefsulodin, πολυμυξίνες και ναλιδιξικό οξύ. Η αντοχή στα αντιβιοτικά αυτά είναι πάντοτε χρωμοσωματική. Τα αντιβιοτικά αυτά δεν θα πρέπει ποτέ να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του *Hp*.

Η επίκτητη αντοχή ενός μικροβίου αναπτύσσεται συνήθως μετά επίδραση ενός αντιβιοτικού π.χ. ανάπτυξη αντοχής στην κλαριθρομυκίνη κατά τη διάρκεια θεραπείας με το αντιβιοτικό αυτό. Το στέλεχος μπορεί να γίνει ανθεκτικό με δύο διαφορετικούς γενετικούς μηχανισμούς: μετάλλαξη στο γονιδίωμα, ή απόκτηση εξωγενούς DNA και κυρίως πλασμιδίων. Στην περίπτωση του *Hp* ο κύριος γενετικός μηχανισμός φαίνεται ότι είναι χρωμοσωματική μετάλλαξη. Έχουν περιγραφεί σημειακές μεταλλάξεις που ευθύνονται για την αντοχή στις μακρολίδες και φθοριοκινολόνες. Τα πλασμίδια, παρά την παρουσία τους στα περισσότερα *Hp*, δεν φαίνεται ότι μεταφέρουν γονίδια αντοχής.⁷ Πάντως, με δεδομένη τη γενετική ευελιξία του *Hp* και την ικανότητά του για υποδοχή ξένου DNA μέσω γενετικής μεταμορφώσεως, είναι πιθανή η απόκτηση μεταλλαγμένου γονιδίου από άλλο μικρόβιο.

Μέχρι σήμερα ο ακριβής μηχανισμός αντοχής στη μετρονιδαζόλη δεν έχει διευκρινισθεί. Αντίθετα, σημαντικά βήματα έχουν γίνει στη μελέτη μηχανισμού αντοχής στην κλαριθρομυκίνη. Στα ευαίσθητα στελέχη η κλαριθρομυκίνη δρα

συνδεόμενη με τα ριβοσώματα, προξενώντας θάνατο στα μικρόβια με την παρεμπόδιση της πρωτεϊνοσυνθέσεως. Τελευταία έχουν περιγραφεί δύο κυρίως σημειακές μεταλλάξεις στην περιοχή V στο RNA της υπομονάδος 23S των ριβοσωμάτων.¹⁶ Συγκεκριμένα έχει περιγραφεί αντικατάσταση αδενίνης της θέσεως 2143 (συνήθως) και 2144 (σπανίως) από γουανίνη. Οι μεταλλάξεις αυτές μπορεί να ανιχνευθούν με την χρησιμοποίηση PCR και έτσι είναι δυνατόν στο μέλλον να προβλέπεται η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη με τη μέθοδο αυτή.

Παρατηρήσεις - συμπεράσματα

Η πρωτοπαθής αντοχή του *Hp* στη μετρονιδαζόλη κυρίως, αλλά και στην κλαριθρομυκίνη φαίνεται ότι έχει, ως ένα σημείο, συμμετοχή στην αποτυχία των θεραπευτικών σχημάτων που περιέχουν τα αντιβιοτικά αυτά. Αντοχή στην αμοξικιλίνη και τετρακυκλίνη δεν έχει πρακτικά σημειωθεί. Σε γενικές γραμμές, στις αναπτυσσόμενες χώρες τα σημερινά θεραπευτικά σχήματα έχουν πολύ καλή απόδοση στην επούλωση του έλκους και στην εκρίζωση του *Hp*. Η μελέτη όμως των δεδομένων δείχνει μία παγκόσμια τάση αυξήσεως των ποσοστών αντοχής του *Hp* στη διάρκεια της τελευταίας πενταετίας. Η εμπειρία από άλλα μικρόβια έχει δείξει ότι η ανάπτυξη αντοχής έχει γίνει μεγάλο πρόβλημα τόσο σε εξωτερικούς ασθενείς όσο κυρίως σε νοσηλεύομενους. Κανείς σήμερα δεν μπορεί να προβλέψει εάν η αντοχή του *Hp* στο μέλλον θα επηρεάσει δραματικά την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών σχημάτων. Για το λόγο αυτό η χορήγηση θεραπείας σε ελκοπαθείς για την εκρίζωση του *Hp* θα πρέπει να ακολουθεί ορισμένους κανόνες, οι οποίοι ελαττώνουν την πιθανότητα αναπτύξεως αντοχής:

1. Η χρησιμοποίηση ενός μόνο αντιβιοτικού για την εκρίζωση του *Hp* οδηγεί όχι μόνο σε μικρά ποσοστά επιτυχίας, αλλά και σε ανάπτυξη αντοχής στο χορηγούμενο αντιβιοτικό. Θα πρέπει λοιπόν για την εκρίζωση του *Hp* να χορηγούνται ταυτόχρονα τουλάχιστον δύο αντιβιοτικά. Με τον τρόπο αυτό, αφ' ενός η πιθανότητα αναπτύξεως αντοχής είναι μικρή, αφ' ετέρου είναι πιθανή συνέργια των αντιβιοτικών.

