

Θεραπεία της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού στη χώρα μας

Εμμανουήλ Αρχαύλης

Παρά την παρέλευση σχεδόν 20ετίας από τη συσχέτιση του *ΕΠ* με την ελκωτική νόσο και 11 χρόνια από την πρώτη συνδυασμένη αγωγή για την καταπολέμηση της λοίμωξης αυτής, πολλά θέματα γύρω από τη θεραπεία του παραμένουν αμφιλεγόμενα. Έτσι, κρίθηκε απαραίτητος ο επαναπροσδιορισμός, 3 χρόνια μετά την αρχική σύνοδο ομοφωνίας του Maastricht,¹ του ποιος ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε μία τέτοια αγωγή, του καταλληλότερου θεραπευτικού σχήματος και του τρόπου τεκμηρίωσης της επιτυχίας της. Η ευρωπαϊκή ομάδα μελέτης του *ΕΠ* διατύπωσε εκ νέου τις συστάσεις της σε 3 κατηγορίες (ισχυρή σύσταση, συμβουλή ή αβέβαιη θέση). Αυτές βασίστηκαν στα δεδομένα της βιβλιογραφίας, που χωρίστηκαν ανάλογα με το βαθμό επιστημονικής επάρκειάς τους σε 5 κατηγορίες (από 1: “καλά σχεδιασμένες ελεγχόμενες μελέτες”, έως 5: “μη επαρκή δεδομένα για να στηρίξουν γνώμη”). Τα συμπεράσματα της συνόδου που έλαβε χώρα στο Maastricht (Ολλανδία) το Σεπτέμβριο 2000 παρατίθενται στον πίνακα 1.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

A=Αμοξικιλίνη, ΑΑΠ=αναστολείς αντλίας πρωτονίων, *ΕΠ*=Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, Κ=Κλαριθρομυκίνη, Μ=Μετρονιδαζόλη, Ο=Ομεπραζόλη.

Πίνακας 1. Ενδείξεις εκρίζωσης Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού.

Ισχυρές συστάσεις	
ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	Επιστημονικά δεδομένα στήριξης
Γαστρικό ή 12λικό έλκος (οξύ ή όξι, επιπλακέν ή όχι)	1
ΜΑLTώματα	2
Ατροφική γαστρίτις	2
Μετά χειρουργείο για Ca στομάχου	3
Ασθενείς πρώτου βαθμού συγγενείς πάσχοντος από Ca στομάχου	3
Επιθυμία του ασθενούς (μετά πλήρη συζήτηση με το γιατρό του)	4
Συστάσεις και σχετικές καταστάσεις	
ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	Επιστημονικά δεδομένα στήριξης
Λειτουργική δυσπεψία	
- Η εκρίζωση του <i>ΕΠ</i> αποτελεί μια ενδεδειγμένη επιλογή	2
- Αυτή θα οδηγήσει σε μακροχρόνια βελτίωση των συμπτωμάτων σε υποομάδα ασθενών	2
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση+ Εκρίζωση <i>ΕΠ</i>	
- Δεν σχετίζεται με εμφάνιση ΓΟΠΝ στις περισσότερες περιπτώσεις	3
- Δεν προκαλεί επιδείνωση προϋπάρχουσας ΓΟΠΝ	3
Το <i>ΕΠ</i> πρέπει να εκρίζώνεται σε ασθενείς που θα χρειασθούν μακροχρόνια καταστολή παραγωγής οξέος	3
ΜΣΑΦ+εκρίζωση <i>ΕΠ</i>	
- Μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης έλκους αν δοθεί πριν την έναρξη των ΜΣΑΦ	2
- Μόνη, είναι ανεπαρκής για την πρόληψη υποτροπής αιμορραγίας έλκους σε υψηλού κινδύνου ασθενείς	2
- Δεν προάγει την επούλωση γαστρικού ή 12λικού έλκους σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιεκκριτικά φάρμακα και συνεχίζουν να παίρνουν ΜΣΑΦ	1
Το <i>ΕΠ</i> και τα ΜΣΑΦ είναι ανεξάρτητοι παράγοντες για τη δημιουργία έλκους	2

