

L'ERADICAZIONE DELL'INFEZIONE DA *HELICOBACTER PYLORI* DOPO INSUCCESSO DELLA TERAPIA INIZIALE

Revisione della letteratura e Linee Guida Maastricht III

Decision making

ENRICO NISTA*, MAURIZIO GABRIELLI*, GIOVANNI GASBARRINI*, ANTONIO GASBARRINI*, ENZO UBALDI**

*Medicina Interna, Università Cattolica Sacro Cuore, Policlinico Gemelli, Roma;

**Responsabile Area Gastroenterologia, SIMG

L'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) è un batterio patogeno in grado di colonizzare la superficie mucosa dello stomaco. L'infezione può essere asintomatica, ma spesso è causa di gastrite e ulcera peptica gastrica o duodenale, oltre che un importante fattore di rischio per lo sviluppo di tumori gastrici come l'adenocarcinoma e il MALT-linfoma.

In Italia sono infetti, o lo sono stati almeno una volta nella vita, oltre 20 milioni di persone.

Nonostante più di venti anni di esperienza nella terapia dell'*H. pylori* ancora oggi uno schema terapeutico ideale per trattare questa infezione non è stato trovato. L'*H. pylori* è sensibile a molti antibiotici in vitro, ma nessuno di questi è efficace se utilizzato come monoterapia. Negli scorsi anni sono stati effettuati considerevoli progressi nel trattamento dell'infezione e le migliori terapie attualmente a disposizione sono combinazioni di almeno tre o quattro farmaci da assumere per una o due settimane.

L'esistenza di diversi protocolli terapeutici e il continuo accumularsi di nuovi dati sono frequente fonte di incertezza per i Medici di Medicina Generale che, ancor più degli specialisti, si trovano ad affrontare questo comune problema.

LA TERAPIA TRIPLICE CLASSICA

La terapia tradizionale per eradicare l'*H. pylori* è chiamata "triplice terapia" perché basata sulla somministrazione di una combinazione di tre farmaci. Questi farmaci sono costituiti da un anti-secretores utile a ridurre l'acidità dello stomaco e quindi a creare un ambiente sfavorevole al germe, associato a due antibiotici, mirati a uccidere il batterio. Lo schema eradicante maggiormente consigliato è basato, quindi, sull'assunzione per 7 giorni di una dose standard di inibitore della pompa protonica (IPP), consistente in 20 mg di rabeprazolo, o 20 mg di omeprazolo, o 20 mg di esomeprazolo, o 30 mg di lansoprazolo o 40 mg di pantoprazolo per 2 volte al giorno, e di una delle seguenti associazioni di antibiotici:

- claritromicina (C) 500 mg 2 volte al giorno + amoxicillina (A) 1000 mg 2 volte al giorno;
- claritromicina (C) 500 mg 2 volte al giorno + metronidazolo (M) 500 mg 2 volte al giorno.

Secondo Maastricht II era preferibile l'associazione C + A "in quanto sembra favorire migliori risultati della quadruplica terapia di seconda linea"; nelle nuove Linee Guida Europee di "Maastricht III" del 2005 (valide fino al 2010) viene raccomandata la scelta degli antibiotici sulla base della resistenza locale ed "è preferibile l'associazione C + M nella popolazione in cui la prevalenza della resistenza a Metronidazolo è inferiore al 40%". Se la resistenza alla claritromicina è superiore al 15-20%, allora viene raccomandata la quadruplica terapia come terapia di prima linea alternativa.

Il successo della terapia, infatti, non è scontato. Le percentuali di eradicazione sono sempre minori, e oggi in molti casi non raggiungono l'80%. È sempre più frequente, quindi, imbattersi in pazienti che risultano resistenti a questo trattamento di prima linea.

LE CAUSE DELL'INSUCCESSO DELLA TERAPIA DI PRIMA LINEA

Secondo dati recenti, la resistenza batterica associata alla scarsa *compliance* del paziente al trattamento raccomandato sarebbero responsabili di più del 40% delle mancate eradicazioni.

Il fenomeno della *resistenza batterica*, oggi in continua crescita, è principalmente la conseguenza dell'indiscriminato uso che si fa degli antibiotici per differenti infezioni, tra cui proprio i tentativi di eradicare lo stesso *H. pylori*.

