

Helicobacter pylori: quando la terapia eradicante fallisce

L'infezione batterica cronica da Helicobacter pylori è la più diffusa al mondo ed è caratterizzata da una significativa morbilità e mortalità e da un notevole impatto economico. Un corretto management di questa infezione risulta, quindi, di estrema importanza. Poiché curare l'infezione nei pazienti che hanno fallito un tentativo terapeutico risulta progressivamente più difficile, è fondamentale utilizzare nella pratica clinica solo gli schemi di trattamento che consentono di curare l'infezione nel maggior numero di pazienti al primo tentativo, in modo tale da contrastare il più possibile l'insorgenza della resistenza batterica e contenere i costi.

Nella pratica clinica si osserva una percentuale di successi terapeutici più ridotta di quella riportata nei trial. Quali possono essere i fattori influenti?



In accordo con le precedenti linee guida europee del 2000, sia nei trial clinici sia nella pratica è stata utilizzata una triplice terapia di 7 giorni, comprendente un inibitore della pompa protonica (IPP), la claritromicina e l'amoxicillina o il metronidazolo come trattamento standard di prima linea. Tale combinazione di farmaci, generalmente ben tollerata, di breve durata e di basso costo, è risultata essere molto efficace in diversi studi effettuati principalmente nella prima metà degli anni '90. Tuttavia, vi è una crescente evidenza che l'efficacia di questi schemi di trattamento sia in progressiva diminuzione. Infatti, in un'ampia metanalisi che ha incluso 5.866 pazienti, è stato calcolato che la percentuale di eradicazione batterica con le triplici terapie standard è pari al 79%. In studi più recenti, è stata osservata una probabilità di successo terapeutico notevolmente più bassa, con percentuali di eradicazione che, in molte casistiche, non hanno raggiunto il 70% e con valori talvolta addirittura inferiori al 45% in altri Paesi. L'efficacia della triplice terapia è risultata

La diversità tra medicina generale e specialistica può essere fattore di arricchimento della pratica medica, se a prevalere è il momento dialogico, all'insegna della complementarietà, focalizzata sulle esigenze concrete che la gestione di una problematica fa emergere nella quotidianità. M.D. propone, di volta in volta, un confronto tra le due discipline, fatto di domande precise e di risposte condivise.

Medicina Generale a cura di:	Specialistica a cura di:
Cesare Tosetti Medico di medicina generale Specialista in gastroenterologia Porretta Terme (BO)	Dino Vaira Professore Associato Università di Bologna Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

altrettanto deludente quando è stata utilizzata al di fuori di studi controllati. Infatti, in due interessanti osservazioni italiane è emerso che la percentuale di eradicazione batterica raggiunta dalle triplici terapie standard nella pratica clinica è del 61-76%. La riduzione dell'efficacia di queste terapie è dovuta in gran parte dallo sviluppo di resistenza batterica agli antibiotici che è in aumento in diversi Paesi europei, soprattutto nei confronti della claritromicina e del metronidazolo. Infatti, è stato osservato che la presenza di resistenza primaria alla claritromicina diminuisce notevolmente la probabilità di successo della triplice terapia standard, con percentuali di eradicazione che non superano il 18-44%. In diverse indagini epidemiologiche recentemente condotte in Italia risulta che la percentuale di resistenza primaria alla claritromicina è aumentata fino a superare il 20%, mentre quella al metronidazolo ha raggiunto un valore pari al 29.4%. Nelle nuove linee guida europee, recentemente pubblicate, viene consigliato di scegliere la terapia di prima linea in base alla prevalenza della resistenza primaria alla claritromicina e al metronidazolo. In pratica, nelle aree in cui la resistenza primaria alla claritromicina è <15-20%, il trattamento di prima linea rimane una triplice terapia di 7 giorni a base di claritromicina associata al metronidazolo se la resistenza primaria agli imidazolici è <40% o alla amoxicillina se quest'ultima è superiore. Nelle aree in cui la resistenza primaria alla

claritromicina supera il 15-20% vengono consigliate le stesse triplici terapie, ma somministrate per 14 giorni oppure una quadruplica terapia (inibitore della pompa protonica, sali di bismuto, tetraciclina, metronidazolo) di 7 giorni.

Quindi, in base alle percentuali di resistenza primaria alla claritromicina (20%) e al metronidazolo (30%) osservate in Italia, nella nostra pratica clinica dovremmo utilizzare solo una triplice terapia composta da un IPP, la claritromicina e il metronidazolo per due settimane, considerato che la quadruplica terapia non è praticabile nel nostro Paese in quanto i sali di bismuto non sono disponibili.

