

Efficacy of triple therapy with a proton pump inhibitor, levofloxacin, and amoxicillin as first-line treatment to eradicate *Helicobacter pylori*

M. Castro-Fernández, E. Lamas, A. Pérez-Pastor, M. Pabón, R. Aparcero, J. Vargas-Romero, J. L. Larraona and M. Romero-Gómez

Unit for the Clinical Management of Digestive Diseases and CIBERehd. Hospital Universitario de Valme. Sevilla, Spain

ABSTRACT

Background: triple therapy including a proton pump inhibitor, clarithromycin, and amoxicillin (PPI-CA) is the first-choice treatment used for *H. pylori* eradication. The efficacy of this treatment is declining of late, and alternative therapies are currently under evaluation.

Objectives: to evaluate the efficacy, safety and compliance of a triple therapy with a PPI, amoxicillin and levofloxacin (PPI-LA) - replacing clarithromycin - for the eradication of *H. pylori*.

Methods: the study included 135 patients (65% women), mean age 53 years, with dyspeptic symptoms and *H. pylori* infection proven by a positive urease rapid test, histological analysis, or C13-urea breath test. **Diagnosis:** non-investigated dyspepsia 48.9%, functional dyspepsia 36.3%, and ulcerative dyspepsia 14.8%. Treatment was indicated with a proton pump inhibitor at usual doses, amoxicillin 1 g, and levofloxacin 500 mg, administered jointly during breakfast and dinner for 10 days. We studied the performance of this triple therapy and its effects using a questionnaire, and effectiveness by the negativity of the C13-urea breath test after 6-8 weeks after treatment discontinuation. Per protocol, we compared the effectiveness of PPI-LA with a control group of 270 patients treated with PPI-CA for 10 days.

Results: 130 patients (96.2%) could complete the treatment and follow-up protocol. Effectiveness (intention to treat) was 71.8% (97/135) and 74.6% (per protocol) (97/130). Sixteen patients (11.8%) had well-tolerated adverse effects, except for 5 subjects (3.7%) who dropped out. PPI-CA was effective (per protocol) in 204 patients out of 270 (75.5%) in the control group.

Conclusions: triple therapy with a PPI, amoxicillin and levofloxacin for 10 days is a well-tolerated treatment that is easy to comply with; however it has low efficiency - less than 80% - and is not recommended as a first-choice treatment for *H. pylori* eradication. Similar results were obtained with the classic triple therapy using a PPI, clarithromycin and amoxicillin.

Key words: Triple therapy. Levofloxacin. *Helicobacter pylori*.

Castro-Fernández M, Lamas E, Pérez-Pastor A, Pabón M, Aparcero R, Vargas-Romero J, Larraona JL, Romero-Gómez M. Efficacy of triple therapy with a proton pump inhibitor, levofloxacin, and amoxicillin as first-line treatment to eradicate *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 395-402.

INTRODUCTION

Triple therapy combining a proton pump inhibitor (PPI) with two antibiotics, preferably clarithromycin and amoxicillin (PPI-CA), is the first-choice treatment in the eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (1-3). The efficacy of this treatment has declined in recent years, being now usually below 80% and, in some studies, lower than 70% (4-9), probably due to increased resistance to clarithromycin. Recent publications show a higher efficacy (> 80%) of a new triple therapy combining a PPI, amoxicillin and levofloxacin (PPI-LA) replacing clarithromycin as first-line treatment to eradicate *H. pylori*, this being considered an alternative treatment because of the lack of effectiveness of triple therapy with PPI-CA (10-15). In this study we determined the effectiveness, compliance and safety of PPI-LA triple therapy for 10 days, given as first-line treatment to eradicate *H. pylori* in our health area.

METHODS

Study design: a prospective, observational, single-center study. Period of study: 2007-2008.

We included 135 consecutive patients with dyspeptic symptoms and *H. pylori* infection diagnosed by positivity

Received: 19-01-09.

Accepted: 06-03-09.

