

► L'ERADICAZIONE DELL'INFEZIONE DA *HELICOBACTER PYLORI*

Franco Bazzoli¹, Marco Romano²

con la collaborazione di Leonardo Henry Eusebi¹ e Alessandro Federico²

¹U.O. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, A.O.U. Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna

²U.O.C. di Epato-Gastroenterologia, A.O.U. Policlinico, Seconda Università di Napoli

Revisione a cura di Francesco Di Mario

Ospedale "S. Maria di Ca' Foncello" di Treviso

PERCHÈ TRATTARE L'INFEZIONE DA *HELICOBACTER PYLORI*?

Helicobacter pylori (Hp) è un agente patogeno umano che gioca un ruolo cardine nello sviluppo di alcune malattie tra cui l'ulcera peptica e le neoplasie gastriche. Pertanto, questa infezione deve essere curata ogni qual volta venga diagnosticata.

QUAL È LA TERAPIA DI PRIMA LINEA DELL'INFEZIONE DA HP?

Dal 1996 le linee guida internazionali hanno stabilito che la terapia standard di prima linea è rappresentata da 7-10 giorni di trattamento con un inibitore della pompa protonica (PPI), più amoxicillina e claritromicina (1). L'efficacia di questo trattamento è fortemente influenzata dalla resistenza alla claritromicina e, negli ultimi dieci anni, si è assistito a un progressivo declino del tasso di eradicazione (in alcune aree degli Stati Uniti e dell'Europa) al di sotto della soglia di accettabilità del 80% (2).

QUANDO NON È CONSIGLIATO UTILIZZARE LA TRIPLICE TERAPIA STANDARD?

Secondo le recenti linee-guida di Maastricht IV (3) la soglia del 20% di resistenza alla claritromicina dovrebbe essere adoperata per separare le Regioni ad alta da quelle a bassa resistenza all'antibiotico, mantenendo pertanto l'utilizzo di tale strategia terapeutica solo nei Paesi con resistenza inferiore al 20% (Olanda, Svezia, Irlanda, Germania, Malesia, Taiwan), dove si raggiungono tassi di eradicazione superiori al 90%.

La triplice terapia standard dovrebbe essere, invece, abbandonata nelle aree con resistenza alla claritromicina uguale o superiore al 20% (Spagna, Turchia, Italia, Alaska, Cina, Giappone, Camerun), in quanto i tassi di eradicazione risultano inferiori al 80%.

QUALI STRATEGIE POSSONO ESSERE APPLICATE PER AUMENTARE IL TASSO DI ERADICAZIONE?

Diverse strategie sono state proposte per aumentare il tasso di eradicazione, tra cui l'estensione della durata del trattamento a 14 giorni, l'uso di un regime con quattro farmaci (quadruplica terapia contenente bismuto, terapia sequenziale, concomitante o ibrida) e l'uso di nuovi antibiotici come la levofloxacina (Tabella 1).

QUALI SONO GLI ANTIBIOTICI CON MAGGIORE EFFICACIA?

Come per altre malattie infettive, i risultati del trattamento sono migliori quando sono usati antibiotici cui i pazienti sono sensibili. In molti casi la scelta della terapia è empirica, basata cioè sull'utilizzo della combinazione farmacologica che si è dimostrata maggiormente affidabile a livello locale e tenendo in considerazione i dati sull'antibiotico resistenza.

TERAPIA DI PRIMA LINEA Tripla terapia standard

La triplice terapia con PPI-claritromicina-amoxicillina o con PPI-metronidazolo-claritromicina, risultata ugualmente efficace (3), è consigliata come terapia di prima linea nelle aree a bassa claritromicina-resistenza, ma deve essere abbandonata nelle aree con resistenza >20%. Inoltre, la durata della terapia deve essere estesa a 10 o 14 giorni in quanto una meta-analisi ha riportato incrementi del tasso di eradicazione di circa il 4% e 5%, rispettivamente, in confronto a 7 giorni di terapia (4).

