

***Helicobacter pylori* e patologie gastroenteriche**

R. Cestari, G. Missale, G. Cengia, L. Minelli

Servizio di Endoscopia Digestiva, Università degli Studi, Spedali Civili, Brescia

L'infezione da *H. pylori* è molto comune: nei paesi sviluppati la prevalenza di *H. pylori* nella popolazione generale varia dal 20 al 40% (1) ed aumenta notevolmente per decenni di età.

Nei paesi in via di sviluppo la prevalenza raggiunge l'80%. (2)

La dimensione del problema è tale che la corretta indicazione al trattamento assume una notevole rilevanza soprattutto di carattere socio-sanitario.

L'*H. pylori* è sempre patogeno per l'ospite, in quanto causa una gastrite cronica attiva, anche se solo dal 10 al 20% degli individui infetti svilupperà una malattia clinicamente rilevante.

Le complesse relazioni fra la virulenza del ceppo batterico, fattori legati alla risposta dell'ospite e fattori ambientali, condizionano la diversa risposta all'infezione da *H. pylori* sul piano clinico, conseguenza dell'entità dell'infiammazione indotta sulla mucosa gastrica e del grado di alterazione della secrezione acida.

Anche se negli ultimi anni sono stati fatti notevoli progressi per chiarire le complesse interrelazioni fra ospite ed infezione da *H. pylori*, dopo centinaia di studi clinici pubblicati a tale riguardo, è tuttora un dilemma insoluto la questione se sia opportuno trattare tutti i pazienti infetti da *H. pylori*, anche senza una evidente patologia da *H. pylori* correlata ed in assenza quindi di evidenti benefici clinici.

Sappiamo infatti che non tutti i pazienti *H. pylori* positivi avranno beneficio dal trattamento, così come non ci sono evidenze obiettive che trattare una infezione in pazienti senza sintomi correlabili all'*H. pylori* sia utile.

Si impone pertanto la necessità di chiarire quali pazienti debbano essere trattati, al fine di un corretto utilizzo delle limitate risorse del sistema sanitario, in considerazione dell'enorme numero di soggetti af-

fetti nella popolazione generale, e quindi della conseguente esplosione di costi, rischi, effetti collaterali ed induzione di resistenze batteriche che potrebbero essere indotti dall'incontrollato ricorso alla terapia eradicante.

Solo sulla base di dati evidenti che dimostrino benefici sul piano clinico o profilattico, siamo infatti autorizzati a porre l'indicazione al trattamento eradicante.

Allo scopo di orientare con maggiore chiarezza in questo dilemma sia i medici specialisti che i medici di medicina generale, che vengono posti di fronte a responsabilità di tipo etico, socio-sanitario e medico legale, sono state emanate negli ultimi anni linee guida nazionali ed internazionali.

Dalle numerose linee guida nazionali europee emanate fino al 1996, sulla base delle evidenze scientifiche fino ad allora disponibili, peraltro non dirimenti ed a volte contraddittorie, emergono alcuni evidenti elementi di consenso, ma anche di confusione (3).

Pertanto successivamente sono state elaborate linee guida internazionali che, nell'ambito di una certa flessibilità, potessero orientare in modo non equivoco sulle indicazioni attuali al trattamento della infezione da *H. pylori*.

Indicazioni al trattamento fortemente raccomandate

- *Ulcera peptica attiva o inattiva*

H. pylori è fattore causale nel 92% delle ulcere duodenali e nel 70% delle ulcere gastriche. La sua eradicazione garantisce anche a lungo termine la remissione della malattia ulcerosa peptica.

Pertanto tutti i pazienti *H. pylori* positivi in cui sia stata documentata un'ulcera gastrica o duodenale,

attiva o inattiva, devono ricevere un trattamento eradicante efficace.

Anche se una concomitante terapia con FANS si sospetta possa essere un cofattore eziologico dell'ulcera, la eradicazione dell'*H. pylori*, se presente, è appropriata.

