

Nuovi orientamenti per la terapia sequenziale nell'infezione da *Helicobacter pylori*

Dino Vaira*
Luigi Gatta**^o
Giulia Fiorini*
Valentina Castelli*
Francesco Di Mario^o

*La diminuzione del successo della triplice terapia standard per l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori*, in parte conseguente all'antibiotico-resistenza, rende indispensabile nuove strategie terapeutiche. La cosiddetta "terapia sequenziale" è un nuovo schema di trattamento: inibitore di pompa protonica e amoxicillina per i primi cinque giorni; IPP, claritromicina e tinidazolo per altri cinque giorni*

L'*Helicobacter pylori* è un patogeno a localizzazione gastrica diffuso in tutto il mondo, ed è la principale causa di gastrite e di patologia associata alla gastrite: ulcera gastrica, ulcera duodenale e MALT linfoma a basso grado.¹ L'infezione è inoltre fortemente associata al cancro gastrico.²

L'eradicazione dell'*H. pylori* ha dimostrato di potere determinare una regressione dell'atrofia gastrica, un precursore del cancro gastrico, e di prevenire la ricomparsa di malattia peptica con le sue complicanze, oltre a curare alcuni linfomi MALT a basso grado.^{3,4}

Le attuali linee guida raccomandano per l'eradicazione dell'infezione l'utilizzo della triplice terapia, ovvero la combinazione di due antibiotici (amoxicillina e claritromicina o metronidazolo) in associazione con un inibitore di pompa protonica, per una durata non inferiore a sette giorni.

Negli ultimi anni però il successo di questo tipo di terapia si è ridotto, in parte come conseguenza dello sviluppo dell'antibiotico-resistenza.³ Per tale motivo, nuove strategie terapeutiche sono ritenute indispensabili.¹

La terapia sequenziale è un nuovo schema di trattamento (tabella 1) che prevede l'assunzione per 5 giorni di un inibitore di pompa protonica (2 volte/die) e di amoxicillina (1 grammo 2 volte/die), seguita per altri 5 giorni dall'assunzione di claritromicina (500 mg 2 volte/die) e tinidazolo (500 mg 2 volte/die) sempre in associazione all'inibitore di pompa protonica (2 volte/die).^{5,6}

■ Metanalisi di confronto sulle terapie

Recentemente è stata pubblicata una revisione sistematica della letteratura con metanalisi, il cui scopo è stato quello di valutare l'efficacia della terapia sequenziale rispetto alla classica triplice terapia.⁷

Tale studio è stato disegnato secondo le linee guida del QUOROM (Quality of Reporting of Meta-Analysis Conference)⁸ e ha ricercato tutti gli studi randomizzati controllati dove la terapia sequenziale è stata paragonata alla triplice terapia.

I trial dovevano essere studi randomizzati controllati o studi clinici controllati a gruppi paralleli, che mettevano a confronto la triplice terapia di durata non inferiore a 7 giorni e la terapia sequenziale, con una presentazione di dati eseguita secondo l'analisi "intention-to-treat". La qualità degli studi è stata valutata secondo la scale di Jadad et al,⁹ e la valutazione degli studi è stata eseguita in doppio cieco da due degli autori.

Sono stati valutati tredici studi, tutti italiani ad eccezione di due studi provenienti dall'Asia e uno eseguito su una popolazione pediatrica proveniente dalla Romania, per un totale di 3.271 pazienti trattati.

Tre studi sono stati eseguiti su pazienti di età inferiore a 18 anni: 108 trattati con la terapia sequenziale e 152 con la triplice terapia.

In uno studio, la terapia sequenziale è stata paragonata a due triplici terapie: una della durata di 7 giorni e l'altra della durata di 14 giorni.

In dieci studi sono stati arruolati pazienti di età superiore a 18 anni: 1.400 trattati con la terapia sequenziale e 1.611 con la triplice terapia. Sei studi erano multicentrici. Otto studi hanno paragonato la terapia

Tabella 1

Nuovo schema di trattamento: la terapia sequenziale

Per 5 giorni

- ▶ Inibitore di pompa protonica (2 volte/die)
- ▶ Amoxicillina (1 grammo 2 volte/die)



Per i successivi 5 giorni

- ▶ Inibitore di pompa protonica (2 volte/die)
- ▶ Claritromicina (500 mg 2 volte/die)
- ▶ Tinidazolo (500 mg 2 volte/die)

* Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia

Università degli Studi di Bologna

** Ospedale Versilia, Lido di Camaiore (LU)

^o Sezione di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienza Cliniche Università degli Studi di Parma

sequenziale alla triplice terapia di durata pari a 7 giorni, e quattro alla triplice terapia di durata pari a 10 giorni.

