

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Fisiopatologia Epato-Digestiva

Ciclo XXII

STUDIO DI EFFICACIA

DI UNA STRATEGIA TERAPEUTICA DI ERADICAZIONE

DELL'INFEZIONE DA HELICOBACTER PYLORI

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. FRANCESCO DI MARIO

Tutor:

Chiar.ma Prof.ssa GIULIA MARTINA CAVESTRO

Dottoranda:

Dott.ssa GIULIANA SERENI

INDICE

RIASSUNTO	3
INTRODUZIONE	6
HELICOBATER PYLORI	7
MORFOLOGIA	7
GENETICA	7
COLONIZZAZIONE	8
DIFFUSIONE	10
MODALITA' DI TRASMISSIONE	12
ASPETTI CLINICI	13
Gastrite	14
Ucera peptica	14
Cancro gastrico	16
Linfoma MALT	17
Dispepsia	18
Anemia sideropenica e porpora trombocitopenica idiopatica	19
Patologie extragastroduodenali	19
Benefici	20
DIAGNOSI	21
GASTROSCOPIA	21
TEST DEL RESPIRO	21
TEST FECALE	22
TEST SIEROLOGICI	22
INDICAZIONI AL TRATTAMENTO ERADICANTE	25

TERAPIA	27
INIBITORI DI POMPA PROTONICA	27
ANTIBIOTICI	28
TERAPIE COMBinate	30
I LINEA	32
II LINEA	34
III LINEA	34
STRATEGIE TERAPEUTICHE	35
DURATA DELLA TERAPIA	37
FATTORI PROGNOSTICI	37
RICORRENZA INFEZIONE POST-TRATTAMENTO	41
SCOPO DELLA TESI	42
MATERIALI E METODI	43
RISULTATI	46
DISCUSSIONE	48
CONCLUSIONI	52
FIGURE	54
TABELLE	59
BIBLIOGRAFIA	68

RIASSUNTO

Helicobacter pylori (Hp) è un batterio che colonizza lo stomaco di circa la metà della popolazione mondiale e si ritiene fattore eziopatogenetico delle ulcere peptiche e il linfoma MALT, fattore di rischio dell'adenocarcinoma gastrico e fattore associato ad altre patologie gastriche ed extra-gastriche.

Dagli anni '80 numerose terapie eradicanti furono consigliate; successivamente furono definite linee guida europee (Consensus Maastricht III) e americane (American College of Gastroenterology); ma la scelta della terapia eradicante più efficace è diventata via via controversa, dato il crescente aumento dell'antibiotico-resistenza.

Lo studio vuole dimostrare come obiettivo primario l'efficacia di una strategia terapeutica di eradicazione applicando trattamenti successivi in accordo parzialmente con le linee guida e non ritenendo necessaria l'esecuzione di antibiogramma pre-trattamento. Inoltre è valutata l'efficacia della terapia in caso di malattia ulcerosa e l'influenza del fumo sui tassi di eradicazione.

I pazienti arruolati sono stati 2493 soggetti consecutivi (1035 uomini and 1458 donne; età media 54 anni con range età 18-90 anni), non allergici a penicillina, con accertata infezione da Hp tramite gastroscopia con biopsia, oppure test del respiro (UBT), oppure ricerca dell'antigene fecale di Hp (HpSA) da Aprile 2006 ad Agosto 2009.

A tutti i pazienti è stata quindi prescritta una terapia eradicante di I linea (inibitori di pompa protonica-amoxicillina-claritromicina per 7 giorni) e il consiglio di eseguire UBT di controllo dopo almeno 8 settimane dalla fine della terapia eradicante. Durante la visita prima di eseguire UBT di controllo venivano raccolte informazioni riguardo alla completa aderenza al trattamento e alla comparsa di effetti collaterali. Lo stesso schema è stato applicato anche ai pazienti ancora positivi (399 al II trattamento e 26 al III trattamento) che sono stati sottoposti a terapia di II linea (inibitori di pompa protonica-amoxicillina-tinidazolo per 14 giorni) e III linea (inibitori di pompa protonica-amoxicillina-levofloxacinina per 14 giorni).