Όστόσο, πολλές από τις ενδείξεις εκρίζωσης παραμένουν εν αμφιβάλλω. Έτσι, η δυσπεψία χωρίς έλκος σε πολλές διπλές τυφλές μελέτες²⁻⁴ δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία εκρίζωσης καλύτερα από ότι σε θεραπεία placebo. Αντίθετα, σε μία άλλη η αγωγή εκρίζωσης υπερείχε.⁵ Όσον αφορά την εκρίζω-

ση του *ΕΠ* σε ασθενείς που λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) τα δεδομένα της βιβλιογραφίας συνεχίζουν να είναι θολά. Έτσι, ενώ άλλες μιλούν για αρνητικά αποτελέσματα σε θεραπεία εκρίζωσης,⁶ άλλες μελέτες αναφέρουν θετικά αποτελέσματα ως προς τη συχνότητα εμφάνισης έλκους σε ασθενείς υπό ΜΣΑΦ μετά από εκρίζωση του *ΕΠ*.

Από τους προγνωστικούς δείκτες για την ανταπόκριση στην αγωγή εκρίζωσης που έχουν προταθεί φαίνεται ότι οι σημαντικότεροι είναι η συμμόρφωση του ασθενούς και η αντοχή στα χορηγούμενα αντιβιοτικά. Ο Graham και συν.⁷ έχουν δείξει ότι 96% από τους ασθενείς που λαμβάνουν άνω του 60% των συνταγογραφημένων δισκίων εκρίζουν το *ΕΠ* έναντι του, μόλις 69% αυτών που λαμβάνουν λιγότερο από 60% των φαρμάκων. Ωστόσο, δύο μελέτες που προσπάθησαν να βελτιώσουν τη συμμόρφωση των ασθενών με τη χρησιμοποίηση διαφόρων μεθόδων (όπως εντύπου υλικού, πληροφορίες-συνεντεύξεις, επισκέψεις κ.λπ.) δεν έδειξαν διαφορά σε σχέση με τους υπολοίπους ασθενείς στους οποίους δεν έγινε επιπλέον προσπάθεια βελτίωσης της συμμόρφωσης.^{8,9} Στην πρώτη μελέτη⁸ το ποσοστό εκρίζωσης ήταν παρόμοιο (85,7% vs. 89%), όμως σημειώνεται το μεγάλο ποσοστό συμμόρφωσης των ασθενών της ομάδας ελέγχου. Στη δεύτερη,⁹ πάνω από 60% των συνταγογραφημένων φαρμάκων πήραν το 89% και 95% των ασθενών στις ομάδες που έλαβαν ή όχι επί πλέον οδηγίες συμμόρφωσης. Ωστόσο, σημειώνεται ότι υπήρχε διαφορά στο ποσοστό των ασθενών (89 vs. 67%) που πήραν πάνω από το 90% των συνταγογραφηθέντων φαρμάκων με υπεροχή της ομάδας στην οποία έγινε προσπάθεια για αύξηση της συμμόρφωσης της, χωρίς να αναφέρεται δυστυχώς αν αυτό είχε αντίκτυπο και στο ποσοστό εκρίζωσης του *ΕΠ*.