In due studi, la terapia sequenziale è stata paragonata sia alla triplice terapia di durata pari a 7 giorni sia a quella di durata pari a 10 giorni.

■ Risultati

► Popolazione adulta

I risultati negli adulti mostrano che l'eradicazione con la terapia sequenziale è stata del 91% (95% IC: 89.6-92.1) e del 75.7% (95% IC: 73.6-77.7) per la triplice terapia, determinando un "Number Needed to Treat" (NNT) di 6 (95% IC: 5-7) in favore della terapia sequenziale.

Quando invece sono stati considerati solo gli studi dove la terapia sequenziale è stata paragonata alla triplice terapia della durata di 10 giorni, la percentuale di eradicazione per la terapia sequenziale era del 92.4% (95% IC: 90-94.4) e per triplice terapia del 79.4% (95% IC: 75.9-83.1), determinando un NNT di 8 (95% IC: 6-12) a favore della terapia sequenziale (figura 1).

In due studi eseguiti sempre negli adulti è stato inoltre possibile valutare l'effetto della antibiotico-resistenza primaria (ovvero quella pre-esistente al trattamento) sulla performance della terapia sequenziale e della triplice terapia. 18 pazienti con ceppi resistenti alla claritromicina sono stati trattati con la terapia sequenziale e 27 con la triplice terapia.

La percentuale di eradicazione è stata per la terapia sequenziale del 83.3% (95% IC: 60.8-94.2) e per la triplice terapia del 25.9% (95% IC: 13.2-44.7), determinando un NNT di 2 (95% IC: 1-3) in favore della terapia sequenziale.

71 pazienti con ceppi resistenti al metronidazolo sono stati trattati con la terapia sequenziale e 59 con la triplice terapia. La percentuale di eradicazione è stata per la terapia sequenziale del 95.8% (95% IC: 88.3-98.6) e per la triplice terapia del 78% (95% IC: 65.9-86.6), determinando

un NNT di 8 (95% IC: 4-34) a favore della terapia sequenziale.

Infine, 14 pazienti che presentavano resistenza doppia (alla claritromicina e al metronidazolo) sono stati trattati con la terapia sequenziale e 12 con triplice terapia, determinando una percentuale di eradicazione per la terapia sequenziale del 57.1% (95% IC: 32.6-78.6) e per la triplice terapia del 33% (95% IC: 13.8-60.9), senza però che questa differenza fosse significativa.

Tuttavia, il campione analizzato per le resistenze batteriche è piccolo, ed è quindi necessaria cautela nell'interpretazione dei risultati.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, non sono state trovate differenze significative fra le due terapie.

► Popolazione pediatrica

Nei bambini la terapia sequenziale ha raggiunto una percentuale di eradicazione del 90.7% (95% IC: 83.8-94.9), e per la triplice terapia del 82.9% (95% IC: 76.1-88.1).

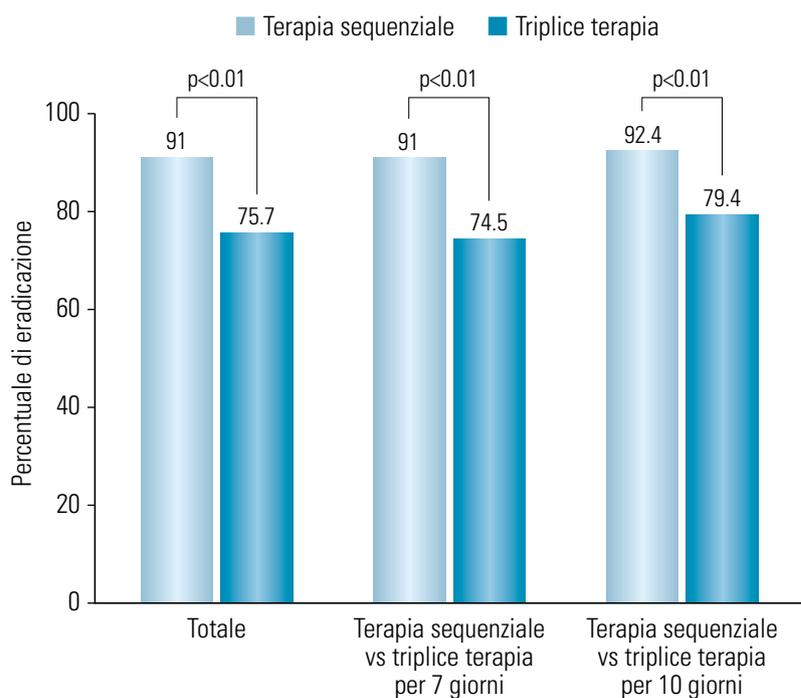
■ Commento ai dati

Il successo della triplice terapia eradicante per *Helicobacter pylori* è in declino, e diversi studi eseguiti sia negli Stati Uniti sia in Europa, hanno evidenziato che la percentuale di eradicazione è calata al di sotto dell'85%, valore che molte linee guida considerano indispensabile.^{1,3}