I nitroimidazolici sono i farmaci per cui si osservano le più elevate frequenze di resistenza ma anche le più variabili. Tra questi la resistenza al metronidazolo è comune soprattutto nei paesi in via di sviluppo dove arriva fino al 80%. In Europa è compresa fra il 5 e il 70%; in Italia ci sono pochi dati a disposizione ed indicano una prevalenza maggiore al Centro (36,7%) rispetto al Nord (14,9%).

La resistenza al *metronidazolo* riduce l'efficacia del trattamento anche se in modo non rilevante

per una prevalenza della resistenza fino al 40%; da queste osservazioni e dal rilievo di migliori tassi di eradicazione ottenuti con la triplice terapia contenete metronidazolo sono scaturite le nuove raccomandazioni di Maastricht III sopra menzionate per il trattamento di 1ª linea. L'efficacia del trattamento con metronidazolo

può essere comunque migliorata aumentando il dosaggio (oltre 1000 mg), la durata (oltre 7 giorni) ed utilizzando la quadruplica terapia.

A seguire, le resistenze maggiori sono state osservate per i macrolidi: in particolare quella alla *claritromicina* varia dal 2 al 30%. Nel Nord Europa, dove il consumo di macrolidi è più basso di 2,4 dosi per 1000 abitanti al giorno, la resistenza dell'*H. pylori* alla claritromicina si è stabilizzata negli ultimi anni intorno al 2-3%. Nel Sud Europa, dove il consumo di macrolidi è più alto di 7 dosi per 1000 abitanti al giorno, la resistenza supera il 20% come in Portogallo. In Italia, come per il metronidazolo, si osserva un gradiente di resistenza con valori di oltre il 20% al Centro e del 2% al Nord. La resistenza alla *claritromicina* influenza negativamente il successo della terapia eradicante che si riduce significativamente con valori di resistenza superiori al 15-20%.

In caso di precedente esposizione agli antibiotici, la presenza di resistenza primaria alla claritromicina è fortemente predittiva dell'insuccesso in caso di riutilizzo, cosa che non necessariamente avviene con il metronidazolo.

Per tutti questi motivi nel prescrivere una terapia bisognerebbe tener conto, quando possibile, della prevalenza locale della resistenza a ciascuno dei farmaci antimicrobici usati.

L'altro fattore di insuccesso di un trattamento eradicante è la *compliance* del paziente; l'adesione alla terapia è in relazione agli effetti collaterali dei farmaci utilizzati ed al numero di compresse giornaliere da assumere; è fondamentale informare il paziente della corretta e completa assunzione dei farmaci prescritti per migliorare la compliance. Anche la *durata* del trattamento influenza significativamente la compliance che è migliore per terapie di più breve durata. Lo statement finale di Maastricht III afferma che "la triplice terapia per 14 giorni rispetto a quella per 7 giorni comporta un vantaggio del 12% in termini di eradicazione di *H. pylori*. Il trattamento per 7 giorni può essere accettabile quando gli studi condotti localmente dimostrano che è molto efficace e rappresenta, probabilmente, l'opzione più economica nei Paesi con scarse risorse sanitarie". In realtà gli studi condotti in Europa dimostrano un'elevata efficacia della triplice terapia della durata di una settimana e una metanalisi di studi di alta qualità non ha dimostrato differenze statisticamente significative tra 7 e 14 giorni di trattamento.

LA TERAPIA DI SECONDA LINEA

Se dopo un fallimento terapeutico si decide di tentare un ritrattamento, si dovrà ragionare in termini di probabilità di resistenza antibiotica.

Secondo Maastricht III "la quadruplica terapia contenente bismuto rimane la migliore terapia di seconda linea, se disponibile. In caso contrario, si raccomanda la terapia con PPI, amoxicillina o tetraciclina e metronidazolo".

Tabella I
Schema di terapia eradicante l'*Helicobacter pylori* secondo Maastricht III.