Nei pazienti con ulcera gastrica che non hanno assunto FANS, è importante un accurato *follow-up* endoscopico ed istologico, per verificare la guarigione dell'ulcera e confermare l'assenza di malignità.

- Ulcera peptica complicata (sanguinamento o perforazione)

L'*H. pylori* come fattore causale dell'ulcera complicata da sanguinamento o perforazione non è così evidente come nell'ulcera non complicata (9).

L'eradicazione della infezione da *H. pylori* riduce peraltro in modo drastico il rischio di risanguinamento dell'ulcera emorragica *H. pylori* positiva, (10), ed in questi casi è quindi fortemente raccomandata una appropriata terapia eradicante.

Nei pazienti con ulcera complicata da perforazione o sanguinamento, inoltre, l'efficacia della terapia eradicante deve essere sempre confermata prima della sospensione della terapia con farmaci antisecretivi.

Il mantenimento di una terapia antisecretiva potrebbe essere considerato utile nei pazienti particolarmente compromessi o anziani, in presenza di seria patologia concomitante, e in modo particolare in corso di terapia con aspirina o FANS.

- Linfoma gastrico MALT

Esiste una buona evidenza che ci sia una associazione causale fra infezione da *H. pylori* e linfoma gastrico MALT. Aree ad alta incidenza di questo tipo di linfoma hanno una alta prevalenza di infezione da *H. pylori*. Il batterio è quasi sempre presente sulla mucosa gastrica adiacente al linfoma.

Tutti i pazienti con un linfoma gastrico MALT a basso grado di malignità, confermato istologicamente, dovrebbero essere testati per la presenza di *H. pylori* e trattati, se positivi.

È stato dimostrato che la eradicazione dell'*H. pylori* nei pazienti con linfoma gastrico MALT conduce ad una significativa regressione della malattia. Nei pazienti con malattia in stadio iniziale è stata osservata la sua completa regressione (11).

Diagnosi istologica, trattamento e *follow-up* a lungo termine dovrebbero essere concordati fra istologo, gastroenterologo ed oncologo.

Indicazioni al trattamento consigliate sulla base di dati scientifici non dirimenti

- Malattia da Reflusso Gastro Esofageo (MRGE)

Una correlazione fra infezione da *H. pylori* e MRGE non è stata dimostrata.

Dati aneddotici avevano suggerito un aumento di sintomi da reflusso gastro-esofageo dopo eradicazione dell'*H. pylori* in pazienti con malattia ulcerosa peptica. La eradicazione verosimilmente non è in grado di indurre una MRGE, ma può "slatentizzare" un reflusso gastro-esofageo sub-clinico preesistente. Peraltro due recenti studi controllati indicano una riduzione dei sintomi da reflusso gastro-esofageo dopo eradicazione dell'infezione da *H. pylori* in pazienti con malattia ulcerosa peptica (12-13).

Alcuni dati della letteratura, ed in particolare uno studio europeo non controllato, suggeriscono che l'uso prolungato di farmaci inibitori della pompa protonica (PPI) accelererebbe lo sviluppo di gastrite cronica atrofica in pazienti infetti da *H. pylori* (14).

Peraltro questi dati non sono stati confermati da due successivi studi prospettici randomizzati (15-16).

Su queste basi non esiste pertanto la necessità di diagnosticare la presenza di *H. pylori* in pazienti che debbano essere trattati a lungo termine con PPI per malattia da reflusso gastro-esofageo. In pazienti già noti per essere *H. pylori* positivi una terapia eradicante può essere considerata.

- Gastrite cronica istologicamente severa

In pazienti *H. pylori* positivi con una gastrite cronica severa dimostrata istologicamente, la eradicazione dell'infezione può consentire una regressione dell'infiammazione e condurre ad un miglioramento del quadro istologico.