Correspondence: Manuel Castro Fernández. Unit for the Clinical Management of Digestive Diseases. Hospital Universitario de Valme. Carretera de Cádiz, s/n. 41014 Sevilla, Spain. e-mail: mcastrof@meditex.es manuel.castro.sspa@juntadeandalucia.es

for the C13-urea breath test, urease rapid test, or histological analysis. It was determined that a patient was infected when having a positive result for any of these tests. Eighty-eight patients (65%) were female and 47 (35%) were male, with an average age of 53 years (18-80); 33 were smokers (24.5%). Patients under 18 years of age were not included, as well as patients with alleged difficulty in complying with therapy, serious illnesses, previous eradicating treatment, gastric surgery, intolerance, or allergy to any of the drugs included in the study. In 69 of 135 cases (51%) an oral endoscopic analysis was performed, obtaining antral gastric mucosa biopsies for histological analysis and/or urease rapid test, and the following diagnoses were made: functional dyspepsia = 49 cases (36.3%), and peptic ulcer disease or ulcerative dyspepsia = 20 cases (14.8%). The remaining 66 cases (48.9%) were diagnosed using the C13-urea breath test and managed with the "test and treat" strategy (non-investigated dyspepsia).

Treatment

Omeprazol 20 mg/12 h (or another PPI at equivalent dose), amoxicillin 1 g/12 h, and levofloxacin 500 mg/12 h for 10 days. All three drugs should be taken together, preferably during breakfast and dinner. Other PPIs used were lansoprazole 30 mg/12 h, pantoprazole 40 mg/12 h, rabeprazole 20 mg/12 h, and esomeprazole 40 mg/12 h. We confirmed the effectiveness of triple therapy using the negativity of the C13-urea breath test at 6-8 weeks after treatment completion. The emergence of significant adverse effects and adherence to treatment were monitored through interrogation.

The analysis of results was performed using the intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP) strategies. In the ITT analysis all patients who started treatment were included. In the PP analysis patients who completed treatment protocols, at least 90% of doses, and follow-up, keeping on the scheduled date for clinical evaluation and the breath test analysis, were included. All patients accepted the treatment provided, including levofloxacin, and were informed about the importance of *H. pylori* infection, the need for proper treatment, and the possibility of side effects.

We compared the effectiveness of the study therapy under investigation, by PP, with a control group of 270 consecutive patients with dyspepsia and *H. pylori* infection treated with omeprazole 20 mg/12 h (or another PPI at equivalent doses), clarithromycin 500 mg/12 h, and amoxicillin 1 g/12 h (PPI-CA) for 10 days, from 2006 to 2007. The control group was composed of 102 male patients (37.8%) and 168 females (62.2%), with an average age of 47 (± 30) and diagnosed as follows: non-investigated dyspepsia in 123 cases (45.6%), functional dyspepsia in 95 cases (35.2%), and ulcerative dyspepsia in 52 cases (19.2%). The diagnosis of *H. pylori* infection and the ef-

fectiveness of treatment were analyzed by the methods already described.

The present study complies with the regulations of the Ethics and Clinical Research Committees of our hospital.

RESULTS

Completion of treatment and side effects

One hundred and thirty patients out of 135 (96.2%) successfully conducted treatment with PPI-LA and underwent the C13-urea breath test on the scheduled date. Five patients (3.7%) conducted the treatment only for 3-4 days due to adverse effects. Side effects that led to treatment discontinuation were: nausea and vomiting (2 cases), nausea (2 cases), and seizures (1 case).

Sixteen patients (11.8%) had some adverse effect. They are listed in table I.

Table I. Adverse effects of triple therapy with a PPI, levofloxacin, and amoxicillin for 10 days

Adverse effect	Number of cases (%)
Nausea	8 (5.9%)
Metallic taste	4 (2.9%)
Abdominal pain	3 (2.2%)
Diarrhea	3 (2.2%)
Vomiting	2 (1.4%)
Oral thrush	2 (1.4%)
Myalgia	2 (1.4%)
Seizures	1 (0.7%)
Any adverse effect	16 (11.8%)

Effectiveness of treatment

Study group: treatment proved to be effective in 97 patients (71.8%) and failed in 33 patients (24.4%). In 5 patients of 135 (3.7%) treatment was unsuccessful.

The efficacy found was 71.8% (97/135) (95% confidence interval, 64.2-79.4%) in the intention-to-treat analysis, and 74.6% (97/130) (95% confidence interval, 67.1-82.1%) in the per protocol analysis. There was no significant difference between patients with functional, ulcerative, or non-investigated dyspepsia.

Control group: treatment using PPI-CA proved to be effective (PP) in 204 out of 270 patients (75.5%) (95% confidence interval, 70.4-80.6%), and failed in 66 out of 270 patients (24.4%). There was no significant difference in effectiveness of treatment between PPI-LA and PPI-CA.