La costante diminuzione della percentuale di successo raggiunta dalle triplici terapie standard per la cura dell'infezione da *H. pylori* dipende, in gran parte, dall'incremento della resistenza primaria agli antibiotici, particolarmente verso la claritromicina.

Le nuove linee guida italiane, invece, suggeriscono di utilizzare nella nostra pratica clinica un nuovo "pacchetto terapeutico", costituito da una terapia sequenziale di 10 giorni in prima battuta e da una triplice terapia con levofloxacina e amoxicillina come ri-trattamento. La terapia sequenziale "cinque più cinque" raggiunge in Italia valori di eradicazione superiori al 90% e risulta più efficace delle triplici terapie di 7-10 giorni anche nei ceppi batterici resistenti alla claritromicina.



Quali esami strumentali sono indicati per controllare l'avvenuta eradicazione e a che distanza di tempo devono essere eseguiti?

L'effettuazione dell'urea breath test, così come del test per la ricerca dell'antigene monoclonale nelle feci, vanno eseguiti a distanza di almeno 4-6 settimane dal termine della terapia.



Esiste una preparazione per l'esecuzione di questi esami?

Vanno evitati antibiotici, inibitori della pompa protonica, derivati del bismuto per almeno due settimane prima dell'effettuazione dell'urea breath test o del test per la ricerca dell'antigene monoclonale nelle feci.



I test sierologici assumono un significato nella valutazione di avvenuta eradicazione batterica?

I test sierologici non hanno alcun valore nella valutazione dell'avvenuta eradicazione batterica.



A seguito di un primo insuccesso terapeutico è giustificato riproporre la stessa terapia aumentando le dosi o la durata o è corretto utilizzare un nuovo schema terapeutico?

Non è mai indicato riproporre lo stesso schema terapeutico. Nelle linee guida europee recentemente pubblicate, la quadruplica terapia (inibitore della pompa protonica, sali di bismuto, tetraciclina, metronidazolo) viene ancora indicato come trattamento standard di seconda linea per l'eradicazione di *H. pylori*. Tuttavia, come già riportato, in Italia i sali di bismuto non sono disponibili, rendendo di fatto impossibile utilizzare questo approccio terapeutico. È indispensabile, quindi, trovare delle alternative alle quali ricorrere in caso di fallimento di un primo tentativo terapeutico.

Negli ultimi cinque anni si è registrato in letteratura un interesse crescente nei confronti dei nuovi chinolonici nella terapia dell'infezione da *H. pylori*. L'attenzione verso questa classe di farmaci è nata dopo le prime osservazioni che la levofloxacina, diversamente dalla ciprofloxacina, norfloxacina e dalla pefloxacina, ha un'attività battericida contro *H. pylori* sia in vitro sia in vivo. In recenti studi italiani è stato osservato che combinando la levofloxacina con altri antibiotici è possibile ottenere un'elevata percentuale di eradicazione. Tuttavia, la resistenza batterica primaria verso la levofloxacina è in crescente aumento, molto verosimilmente per il suo ampio utilizzo per le infezioni respiratorie e urinarie. È stato osservato, infatti, che i ceppi di *H. pylori* isolati in diversi Paesi mostrano una resistenza primaria alla levofloxacina in netto aumento, raggiungendo valori di 8.8% in Alaska, 14.3% in Giappone, 16.8% in Belgio, 17% in Brasile, 18% in Cina, 21.5% in Corea, 22.1% in Germania, fino al 32.3% recentemente osservato in Italia. Occorre, quindi, cercare di limitare ulteriormente l'incremento di questa resistenza, in quanto gli schemi di terapia contenenti la levofloxacina risultano particolarmente utili nel ritrattamento dell'infezione da *H. pylori* dopo uno o più tentativi terapeutici.



Quali sono gli schemi posologici attualmente suggeriti per una terapia di seconda linea?

I dati di due importanti metanalisi hanno inequivocabilmente evidenziato che la triplice terapia con levofloxacina è in grado di

raggiungere percentuali di eradicazione addirittura superiori alla quadruplica terapia nel ri-trattamento dell'infezione nei pazienti che hanno fallito la triplice terapia standard in prima battuta. In particolare, è stato osservato che la terapia con IPP, levofloxacina e amoxicillina per 10 giorni risulta essere più efficace rispetto a quello di 7 giorni, mentre non vi è una differenza significativa legata alla modalità di somministrazione della levofloxacina, in quanto la prescrizione di 500 mg/die risulta pari a quella 250 mg/bid, anche se la somministrazione 2 volte al giorno sembrerebbe essere meglio tollerata.