Tripla terapia modificata

L'uso di un chinolonico ha dimostrato un'efficacia nell'eradicare l'infezione da Hp come terapia di prima linea nel

► Tabella 1: strategia per aumentare il tasso di eradicazione

Definizione	Composizione	Durata
Tripla terapia standard	PPI+claritromicina+amoxicillina	10-14 giorni
Terapia concomitante	PPI+metronidazolo+amoxicillina+claritromicina	7-10 giorni
Terapia sequenziale	PPI+amoxicillina per 5-7 giorni seguito da PPI+metronidazolo+claritromicina per 5-7 giorni	10-14 giorni
Tripla terapia modificata	PPI+levofloxacina+amoxicillina	10 giorni
Quadruplica terapia con bismuto	PPI+metronidazolo+tetraciclina+bismuto	10 giorni
Terapia ibrida	PPI+amoxicillina per 7 giorni seguito da PPI+amoxicillina+metronidazolo+claritromicina per 7 giorni	14 giorni

72-96% (5). A causa della crescente prevalenza di ceppi di Hp resistenti ai chinolonici, tale approccio terapeutico è raccomandato solo in popolazioni con resistenza alla claritromicina superiore al 20% e resistenza ai chinolonici inferiore al 10% (5), ciò anche allo scopo di evitare lo sviluppo di patogeni resistenti ai chinolonici responsabili di infezioni del tratto respiratorio e urogenitale.

Terapia sequenziale

Il regime è costituito da 5 giorni di duplice terapia con PPI e amoxicillina, seguito da 5 giorni di triplice terapia con PPI, claritromicina e metronidazolo/tinidazolo. Esso ha dimostrato un tasso globale di eradicazione del 84%, con il 73% di capacità di eradicazione nei confronti dei ceppi resistenti alla claritromicina (6). La sequenziale ha mostrato tassi di eradicazione maggiori rispetto a 7 o 10 giorni di triplice terapia standard, ma è risultata di uguale efficacia quando confrontata con la triplice terapia di 14 giorni (6). Uno studio prospettico randomizzato eseguito in una Regione con resistenza alla claritromicina maggiore del 20% e resistenza alla levofloxacina minore del 6% ha dimostrato che regimi sequenziali contenenti levofloxacina (sia a 250 mg e sia a 500 mg due volte al giorno) sono superiori a regimi sequenziali contenenti claritromicina, ottenendo tassi di eradicazione superiori al 90% (7). L'estensione della terapia sequenziale a 14 giorni non ha migliorato i tassi di eradicazione. L'utilizzo del bismuto nella terapia sequenziale riduce i tassi di risposta al 82% nei regimi contenenti claritromicina e al 78% nei regimi contenenti metronidazolo.

Terapia concomitante

La terapia concomitante si basa sull'assunzione contemporanea di quattro farmaci (PPI, claritromicina, amoxicillina e metronidazolo). Tale terapia si è dimostrata superiore alla triplice terapia standard e con maggiore *compliance* da parte del paziente rispetto alla terapia sequenziale (8). Un recente studio clinico prospettico randomizzato (9) ha dimostrato l'equivalenza di due regimi contenenti levofloxacina, uno concomitante di 5 giorni e uno sequenziale di 10 giorni, con tassi di eradicazione nell'analisi intention to treat (ITT) rispettivamente del 92.2% e 93.3%, in una Regione ad alta resistenza alla claritromicina e bassa resistenza alla levofloxacina. Una quadruplica terapia concomitante è raccomandata come prima linea nei Paesi con alta prevalenza di resistenza alla claritromicina, raggiungendo tassi di eradicazione del 93% (3).