TERAPIA DI PRIMA LINEA

- IPP + claritromicina (C) + metronidazolo (M) (preferibile, se resistenza a M < 40%)
- IPP + claritromicina + amoxicillina (in caso di resistenza a M nella popolazione > 40%)
- Se la resistenza a claritromicina è > 15-20% è indicata la quadruplica terapia

TERAPIA DI SECONDA LINEA

- Quadruplica terapia o triplice basata su antibiogramma
- Se non disponibili, triplice terapia con IPP + amoxicillina o tetraciclina + metronidazolo

TERAPIA DI RECUPERO

- Triplice terapia basata su antibiogramma
- Se non disponibile o non possibile, da valutare l'utilizzo della triplice terapia basata su levofloxacina (opzione derivante da dati di letteratura)

IPP = Inibitore di Pompa Protonica.

Lo schema classico della quadruplica è costituito da: IPP 2 volte al giorno + bismuto subcitrate (Denol), 120 mg 4 volte al giorno + metronidazolo, 500 mg 3 volte al giorno + tetraciclina, 500 mg 4 volte al giorno; la durata deve essere minimo di 7 giorni, consigliata 10 giorni (in tal caso l'esito è indipendente dalla resistenza al metronidazolo); superando i 10 giorni si riduce la tollerabilità al metronidazolo.

È intuibile che il limite principale della quadruplica terapia è costituito dalla complessità dello schema terapeutico e dal dover assumere 13 compresse al giorno oltre alla elevata incidenza degli effetti collaterali che inducono alla sospensione del trattamento; è quindi una terapia da prescrivere in caso di effettiva necessità, in pazienti che possano aderire allo schema terapeutico e per cui si preveda una buona tolleranza.

LA TERAPIA DI RECUPERO (TERZA LINEA)

Nel caso di mancata risposta al secondo ciclo di terapia eradicante, là dove sia indicato e tecnicamente possibile, sarebbe opportuno eseguire un esame colturale con test di sensibilità antibiotica (antibiogramma), che pur potendo essere soggetto a differenze tra sensibilità in vitro e in vivo, indirizza l'impostazione dell'ulteriore schema antibiotico da eseguire.

In assenza di un esame colturale, l'indicazione a proseguire "alla cieca" va valutata da caso a caso. Per tale motivo negli ultimi anni la ricerca scientifica ha cercato di individuare nuove strategie terapeutiche basate sull'uso di nuovi antibiotici, o sull'aggiunta alle terapie standard di nuove sostanze quali i probiotici che potrebbero contribuire a ridurre l'insorgenza di effetti colla-

terali. Va ricordato, però, che non vi sono attualmente studi controllati randomizzati di cosiddetta terza linea ma studi di coorte solitamente con numeri di pazienti inferiori a 100.

Tra i nuovi antibiotici utilizzati ci sono i fluorochinoloni di seconda generazione di cui il più studiato, e di conseguenza quello su cui si ha la maggior parte dei dati, è la *levofloxacin*. Essa, al contrario di altri fluorochinoloni come ad esempio la ciprofloxacina, ha mostrato una buona attività contro l'*H. pylori*, sia in vitro che in vivo. Usata con successo in terapie di seconda battuta, ma anche in prima battuta o in casi di poliresistenza, ha il grande vantaggio della monosomministrazione quotidiana e di poter essere combinata in una triplice terapia invece che in una quadruplica, riducendo così il numero di compresse giornaliere da assumere e aumentando la compliance del paziente. Gli antibiotici più frequentemente associati alla levofloxacina sono l'amoxicillina, antibiotico già utilizzato nella triplice terapia classica ma per il quale le resistenze sono bassissime, il tinidazolo e la rifabutina. Interessante è l'associazione con l'azitromicina, macrolide per il quale è possibile, così come per la levofloxacina, una monosomministrazione quotidiana, incrementando ancor di più l'adesione al trattamento da parte del paziente. Triplici terapie a base di levofloxacina sono state utilizzate in seconda battuta a differente dosaggio della levofloxacina (250 o 500 mg al giorno) e a differente durata del trattamento (7 o 10 giorni). I tassi di eradicazione migliori si sono avuti per un dosaggio della levofloxacina di 500 mg al giorno, per trattamenti di durata di 10 giorni ed in associazione al tinidazolo (90% di eradicazione) o all'amoxicillina (94% di eradicazione).

