

## Protocolli terapeutici

**A. Lanzini**

*I Divisione Medicina Generale, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*

Nell'approccio al problema dell'infezione da *Helicobacter pylori* (Hp) è conveniente partire da tre considerazioni. La prima è che questa infezione è estremamente diffusa, forse la più diffusa infezione cronica nell'uomo insieme all'infezione da *Streptococcus mutans*, la causa della carie dentaria. In uno studio condotto dal nostro gruppo nella Val Trompia, ad esempio, si è registrata una prevalenza dell'infezione del 75% della popolazione generale, un valore superiore a quello riscontrato in analoghi studi condotti in altre regioni d'Italia o di regioni industrializzate, dove comunque la prevalenza dell'infezione si attesta attorno a valori del 50%. La seconda considerazione è che l'infezione da Hp è una infezione cronica, seria e trasmissibile nella quale le manifestazioni cliniche sono precedute da un lungo periodo asintomatico. La terza considerazione è che la maggior parte dei soggetti infetti non contrae malattie clinicamente evidenti come risultato dell'infezione.

Queste tre considerazioni ci indicano la necessità di una strategia nell'affrontare il problema dell'infezione da Hp, e di una tattica per vincere l'infezione. Può essere utile a questo punto richiamare la distinzione tra strategia e tattica, dove la strategia consiste nell'utilizzo delle battaglie al fine di vincere la guerra, mentre la tattica consiste nell'utilizzo del combattimento al fine di vincere una battaglia.

### **La strategia**

Quale strategia quindi applicare per vincere la guerra contro l'infezione da Hp. La strategia teoricamente ideale, considerata la diffusione della infezione e la sua trasmissibilità, è quella della vaccinazione di massa. Non è infatti pensabile di eradicare l'Hp da

una popolazione con antibiotico-terapia. Purtroppo però un vaccino per la profilassi o per la eradicazione dell'infezione non è ancora disponibile. L'identificazione conclusa il 6 agosto 1997 del genoma completo dell'Hp 26695 rappresenta tuttavia un importante passo avanti nella possibilità di sviluppo di un vaccino. In alternativa alla vaccino-terapia la nostra strategia deve rivolgersi ad eradicare l'Hp da popolazioni a rischio di sviluppare manifestazioni cliniche della malattia o, alternativamente, ad eradicare quei ceppi di Hp che fossero riconosciuti più potenzialmente lesivi. Purtroppo al momento non sono stati identificati fattori, quale ad esempio il *cagA*, candidati ad essere fattori di virulenza batterica. Nessuno dei fattori studiati, infatti, ha consentito di discriminare con sufficiente precisione i pazienti con o senza ulcera peptica, cancro gastrico o gastrite asintomatica.

Se non è possibile trattare tutti i pazienti infetti, quali sono i gruppi nei quali il beneficio del trattamento di eradicazione è dimostrato? A questa domanda l'opinione degli esperti è per larga parte controversa. Se facciamo riferimento alle raccomandazioni delle Società Nazionali ed Internazionali di Gastroenterologia, notiamo come due sono le indicazioni che concordemente vengono poste per il trattamento di eradicazione: l'ulcera peptica duodenale e gastrica ed il linfoma associato alla mucosa, il cosiddetto MALT. Nel caso dell'ulcera Hp-positiva è ben documentato e riprodotto in molteplici studi che l'eradicazione di Hp risulta in una drammatica riduzione del fenomeno delle recidive. Queste infatti sono dell'ordine dell'80% annuo in soggetti trattati e guariti dall'ulcera con i soli antisecretori. Questa percentuale di recidiva si riduce a valori inferiori al 10% annuo nei pazienti nei quali l'eradicazione di Hp ha successo. Egualmente sostanziale unanimità esiste

riguardo all'indicazione di eradicare Hp in soggetti con MALT a basso grado di malignità.