Quadruplica terapia contenente bismuto

Questo schema terapeutico è caratterizzato dalla somministrazione contemporanea di bismuto con tetraciclina, metronidazolo e PPI. Il principale vantaggio di questa terapia è di essere scarsamente influenzata dall'antibiotico-resistenza alla claritromicina, al metronidazolo e anche alla duplice eradicazione (i.e. claritromicina+metronidazolo) con tassi di eradicazione superiori al 90% (10). Inoltre, non sono state mai riportate resistenze ai sali di bismuto e la resistenza alle tetracicline è ancora molto bassa, rendendo questa terapia efficace in molte parti del mondo. Tuttavia, il bismuto in alcune aree geografiche non è sempre disponibile e l'assunzione di questa terapia può risultare più complessa di altri regimi terapeutici.

Terapia ibrida (sequenziale-concomitante)

La terapia ibrida rappresenta una innovazione terapeutica che prevede la somministrazione di PPI + amoxicillina per 14 giorni con l'aggiunta, dopo i primi 7 giorni di terapia, di metronidazolo e claritromicina. Questa terapia ha dimostrato elevata efficacia in aree con bassa resistenza alla

claritromicina (i.e. <7%) con tassi di eradicazione in ITT del 97%. Recentemente, una terapia ibrida ottimizzata di 14 giorni si è rivelata altamente efficace anche in aree con elevata (i.e. >20%) resistenza alla claritromicina raggiungendo tassi di eradicazione in ITT del 90% (11).

COME GESTIRE I PAZIENTI IN CUI LA TERAPIA DI PRIMA LINEA FALLISCE?

Indipendentemente dal trattamento di prima linea utilizzato, bisogna attendersi un fallimento in circa il 10-20% dei pazienti, verosimilmente in rapporto ad una resistenza primaria verso uno o più degli antibiotici adoperati nel trattamento di prima linea. In tal evenienza, si rende necessaria la scelta di un trattamento di seconda linea.

Il concetto fondamentale nella scelta del regime terapeutico di seconda linea è di non riutilizzare l'antibiotico "chiave" utilizzato in prima linea. In particolare claritromicina e levofloxacina non dovranno essere utilizzati una seconda volta per l'elevato impatto clinico che la resistenza a questi antibiotici comporta. Diversamente è molto minore e non significativo l'impatto clinico della resistenza ad antibiotici quali il metronidazolo, l'amoxicillina e le tetracicline oltre che al bismuto.

Quale trattamento utilizzare dopo fallimento di una terapia contenente claritromicina

Dopo il fallimento di una terapia contenente claritromicina (triplice standard, sequenziale, concomitante o ibrida), possono essere utilizzate sia la triplice terapia contenente levofloxacina, sia la quadruplica contenente bismuto. La triplice terapia con levofloxacina per 10 giorni somministrata dopo fallimento della sequenziale o della concomitante ha mostrato tassi di eradicazione del 74.4% e del 71.4%, rispettivamente, con un tasso di eradicazione complessivo del 74% come terapia di seconda linea (12). La quadruplica terapia con bismuto, essendo scarsamente influenzata dalla resistenza alla claritromicina o al metronidazolo, è risultata molto efficace anche come seconda linea di trattamento. Somministrata per 7 giorni, la quadruplica terapia con bismuto ha mostrato percentuali di eradicazione superiori al 80%, con valori che superano l'85% con una durata di 14 giorni (13).

Quale trattamento utilizzare dopo fallimento di una terapia contenente levofloxacina?

Nel caso in cui il trattamento contenente levofloxacina sia stato utilizzato come prima linea senza aver ottenuto l'eradicazione dell'Hp, la terapia di scelta come seconda linea è rappresentata dalla quadruplica terapia con il bismuto che non contiene levofloxacina e claritromicina. Tale terapia assicura tassi di eradicazione >80-85%.

Quale trattamento utilizzare dopo fallimento di una quadruplica contenente bismuto?

Quando la prima linea di trattamento con la quadruplica con bismuto non risulta efficace, bisogna optare per una terapia di salvataggio contenente levofloxacina o, in alternativa, una quadruplica (sequenziale, concomitante o ibrida) contenente claritromicina.

