

¹Β' Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «Η Ελπίς», Αθήνα

²Γ' Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «Η Ελπίς», Αθήνα

³Ενδοσκοπική Μονάδα Γ.Ν.Α. «Η Ελπίς», Αθήνα

Η αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού σχήματος λεβοφλοξασίνη – αμοξυκιλλίνη – ομεπραζόλη επί αστοχίας εκρίζωσης του *Helicobacter pylori*

Β. ΠΑΠΑΛΙΜΝΑΙΟΥ¹, Ζ. ΖΑΧΑΡΙΑΔΟΥ¹, Δ. ΣΥΡΙΓΟΣ¹, Χ. ΒΟΥΛΓΑΡΗ¹, Α. ΤΖΟΒΑΡΑΣ², Α. ΚΟΡΔΑΛΗΣ¹,
Π. ΚΩΝΣΤΑΝΤΑΚΟΥ², Σ. ΠΑΞΙΜΑΔΑΣ¹, Β. ΑΡΤΙΚΗΣ^{1,3}

Η αιτία της αποτυχούς εκρίζωσης του *Ελικοβακτηριδίου* του πυλωρού εντοπίζονται κυρίως στην όλο και αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης της αντίστασης στην χορήγηση των αντιβιοτικών. Αυτό οδήγησε την ερευνητική επιστημονική κοινότητα στην εντατικοποίηση των προσπαθειών εξεύρεσης νέων θεραπευτικών σχημάτων. Η χορήγηση του τριπλού θεραπευτικού σχήματος – δεύτερης γραμμής λεβοφλοξασίνη + αμοξυκιλλίνη + PPI έχει δώσει ενθαρρυντικά και ελπιδοφόρα αποτελέσματα σε ότι αφορά στην ανεκτικότητα, στην ασφάλεια, στις παρενέργειες και στα υψηλά ποσοστά εκρίζωσης του βακτηριδίου.

Λέξεις Κλειδιά: Levofloxacin, *Helicobacter pylori*, PPI, second-line treatment

Medical Annals

Εισαγωγή

Ένα πλήθος μελετών, την τελευταία εικοσιπενταετία κυρίως, ανέδειξαν τον ρόλο του *Ελικοβακτηριδίου* του πυλωρού (*Helicobacter pylori*, *H.p.*), ως μείζονος αιτιολογικού παράγοντα στην νόσο του πεπτικού έλκους και της γαστρίτιδας, ενώ παράλληλα έχει καταδειχθεί η σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης γαστρικού καρκίνου.

Η ολονέν αυξανόμενη αντίσταση στα αντιβιοτικά έχει οδηγήσει σε αποτυχία εκρίζωσης του *H.p.* Νεώτερα θεραπευτικά σχήματα, καθώς και αλλαγές στην διάρκεια και/ή στην δοσολογία των αντιβιοτικών εκλογής, χρησιμοποιούνται για να υπερκεράσουν το οξύ αυτό πρόβλημα της ανάπτυξης αντοχής του βακτηριδίου στα αντιβιοτικά.

Η κλασική – πρώτης γραμμής διπλή θεραπεία [αμοξυκιλλίνη + αναστολέας της αντλίας πρωτονίων (proton pump inhibitor, PPI)], αντικαταστάθηκε λόγω ανάπτυξης αντοχής με το τριπλό σχήμα αμοξυκιλλίνη + κλαριθρομυκίνη + PPI. Η συνεχώς όμως αυξανόμενη ανάπτυξη αντοχής στη χορήγηση κλαριθρομυκίνης κατέστησε αναγκαία την εφαρμογή νέων θεραπευτικών σχημάτων.

Η χορήγηση του τριπλού θεραπευτικού σχήματος – δεύτερης γραμμής λεβοφλοξασίνη + αμοξυκιλλίνη + PPI έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ότι αφορά στην ανεκτικότητα, στις παρενέργειες και στα υψηλά ποσοστά εκρίζωσης του *H.p.*

Ασθενείς και μέθοδος

Στη παρούσα εργασία μελετήθηκαν σαράντα εννέα (49) ασθενείς (35 άνδρες και 14 γυναίκες),

με ηλικιακό εύρος από 25 έως 82 ετών και με μέση ηλικία τα 54.7 έτη.

Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου της δυσπεψίας, ενώ το ιστορικό τους ήταν θετικό για πρόσφατη λοίμωξη από το *Ελικοβακτηρίδιο* του πυλωρού. Τους είχε χορηγηθεί τριπλό θεραπευτικό σχήμα εκρίζωσης του *H.p.* (αμοξυκιλλίνη + κλαριθρομυκίνη + αντιεκκριτικός παράγοντας [PPI] ή αμοξυκιλλίνη + μετρονιδαζόλη + PPI). Σε σύντομο χρονικό διάστημα (0 έως 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση των ανωτέρω θεραπευτικών σχημάτων) παρουσίασαν υποτροπή της συμπτωματολογίας, και προσήλθαν στην Ενδοσκοπική Μονάδα για επανεκτίμηση. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν εκ νέου σε ενδοσκοπικό έλεγχο του ανωτέρου πεπτικού συστήματος κατά την διάρκεια του οποίου ελήφθησαν βιοψίες από το πυλωρικό άντρο του στομάχου για την διενέργεια της ταχείας δοκιμασίας ουρεάσης (CLO-test), καθώς και της ιστολογικής εξέτασης για την απομόνωση του βακτηριδίου (χρώση Giesma).

Και οι 49 ασθενείς της μελέτης εμφάνισαν θετική δοκιμασία ουρεάσης, ενώ σε όλους απομονώθηκε και το βακτηρίδιο στην ιστολογική εξέταση.

Λόγω της αστοχίας εκρίζωσης του *H.p.* με την κλασική θεραπεία πρώτης γραμμής, σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε τριπλό σχήμα βασισμένο στην χρήση της λεβοφλοξασίνης. Το θεραπευτικό σχήμα χορηγήθηκε για 10 ημέρες και οι φαρμακευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν:

- Λεβοφλοξασίνη 500 mg x 1
- Αμοξυκιλλίνη 1 g x 2
- Ομεπραζόλη 20 mg x 2

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε επαναληπτικό ενδοσκοπικό έλεγχο και διενεργήθηκε ταχεία δοκιμασία ουρεάσης καθώς και ιστολογική εξέταση των δειγμάτων δύο μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπευτικής αγωγής.

Αποτελέσματα

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού εκριζώθηκε με επιτυχία στους 41 από τους 49 ασθενείς της μελέτης (ποσοστό 84%). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά σε ότι αφορά στο φύλο (29/35 άνδρες, 12/14 γυναίκες) και στην ηλικία.

Οι 9 από τους 49 ασθενείς (ποσοστό 19%) παραπονήθηκαν για ήπια ενοχλήματα όπως φωτοευαισθησία, αϋπνία, ναυτία που όμως δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Συζήτηση

Οι πιο συχνά απαντώμενες καλοήθειες καταστάσεις του στομάχου είναι η γαστρίτιδα και η νόσος του πεπτικού έλκους. Και οι δύο συσχετίζονται με ένα Gram-αρνητικό βακτηρίδιο, το σπιροειδές *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού* (*Helicobacter pylori*, HP) που ανακαλύφθηκε το πρώτον το 1983 και που η μέχρι σήμερα επιστημονική έρευνα το έχει ενοχοποιήσει τόσο για την πρόκληση της γαστρίτιδας (γαστρίτιδα τύπου B ή χρόνια ενεργός γαστρίτιδα) και της νόσου του πεπτικού έλκους, όσο και για τις υποτροπές του πεπτικού έλκους. Σαφής συσχέτιση έχει αποδειχθεί και για τον καρκίνο του στομάχου (adenocarcinoma του στομάχου) και τα χαμηλού βαθμού λεμφώματα εκ Β κυττάρων του λεμφοειδούς ιστού του σχετιζομένου με βλεννογόνο (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT-lymphoma).^{1,2}

Όπως με άλλες βακτηριακές λοιμώξεις, η επιτυχής εκρίζωση του *Helicobacter pylori* εξαρτάται από την εκλογή των αντιβακτηριακών παραγόντων στα οποία ο βακτηρίδιο είναι ευαίσθητο. Οι αιτίες της αποτυχίας εκρίζωσης εντοπίζονται στην ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά, στη πτωχή συμμόρφωση του ασθενούς και στην εμφάνιση φαρμακευτικών παρενεργειών.