I tassi di eradicazione “per protocol” per la I, II e III linea di terapia sono stati rispettivamente del 74% (IC_{95%} 0,72-0,76) 84,7% (IC_{95%} 0,81-0,88) e 92,3% (IC_{95%} 0,82-1,03).

La percentuale complessiva di pazienti eradicati dopo due terapie è di 97,3% (IC_{95%} 0,97-0,98), mentre dopo tre terapie è stata di 99,5% (IC_{95%} 0,99-1).

Lo studio mostra una terapia di prima linea con un tasso di eradicazione inferiore a quello invocato dell’80%, comunque comparabile o superiore ad altri studi.

Inoltre evidenzia come in seconda linea può essere ancora somministrata una triplice terapia con amoxicillina e tinidazolo, riservando la levofloxacinina alla III linea e preservando maggiormente questo antibiotico dallo sviluppo di resistenze.

La terza terapia valutata presenta una scarsa numerosità per poterla definire come terapia di scelta, però è risultata efficace e senza la necessità di eseguire antibiogramma.

Lo studio rileva una maggior efficacia della terapia eradicante nei pazienti affetti da malattia ulcerosa ($p=0,046$; OR 0,92; CI_{95%} 0,85-0,99), soprattutto in quelli con ulcera duodenale ($p=0,023$; OR 0,90; CI_{95%} 0,84-0,97). Al contrario non c'è alcuna differenza dei tassi di eradicazione nei soggetti fumatori e non fumatori.

Infine il trattamento eradicante ha comportato un generale miglioramento della sintomatologia, anche nei pazienti dispeptici non ulcerosi e benché quest'ultimo dato non sia stato possibile valutarlo statisticamente confermerebbe recenti studi che assegnerebbero alla terapia eradicante un beneficio costo-efficacia e pertanto un'indicazione all'eradicazione comunque di tutti i pazienti con infezione da Hp.

INTRODUZIONE

Helicobacter pylori (Hp) è un batterio, inizialmente denominato *Campylobacter pylori*; nel 1989, dopo un sequenziamento del DNA, fu scoperto che esso apparteneva al genere *Helicobacter* (dal greco antico «έλιξ», spirale). *Pylōri* significa «del piloro» (dal greco antico «πυλωρός», portinaio, tra lo stomaco e il duodeno).

La sua scoperta si deve agli scienziati Robin Warren e Barry Marshall (premio Nobel per la medicina nel 2005), che dimenticarono in laboratorio delle piastre, contenenti aspirato gastrico, dove si sviluppò una patina di superficie costituita da colonie batteriche di *Helicobacter pylori*.

Successivi studi fecero sì che nel 1994 i National Institutes of Health pubblicassero una dichiarazione nella quale si affermava che la maggior parte delle gastriti era causata da Hp e si raccomandava terapia antibiotica in caso di infezione da tale batterio.¹

Attualmente è il batterio che colonizza lo stomaco di circa la metà della popolazione mondiale e si ritiene fattore eziopatogenetico delle ulcere peptiche e del linfoma MALT, fattore di rischio dell'adenocarcinoma gastrico e fattore associato ad altre patologie gastriche ed extra-gastriche.

HELICOBACTER PYLORI

MORFOLOGIA

Helicobacter pylori (Hp) è un batterio gram negativo flagellato acidofilo e microaerofilo, appartenente insieme ad oltre venti altre specie al genere *Helicobacter*.

È dotato di quattro o sei flagelli per il movimento; in particolare, possiede due piccoli flagelli colipomerizzati (FlaA e FlaB) della lunghezza di 3 micrometri e del diametro di 0,5 micrometri. Il movimento tramite i flagelli è essenziale per colonizzarsi nel muco che ricopre le pareti gastriche.