I benefici teorici della terapia eradicante possono influire positivamente sul potenziale rischio legato alla evoluzione nel tempo di una gastrite severa verso l'atrofia, la metaplasia e la displasia.

Anche se non sono disponibili *trials* controllati in grado di confermare che la terapia eradicante in questi casi sia in grado di produrre concreti benefici clinici, alcune linee guida la consigliano decisamente.

- Uso cronico di FANS

I dati della letteratura sono contraddittori su quale sia il ruolo dell'*H. pylori* nella gastrite da FANS. Non esistono ancora dati certi che la eradicazione dell'*H. pylori* riduca il rischio di danno gastrico FANS-associato nei pazienti *H. pylori* positivi utilizzatori cronici di FANS.

Lo studio HELP (17) non ha dato risposte conclusive sul beneficio clinico della eradicazione negli utilizzatori cronici di FANS.

Il danno gastrico da FANS può inoltre essere correttamente ed efficacemente trattato utilizzando farmaci Inibitori della Pompa Protonica (PPI), senza la necessità di sospendere la terapia antinfiammatoria.

Peraltro l'*H. pylori* è corresponsabile per il 75% dei casi delle ulcere gastriche da FANS.

La terapia eradicante dell'*H. pylori* peraltro non ha particolari vantaggi riguardo la guarigione delle ulcere gastriche e duodenali associate all'uso prolungato di FANS (18).

Rimane incertezza se l'eradicazione possa essere utile nel prevenire le recidive anche in questi casi.

Controversa è la necessità di terapia eradicante in pazienti *H. pylori* positivi in previsione di una terapia pianificata a lungo termine con FANS. La eradicazione deve invece essere pianificata in pazienti con storia di ulcera peptica.

In pazienti al alto rischio, in previsione di terapia con FANS, anche se già trattati in precedenza con terapia eradicante l'*H. pylori*, è necessario approntare comunque una profilassi del danno gastrico.

- Dispepsia non ulcerosa

Non ci sono evidenze scientifiche certe che la eradicazione della infezione da *H. pylori* sia in grado di risolvere efficacemente e per lungo tempo i sintomi dispeptici non dipendenti da ulcera peptica (NUD).

Pazienti con sintomi dispeptici sottoposti ad esame endoscopico che non ha evidenziato una ulcera peptica, possono essere suddivisi in base al sintomo clinico predominante come aventi una dispepsia di tipo "ulcer-like", "reflux-like", "dysmotility-like" o non specifica.

I pazienti che appartengono ad una di queste categorie possono essere o non essere infetti dall'*H. pylori*. Alcuni dati evidenti in letteratura dimostrano che è presente una certa maggiore prevalenza di infezione da *H. pylori* nei pazienti dispeptici (19).

Non esiste un profilo sintomatologico del paziente dispeptico non ulceroso che possa fare sospettare o essere diagnostico per la presenza di una infezione da *H. pylori*, anche se è stata osservata una leggera maggiore prevalenza di infezione nei pazienti con dispepsia "ulcer-like" ed una minore prevalenza nei pazienti con dispepsia "dysmotility-like" (20).

Se nel corso di un esame endoscopico eseguito nel sospetto di una ulcera peptica non confermata viene riscontrata con un prelievo biotico la presenza di *H. pylori*, un trattamento eradicante può essere consigliato al paziente e con quale prospettiva di benefici clinici?

In questo senso esistono in letteratura alcuni dati parzialmente contraddittori.

In uno studio multicentrico italiano (21) è stato dimostrato come nel corso del *follow-up* condotto a tre anni, gli iniziali vantaggi clinici osservati a 12 mesi nei pazienti affetti da dispepsia non ulcerosa trattati con terapia eradicante, che erano limitati al sottogruppo "ulcer-like", non si sono poi dimostrati confermati a 36 mesi, in cui si è osservata una recidiva della sintomatologia dispeptica in tutti i pazienti trattati.