Η Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης του Ελικοβακτηριδίου (European Helicobacter Study Group, EHSg) – η οποία προσφάτως έχει ανακοινώσει οδηγίες που αφορούν στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από το H.p. (Maastricht III Consensus Report 2005) – όρισε ως θεραπεία πρώτης-γραμμής εκρίζωσης του βακτηριδίου την χρήση ενός PPI και δύο από τα τρία κάτωθι αντιβιοτικά: αμοξικιλίνη (1g x2), κλαριθρομυκίνη (500mg x2) και μετρονιδαζόλη (500 mg x2). Ενώ αρχικά το ποσοστό εκρίζωσης υπερέβαινε το 80% σταδιακά η επιτυχής θεραπευτική έκβαση υποχώρησε σε ποσοστό κάτω του 70%. Αυτό οφείλετο κυρίως στην ανάπτυξη αντοχής στην χρήση της κλαριθρομυκίνης, η οποία αρχικά παρουσίαζε ποσοστό ευαισθησίας περίπου 90%, ενώ σταδιακά υποχώρησε θεαματικά σε ποσοστό περίπου 20%. Αυτό οδήγησε στην προσαρμογή των οδηγιών του Maastricht III οι οποίες πλέον συνιστούσαν την χρήση της κλαριθρομυκίνης σε περιοχές όπου η αντίσταση στην χορήγηση του φαρμάκου είναι χαμηλή (15-20%). Σύμφωνα με τις οδηγίες του Maastricht III, σε

περίπτωση αστοχίας της θεραπείας πρώτης-γραμμής προτείνεται θεραπευτική προσέγγιση δεύτερης γραμμής όπου χρησιμοποιούνται τέσσερα αντιβιοτικά: PPI, τετρακυκλίνη (500 mg x4), μετρονιδαζόλη (500 mg x3) και άλατα βισμούθιου (400 mg x20) ή PPI, άλατα βισμούθιου (400 mg x20), αμοξικιλίνη (1g x2) και τινιδαζόλη (500 mg x2). Σε πολλές όμως χώρες τα άλατα βισμούθιου δεν είναι διαθέσιμα και έτσι το ανωτέρω τετραπλό σχήμα δυνατόν να μετατραπεί σε τριπλό με την χρήση PPI, αμοξικιλίνης ή τετρακυκλίνης και μετρονιδαζόλης. Τα εναλλακτικά αυτά θεραπευτικά σχήματα αύξησαν τα ποσοστά επιτυχούς εκρίζωσης σε ποσοστό περίπου 80%.^{3,4}

Για την αντιμετώπιση της αντίστασης στα χορηγούμενα αντιβιοτικά αλλά και για την αποφυγή των σημαντικών παρενεργειών που ακολουθεί τη χρήση της τετρακυκλίνης δημιουργήθηκαν καινούργια θεραπευτικά σχήματα με την χρησιμοποίηση νέων αντιβιοτικών όπως η ριβαμπτίνη και η λεβοφλοξασίνη.^{4,8}

Η λεβοφλοξασίνη είναι μία ευρέος φάσματος φλουοροκινολόνη δραστική ενάντια τόσο στα gram-θετικά όσο και στα gram-αρνητικά βακτηρίδια καθώς επίσης και στα άτυπα παθογόνα του αναπνευστικού. Η λεβοφλοξασίνη εμποδίζει τη σύνθεση του DNA του μικροοργανισμού, παρουσιάζει καλή απορρόφηση στην από του στόματος χορήγηση και είναι καλώς ανεκτή. Οι φλουοροκινολόνες είναι ενεργείς ενάντια στο H.p. *in vitro* και εμφανίζει συνεργική δράση στην συγχρήγηση με PPIs.⁹ Η αντίσταση στη λεβοφλοξασίνη κυμαίνεται μεταξύ 8%-31%.⁹