Una volta inserito nel muco il batterio sopravvive nell'ambiente acido gastrico grazie all'enzima ureasi, che converte l'urea in bicarbonato e ammonio, basi forti che gli creano una protezione (caratteristica che permette l'identificazione del batterio mediante il test del respiro con urea marcata).³

In condizioni ambientali sfavorevoli (come ad esempio in corso di terapia con inibitori della pompa protonica o antibiotici) è capace di convertirsi dalla forma bacillare a quella coccoide, forma che lo fa aderire più facilmente alle cellule gastriche, anche se non sono ben chiariti i meccanismi.⁴

GENETICA

Attualmente sono stati individuati numerosi ceppi di Hp, suddivisi in specie differenti.⁵

Il genoma di Hp presenta un'estesa plasticità tra i vari ceppi per meglio adattarsi ai vari ospiti e ai cambiamenti dell'habitat gastrico. Sono stati identificati più di 100 geni responsabile della colonizzazione gastrica.⁶ Sono stati individuati 62 geni per giustificare la patogenicità dei due ceppi principali, di cui più di quaranta sono riscontrati solo in quelli che colonizzano lo stomaco degli uomini e causano malattia.

Tra questi ricordiamo il gene *cagA* che codifica per una delle più importanti proteine di Hp. Dopo la fissazione di Hp alle cellule epiteliali gastriche, la proteina *cagA* passa nelle cellule gastriche attraverso un sistema di secrezione di tipo IV (codificato sempre da Hp) e in parte viene fosforilata sui residui di tiroxina; quindi, agisce in modo da danneggiare il citoscheletro della cellula gastrica, le tight junctions, la proliferazione e la motilità cellulare. La maggior parte dei ceppi possiede anche geni per la sintesi della proteina *VacA*, che se nella forma attiva danneggia le cellule gastriche.^{7,8}

COLONIZZAZIONE

La colonizzazione batterica dello stomaco in generale è limitata da: a) pH acido (1-2); b) peristalsi; c) disponibilità di nutrienti; d) risposta immunitaria; e) competizione batterica.

Hp però colonizza lo stomaco dell'uomo e riesce a stabilirsi nello strato di muco che riveste le pareti gastriche (la parte più superficiale) e, in numero minore, nelle cellule epiteliali e nei vacuoli formati da essi nelle cellule epiteliali.⁹

I fattori che facilitano questo processo sono:¹⁰

- *flagelli* che permettono al batterio di muoversi e possiedono sito TLR5 modificato per minor riconoscimento da parte del sistema immunitario
- *forma a spirale* permette movimenti idrodinamici
- *adesine* proteine di superficie che legano l'acido sialico dello strato di muco
- *ureasi* che scinde l'urea in ossido di carbonio e ammoniaca; quest'ultima neutralizza l'acido dello stomaco e determina un'azione lesiva diretta, che favorisce la colonizzazione e la patogenicità.

Oltre a questi fattori alcuni ceppi più virulenti hanno:¹¹

- *lipopolisaccaridi di membrana con modificazione della componente lipidica A* minor risposta immunitaria
- *lipopolisaccaridi O modificati* che sono strutturalmente simili all'antigene di Lewis e quindi vengono riconosciuti come autoantigeni
- *BabA e SabA adesine* che permettono una miglior adesione
- *proteina CagA* che causa alterazioni nelle cellule gastriche
- *proteina VacA* che causa alterazioni cellulari e inibisce linfociti T e B

La colonizzazione di Hp può interessare anche il duodeno prossimale e l'esofago distale, usualmente sede di metaplasia gastrica. Epitelio gastrico ectopico si può ritrovare anche a livello del diverticolo di Meckel e del retto distale, aree in cui si può riscontrare la presenza di Hp.¹¹

L'atrofia gastrica, invece, diminuisce ed elimina la colonizzazione.¹²

Quando Hp viene ingerito può essere eliminato o colonizzare lo stomaco; nel secondo caso provoca un'infezione acuta oppure viene eliminato, così nei bambini un'eradicazione spontanea avviene molte volte prima che Hp colonizzi lo stomaco.¹³

L'infezione acuta è caratterizzata dall'infiltrazione di polimorfonucleati nella mucosa gastrica e dura alcune settimane;¹⁴ quindi, vengono reclutati linfociti e monociti. Gli anticorpi IgG compaiono circa 3-6 mesi dopo l'evento acuto.¹⁵

DIFFUSIONE

L'infezione da Hp è correlata in particolare al basso stato socio economico più che alla razza. E' particolarmente diffusa nei Paesi nei quali gran parte della popolazione è sotto i sedici anni (Colombia e Cina).