2. Σε περίπτωση υποτροπής του έλκους και μη εκρίζωσης του *Hp* μετά θεραπεία, θα πρέπει να αποφεύγεται η επαναχρησιμοποίηση μετρονιδαζόλης ή κλαριθρομυκίνης στο δεύτερο θεραπευτικό σχήμα, διότι η πιθανότητα αναπτύξεως αντοχής στα αντιβιοτικά αυτά είναι αξιοσημείωτη. Εάν υπάρχει η δυνατότητα, προτείνεται ο προσδιορισμός της ευαισθησίας πριν τη χρησιμοποίηση των αντιβιοτικών. Αντίθετα, η αμοξικιλίνη και η τετρακυκλίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν εκ νέου, διότι όπως προαναφέρθηκε στα αντιβιοτικά αυτά πρακτικά δεν υπάρχει ανάπτυξη αντοχής.

3. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στη συμμόρφωση του ασθενούς. Η μη λήψη όλων των δόσεων οδηγεί σε ανεπαρκείς στάθμες των αντιβιοτικών στο βλεννογόνο, με συνέπεια το *Hp* να ευρίσκεται σε υποανασταλτικές συγκεντρώσεις αντιβιοτικών που οδηγούν σε ανάπτυξη αντοχής.

4. Ο προσδιορισμός της ευαισθησίας των στελεχών *Hp* είναι δύσκολο να γίνει σε καθημερινή βάση, διότι απαιτεί καλλιέργεια βιοψιών και οι μέθοδοι προσδιορισμού της ευαισθησίας είναι χρονοβόρες και κοπιαστικές. Προτείνεται η σε εθνικό επίπεδο παρακολούθηση της αντοχής του *Hp* σε αντιπροσωπευτικά στελέχη *Hp*.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Organisation Mondiale de la Sante. Serie de rapports techniques no. 210. Deuxieme rapport du comite d'experts des antibiotiques. Geneve: OMS ed. 1961, 1-25.
2. Μεντής Α. Αντοχή του *Helicobacter pylori* στα αντιβιοτικά. Πρακτικά 1ου Ελληνικού Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Αθήνα 1995:98-104.
3. Μεντής Α. Αντοχή στα αντιβιοτικά σελ 198-201. Στο βιβλίο: Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Σύγχρονες απόψεις. Εκδότης Ροκκάς Θ, Αθήνα 1998.
4. Μεντής Α. Διαγνωστική της λοιμώξεως από *Helicobacter pylori*. Ανασκόπηση των πρόσφατων δεδομένων. Εφαρμ Κλιν Μικροβιολ Εργαστ Διαγνωστ 1995;3:173-9.
5. European Study Group of antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori*. Results of a multicenter European survey in 1991 of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;108:441-8.
6. Συνδυασμός μελετών από: Πρακτικά του Xth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and *Helicobacter pylori*. Gut 1997;43:Suppl 1.
7. Tzelepi E, Mentis A, Spiliadis C, Tzouveleki L. Antibiotic susceptibility and plasmid content of *Helicobacter pylori* strains isolated in Greece. Intern J Experiment Clin Chemother 1991;4:11-113.
8. Καλλέργη Κ, Γεωργόπουλος Σ, Καραφώτη Φ, Καραταπάνης Σ, Αρτίκης Β, Μεντής Α. Ευαισθησία στα αντιβιοτικά στελεχών *Helicobacter pylori* από ασθενείς με 12δακτυλικό έλκος. 3^ο Ελληνικό Συνέδριο για το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Αθήνα, 7 Μαρτίου 1998.
9. Χαρισιάδου Ν, Ρώμα-Γιαννίκου Ε, Παναγιώτου Ι, Καραφώτη Φ, Πάγκαλη Α, Μεντής Α. Ευαισθησία στελεχών *H pylori* από παιδιά. Ευαισθησία στα αντιβιοτικά στελεχών *H pylori* που έχουν απομονωθεί από παιδιά. 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Ηράκλειο Κρήτης, 29.10 έως 2.11.97.
10. Katsiyiannakis E, Miriagou P, Tachliabouris N, Papadimitropoulou A, Veletzas P, Angelopoulos D, Mentis A. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* isolated in greek children. ESPGHAN-NASPGN 5th Joint Meeting Toulouse, France 27 - 30 May 1998.

11. Μεντής Α, Μανουσάκης Κ, Δαιμονάκου Μ, Τζελέπη Ε, Τζουβελέκης Λ, Ζερβακάκης Α. Αντοχή *Helicobacter pylori* μετά από ανεπιτυχή αντιβακτηριακή θεραπεία. Πρακτικά 1ου Ελληνικού Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Αθήνα 1995:120-1.
12. Μεντής Α, Μιχόπουλος Σ. *Helicobacter pylori*: διάγνωση και θεραπεία. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 1998.
13. Buckley M, Xia HX, Hyde D, Keane C, O'Morain C. Metronidazole resistance reduces efficacy of triple therapy and leads to secondary clarithromycin resistance. Dig Dis Sci 1997; 2111-5.
14. van Zwet A, Thijs J, de Graaf B. Explanations for high rates of eradication with triple therapy using metronidazole in patients harboring metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* strains. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:250-2.
15. Wurzer H, Rodrigo L, Stamler D, Archambault A, Rokas T, Skandalis N et al. Short-course therapy with amoxicillin-clarithromycin triple therapy for 10 days (ACT-10) eradicates *Helicobacter pylori* and heals ulcers. Aliment Pharmacol Ther 1997:943-52.
16. Versalovic J, Osato M, Spakovsky K, Dore MP, Reddy R, Stone G, Shortidge D, Flamm R, Tanaka S, Graham D. Point mutations in the 23S rRNA of *Helicobacter pylori* associated with different levels of clarithromycin resistance. J Antimicrob Chemother 1997;40:283-6.