Σε πρόσφατο ερευνητικό πρωτόκολλο ο Gatta και συν. μελέτησαν 151 ασθενείς στους οποίους είχε αποτύχει η εκρίζωση του H.p. μετά από την χορήγηση δύο διαφορετικών σχημάτων πρώτης-γραμμής. Στους ασθενείς αυτούς χορηγήθηκε το σχήμα: PPIs (20 mg x2), το levofloxacin (250 mg x2) και αμοξικιλίνη (1g x2) για 10 ημέρες. Το ποσοστό εκρίζωσης του βακτηριδίου ήταν 84,6%. Η χορηγηθείσα θεραπεία που βασίστηκε στην λεβοφλοξασίνη εκρίζωσε το 92,3% των στελεχών του βακτηριδίου που ήταν ανθεκτικά *in vitro* στην κλαριθρομυκίνη και στην μετρονιδαζόλη αλλά ευαίσθητα στη λεβοφλοξασίνη. Στην μελέτη αυτή η αντίσταση στη λεβοφλοξασίνη ήταν 14%. Επιπλέον, η θεραπεία αυτή ήταν καλώς ανεκτή από τους ασθενείς, με ελάχιστες και ήπιες παρενέργειες.¹⁰

Σε μία ακόμη πολύ πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη ο Nista και συν. συνέκριναν τρεις ομάδες πασχόντων από H.p. στους οποίους χορηγήθηκαν τρία διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα (κλαριθρομυκίνη, αμοξικιλίνη, PPI [Ομάδα 1] – κλαριθρομυκίνη, μετρονιδαζόλη, PPI [Ομάδα 2] και κλαριθρομυκίνη, λεβοφλοξασίνη, PPI [Ομάδα 3] αντίστοιχα). Στην ομάδα 1 το ποσοστό εκρίζωσης του H.p. ήταν 79%, στην ομάδα 2 ήταν 77,4%, ενώ στην ομάδα 3 ήταν 90,6%. Σύμφωνα με την μελέτη αυτή το θεραπευτικό σχήμα που βασίστηκε στην χορήγηση της λεβοφλοξασίνης ήταν υψηλότερο, πολύ καλά ανεκτό από τους ασθενείς με ελάχιστες παρενέργειες.¹¹

Σε πολύ μεγάλη ερευνητική μελέτη ο Gisbert και συν. μελέτησαν ομάδα ασθενών στους οποίους είχε αποτύχει η εκρίζωση του H.p. μετά από την χορή-

γηση του σχήματος αμοξυκιλίνη – κλαριθρομυκίνη – ομεπραζόλη. Στους ασθενείς αυτούς χορηγήθηκε το σχήμα λεβοφλοξασίνη – αμοξυκιλίνη – ομεπραζόλη. Η θεραπεία ήταν καλώς ανεκτή, με ήπιες παρενέργειες και ποσοστό εκρίζωσης ίσο με 81%.¹²

Αρκετές ακόμη έρευνες των τελευταίων χρόνων έχουν μελετήσει την δράση των θεραπευτικών σχημάτων που βασίζονται στην χρήση της λεβοφλοξασίνης αναδεικνύοντας την υπεροχή τους σε ότι αφορά στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα πρώτης γραμμής.¹³⁻¹⁷

Επομένως, η συνεχώς αυξανόμενη αντίσταση στην χορήγηση των αντιβιοτικών έχει μειώσει τα ποσοστά εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Αυτό έχει οδηγήσει την διεθνή επιστημονική κοινότητα σε εκτεταμένες ερευνητικές μελέτες, αναζητώντας την δοσολογία, την διάρκεια και την εκλογή αντιβιοτικών παραγόντων ικανών να υπερκεράσουν το οξύ αυτό πρόβλημα της αντίστασης στα αντιβιοτικά. Η θεραπεία που βασίζεται στην χρήση της λεβοφλοξασίνης έχει αναδείξει πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα και αποτελεί μια αποτελεσματική και ασφαλή εναλλακτική επιλογή δεύτερης-γραμμής στην αντιμετώπιση του παγκοσμίου αυτού προβλήματος υγείας.