La prevalenza varia: oltre 80% in Giappone e Sud America; circa 40% in Inghilterra e 20% in Scandinavia.¹⁶ La prevalenza dell'infezione nella popolazione di razza bianca di Stati Uniti d'America, Sudafrica ed Europa è sovrapponibile,¹⁷ mentre gli altri gruppi etnici presentano valori di prevalenza doppi.¹⁸ L'infezione da Hp si acquisisce

solitamente da bambini prima dei dieci anni di età e in assenza di terapia antibiotica persiste tutta la vita.¹⁹

In particolare l'infezione da Hp nei Paesi industrializzati:

- non è comune nei bambini
- interessa circa il 20% delle persone tra i quaranta e i sessanta anni e il 50% di quelli oltre i 60 anni
- l'immigrazione è responsabile di aree di alta prevalenza di infezione
- la prevalenza è in diminuzione (migliori condizioni sanitarie, maggior uso di antibiotici durante l'infanzia)
- ceppi cagA⁺ e cagA⁻ in egual misura

Nei Paesi in via di sviluppo:

- ha un'incidenza di circa il 10% per anno tra i bambini dai 2 agli 8 anni, così che la maggior parte dei bambini è infettata entro i 10 anni
- interessa la maggior parte degli adulti
- ceppi cagA⁺ predominanti

MODALITA' DI TRASMISSIONE

Le modalità di trasmissione sono sconosciute anche se la più probabile è quella orale o oro-fecale. E' possibile il contagio attraverso strumenti endoscopici contaminati.²⁰

VIA ORO-FECALE

Hp può rimanere infettante in acqua corrente per vari giorni.²¹

Alcuni dati indicano un modello di infezione simile a quello del virus A dell'epatite, associato a situazioni igienico-sanitarie precarie.

La sopravvivenza di Hp in pollo e latte, anche per diversi mesi se refrigerati, rende probabile la possibilità che alimenti soggetti a manipolazione e a contaminazione fecale possano rappresentare una causa di infezione.

Contro una possibile via di trasmissione oro-fecale vi è la difficoltà ad isolare dalle feci, il batterio, oltre che il fatto che la dimostrazione a livello fecale della presenza del DNA batterico non è sinonimo di evidenza del batterio in forma infettante.

VIA ORALE

Hp è stato isolato nella placca dentale (30% delle persone con infezione da Hp) e nella saliva, probabilmente in pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo. In Africa le mamme che masticano il cibo prima di darlo al bambino potrebbero trasmettere l'infezione.

Comunque secondo alcuni autori la bocca è solo un serbatoio transitorio, dove Hp non resisterebbe a lungo.

Sono stati ritrovati Hp di cani e gatti negli uomini e si è pensato alla via di trasmissione orale, data l'alta prevalenza riscontrata nei veterinari e nelle persone a stretto contatto con animali

ASPETTI CLINICI

L'infezione da Hp può rimanere asintomatica per molte decadi, ma è responsabile direttamente e indirettamente di numerose patologie.

Le ulcere duodenali sono dovute al 90% all'infezione da Hp; con una frequenza di sviluppo di 1% per anno nei pazienti Hp positivi. Le ulcere gastriche sono dovute solo al 70% ad Hp; l'altro 30% è legato all'assunzione di FANS. La maggior parte degli adenocarcinomi e dei linfomi gastrici si sviluppano in persone con infezione da Hp.

Il rischio di sviluppare malattie sono legate a differenze genetiche dei particolari ceppi di Hp. In particolare numerosi studi hanno dimostrato che ceppi $cagA^+$ sono associati a rischio maggiore di ulcera peptica e cancro gastrico.²² La stessa cosa è valida per i ceppi che esprimono forme attive di VacA e BabA.^{23,24}

Gastrite

Hp è l'agente eziologico più importante della gastrite²⁵; infatti, l'eradicazione dell'infezione può ridurre e successivamente guarire una gastrite attiva.

L'endoscopia permette di valutare e descrivere la presenza e la localizzazione delle lesioni macroscopiche e l'esame istologico fornisce informazioni sullo status dell'infezione nell'area esaminata, l'evidenza di metaplasia intestinale.