Un recente studio controllato dimostra peraltro che una risoluzione dei sintomi nei pazienti *H. pylori* positivi con dispepsia non ulcerosa può essere ottenuto con terapia eradicante in circa il 15 % dei pazienti considerati nella loro globalità (22).

In conclusione, l'indicazione alla terapia eradicante la infezione da *H. pylori* in pazienti con dispepsia non ulcerosa può essere presa in considerazione, dopo appropriata discussione con il paziente stesso, riguardo la possibilità o meno di risoluzione del quadro sintomatologico nel suo complesso.

Prevenzione del cancro gastrico

Il cancro gastrico di tipo intestinale è fortemente associato alla colonizzazione da *H. pylori*. Approssimativamente il 40-50% dei soggetti infetti sviluppa atrofia e metaplasia intestinale in un ambito di gastrite cronica attiva, condizioni rare nei soggetti non infetti (23).

Una analisi combinata di tre studi longitudinali dimostra un significativo *trend* positivo di aumentato rischio di cancro gastrico nei soggetti infetti, superiore ad 8 volte rispetto alla popolazione normale nell'arco di 15 anni (24).

Fattori che influenzano il rischio di atrofia e cancro in presenza di *H. pylori* possono essere correlati, oltre al tempo intercorso dall'infezione, anche alle caratteristiche del ceppo batterico (cag A positività) ed a fattori legati all'ospite.

Il riconoscimento pertanto di un ruolo causale dell'*H. pylori* nella induzione del cancro gastrico teoricamente è il presupposto per interventi di prevenzione (25).

Una prima categoria di pazienti che dovrebbero essere sottoposti a *screening* sono i familiari di pazienti affetti da cancro gastrico.

È stata infatti osservata una significativa associazione fra lesioni precancerose nei parenti di I grado di pazienti affetti da cancro gastrico ed infezione da *H. pylori* (26). Si tratta pertanto di una popolazione dove è presente un significativo aumentato rischio di cancro gastrico e questo sembra strettamente correlato alla infezione da *H. pylori*.

I parenti di I grado di pazienti affetti dovrebbero pertanto essere sottoposti a *screening* per la presenza di *H. pylori* e se positivi eradicati.

Per quanto riguarda la possibilità di *screening* nella popolazione generale, l'ipotesi di *screening* a 50 anni di età potrebbe essere vantaggiosa dal punto di vista costo - beneficio secondo un modello matematico elaborato dalla Stanford University (25) con un costo di 25.000 dollari per anno di vita salvata, (più costoso del PAP *test screening*, ma più economico dello *screening* per il colesterolo o l'ipertensione).

Sulla base di questi elementi sono iniziati e sono in corso studi su larga scala ed in popolazioni a differente incidenza di cancro, allo scopo di verificare l'efficacia dello *screening* e della eradicazione dalla infezione da *H. pylori* nella prevenzione del cancro gastrico.

Da questi studi clinici prospettici, che si preannunciano lunghi, costosi e difficoltosi, ci si aspetta possano giungere risposte utili per dimostrarne l'efficacia a fini preventivi e per verificare gli eventuali effetti collaterali riguardo complicanze e selezione delle resistenze di terapie eradicanti utilizzate su vasta scala.

Ci si augura inoltre che possano contribuire a rispondere alla "*vexata quaestio*": "Non essendo tutti gli *H. pylori* uguali, debbono tutti essere eliminati?" (27).