Η ανθεκτικότητα του *ΕΠ* στα χορηγούμενα αντιβιοτικά (και κυρίως στην Κ και Μ) παραμένει ένα σοβαρό πρόβλημα, δοθέντος μάλιστα της σταδιακής αύξησης της αντοχής στην Κ παγκοσμίως (ανασκόπηση του προβλήματος περιγράφεται στην παραπομπή 10). Η ανθεκτικότητα έναντι των αντιβιοτικών μπορεί να υπερνικηθεί με χρήση συνδυασμού φαρμάκων, π.χ. η προσθήκη ΑΑΠ βοηθά στην αντιμετώπιση ανθεκτικών στελεχών στην Μ¹¹ αλλά τα ποσοστά εκρίζωσης των ασθενών μολυνθέντων με αυτά, ακόμα και έτσι παραμένουν αρκετά χαμηλότερα σε σχέση με τα αντίστοιχα των ασθενών μολυνθέντων από μη ανθεκτικά στελέχη. Αντίθετα, η αντοχή στην Κ είναι απόλυτος προγνωστικός δείκτης αποτυχίας διπλής αγωγής που περιέχει Κ.¹² Σημαντικό πρόβλημα δημιουργεί και η δευτερογενής ανάπτυξη αντοχής στην Κ.¹³

Προσπαθώντας να κατανοήσουν τους παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της εκρίζωσης του *ΕΠ* με τη χρήση ενός τριπλού σχήμα-

τος με ΑΑΠ (ΟΑΚ) οι Γεωργόπουλος και συν.¹⁴ μελέτησαν ασθενείς με πεπτικό έλκος ή με μη ελκωτική δυσπεψία. Όπως αναμένετο δεν εκριζώθηκαν στελέχη ανθεκτικά στην Κ, ενώ η ηλικία το κάπνισμα δεν σχετιζόταν με την επιτυχία ή μη της αγωγής. Ωστόσο, διαπίστωσαν ότι η συνύπαρξη γαστρίτιδας του άντρου με γαστρίτιδα του σώματος σχετιζόταν θετικά με επιτυχή αγωγή. Αντίθετα, η παρουσία λεμφοζιδίων στις βιοψίες ήταν αρνητικός δείκτης.¹⁴ Αντίθετα, άλλοι συγγραφείς βρήκαν ότι παρόμοιο σχήμα (ΟΑΚ) ήταν λιγότερο αποτελεσματικό σε ασθενείς που κάπνιζαν, αλλά σχετιζόταν θετικά με τη δραστηριότητα της φλεγμονής στο άντρο.¹⁵ Ελληνικές εργασίες έχουν δείξει ότι η παρουσία ή όχι έλκους δεν είναι προγνωστικός δείκτης επιτυχίας της θεραπείας εκρίζωσης.^{14,16} Σε άλλες μελέτες τα *cagA* θετικά στελέχη και η ελκοπάθεια σχετιζόταν με μεγαλύτερη επιτυχία της αγωγής εκρίζωσης.¹⁷

Τα προτεινόμενα από τη σύνοδο του Maastricht ήταν ο συνδυασμός κλαριθρομυκίνης 500 mg bd+αμοξυκιλλίνη 1 gr bd ή μετρονιδαζόλη 500 mg bd σε συνδυασμό με αναστολέα αντλίας πρωτονίου bd ή κιτρικό βισμούθιο με ρανιτιδίνη bd, για τουλάχιστον 7 ημέρες. Σε αποτυχία αυτών καταφεύγουμε είτε σε ΑΑΠ bd+υποκιτρικό βισμούθιο qd+Μετρονιδαζόλη 500 mg td+ τετρακυκλίνη 500 mg qd για τουλάχιστον 7 ημέρες, ενώ όπου δεν ανευρίσκεται το βισμούθιο θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τριπλά θεραπευτικά σχήματα με βάση τους ΑΑΠ.