La localizzazione della gastrite è molto indicativa: in sede antrale favorisce l'ipersecrezione acida, che aumenterà il rischio di sviluppo dell'ulcera duodenale, mentre quella del corpo-fondo gastrico provocherà una distruzione ghiandolare, con uno stato di iposecrezione acida, atrofia e metaplasia intestinale gastrica e, in un'area intermedia, si svilupperà l'ulcera gastrica.

Una condizione di pangastrite (cioè dell'interessamento di tutte le aree dello stomaco all'infezione) è esposta a una maggiore possibilità di evoluzione verso il cancro gastrico.

Ulcera peptica

La letteratura scientifica ha ormai dimostrato il ruolo eziopatogenetico di Hp nella formazione di ulcere peptiche (aumenta il rischio di 4-10 volte rispetto ai soggetti Hp negativi).

L'associazione è più evidente con l'ulcera duodenale (85-100%). Inoltre il trattamento con beneficio dell'infezione da Hp oltre a curare, annulla la possibilità di ricorrenze (eccetto in caso di assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei). Da notare che alcuni pazienti (soprattutto dopo recente utilizzo di antibiotici) possono avere ulcere duodenali con Hp negativo nello stomaco, ma hanno colonizzazione a livello duodenale.²⁶

Le ulcere gastriche associate ad Hp variano tra il 50% e il 90% dei casi. Anche la storia naturale delle ulcere gastriche è stata modificata dopo l'eradicazione del microrganismo, con percentuali di ricorrenza del 4% contro il 59% nelle persone nelle quali Hp persiste.²⁷

PATOGENESI

Ulcera duodenale: Hp colonizza lo stomaco e provoca un danno mucoso diretto alterando la secrezione acida; è possibile, inoltre, che contemporaneamente riduca la secrezione di bicarbonati, protettivi a livello duodenale. Il risultato di questa infezione determina, in una fase successiva, la trasformazione delle cellule duodenali in gastriche; quest'ultime vengono colonizzate da parte di Hp dallo stomaco e poi danneggiate con formazione di ulcera duodenale

Ulcera gastrica: l'infezione da Hp causa lesioni nello strato protettivo di muco, che non riesce più a proteggere adeguatamente le cellule superficiali dello stomaco da fattori esterni e dall'acido gastrico.

Collateralmente ad entrambe le situazioni il batterio si crea un microambiente che non riesce ad essere colpito dalle cellule del sistema immunitario innescando e mantenendo una costante risposta infiammatoria, che amplifica il danno.

Cancro gastrico

L'International Agency for Research on Cancer (IARC) ha classificato Hp come "carcinogeno di gruppo I". L'associazione del microrganismo con lesioni cancerose e precancerose (cioè che tendono ad un'evoluzione verso il cancro) è assai elevata, infatti, essa raggiunge in alcuni casi fino al 100%.²⁸

La patogenesi del cancro gastrico è multifattoriale. L'infezione da Hp provocherebbe una trasformazione cellulare, innescando un processo che progredirebbe indipendentemente dalla presenza del microrganismo.

L'ipotesi è che la riduzione di acido ascorbico, insieme allo stato di ipoacidità dipendente dall'atrofia gastrica, sia associata alla produzione aumentata di nitrosamine composti ad azione cancerogena.

Il ruolo di Hp sulle modifiche genetiche rimane da chiarire, anche se è stata dimostrata una proliferazione cellulare aumentata ed un'instabilità del genoma in caso di infezione.²⁹

La maggioranza dei carcinomi sono di tipo "intestinale" preceduti da lesioni precancerose (gastrite cronica atrofica, metaplasia intestinale e displasia) come ben dimostrato dalla cascata di Correa.³⁰

Non è ancora dimostrato quanto l'eradicazione di Hp possa influenzare le varie condizioni precancerose una volta che si sono instaurate, soprattutto in caso di metaplasia intestinale^{31,32}; tanto che, in questo caso, l'eradicazione potrebbe avere un beneficio minimo nella prevenzione del cancro gastrico.^{33,34}