DISCUSSION

Triple therapy combining a PPI with two antibiotics, preferably amoxicillin and clarithromycin (PPI-CA), for

at least 7 days is the first-choice regimen to eradicate *H. pylori* infection that is widely accepted in Europe and the United States. During the Second Spanish Consensus Conference (2005) it was recommended as standard first-choice regimen the use of a PPI (usual dose) together with 1 g of amoxicillin and 500 mg of clarithromycin every 12 hours, or RCB 400 mg every 12 h (this drug not currently available) with the same antibiotics. In case of allergy to amoxicillin, metronidazole 500 mg every 12 h (1,2) should be chosen. During the Third Conference of Consensus at Maastricht (2007) this triple therapy was recommended as first-line treatment. The same guideline is also present in other consensus documents produced in Italy by the "Cervia II Working Group" (2007) and in the United States by the American College of Gastroenterology (2007) (3,16,17).

As a conclusion achieved during the First Conference of Consensus at Maastricht (1997), only treatments with an efficiency higher than 80% (intention to treat) should be recommended for clinical practice (18). Graham et al., in a recent review, assess and confirm that treatment to eradicate *H. pylori* infection should have an efficiency above 80 or 85%, intention to treat or per protocol, respectively (5). Gisbert et al., (2000), published a meta-analysis on the effectiveness of triple therapy with a PPI, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole/tinidazole, reviewing 22 previously reported studies (1996-1999). They found similar efficacy in the intention to treat and per protocol analyses (81 and 84%) (19). In this meta-analysis, the observed efficiency of the eradicating treatment was very close to or exceeded 90% (20). These results are not obtained in studies recently published, which usually show the effectiveness of classic triple therapy to be below 80%, even when treatment was extended for up to 10 days (5-9,21). Boixeda et al., (2003) found the same trend in a study of 890 patients, and detected an eradication rate of 77% (22). Calvet et al., (2005) reported an eradication rate of triple therapy (intention to treat) of 73 and 79% for 7 and 10 days of treatment, respectively (21). In our health area, during years 2005-2007, the eradication rate with the triple therapy (per protocol) was 70% for

10 days. This low efficiency led us to consider other therapeutic strategies.

Levofloxacin is a fluoroquinolone with a broad spectrum of activity against gram (+) and gram (-) bacteria, including *H. pylori*. It is highly effective for respiratory, urinary tract, skin, and soft tissue infections. In recent years, several studies have been published evaluating the effectiveness of triple therapy containing levofloxacin in the eradication of *H. pylori*. A recent meta-analysis shows that therapy with PPI-LA, especially for 10 days, is more effective and better tolerated as second-line than quadruple therapy in eradicating *H. pylori* (23). Gisbert et al. published two studies where a high multisite effectiveness of triple therapy with PPI-LA for 10 days was found as second- and third-line treatment in the eradication of *H. pylori* (24,25). The loss of effectiveness of triple therapy with PPI-CA motivates the use of triple therapy with levofloxacin replacing clarithromycin as first-line treatment for the eradication of *H. pylori*. In this regard, several studies showing an acceptable efficacy of this treatment, higher than 80% (Table II), considered it an alternative choice to standard triple therapy in areas where, due to increasing resistance to clarithromycin, a progressive loss of effectiveness was found (10-15). This situation, actually present in our health area, motivated this study. We have used high-dose levofloxacin, as previously pointed out by other authors (11,12,14,15,24,25), in order to increase treatment effectiveness. We noted that, in our experience, the effectiveness of triple therapy with PPI-LA was 75% in the per-protocol analysis, which is lower than the results reported by other authors. Treatment is simple and well tolerated, but due is not recommended in view of its low efficacy, at least in our health area, as first-choice regimen for the eradication of *H. pylori* (despite a high failure rate obtained with triple therapy using PPI-CA). The progressive increase of resistance to fluoroquinolones identified by some authors may justify the low effectiveness of triple therapy with these antibiotics. Bogaerts et al. (in Belgium) detected during the years 2003-2004 that 16.8% of *H. pylori* strains were resistant to fluoroquinolones,

Table II. Efficacy of triple therapy with levofloxacin, as first-line therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*