Τελευταία, στη φαρμακευτική φαρέτρα έχουν προστεθεί πολλά νέα φάρμακα και κυρίως νέοι ΑΑΠ, όπως η παντοπραζόλη και η ραμπεπραζόλη. Αυτά έχουνδειχθεί ότι είναι το ίδιο αποτελεσματικά με τους κλασικούς ΑΑΠ στην τριπλή αγωγή εκρίζωσης του *ΕΠ*,¹⁸ ενώ διατηρούν την αποτελεσματικότητά τους ακόμα και σε μειωμένη δοσολογία.¹⁹ Η τριπλή αγωγή με βάση τους ΑΑΠ παραμένει αποτελεσματική ακόμα και με μειωμένη δόση αντιβιοτικών²⁰ ιδίως στα ηλικιωμένα άτομα. Σημειώνεται, επίσης ότι σε θεραπεία δεύτερης γραμμής (μετά αποτυχία δηλαδή αρχικού σχήματος) το τετραπλό σχήμα μπορεί να περιέχει αντί ΑΑΠ ανταγωνιστές υποδοχέων H_2 με τα ίδια αποτελέσματα.²¹

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. European Helicobacter pylori Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus. Gut 1997;41:8-13.
2. Blum AL, Talley NF, O' Morain C, et al. Lack of effect of treating *helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998;339:875-81.

3. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999;341:1106-11.
4. Talley NF, Janssens J, Lauritsen K Racz I, Bolling Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo trial with 12 months' follow up. *BMJ* 1999;318:833-7.
5. McColl K, Murray L, El Omar E et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:869-74.
6. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, van Rensburg CJ, et al Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. *Lancet* 1998;352:1016-21.
7. Graham EY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493-6.
8. Henry A, Batey RG Enhancing compliance not a prerequisite for effective eradication of *Helicobacter pylori*: the Help Study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:811-5.
9. Lee M, Kemp JA, Canning A, Egan C, Tataronis G, Farraye FA. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *helicobacter pylori* therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:2312-6.
10. Megraud F Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics: the main limitation of current proton-pump inhibitor triple therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(Suppl 2):S35-7.
11. Lind T, Megraud D, Vardhan KD. The MACH 2 study; antibiicrobial resistance in *helicobacter pylori* therapy – the impact of omeprazole. *Gut* 1997;41(suppl): A89.
12. Tompkins, DS, Perkin J, Smith C. Failed treatment of *Helicobacter pylori* infection associated with resistance to clarithromycin. *Helicobacter* 1997;2:185-7.
13. Buckley MJ, Xia HX, Hyde DM. Metronidazole resistance reduces efficacy of triple therapy and leads to secondary clarithromycin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:439-45.
14. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, Mentis A, Spiliadi C, Artikis V, Raptis SA. Factors that may affect treatment outcome of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy with Omeprazole, Amoxicillin and Clarithromycin. *Dig Dis Sci* 2000;45:63-7.
15. Kamada T, Haruma K, Komoto K, Mihara M, Chen X, Yoshihara M, et al. Effect of smoking and histological gastritis severity on the rate of *H. pylori* eradication with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin. *Helicobacter* 1999;4:204-10.
16. Mantzaris GJ, Archavlis E, Amberiadis P, et al. Is the activity and severity of gastritis and *H. pylori* density related to the outcome of anti-*H. pylori* treatment. *Gastroenterology* 1998;114(suppl):A214.
17. van der Hulst RWM, Rauws EAJ, Koycu B, et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: A prospective long-term follow up study. *Gastroenterology* 1997;113:1082-6.

18. Miwa H, Okura R, Murai T, Sato K, et al. Impact of rabeprazole, a new proton pump inhibitor in PPI/AC therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:314-7.
19. Miwa H, Yamada T, Sato K, Ohta K, et al. Efficacy of reduced dosage³ of rabeprazole in PPI/ AC therapy for *Helicobacter pylori* infection: Comparison of 20 and 40 mg rabeprazole with 60 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci* 2000;45:77-82.
20. Ellenrieder V, Fensterer H, Waurick M, Adler G, Glasbrenner B. Influence of clarithromycin dosage on pantoprazole combined triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:613-8.
21. Michopoulos S, Tsibouris P, Bouzakis H, Balta A, Vougiadiotis J, Broutet N, Kralios N. Randomized study comparing omeprazole with ranitidine as anti-secretory agents combined in quadruple second-line *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:737-44.