Comunque una recente meta-analisi dimostra che in generale il trattamento eradicante per Hp riduce il rischio di cancro gastrico.³⁵

Le linee guida europee propongono l'eradicazione non solo in pazienti che hanno già avuto cancro gastrico, ma anche nei parenti di I grado. Le linee guida americane considerano queste indicazioni controverse; mentre quelle Asia-Pacifico suggeriscono sempre di ricercare l'infezione da Hp per trattarla e ridurre il rischio di cancro gastrico in popolazioni ad alto rischio.³⁶

Linfoma MALT

Il MALT (acronimo di Mucosa Associated Lymphoid Tissue), di cui lo stomaco è normalmente privo, è un tessuto linfoide, il cui compito principale è la protezione delle superfici mucose esposte all'ambiente.

Il linfoma gastrico primitivo, associato al MALT, è il più frequente dei linfomi extranodali ed è associato all'infezione da Hp. E' un linfoma non-Hodgkin a cellule B, a basso oppure alto grado di malignità. Il meccanismo patogenetico è rappresentato da un'eccessiva risposta immunitaria, da parte dei linfociti T, all'infezione da Hp.

I linfomi a basso grado di malignità presentano una buona risposta alla terapia eradicante.³⁷

E' recente la scoperta per cui la misurazione del titolo di anticorpi anti-Hp e anti-CagA sia fattore predittivo della risposta alla terapia eradicante in un particolare sottogruppo di pazienti.³⁸

Dispepsia

La prevalenza della dispepsia è presente tra il 30% ed il 50% della popolazione.

La relazione tra l'infezione causata da Hp e la dispepsia è tuttora controversa. Nella pratica clinica sembra che soprattutto il sottogruppo di pazienti con dispepsia simil-ulcerosa migliori dopo trattamento eradicante; comunque in una recente review l'eradicazione di Hp porta beneficio in caso di dispepsia non altrimenti investigata, senza sintomi di allarme.³⁹

Anemia sideropenica e porpora trombocitopenica idiopatica

E' stata dimostrata un'associazione con anemia sideropenica⁴⁰ e trombocitemia idiopatica.⁴¹

Il possibile meccanismo patogenetico in caso di anemia sideropenica potrebbe implicare:

- microsanguinamento secondario a gastrite cronica erosiva
- diminuzione dell'assorbimento di ferro per ipo-acloridria da gastrite cronica del corpo
- utilizzo del ferro da parte di Hp

Patologie extragastroduodenali

Negli ultimi anni si è studiato molto sul potenziale ruolo di Hp nella patogenesi di malattie a sede extragastroduodenale.⁴²

Tra queste ricordiamo:

- la malattia ischemica coronarica
- la sindrome di Sjögren
- la porpora di Schönlein-Henoch

-l'orticaria cronica idiopatica

-l'acne rosacea

-la cefalea

-la sindrome di Raynaud

-la sindrome di Prader-Willi.

Benefici

Nell'ultimo decennio sono stati riportati effetti benefici dell'infezione da Hp, in particolare per ceppi cagA⁺.

□ *patologie esofagee* (malattia da reflusso, Barrett, adenocarcinoma): probabilmente per diminuzione dell'acidità gastrica, alterazione della produzione ormonale che agisce sulle cellule esofagee, alterazione della flora microbica⁴³⁻⁴⁵

□ *asma ad insorgenza nei bambini* in quanto l'infezione da Hp richiamerebbe linfociti T, altrimenti attivi in altre mucose e nuove strategie terapeutiche sono in fase di studio proprio in considerazione di queste evidenze^{46,47}

□ *Sindromi diarroiche⁴⁸ e riattivazione di infezioni tubercolari⁴⁹*

DIAGNOSI

I metodi per la diagnosi dell'infezione da Hp possono essere classificati come invasivi (gastroscopia con biopsia) e non invasivi (test del respiro, ricerca dell'antigene nelle feci, ricerca di anticorpi nel sangue).

GASTROSCOPIA

Il metodo di riferimento per la diagnosi dell'infezione da Hp è la gastroscopia, perché permette al medico una visione macroscopica di eventuali lesioni e simultaneamente di raccogliere un campione di tessuto, che può quindi essere analizzato mediante metodi istologici o con il test rapido all'ureasi (CpTest).