L'antibiotico-resistenza nei confronti dei comuni antimicrobici usati è aumentata, e questa situazione risulta essere una importante causa di fallimento del trattamento. Una recente review ha messo in luce che la resistenza alla claritromicina rappresenta un problema importante nella maggior parte dei Paesi industrializzati, con poche eccezioni come la Scandinavia.¹⁰ Tuttavia, l'antibiotico-resistenza non è l'unica causa per comprendere la bassa eradicazione. In uno studio americano, l'antibiotico-resistenza è stata dimostrata solo in un terzo dei pazienti che avevano fallito la terapia eradicante.¹¹

Figura 1

Eradicazione dell'*Helicobacter pylori*: terapia sequenziale e triplice terapia



Am J Gastroenterol 2009; Oct 20 (Epub ahead of print)

La mancata compliance è un fattore ben riconosciuto, che però è difficile misurare nei trial clinici. Gli effetti collaterali possono influenzare la compliance e perciò è importante valutarli quando si considera una nuova terapia.

Dai dati presentati si evince che il nuovo trattamento non presenta una incidenza di effetti collaterali diversa da quella determinata dalla triplice terapia. Questo potrebbe dipendere dal fatto che, anche se più agenti antimicrobici sono usati nella terapia sequenziale, il tempo di trattamento è relativamente più breve.

Diverse strategie sono state proposte per migliore la percentuale di eradicazione con le attuali terapie. Per esempio è stato suggerito che la maggiore durata della triplice terapia avrebbe potuto determinare un miglioramento dei risultati, ma una recente metanalisi ha invece dimostrato una mancanza significativa di differenza per le triplice terapia di durata superiore ai 7 giorni.¹²

La quadruplica terapia (che prevede abitualmente l'utilizzo di inibitore di pompa protonica, due antibiotici e bismuto citrato), somministrata per 7 o 10 giorni, è stata inoltre proposta come soluzione alternativa rispetto alla triplice terapia. Anche in questo caso, una recente metanalisi non ha trovato differenze significative fra questi due schemi di trattamento.¹³

La triplice terapia con la levofloxacina è un'altra possibile alternativa, ma l'elevata prevalenza di ceppi resistenti è fonte di preoccupazione in molti Paesi. In Italia, la resistenza ai fluorochinoloni trovata è del 19.5 %, in Germania del 22%.^{14,15} Sono disponibili poche altre alternative. La triplice terapia basata sulla rifabutina viene utilizzata come terapia di salvataggio, quando altri trattamenti hanno fallito, ma gli importanti effetti collaterali, quali la tossicità per il midollo osseo, ne limitano l'utilizzo.¹⁶

L'esatto meccanismo con il quale la terapia sequenziale "lavora" non è

ancora chiaro. Una possibilità è che la ridotta densità batterica nello stomaco determinata dal trattamento iniziale con l'amoxicillina (nei confronti della quale esistono rari ceppi resistenti), migliori l'efficacia della successiva terapia utilizzata. È risaputo che i batteri possono sviluppare canali di efflusso per la claritromicina, che permettono a questi di trasportare all'esterno l'antibiotico, prevenendo così il legame ai ribosomi batterici.¹⁰ Perciò, un'altra possibilità è che l'amoxicillina agisca sulla parete batterica, indebolendola, e prevenendo la formazione di canali di efflusso.

Un'altra possibilità è che il vantaggio della terapia sequenziale sia rappresentato dal numero di antibiotici ai quali il batterio è esposto. Sebbene vi siano solo tre studi, la terapia sequenziale appare migliore anche nella popolazione pediatrica. In conclusione, la terapia sequenziale sembra offrire più possibilità della triplice terapia per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*.

BIBLIOGRAFIA

1. Malfertheiner P, Megraud 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.
2. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241.
3. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 985-1001.
4. Zullo A, Hassan C, Andriani A et al. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104: 1932-7.
5. Vaira D, Zullo A, Vakil N et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 556-63.
6. Vakil N, Vaira D. Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: time to consider making the switch? *JAMA* 2008; 300: 1346-7.
7. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; Oct 20 (Epub ahead of print).
8. Moher D, Cook DJ, Eastwood S et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the quorum statement. Quality of reporting of meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-1900.
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
10. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006; 144: 94-100.
11. Vakil N, Lanza F, Schwartz H et al. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 99-107.
12. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM 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.
13. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS et al. Empiric quadruple vs triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2009; Sep 15 (Epub ahead of print).
14. 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.
15. Glocker E, Stueger HP, Kist M. Quinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 346-9.
16. Gisbert JP, Gisbert JI, Marcos S et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1469-74.