Come comportarsi dopo il fallimento della terapia di seconda linea?

Dopo il fallimento di due strategie terapeutiche, l'ulteriore trattamento eradicante deve, anche in questo caso, orientarsi verso un regime terapeutico che escluda gli antibiotici risultati in precedenza inefficaci. In particolare, è stato dimostrato che l'utilizzo corretto di una quadruplica con bismuto,

di una terapia eradicante contenente levofloxacina e di una contenente claritromicina, permette di curare l'infezione nella quasi totalità dei casi con tassi di eradicazione superiori al 98% (14). Pertanto, se due dei trattamenti su indicati sono risultati inefficaci nell'eradicare l'infezione, deve essere somministrato al paziente quello non ancora adoperato.

COSA FARE QUANDO LE TERAPIE ERADICANTI SONO RISULTATE INEFFICACI?

In rari casi, anche dopo tre differenti trattamenti l'infezione da Hp non viene eradicata. In questa situazione, prima di eseguire un'ulteriore terapia eradicante, è consigliato testare la sensibilità del batterio ai vari antibiotici.

È possibile effettuare una valutazione della sensibilità del batterio ad un determinato antibiotico mediante test diretti e indiretti. Il test diretto si effettua mediante coltura dell'organismo e successivo test di sensibilità *in vitro*; quelli indiretti sono il test molecolare su feci di pazienti infetti o il test di ibridazione fluorescente in situ (FISH) su biopsie gastriche incluse in paraffina.

Tale approccio permette di selezionare una terapia personalizzata in base alla sensibilità agli antibiotici (2).

È bene ricordare che l'applicazione di tali test è spesso molto costosa, raramente disponibile oltre a richiedere un approccio invasivo endoscopico; va quindi riservato esclusivamente ai casi in cui multipli trattamenti eradicanti siano risultati inefficaci.

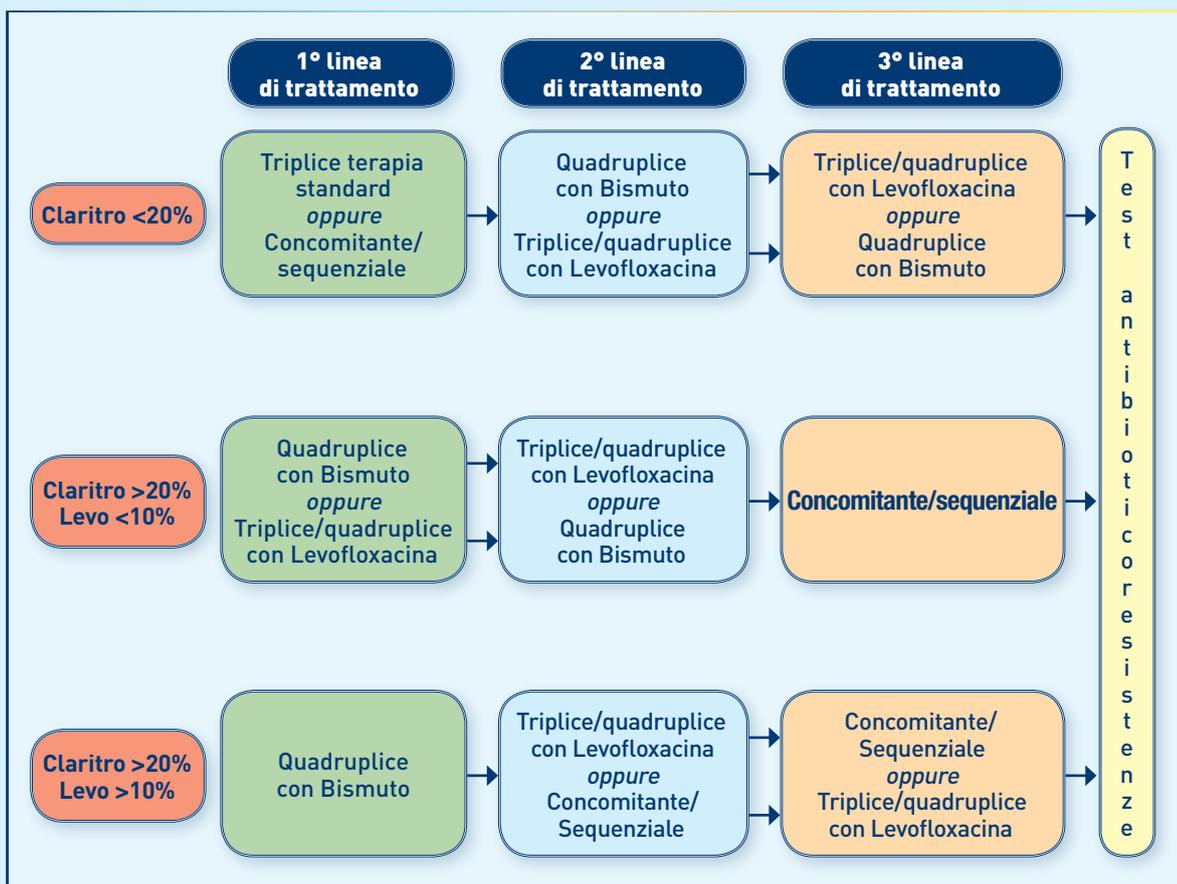
QUANDO UTILIZZARE LA TERAPIA CON RIFABUTINA?

