

## Terapia sequenziale per l'infezione da *Helicobacter pylori*

*Nel percorso di ricerca di una terapia anti H. pylori che coniughi efficacia e tollerabilità, esperti italiani suggeriscono un nuovo regime, caratterizzato dall'utilizzo di due schemi terapeutici in sequenza per cinque giorni ciascuno, che ha ricevuto importanti conferme in letteratura*

**N**ella gestione dell'infezione gastrica da *Helicobacter pylori* un ruolo fondamentale è giocato dall'efficacia delle terapie disponibili.

La storia della terapia anti *H. pylori* iniziò sostanzialmente con l'uso del bismuto colloidale, ma presto ci si accorse della scarsa efficacia di una monoterapia antibiotica, per cui sono state rapidamente introdotte duplici e triplici terapie a base di combinazioni differenti di penicilline, macrolidi e imidazolici.

Un decisivo passo in avanti fu costituito dal riconoscimento dell'utilizzo di un inibitore di pompa protonica per determinare un ambiente favorente l'azione antibiotica, con un guadagno terapeutico rilevante.

A questo punto le terapie sono diventate triplici o quadriplici, con alcune difficoltà di tollerabilità da parte di una certa quota di soggetti.

Parallelamente a questi importanti progressi sono però sorti i problemi riguardanti le resistenze antibiotiche, soprattutto per quanto riguarda metronidazolo e più recentemente claritromicina.

È infatti ormai accertato che sia proprio la resistenza batterica a determinare la quota di insuccesso terapeutico cui siamo abituati e che abbatta la percentuale di eradicazione dall'80% dichiarata nei trial al 70% (o ancora meno) riscontrabile nella pratica clinica.

È degna di nota l'osservazione che proprio la ridotta percentuale di successo terapeutico rende poco efficiente l'uso su larga scala di una campagna anti *Helicobacter pylori* a scopo di prevenzione del cancro gastrico.

### ■ Resistenze batteriche

La classica terapia triplice della durata di sette giorni (inibitore di pompa protonica, claritromicina, amoxicillina), che costituisce il punto di riferimento riconosciuto dalle linee guida internazionali, è attualmente gravata da percentuali di resistenze che nel nostro Paese raggiungono e superano il 20-25% a causa della resistenza alla claritromicina, dovuta all'utilizzo dei macrolidi nella terapia delle infezioni respiratorie.

Certamente le situazioni variano da zona a zona, tuttavia questo tipo di situazione ha favorito la ricerca di strategie alternative.

Innanzitutto si è cercato di valutare se l'allungamento della terapia da sette a dieci o più giorni potesse migliorare significativamente le performance di trattamento, ma i risultati ottenuti in Europa indicano guadagni terapeutici limitati.

Secondariamente si è cercato di valutare l'utilizzo di altri antibiotici, a cominciare dai chinolonici, ma anche in questo caso i risultati sono inferiori alle aspettative ancora a causa delle resistenze batteriche già presenti.

### ■ Proposta di terapia sequenziale

Alla ricerca di un'efficace terapia di prima linea che potesse coniugare efficacia e tollerabilità, si è giunti alla proposta di una terapia detta "sequenziale", formulata da gruppi di ricerca dell'Università degli Studi di Roma e dell'Università degli Studi di Bologna.<sup>1,2</sup>

Le sue caratteristiche (tabella 1) sono l'utilizzo di due schemi di terapia - appunto in sequenza - per cinque giorni ciascuno:

■ nei primi cinque giorni viene utilizzata amoxicillina (1 grammo) e inibitore di pompa protonica, ciascuno somministrato due volte al giorno;

■ nei cinque giorni successivi lo schema diventa triplice con l'aggiunta all'inibitore di pompa protonica di claritromicina (500 milligrammi) e tinidazolo (500 milligrammi), sempre due volte al giorno.

Questo schema terapeutico nasce dalla valutazione di precedenti esperienze che indicano che:

■ una breve duplice terapia, pur non ottenendo valori terapeutici superiori al 50% dei casi, è comunque in grado di ridurre la carica batterica nei pazienti cui non si era raggiunta eradicazione batterica senza indurre resistenza;

**Tabella 1**

### Caratteristiche della terapia sequenziale

Primi cinque giorni	Secondi cinque giorni
<ul style="list-style-type: none"><li>• Inibitore pompa protonica, dose piena</li><li>• Amoxicillina 1000 mg</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inibitore pompa protonica, dose piena</li><li>• Claritromicina 500 mg</li><li>• Tinidazolo 500 mg</li></ul>

*Ciascun farmaco viene somministrato due volte al dì*

■ la triplice terapia presenta efficacia maggiore in presenza di carica batterica non elevata.

Infine era stato osservato che il pretrattamento con amoxicillina sembra in grado di ridurre l'insorgenza di resistenza a un successivo trattamento con claritromicina.

L'efficacia di questo trattamento si è dimostrata elevata (maggiore del 95%) negli studi pilota ed è stata confermata in uno studio multicentrico su un migliaio di pazienti, con percentuali di eradicazione di circa il 92%, decisamente superiori al 75% della classica triplice terapia della durata di sette giorni.<sup>3</sup>

A completare questi dati estremamente confortanti è la percentuale di tollerabilità simile alla classica triplice di durata inferiore e soprattutto la capacità di successo anche nel caso di pazienti non affetti da ulcera peptica, per i quali i risultati delle terapie precedenti risultano particolarmente deludenti.

Recentemente i risultati di queste spe-

rimentazioni italiane sono state valutate tramite una metanalisi indipendente, che ha confermato e ulteriormente rilanciato alla comunità medica-scientifica internazionale le qualità di questo nuovo regime terapeutico.<sup>4</sup>

Lo stesso ri-scopritore dell'*Helicobacter pylori*, Barry Marshall, Premio Nobel per la Medicina 2005, in un editoriale di accompagnamento,<sup>5</sup> conferma l'indicazione all'utilizzo di questo approccio come terapia di scelta nel primo trattamento, risultando oltretutto più economica rispetto alla triplice terapia. D'altra parte il Gruppo di studio europeo dell'*Helicobacter pylori* (che raggruppa i maggiori esperti d'Europa e produce le famose linee guida cosiddette di Maastricht) aveva già evidenziato i pregi della terapia sequenziale, limitandosi a osservare la necessità di riprodurre i risultati di queste ricerche italiane anche in altri Paesi, in funzione di valutare le risposte terapeutiche, in realtà caratterizzate da differenti

scenari clinici (etnografici e di resistenze batteriche), prima di qualificare la terapia sequenziale a rango di prima scelta internazionale.

Nel nostro caso possiamo pertanto utilizzare questi suggerimenti godendoci della piena trasferibilità dei risultati essendo stati testati nella realtà nostrana quale frutto di ricerca di gruppi italiani.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007; 56: 1353-57.
2. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 556-63.
3. Zullo A, Vaira D, Vakil N, Hassan C et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 719-6.
4. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naïve to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 19 maggio (epub ahead of print).
5. Marshall B. Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: a worthwhile effort for your patients. *Ann Intern Med* 2008; 19 maggio (epub ahead of print).