References (10-15)	Number of patients	Drugs/days	Levofloxacin doses	Effectiveness ITT (%)	Effectiveness PP (%)
Cammarota et al. (2000)	50	R-L-T/7	500 mg/24 h	92	92
	50	R-L-A/7	500 mg/24 h	90	90
Antos et al. (2006)	30	E-L-A/7	500 mg/12 h	86.7	92.9
Marcio et al. (2006)	80	E-L-A/10	500 mg/12 h	93.7	93.7
Nista et al. (2006)	100	E-L-C/7	500 mg/24 h	87	90.6
Gisbert et al. (2007)	64	RBC-L-A/10	500 mg/12h	84.4	88.5
Gisbert et al. (2008)	75	O-L-A/10	500 mg/12 h	82.7	84.5

ITT: intention to treat; PP: per protocol; RBC: ranitidine bismuth citrate; R: rabeprazole; L: levofloxacin; A: amoxicillin; T: tinidazole; E: esomeprazole; O: omeprazole; C: clarithromycin.

while A. Zullo et al. (in Italy) detected in 2004-2006 a higher resistance rate (19%), particularly to levofloxacin (26-28).

The low effectiveness of PPI-CA and PPI-LA demands other treatment strategies such as the currently-discussed association of a PPI with three antibiotics: amoxicillin, clarithromycin and metronidazole, simultaneously or sequentially. These treatments have been reported to yield very good results in the eradication of *H. pylori* (29,30).

REFERENCES

- Monés J, Gisbert JP, Borda F, Domínguez-Muñoz E, y Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Indications, diagnostic test and *Helicobacter pylori* eradication therapy. Recommendations by the 2nd Spanish Consensus Conference. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 348-74.
- Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Monés J, y Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc.)* 2005; 125: 301-16.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al., for The European *Helicobacter* Study Group (EHSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
- Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35: 229-47.
- Graham DY, Lu H, Yamaoka. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved. *Drugs* 2008; 68: 725-36.
- Cavallaro LG, Egan B, O'Morain C, Di Mario F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11 (Supl. 1): 36-9.
- Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G, Pistiolas D. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first-and second-line regimens proposed by the Maastricht III Consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1-5.
- Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 985-1001.
- Egan BJ, Marzio L, O'Connor H, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2008; 13(Supl. 1): 35-40.
- Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, Cuoco L, Pirozzi G, Gasbarrini A, et al. Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 1339-43.
- Antos D, Schneider-Brachert W, Bästlein E, Hänel C, Haferland C, Buchner M, et al. 7-day triple therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity. *Helicobacter* 2006; 11: 39-45.
- Marzio L, Coraggio D, Capodicasa S, Grossi L, Cappello G. Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole. *Helicobacter* 2006; 11: 237-242.
- Nista E, Candelli M, Zocco MA, Cremonini F, Ojetti V, Finizio R, et al. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1985-90.
- Gisbert JP, Fernández-Bermejo M, Molina-Infante J, Pérez-Gallardo B, Prieto-Bermejo AB, Mateos-Rodríguez JM, et al. First-line triple therapy with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 495-500.
- Gisbert JP, Fernández-Bermejo M, Molina-Infante M, Pérez-Gallardo B, Prieto-Bermejo AB, Mateos-Rodríguez JM, et al. Levofloxacin, amoxicillin, and omeprazole as first-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2008; 13: 460-1.
- Caselli M, Zullo A, Maconi G, Parente F, Alvisi V, Casetti T, et al., for the Working Group of the Cervia II Meeting. "Cervia II Working Group Report 2006": Guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 782-9.
- Chey WD, Wong BCY, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of the *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-25.
- Malfertheiner P, Megraud P, O'Morain C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1-2.
- Gisbert JP, González L, Calvet X, García N, López, Roque M, et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole. A meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 1319-28.
- Gisbert JP, Boixeda D, Aller R, de la Serna C, Sanz E, Martín de Argila C, et al. *Helicobacter pylori* and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection, efficacy of three triple therapies and role of eradication in the prevention of recurrent hemorrhage. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 161-5.
- Calvet X, Ducons J, Bujanda L, Bory F, Montserrat A, Gisbert JP, for the HP Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1696-701.
- Boixeda D, Martín de Argila C, Bermejo F, López Sanroman A, Hernández Ranz F, Gracia Plaza A. Seven-day proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin triole therapy. Factors that influence *Helicobacter pylori* eradication success. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 202-5.
- Gisbert JP, De la Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 35-44.
- Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernández M, Pérez-Aisa A, Fernández-Bermejo M, Tomas A, et al. Second-line rescue therapy with levofloxacin after *H. pylori* treatment failure: A Spanish multicenter study of 300 patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 71-6.
- Gisbert JP, Castro-Fernández M, Bermejo F, Pérez-Aisa, Ducons J, Fernández-Bermejo M, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 243-7.
- Bogaerts P, Berthin C, Nizet H, Glupczynski Y. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium. *Helicobacter* 2006; 11: 441-5.
- Zullo A, Perna F, Hassan C, Ricci C, Saracino I, Morini S, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in northern and central Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1429-33.
- Pajares García JM, Pajares-Villarroya R, Gisbert JP. *Helicobacter pylori* infection: antibiotic resistance. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 63-70.
- Wu DC, Hsu PI, Wu JK, Opekun AR, Graham DY. Randomized controlled comparison of sequential and quadruple (concomitant) therapies for *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134 (Supl. 1): 137.
- Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert JP, Titó L, Castro M. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2220-3.