Se ci limitiamo ad analizzare i dati di studi italiani, possiamo osservare che la combinazione di IPP (bid), levofloxacina (250 mg bid) e amoxicillina (1 g bid) di 10 giorni è stata efficace nell'84.6% di 136 pazienti che avevano completato il trattamento nei quali era stato inefficace almeno un ciclo di terapia precedente, con una percentuale di eradicazione accettabilmente elevata (73.4%) anche nei casi infettati da ceppi resistenti alla claritromicina e/o al metronidazolo.

In un altro nostro studio, utilizzando la stessa terapia, è stato possibile curare anche l'83.3% di 36 pazienti che avevano fallito addirittura due o più precedenti cicli di terapia. La buona efficacia terapeutica di questo schema di terapia è stata evidenziata anche in altri due trial italiani randomizzati. Nel primo studio, la triplice terapia con levofloxacina e amoxicillina per 10 giorni è risultata significativamente più efficace della quadruplica terapia di 14 giorni (94% vs 68%). Nell'altro studio in cui sono stati arruolati pazienti che avevano fallito uno o più cicli di trattamento e che presentavano un'elevata prevalenza di resistenza batterica sia alla claritromicina (12%) sia al metronidazolo (46%) o ad entrambi (10%), la triplice terapia con levofloxacina è risultata significativamente più efficace della quadruplica terapia di 7 giorni nei pazienti che hanno portato a termine il trattamento (76% vs 41%).

Infine, è stata valutata l'efficacia della triplice terapia con levofloxacina anche nei pazienti che, in prima battuta, avevano fallito la terapia sequenziale. In uno studio pilota che ha coinvolto 35 pazienti, l'infezione da *H. pylori* è stata curata nell'86% dei casi, indicando che questo schema di trattamento risulta efficace anche come trattamento di "recupero" in ca-

so di fallimento della terapia sequenziale. Tutte queste osservazioni, congiuntamente alle considerazioni relative all'elevato costo della levofloxacina in Italia, suggeriscono ragionevolmente il suo impiego limitatamente agli schemi di ri-trattamento di seconda o terza linea, anziché come terapia di prima battuta.



Ci sono suggerimenti per diminuire il problema della tollerabilità e della compliance, specialmente nel caso di schemi complessi?

È cruciale spiegare al paziente l'importanza di un corretto trattamento che, se ben seguito, porta alla completa guarigione e alla quasi totale assenza di reinfezione. D'altro canto, una non corretta compliance rappresenta il fattore di rischio maggiore per l'insuccesso terapeutico, compromettendo anche l'efficacia futura di un ulteriore trattamento con parte dei farmaci già utilizzati per l'insorgenza del fenomeno della resistenza.



Qual è il ruolo dell'esame colturale e in quale occasione deve essere preso in considerazione?

A tutt'oggi, rappresenta un esame da eseguire in centri "specializzati", che tuttavia diventa fondamentale quando il paziente ha eseguito più schemi terapeutici e necessita di antibiogramma. Recentemente il nostro gruppo ha brevettato una metodologia rapida per effettuare un antibiogramma, in qualunque centro endoscopico (in corso di industrializzazione).



Nel caso di fallimento anche del secondo tentativo terapeutico è consigliabile utilizzare trattamenti di terza linea o rinunciare al tentativo di eradicazione dell'infezione?

Il principio è di non rinunciare mai a eradicare l'infezione da *Helicobacter pylori*. In questi casi, è essenziale inviare il paziente in centri altamente specializzati.



Queste considerazioni devono essere ritenute corrette per tutto il territorio italiano?

A tutt'oggi, non sono disponibili dati pubblicati sulla variabilità dei tassi di resistenza nelle varie regioni italiane.