ABSTRACT

Efficacy of levofloxacin, amoxicillin and omeprazole triple therapy after a first-line Helicobacter pylori treatment failure

V. PAPALIMNEOU, Z. ZACHARIADOU, D. SYRIGOS, CH. VOULGARIS, A. TZOVARAS, A. KORDALIS, P. KONSTADAKOU, S. PAXIMADAS, V. ARTIKIS

As with other bacterial infections, successful treatment of *Helicobacter pylori* infections depends on the use of antibacterial agents to which the organism is susceptible. The occurrence of resistance to therapeutic regimens is a growing problem and has resulted in unsatisfactory eradication of the bacterium. Ten-day levofloxacin-based rescue therapy constitutes an encouraging second-line strategy, representing an alternative approach in patients with previous failure in other traditional therapeutics agents, being simple, safe and effective.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186.
- Correa P, Houghton J-M. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 659-672
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007; 56: 772-781.
- Witold Bartnik. Clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej* 2008; 118 (7-8) : 426-429.
- Hsu PI, Wu DC, Chen A, Peng NJ, Tseng HH, Tsay FW, Lo GH, Lu CY, Yu FJ, Lai KH. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(6):404-409.
- Vaira D, Zullo A, Ricci C, Gigliotti F, Morini S. Treatment for *Helicobacter pylori*: current criteria. *Recenti Prog Med*. 2007; 98(11):574-582.
- Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 ; 24 (10):1469-74.
- Van der Poorten D, Katelaris PH. The effectiveness of rifabutin triple therapy for patients with difficult-to-eradicate *Helicobacter pylori* in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26(11-12):1537-1542.
- Cianci R, Montalto M, Pandolfi F, Gasbarrini GB, Cammarota G. Third-line rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *W J Gastroenterol* 2006; 12(15) : 2313-2319.
- Gatta L, Zullo A, Perna F, Ricci C, De Francesco V, Tampieri A, Bernabucci V, Cavina M, Hassan C, Ierardi E, Morini S, Vaira D. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 45-49.
- Nista EC, Candelli M, Zocco MA, Cremonini F, Ojetti V, Finizio R, Spada C, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Z Gastroenterol* 2008; 46(1):83-84.
- Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, Fernandez-Bermejo M, Tomas A, Barrio J, Bory F, Almela P, Sanchez-Ponce A, Casuso A, Ortiz A, Nipo P, Khorrami S, Benito LM, Cameros JA, Lamas E, Modolell I, Franco A, Ortupo J, Rodrigo L, Garcia-Duran F, O'Sullivan E, Ponce J, Valer MP, Calvet X; H. pylori Study Group of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia Second-line rescue therapy with levofloxacin after H. pylori treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):71-76.
- Yee YK, Cheung TK, Chu KM, Chan CK, Fung J, Chan P, But D, Hung I, Chan AO, Yuen MF, Hsu A, Wong BC. Clinical trial: levofloxacin-based quadruple therapy was inferior to traditional quadruple therapy in the treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 ;26(7):1063-1067.
- Cheng HC, Chang WL, Chen WY, Yang HB, Wu JJ, Sheu BS. Levofloxacin-containing triple therapy to eradicate the persistent H. pylori after a failed conventional triple therapy. *Helicobacter*. 2007 ;12(4):359-363.
- Gisbert JP, Fernandez-Bermejo M, Molina-Infante J, Prez-Gallardo B, Prieto-Bermejo AB, Mateos-Rodriguez JM, Robledo-Andris P, Gonzalez-Garcia G. First-line triple therapy with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26(3):495-500.
- Wong WM, Gu Q, Chu K-M, Yee YK, Fung FMY, Tong TSM, Chan AOO, Lai KC, Chan CK, Wong BCY. Lansoprazole, levofloxacin and amoxicillin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(3):421-427.
- Hsu PI, Wu DC, Chen A, Peng NJ, Tseng HH, Tsay FW, Lo GH, Lu CY, Yu FJ, Lai KH. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures. *Eur J Clin Invest*. 2008; 38(6):404-409.