Eficacia de una triple terapia con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacino y amoxicilina, como primer tratamiento, en la erradicación de *Helicobacter pylori*

M. Castro-Fernández, E. Lamas, A. Pérez-Pastor, M. Pabón, R. Aparcero, J. Vargas-Romero, J. L. Larraona y M. Romero-Gómez

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla

RESUMEN

Introducción: la triple terapia con un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina (IBP-CA) es el tratamiento de primera elección más utilizado en la erradicación de *H. pylori*. La eficacia de este tratamiento está disminuyendo en los últimos años y se están valorando otras alternativas terapéuticas.

Objetivos: valorar la eficacia, cumplimiento y seguridad de una triple terapia con un IBP, amoxicilina y levofloxacino, sustituyendo a la claritromicina, en la erradicación de *H. pylori*.

Métodos: periodo de estudio: 2007-2008. Se incluyen 135 pacientes (65% mujeres), edad media de 53 años, con síntomas dispépticos e infección por *H. pylori*, constatada por positividad del test rápido de la ureasa, histología o prueba del aliento con urea-C13. **Diagnósticos:** dispepsia no investigada: 48,9%, dispepsia funcional: 36,3% y dispepsia ulcerosa: 14,8%. Se indica tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones, a dosis habitual, amoxicilina 1 g y levofloxacino 500 mg (IBP-LA), administrados de forma conjunta en desayuno y cena, durante 10 días. Se valora el cumplimiento de la triple terapia y sus efectos adversos mediante interrogatorio y su eficacia mediante la negatividad de la prueba del aliento con urea-C13 practicada a las 6-8 semanas del término del tratamiento. Se compara la eficacia, por protocolo, del tratamiento con IBP-LA con la observada en un grupo control de 270 pacientes tratados con IBP-CA durante 10 días en los años 2006-2007.

Resultados: 130/135 pacientes (96,2) del grupo de estudio completaron el tratamiento y el protocolo del seguimiento. La eficacia por intención de tratar fue del 71,8% (97/135) y por protocolo del 74,6% (97/130). Dieciséis pacientes (11,8%) presentaron efectos adversos bien tolerados, excepto en 5 pacientes (3,7%) que motivan el abandono del tratamiento. El tratamiento con IBP-CA resultó eficaz, por protocolo, en 204/270 (75,5%) pacientes del grupo control.

Conclusiones: la triple terapia con un IBP, amoxicilina y levofloxacino durante 10 días es un tratamiento bien tolerado, con fácil cumplimiento, pero con una baja eficacia, inferior al 80%, similar a la obtenida con la triple terapia clásica con un IBP, claritromicina y amoxicilina, no siendo un tratamiento de primera elección recomendable, en nuestra área sanitaria, en la erradicación de *H. pylori*.

Palabras clave: Triple terapia. Levofloxacino. *Helicobacter pylori*.

INTRODUCCIÓN

La triple terapia asociando un inhibidor de la bomba de protones (IBP), con dos antibióticos, preferentemente claritromicina y amoxicilina (IBP-CA), es el tratamiento de primera elección más consolidado en la erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (1-3). La eficacia de este tratamiento ha disminuido en los últimos años, probablemente por incremento de la resistencia a la claritromicina, siendo habitualmente inferior al 80% y, en algunos estudios, incluso al 70% (4-9). Publicaciones recientes muestran una eficacia superior al 80%, de una nueva triple terapia asociando un IBP, amoxicilina y levofloxacino (IBP-LA), sustituyendo a la claritromicina, como primer tratamiento en la erradicación de *H. pylori*, considerándose un tratamiento alternativo ante la pérdida de eficacia de la triple terapia con IBP-CA (10-15). En el presente estudio valoramos la eficacia, cumplimiento y seguridad, en nuestra área sanitaria, de la triple terapia con IBP-LA durante 10 días como primer tratamiento en la erradicación de *H. pylori*.