Il trattamento con rifabutina trova indicazione unicamente in quei casi in cui multipli cicli terapeutici non abbiano ottenuto l'eradicazione del batterio (15).

Una recente meta-analisi di studi in cui la rifabutina viene impiegata come terapia di salvataggio ha mostrato tassi di eradicazione intorno al 70%.

Tuttavia, si tratta di un regime terapeutico più costoso rispetto agli altri e che presenta frequenti effetti collaterali anche gravi, tra cui la comparsa di severa leucopenia e trombocitopenia, riportati nel 19-25% dei casi.

Flow chart finale



Corrispondenza

Franco Bazzoli

DIMEC - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Policlinico Sant'Orsola-Malpighi
Via Massarenti, 9 - 40138 Bologna
Tel. + 39 051 6364106
Fax + 39 051 343926
e-mail: franco.bazzoli@unibo.it

Marco Romano

U.O.C. di Epato-Gastroenterologia
A.O.U. Policlinico Seconda Università di Napoli
Via Sergio Pansini, 5 - 80131 Napoli
Tel. + 39 081 5666718
Fax + 39 081 5666714
e-mail: marco.romano@unina2.it

BIBLIOGRAFIA

1. European Helicobacter Pylori Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997;41:8-13.
2. Rimbara E, Fishbach LA, Graham DY. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:79-88.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J et al. European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-64.
4. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D et al. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553-62.
5. Berning M, Krasz S, Miehke S. Should quinolones come first in *Helicobacter pylori* therapy? *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4:103-14.
6. 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.
7. Romano M, Cuomo A, Gravina AG, Miranda A et al. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised trial. *Gut* 2010;59:1465-470.
8. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, Opekun AR et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H. pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:36-41.
9. Federico A, Nardone G, Gravina AG, Iovene MR et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2012;143:55-61.
10. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K et al. Pylora Study Group. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905-13.
11. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, Federico A et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013;145:121-28.
12. Gisbert JP, Molina-Infante J, Marin AC, Vinagre G et al. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple “sequential” or “concomitant” treatment to eradicate *H. pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:652-56.
13. Chung JW, Lee JH, Jung HY, Yun SC et al. Second-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter* 2011;16:289-94.
14. 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* 2009;104:21-25.
15. Vakil N, Vaira D. Treatment for *H. pylori* infection: new challenges with antimicrobial resistance. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:383-88.