Il CpTest prevede che il campione biotico sia messo in una provetta contenente un liquido con urea. Se il liquido varia colore significa che l'urea è stata scissa e quindi in essa è presente Hp.

TEST DEL RESPIRO

Uno dei metodi non invasivi più diffusi è il test del respiro, in inglese Urea Breath Test (UBT). Esso consiste nel far ingerire al paziente una bevanda che contiene urea marcata con un isotopo radioattivo del carbonio (solitamente C13); se è presente il batterio

avviene una reazione, catalizzata dall'ureasi, che porta alla scissione dell'urea-¹³C con la formazione di ammonio e anidride carbonica marcata (¹³CO₂), che viene rilasciata nell'aria espirata. Se l'analisi del respiro del paziente rivela la presenza di ¹³CO₂ il test è positivo.

L'accuratezza diagnostica è > 95%.⁵⁰

TEST FECALE

Un'alternativa poco invasiva per il paziente è la ricerca dell'antigene nelle feci (HpSA). In questo caso il paziente deve consegnare un campione delle proprie feci sul quale verrà condotto un test immunoenzimatico.

L'accuratezza diagnostica è del 92% se il campione è mantenuto a basse temperature, altrimenti in circa 2-3 giorni a temperatura ambiente la sensibilità scende al 69%.⁵¹

TEST SIEROLOGICI

L'infezione da Hp è anche diagnosticabile grazie alla rilevazione di anticorpi IgG nel sangue; questo metodo, però, non consente di distinguere tra infezione attiva ed infezione pregressa quindi è sconsigliato per il monitoraggio dell'efficacia della terapia.

La sierologia di routine ha una bassa accuratezza diagnostica (80-84%),⁵² ma non è influenzato dall'assunzione di inibitori di pompa protonica.

Inoltre la positività della sierologia perdura fino a due anni dall'avvenuta eradicazione, pertanto non è un test ideale di conferma.

L'utilizzo della sierologia può essere raccomandato in caso di:

- ❖ ulcere peptiche sanguinanti
- ❖ estesa atrofia gastrica⁵³
- ❖ linfoma tipo MALT⁵⁴

Nella prima condizione gli altri test possono essere influenzati dall'assunzione di PPI e dal sanguinamento; nelle altre due condizioni è presente una bassa densità di Hp, che potrebbe non essere rilevata dagli altri esami diagnostici.

Secondo linee guida internazionali:

- ✓ I test non invasivi da utilizzare sono UBT e HpSA. La sierologia può essere affidabile solo in determinati contesti e utilizzando particolari kit ad alta accuratezza
- ✓ Gli inibitori di pompa protonica possono risultare i falsi negativi; pertanto devono essere sospesi almeno due settimane prima dei test (eccetto in caso di test sierologico)

✓ Il test di conferma dovrebbe essere un test non invasivo (eccetto in caso di ulcera gastrica), preferibilmente UBT (oppure HpSA) da eseguire almeno 4 settimane dopo il trattamento eradicante.⁵⁵ Alcuni autori suggeriscono di attendere anche 10-14 settimane.⁵⁶

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO ERADICANTE

Secondo consensus internazionali le indicazioni al trattamento eradicante sono^{57,58}:

- ✚ pazienti con ulcera peptica gastrica e/o duodenale

- ✚ linfomi di tipo MALT

- ✚ gastrite atrofica

- ✚ pazienti gastrectomizzati per cancro gastrico

- ✚ familiarità di I grado per cancro gastrico

- ✚ volontà del paziente

- ✚ anemia sideropenica ndd

- ✚ anemia trombocitopenica idiopatica

- ✚ dispepsia non-ulcerosa nei pazienti con età <45 anni e con persistente dispepsia si dovrebbe ricercare l'infezione da Hp e in caso di positività, eseguire una terapia eradicante

- ✚ pazienti in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei: in questo caso l'eradicazione non previene comunque completamente le ulcere correlate ai

farmaci, inoltre in caso di ulcere il trattamento a lungo termine con PPI è più efficace nel prevenire la ricorrenza o il risanguinamento di ulcere peptiche

Oltre a questi dovrebbero essere considerati anche i pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo (GERD); anche se non è raccomandato un test diagnostico di routine, potrebbe essere consigliato in quei pazienti con GERD che fanno uso di PPI a lungo termine; infatti, una soppressione acida continua modifica la distribuzione dell'infezione da Hp e favorisce una distribuzione della gastrite atrofica soprattutto al corpo gastrico. L'eradicazione di Hp potrebbe far regredire il processo di gastrite atrofica, diversamente in caso fosse già presente metaplasia intestinale il processo potrebbe non essere più reversibile.