MÉTODOS

Diseño

Estudio prospectivo, observacional y unicéntrico. Periodo de estudio: 2007-2008.

Se incluyeron 135 pacientes consecutivos con síntomas dispépticos e infección por *H. pylori*, diagnosticada mediante positividad de la prueba del aliento con urea-C13, test rápido de la ureasa o histología. Se consideró que un paciente estaba infectado cuando presentaba positividad de alguna de estas pruebas. Ochenta y ocho (65%) eran mujeres y 47 (35%) eran hombres, con edad media de 53 años (18-80) y hábito tabáquico en 33 casos (24,5%). No se incluyeron pacientes menores de 18 años de edad, con presunta dificultad en el cumplimiento del tratamiento, con enfermedades gra-

ves o con antecedentes de haber realizado algún tratamiento erradicador, de cirugía gástrica o de intolerancia o alergia a alguno de los fármacos incluidos en el estudio. En 69 casos (51,1%) se practicó endoscopia oral con diagnóstico de úlcera gástrica o duodenal en 20 casos (14,8%) (dispepsia ulcerosa) y sin patología relevante en 49 casos (36,3%) (dispepsia funcional). Durante la endoscopia se obtuvieron biopsias de mucosa gástrica antral para histología y/o test rápido de la ureasa. En los 66 casos restantes (48,9%) no se practicó endoscopia oral (dispepsia no investigada), fueron diagnosticados mediante prueba del aliento con urea-C13 y manejados con la estrategia "test and treat".

Tratamiento

Omeprazol 20 mg/12 h, u otro IBP a dosis equivalentes, amoxicilina 1 g/12 h y levofloxacino 500 mg/12 h, durante 10 días. Los tres fármacos debían de tomarse juntos, preferentemente en desayuno y cena. Los otros IBP utilizados fueron: lansoprazol 30 mg/12 h, pantoprazol 40 mg/12 h, rabeprazol 20 mg/12 h y esomeprazol 40 mg/12 h. Se confirmó la eficacia de la triple terapia mediante la negatividad de la prueba del aliento con urea-C13 practicada a las 6-8 semanas de la finalización del tratamiento erradicador. Se valora la aparición de efectos adversos significativos y cumplimiento del tratamiento mediante interrogatorio dirigido. El análisis de los resultados se realiza por intención de tratamiento (ITT) y por protocolo (PP). En el análisis por ITT se incluyeron todos los pacientes que iniciaron el tratamiento y en el análisis PP todos los pacientes que cumplieron el protocolo del tratamiento, al menos el 90% de las dosis, y el seguimiento, acudiendo en la fecha prevista para valoración clínica y práctica de la prueba del aliento. Todos los pacientes aceptaron realizar el tratamiento erradicador, incluyendo levofloxacino, y fueron informados sobre la importancia de la infección por *H. pylori*, del cumplimiento correcto del tratamiento y de la posibilidad de efectos adversos.

Se compara la eficacia, por PP, del tratamiento en estudio con la observada en un grupo control de 270 pacientes consecutivos con dispepsia e infección por *H. pylori* tratados con omeprazol 20 mg/12 h, u otro IBP a dosis equivalente, claritromicina 500 mg/12 h y amoxicilina 1 g/12 h (IBP-CA), durante 10 días, en los años 2006-2007. Se trataba de 102 hombres (37,8%) y 168 mujeres (62,2%), con edad media de 47 años (18-78) y diagnósticos de: dispepsia no investigada en 123 casos (45,6%), dispepsia funcional en 95 casos (35,2%) y de dispepsia ulcerosa en 52 casos (19,2%). El diagnóstico de la infección por *H. pylori* y de la eficacia del tratamiento erradicador, en este grupo control, se realizó por los métodos ya referidos.

El estudio cumple la normativa del Comité Ético y de Investigación Clínica de nuestro hospital.

RESULTADOS

Cumplimiento del tratamiento y efectos adversos

Ciento treinta pacientes (96,2%) realizaron correctamente el tratamiento con IBP-LA y acudieron a la revisión clínica en la fecha prevista para la práctica de la prueba del aliento con urea-C13. Cinco pacientes (3,7%), por efectos adversos, realizaron el tratamiento durante solo 3 ó 4 días. Los efectos adversos que motivaron el incumplimiento del tratamiento fueron: náuseas y vómitos (2 casos), náuseas (2 casos) y convulsiones (1 caso).