La rifabutina è stata utilizzata con successo, in particolare nei pazienti poliresistenti, non solo in associazione alla levofloxacina, ma anche all'amoxicillina, per una durata variabile tra i 7 e i 14 giorni. Se da un lato, però, l'*H. pylori* è altamente suscettibile in vitro alla rifabutina, che si è dimostrata stabile e poco influenzata dall'ambiente acido dello stomaco, dall'altro è un farmaco molto costoso che può avere degli effetti collaterali seri quali leucopenia e trombocitopenia con mielotossicità. Nonostante la conta delle cellule ematiche ritorni normale alla sospensione della terapia, il medico dovrebbe avere ben presente la possibilità di insorgenza di tali effetti collaterali in corso di terapia a base di rifabutina. Per tale motivo, oggi, la rifabutina dovrebbe essere utilizzata solo in quel ristretto numero di pazienti che hanno fallito multipli trattamenti eradicanti l'*H. pylori*. Un'altra opzione in pazienti resistenti può essere l'utilizzo di terapie a base di furazolidone. I risultati migliori si sono ottenuti con quadrupliche terapie in cui il furazolidone è utilizzato al dosaggio di 200 mg 2 volte al giorno in associazione con amoxicillina, bismuto e PPI per la durata di 14 giorni. Questo schema terapeutico ha mostrato tassi di eradicazione del 90%.

Intanto prosegue la sperimentazione del vaccino con-

tro il batterio. Potrebbe essere disponibile tra qualche anno, con efficacia preventiva (e non terapeutica). Sarà composto da tre proteine, Cag A, Vac A e Nap. La prima impedirà alle cellule dello stomaco di trasformarsi in cellule tumorali, la seconda servirà a evitare alle cellule dello stomaco di intossicarsi, la terza andrà a rinforzare il sistema immunitario. Se i test avranno successo, il vaccino potrà impedire al batterio di attecchire alla mucosa dello stomaco.

Bibliografia di riferimento

- Canducci F, Ojetti V, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Rifabutin-based *Helicobacter pylori* eradication 'rescue therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:143.
- European *Helicobacter* Study Group (EHSG). *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – Maastricht III Consensus Report 2005 in Florence. Comments and current concepts*. Momento Medico 2005.
- Fakheri H, Merat S, Hosseini V, Malekzadeh R. *Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for Helicobacter pylori eradication*. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:89-93.
- Fuccio L, et al. *Terapia eradicante Helicobacter pylori*. *Endoscopia Digestiva* 2006;29:129-36.
- Gisbert JP, Morena F. *Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure*. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35-44.
- Houben MH, van de Beek D, Hensen EF, Craen AJ, Rauws EA, Tytgat GN. *A systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy—the impact of antimicrobial resistance on eradication rates*. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1047-55.
- Koivisto TT, Rautelin HI, Voutilainen ME, Niemela SE, Heikkinen M, Sipponen PI, et al. *Primary Helicobacter pylori resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population*. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1009-17.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al.; European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPHG). *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht II-2000 Consensus Report*. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
- Megraud. *Update on therapeutic options of Helicobacter pylori-related diseases*. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7:115-120.
- Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Di Caro S, Gabrielli M, et al. *Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line Helicobacter pylori treatment: a randomized trial*. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:627-33.
- Perri F, Festa V, Clemente R, Villani MR, Quitadamo M, Caruso N, Bergoli ML, Andriulli A. *Randomized study of two "rescue" therapies for Helicobacter pylori-infected patients after failure of standard triple therapies*. *Am J Gastroenterol* 2001;96:58-62.
- Pilotto A, Rassa M, Leandro G, Franceschi M, Di Mario F; Interdisciplinary Group for the Study of Ulcer. *Prevalence of Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Northeast Italy: a multicentre study*. *GISU – Interdisciplinary Group for the Study of Ulcer*. *Dig Liver Dis* 2000;32:763-8.
- Roghani HS, Massarrat S, Shirekhoda M, Butorab Z. *Effect of different doses of furazolidone with amoxicillin and omeprazole on eradication of Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:778-82.
- Toracchio S, Marzio L. *Primary and secondary antibiotic resistance of Helicobacter resistance of Helicobacter pylori strains isolated in central Italy during the years 1998-2002*. *Dig Liver Dis* 2003;35:541-5.
- Wolle K, Leodolter A, Malferteiner P, König W. *Antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori in Germany: stable primary resistance from 1995 to 2000*. *J Med Microbiol* 2002;51:705-9.