Bibliografia disponibile online
www.passonieditore.it - www.aimef.org

BIBLIOGRAFIA

- Altintas E, Sezgin O, Ulu O et al. Maastricht II treatment scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1656-8.
- Bilardi C, Dulbecco P, Zentilin P et al. A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant *Helicobacter pylori* infection: a controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 997-1002.
- Calvet X, Garcia N, Lopez T et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 603-8.
- Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O et al. High-dose versus low-dose clarithromycin in 1-week triple therapy, including rabeprazole and levofloxacin, for *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 110-4.
- Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O et al. Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1339-43.
- Caselli M, Zullo A, Maconi G et al. Cervia II Working Group Report 2006: Guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2007.
- De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, Hassan C et al. Prevalence of primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains over a 15 year period in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 783-5.
- De Francesco V, Margiotta M, Zullo A et al. Primary clarithromycin resistance in Italy assessed on *Helicobacter pylori*-DNA sequences by TaqMan real-time polymerase chain reaction. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 429-35.
- De Francesco V, Margiotta M, Zullo A et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006; 144: 94-100.
- De Francesco V, Zullo A, Margiotta M et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* infection does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 407-14.
- De Francesco V, Zullo A, Hassan C et al. Two new treatment regimens for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised study. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 67-9.
- Delgado JS, Bujanda L, Gisbert JP et al. Effectiveness of a 10-day sequential therapy treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Gastroenterology* 2007; 132 (Suppl 2): A112.
- Della Monica P, Lavagna A, Masoero G et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication treatments in a primary care setting in Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1269-7.
- Francavilla R, Lionetti E, Castellana SP et al. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006; 129: 1414-1.
- Gatta L, Zullo A, Perna F et al. A 10 days levofloxacin base triple therapy in patients who failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 45-9.
- Gisbert J, 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.
- Houben MHMG, VandeBeek D, Hensen EF et al. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy - the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1047-55.
- Janssen MJR, Van Oijen AHAM, Verbeek ALM, Jansen JBMJ, de Boer WA. A systematic comparison of triple therapies for treatment of *Helicobacter pylori* infection with proton pump inhibitor/ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin and either amoxicillin or a nitroimidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 613-24.
- Jaffri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: Sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Annals of Internal Medicine* 2008; 148: on line.
- Lionetti E, Miniello VL, Castellana SP et al. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1461-8.
- Maconi G, Tosetti C, Miroglio G, Parente F, Colombo E, Sainaghi M, et al. Management of *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases by general practitioners in Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1499-504.
- Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
- Malfertheiner P, Mégraud F, Morain CO, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
- Marshall B. Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: a worthwhile effort for your patient. *Annals of Internal Medicine* 2008; 148: on line.
- Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374-84.
- Moschowitz FM, Peled Y, Santo M et al. High *Helicobacter pylori* numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. *Gut* 1995; 36: 845-7.
- Murakami K, Fujioka T, Okimoto T et al. Drug combinations with amoxicillin reduces selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 67-70.
- Nista AC, Candelli M, Cremonini F 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.
- Paoluzi P, Iacopini F, Crispino P et al. 2-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection is better than 1-week in clinical practice: a large prospective single-center randomized study. *Helicobacter* 2006; 11: 562-8.
- Rinaldi V, Zullo A, Pugliano F, Valente C, Diana F, Attili AF. The management of failed dual or triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 929-33.
- Saad R, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy vs bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 488-96.
- Toracchio S, Marzio L. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated in central Italy during the years 1998-2002. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 541-5.
- Unge P. Review of *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 74-81.
- Vaira D, Zullo A, Vakil N et al. Sequential therapy versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Int Med* 2007; 146: 556-63.
- Webber MA, Piddock LJ. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 9-11.
- Vakil N, Zullo A, Ricci C, Vaira D. Economic analysis and outcomes of 10-days sequential therapy compared to 10-day triple therapy for *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2008; 134: 619.
- Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fiocca R et al. Comparison of one and two weeks of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment for *Helicobacter pylori* eradication: the HYPER study. *Gut* 2007; 56: 475-9.
- Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2007; 56: 1353-57.
- Zullo A, Perna F, Hassan C et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in Northern and Central Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1429-34.
- Zullo A, Perna F, Hassan C et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in Northern and Central Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1429-34.
- Zullo A, De Francesco V, Hassan C et al. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication after sequential therapy failure: a pilot study. *Therapy* 2006; 3: 251-4.
- Zullo A, Gatta L, De Francesco V, Hassan C, Ricci C, Bernabucci V, et al. High *Helicobacter pylori* eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: a prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1419-24.
- Zullo A, Hassan C, De Francesco V et al. A third-line levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 232-6.
- Zullo A, Vaira D, Vakil N et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 719-6.
- Zullo A, Rinaldi V, Winn S et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 715-8.