Dieciséis pacientes (11,8%) presentaron algún efecto adverso. Se relacionan en la tabla I.

Tabla I. Efectos adversos de la triple terapia con un IBP, levofloxacino y amoxicilina durante 10 días

Efecto adverso	Número de casos (%)
Náusea	8 (5,9%)
Sabor metálico	4 (2,9%)
Dolor abdominal	3 (2,2%)
Diarrea	3 (2,2%)
Vómito	2 (1,4%)
Aftas bucales	2 (1,4%)
Mialgia	2 (1,4%)
Convulsiones	1 (0,7%)
Algún efecto adverso	16 (11,8%)

Eficacia del tratamiento

Grupo de estudio: el tratamiento con IBP-LA resultó eficaz en 97 pacientes (71,8%) y fracasó en 33 pacientes (24,4%). En 5 (3,7%) pacientes no se realizó correctamente. La eficacia resultó del 71,8% (97/135) (95% intervalo de confianza, 64,2-79,4%), en el análisis por ITT, y del 74,6% (97/130) (95% intervalo de confianza, 67,1-82,1%), en el análisis por PP. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con dispepsia funcional, ulcerosa o no investigada.

Grupo control: el tratamiento con IBP-CA resultó eficaz, por PP, en 204/270 (75,5%) pacientes (95% intervalo de confianza, 70,4-80,6%) y fracasó en 66/270 (24,4%) pacientes. No había diferencia significativa entre la eficacia de los tratamientos con IBP-LA y con IBP-CA.

DISCUSIÓN

La triple terapia asociando un IBP con dos antibióticos, preferentemente amoxicilina y claritromicina (IBP-CA), durante al menos 7 días, es el tratamiento erradicador de *H. pylori* de primera elección que ha al-

canzado mayor difusión en Europa y Estados Unidos. En la II Conferencia Española de Consenso (2005) se recomienda como pauta de primera elección la asociación de un IBP (a la dosis habitual) cada 12 h, con 1 g de amoxicilina cada 12 h y 500 mg de claritromicina cada 12 h, o bien de 400 mg de RCB cada 12 h, fármaco actualmente no disponible, con los mismos antibióticos. En caso de alergia a la amoxicilina se deben indicar 500 mg de metronidazol cada 12 h (1,2). En la III Conferencia de Consenso de Maastricht (2007) también se recomienda esta triple terapia como el tratamiento erradicador de primera elección y esta recomendación también está presente en otros documentos de consenso elaborados en Italia por el *Cervia II Working Group* (2007) y en Estados Unidos por el *American College of Gastroenterology* (2007) (3,16,17).

En la I Conferencia de Consenso de Maastricht (1997) se considera que solo los tratamientos erradicadores con una eficacia mayor del 80%, por intención de tratar, deben ser recomendados en la práctica clínica (18). Graham y cols., en una reciente revisión, valoran este aspecto y ratifican que los tratamientos recomendables deben tener una eficacia superior al 80 u 85%, por intención de tratar o por protocolo respectivamente (5). Gisbert y cols., en el año 2000, publican un metaanálisis sobre la eficacia de las triples terapias con un IBP, claritromicina y amoxicilina o metronidazol/tinidazol, revisando 22 estudios publicados en los años 1996-1999 y observan una eficacia similar, por intención de tratar y por protocolo, con ambas pautas (81 y 84%) (19). En este metaanálisis se observan estudios con una eficacia del tratamiento erradicador muy próxima o superior al 90% (20). Estos aceptables resultados no se obtienen en los estudios publicados en los últimos años que habitualmente muestran una eficacia de la triple terapia clásica, prolongando incluso el tratamiento a 10 días, inferior al 80% (5-9,21). Boixeda y cols. comunicaron en el año 2003 esta problemática en una serie de 890 pacientes al detectar una tasa de erradicación del 77% (22). Calvet y cols., en el año 2005,

comunican una tasa de erradicación de la terapia triple, por intención de tratar, del 73 y del 79% con 7 y 10 días de tratamiento respectivamente (21). En nuestra área sanitaria durante los años 2006-2007, la tasa de erradicación con la triple terapia clásica, por protocolo, durante 10 días resultó del 75,5%. Esta baja eficacia motiva que tengamos que considerar otras estrategias terapéuticas.