L'area nella quale esistono maggiori incertezze è quella della dispepsia non ulcerosa associata ad infezione da Hp. L'atteggiamento oggi raccomandato prevalentemente dalla cultura anglosassone si basa sulla distinzione di due condizioni: la dispepsia all'esordio (e quindi mai sottoposta ad accertamenti) e la dispepsia Hp-positiva con accertamenti negativi per ulcera od altra patologia clinicamente rilevante. Nel primo caso (dispepsia all'esordio), se il soggetto è giovane (età inferiore ai 45 anni) e non esistono concomitanti segni di allarme (ad esempio anemia, calo ponderale, disfagia), la strategia cosiddetta del "test and treat" rappresenta secondo numerosi e prestigiosi gruppi di lavoro la strategia migliore nella pratica clinica. Questa strategia prevede di identificare i soggetti Hp-positivi con test sensibili alle infezioni e di trattare coloro che risultano positivi. L'efficacia di questa strategia si misura in termini di costo-beneficio, nel senso che una terapia di eradicazione a questi soggetti garantirebbe di curare l'ulcera peptica (che nei diversi studi risulta avere una prevalenza variabile tra il 20 ed il 60% nei dispeptici all'esordio clinico), senza ricorrere a costose indagini endoscopiche.

Nel secondo caso (dispepsia sottoposta ad accertamenti), l'approccio è molto più controverso. La domanda di fondo è se un paziente sottoposto a gastroscopia per dispepsia e trovato esente da ulcera, esofagite o MALT debba essere testato per Hp e se trovato positivo debba essere sottoposto a terapia di eradicazione. In questo caso la discordanza dei pareri è notevole e dipende dalla contraddittorietà dei dati clinici. Non esiste infatti evidenza univoca che il trattamento di eradicazione curi i sintomi della dispepsia funzionale ed i benefici teorici di prevenzione del cancro non sono al momento documentati. A causa di questa mancanza di evidenza molte, ma non tutte, le Società di Gastroenterologia non danno l'indicazione per un trattamento indiscriminato di questi pazienti. Non si può tuttavia non registrare un trend inequivocabile ad offrire un trattamento di eradicazione ai pazienti con dispepsia funzionale che siano stati testati per presenza di Hp e siano risultati positivi.

## La tattica

Una volta che la nostra scelta strategica è stata quella di trattare il paziente con terapia di eradicazione, dobbiamo scegliere la tattica, cioè le armi per combattere e vincere l'infezione da Hp. È utile a questo fine tener presente due concetti fondamentali: il primo è che la terapia è evoluta nel corso degli anni dall'essere basata su un singolo agente all'essere basata su agenti multipli, ed il secondo è che l'efficacia del trattamento è maggiore quanto maggiore ne è la durata. Risulta evidente come sia necessario trovare un compromesso tra questi requisiti per favorire la *compliance* dei pazienti al trattamento. Secondo una recentissima revisione apparsa su *Gastroenterology* sul tema delle terapie del 2000 in gastroenterologia, le terapie preferite per infezione da Hp sono:

- terapia triplice: due volte al giorno inibitori della pompa protonica o ranitidina bismuto citrato in associazione con due dei seguenti antibiotici: 1 g amoxicillina, 500 mg claritromicina, 500 mg metronidazolo.
- terapia quadruplice: inibitori di pompa due volte al giorno in associazione con tetraciclina mg 500 e sali di bismuto quattro volte al giorno e con metronidazolo mg 500 tre volte al giorno.

L'ordine di efficacia di questi trattamenti dipende dalla loro durata secondo l'ordine 14 gg > 10gg > 7gg.

## Bibliografia

- Current European concepts in the management of Helicobacter Pylori Infection. The Maastricht Consensus Report. The European Helicobacter pylori Study Group. *Gut* 1997; 41: 8-13.
- Proceedings of the American Digestive Health Foundation. International update conference on Helicobacter Pylori. *Gastroenterology* 1997; 113:6.
- American Gastroenterological Association Medical Position Statement: evaluation of dispepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 579-581.
- 5<sup>th</sup> educational training workshop in Helicobacter pylori management of Helicobacter pylori infected patients, 24 October 1998, Bologna, Italy. *Gut* 1998; 45 (Suppl. 1).
- AGA technical review: evaluation of dispepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 579-581.
- David Y. Graham Therapy of Helicobacter pylori: current status and issues. *Gastroenterology* 2000; 118: S2-Tomb J et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen Helicobacter pylori. *Nature* 1997; 388 (6642): 539-547.