Bibliografia

- Veldhuyzen van Zanten SJO, Sherman PM. *Helicobacter pylori* infection as a cause of gastritis duodenal ulcer gastric cancer and non-ulcer dyspepsia; asystemic overview. Can Med Assoc J 1994; 150:177-85.
- Graham DY, Adam E, Reddy GT. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India. Comparison of developing and developed countries Dig Dis Sci 1991; 36: 1084-88.
- Lee J, O'Morain C. Consensus or confusion: a review of existing national guidelines on *Helicobacter pylori*-related disease. Eur J Gastroenter Hepatol 1997; 9:527-531.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. Maastricht Consensus Report Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9:1-2.
- Houden CW. For what conditions is there evidence-based justification for treatment of *H. pylori* infection? Gastroenterology 1997;113(suppl):S107-S112.
- Lam SK, Talley NJ. *Helicobacter pylori* consensus: report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection J Gastroenterol Hepatol 1998; 13:1-12.
- Hunt R, Thomson AB, Consensus Conference participants. Canadian *Helicobacter pylori* Consensus Conference. Can J Gastroenterol 1998; 12(1):31-41.
- Houden CW, Hunt R, Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1998; 93(12):2330-38.
- Buckley M, Lee J, O'Morain C. The problem ulcer; bleeding, perforation, *Helicobacter pylori* negativity and intractability; in Hunt RH, Tytgat GNJ (eds). *Helicobacter pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure* 1996. Dordrecht Kluwer Academic Publishers,1996, pp295-303.
- Tytgat GNJ. Treatment of Peptic Ulcer. Digestion 1998; 59: 446-452.
- Bayerdorffer E, Miehke S, Neubauer A, et al: Gastric MALT - lymphoma and *Helicobacter pylori* infection Aliment Pharmacol Therapeut 1997; 11(suppl 1): 89-94.
- Talley NJ, Janssen K, Lauritsen I et al. No increase of reflux symptoms or esophagitis in patients with non-ulcer dyspepsia 12 months after *Helicobacter pylori* eradication. A randomized double-blind clinical trial. Gastroenterology 1998; 114:G1250.
- Malferteiner P, Veldhuyzen van Zanten S, Dent J et al. Does cure of *Helicobacter pylori* infection induce heartburn? Gastroenterology 1998; 114: G0870.
- Kuipers DJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med 1996, 334: 1018-22.
- Rose PG, Jennings D, Murray S et al. Long-term treatment with lansoprazole does not result in an increased incidence of gastric mucosal atrophy. Am J Gastroenterology 1996;91:1924 (abstract).
- Lundell L, Havu N, Andersson A, et al. Gastritis development and acid suppression therapy revisited; Results of a randomised study with long-term follow-up. Gastroenterology 1997;112:A28 (abstract).
- Hawkey CJ. Large six month trial of *Helicobacter pylori* Eradication for lesion Prevention in NSAID users. GUT 1997; 41(suppl 3):A197.
- Bianchi Porro G, Parente F et al. Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users: response to omeprazole dual therapy. GUT 1996;39:22-6.
- Armstrong D, Hunt RH. *Helicobacter pylori* and dyspepsia.. a conceptual approach. In Hunt RH, Tytgat GNJ (eds). *Helicobacter pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure* 1996. Dordrecht Kluwer Academic Publishers,1996, pp324-39.
- Van Zanten SJOV. The role of *Helicobacter pylori* infection in non-ulcer dyspepsia. Aliment. Pharmacol Therapeut 1997; 11(suppl 1):63-70.
- Di Mario F, Dal Bò, Saladin S et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: a prospective randomised 3 years study. Gut 1998 43 (suppl 2), 10/272.
- Mc Coll K, Murray L, El-Omar E et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with non ulcer dyspepsia N Engl J Med 1998; 339: 1869-74.

23. Kuipers EJ. *Helicobacter pylori* infection and the risk and management of associated disorders: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (suppl 1): 71-88.
24. Forman D et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Lancet* 1994; 343: 243-244.
25. Parsonnet J. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996;348: 150-154.
26. El-Omar E, Oien K, El-Nujumi A et al. Prevalence of atrophy and hypochlorhydria is high in gastric cancer relatives and related to *H. pylori* status. *Gut* 1998 42 (suppl 1): A51 (TW 204).
27. Blaser MJ. All *Helicobacter pylori* are not created equal: should all be eliminated ? *Lancet* 1997; 349: 1020-1022.