Levofloxacinó es una fluoroquinolona con amplio espectro de actividad frente a bacterias gram (+) y gram (-), incluyendo *H. pylori*, y con eficacia en infecciones respiratorias, urinarias, de la piel y de partes blandas. En los últimos años se están publicando estudios que valoran la eficacia de triples terapias, conteniendo levofloxacinó, en la erradicación de *H. pylori*. En un reciente metaanálisis se observa que la terapia con IBP-LA, especialmente durante 10 días, es más efectiva y mejor tolerada, como segunda línea de tratamiento, que la cuádruple terapia en la erradicación de *H. pylori* (23). Gisbert y cols. publican dos estudios multicéntricos que constatan una alta eficacia de la triple terapia con IBP-LA durante 10 días, como segunda y tercera línea de tratamiento, en la erradicación de *H. pylori* (24,25). La pérdida de eficacia de la triple terapia con IBP-CA motiva que se haya valorado la triple terapia con levofloxacinó, sustituyendo a la claritromicina, como primera línea de tratamiento en la erradicación de *H. pylori*. Se han publicado, en este sentido, varios estudios (Tabla II) que muestran una aceptable eficacia de este tratamiento, superior al 80%, con dosis variables de levofloxacinó, considerándose una alternativa a la triple terapia habitual en áreas donde, por incremento de la resistencia a la claritromicina, se constata una progresiva pérdida de su eficacia (10-15). Esta situación, existente en nuestra área sanitaria, motiva el presente estudio. Hemos utilizado dosis altas de levofloxacinó, como otros autores (11,12,14,15,24,25), para aumentar la probabilidad de eficacia del tratamiento. Observamos que, en nuestra experiencia, la eficacia de la triple terapia con IBP-LA es del 75%, en análisis por

Tabla II. Eficacia de la terapia triple con levofloxacinó, como primera opción de tratamiento, en la erradicación de *Helicobacter pylori*

Autor (año publicación)	Nº	Fármacos/nº días	Dosis de levofloxacinó	Eficacia ITT (%)	Eficacia PP (%)
Cammarota et al. (2000)	50	R-L-T/7	500 mg/24 h	92	92
	50	R-L-A/7	500 mg/24 h	90	90
Antos et al. (2006)	30	E-L-A/7	500 mg/12 h	86,7	92,9
Marcio et al. (2006)	80	E-L-A/10	500 mg/12 h	93,7	93,7
Nista et al. (2006)	100	E-L-C/7	500 mg/24 h	87	90,6
Gisbert et al. (2007)	64	RBC-L-A/10	500 mg/12h	84,4	88,5
Gisbert et al. (2008)	75	O-L-A/10	500 mg/12 h	82,7	84,5

Nº: número de pacientes; ITT: intención de tratar; PP: por protocolo; R: rabeprazol, L: levofloxacinó; A: amoxicilina; T: tinidazol; RCB: ranitidina citrato bismuto; E: esomeprazol; O: omeprazol; C: claritromicina.

protocolo, inferior a la comunicada por otros autores y similar a la obtenida con la triple terapia con IBP-CA. Es un tratamiento sencillo, bien tolerado, pero por su baja eficacia no es recomendable, al menos en nuestra área sanitaria, como tratamiento de primera elección en la erradicación de *H. pylori*, a pesar de la elevada tasa de fracaso que tenemos con la triple terapia habitual con IBP-CA. El progresivo incremento de resistencia a las fluoroquinolonas, detectado por algunos autores, podría justificar la baja eficacia de la triple terapia con estos antibióticos que hemos detectado en nuestro estudio. P. Bogaerts y cols. (Bélgica) detectan durante los años 2003-4 que el 16,8% de las cepas de *H. pylori*

eran resistentes a las fluoroquinolonas, mientras que A. Zullo y cols. (Italia) detectan durante los años 2004-6 una tasa de resistencia superior (19%), en concreto a levofloxacin, siendo posible que esta resistencia se incrementa en años sucesivos (26-28).

La baja eficacia de los tratamientos con IBP-CA e IBP-LA nos obliga a plantear otras estrategias terapéuticas actualmente recomendadas como por ejemplo la asociación de un IBP con tres antibióticos clásicos, amoxicilina, claritromicina y metronidazol, de forma simultánea o secuencial, habiéndose comunicado con estos tratamientos muy buenos resultados en la erradicación de *H. pylori* (29,30).