Una recente Cochrane review⁵⁹ ha inoltre mostrato che anche i pazienti dispeptici (anche quelli con dispepsia non ulcerosa) possono giovare di una terapia eradicante; l'impatto sui sintomi sarebbe statisticamente significativo, purtroppo l'effetto non sarebbe così significativo (bisognerebbe trattare 14 pazienti per curarne 1). Comunque concludendo l'eradicazione potrebbe essere un intervento di costo efficace, in considerazione della relativa spesa del singolo paziente nel trattare la sintomatologia dispeptica.⁶⁰

TERAPIA

Già negli anni '30 comparvero sporadiche indicazioni al trattamento antibiotico dei pazienti con ulcera, ma solo nel 1988 fu pubblicato da Marshall il primo studio prospettico randomizzato di 100 pazienti Hp positivi trattati con tinidazolo e bismuto. Nel 1994 i National Institutes of Health pubblicarono una dichiarazione nella quale si affermava che la maggior parte delle gastriti è causata da Hp e si raccomandava, in caso di infezione da tale batterio, l'utilizzo degli antibiotici precedentemente segnalati da Marshall.

Le terapie per l'eradicazione dell'infezione da Hp comprendono inibitori di pompa protonica (PPI) e antibiotici.⁶¹

INIBITORI DI POMPA PROTONICA

Tutti i differenti PPI (omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo ed esomeprazolo) si sono dimostrati ugualmente efficaci in combinazione con la terapia antibiotica.⁶²⁻⁶⁵ e superiori agli antagonisti H2 recettoriali (ranitidina)⁶⁶: infatti, in vitro, possiedono un'intrinseca attività antibatterica e, grazie alla loro farmacocinetica, agiscono sinergicamente agli antibiotici; inoltre, possiedono una maggiore capacità antisecretiva rispetto alla ranitidina.⁶⁷

Da sottolineare però che l'associazione della ranitidina con il bismuto citrato (RBC) si è dimostrata efficace quanto i PPI e addirittura superiore a questi in associazione con claritromicina e un nitromidazolo⁶⁸; la causa non è ben chiara, sicuramente è dovuta all'effetto antibatterico addizionale del bismuto e all'azione sinergica di RBC con la claritromicina.

Una meta-analisi ha dimostrato che la doppia dose di PPI è più efficace solo in associazione a claritromicina-amoxicillina e indifferente in caso di claritromicina-metronidazolo⁶⁹; la doppia dose è stata poi confermata anche in una recente meta-analisi.⁷⁰

ANTIBIOTICI

Amoxicillina (Amox) T_{1/2} 1,5-2 ore. Massima concentrazione plasmatica a 1-2 ore dall'ingestione. Eliminazione predominante per via renale

Claritromicina (Cla) T_{1/2} 2,3-4,9 ore. Massima concentrazione plasmatica a 1,5-3 ore dall'ingestione. Eliminazione predominante per via epatica. Ha il vantaggio di un'elevata stabilità e solubilità a basso pH, ma scarsa efficacia in monoterapia. Il primo studio in triplice terapia fu quello di Bazzoli⁷¹ nel 1993 in associazione con tinidazolo e nello stesso anno Lamouliatte⁷² propose l'associazione con amoxicillina. Si consigliò di utilizzare alte dosi (500 mg bd) invece delle basse (250 mg bd), anche se gli studi non dimostravano una netta differenza.⁷³

Metronidazolo/Tinidazolo (Metro/Tin) metronidazolo $T_{1/2}$ 6-10 ore. Massima concentrazione plasmatica a 0,25-4 ore dall'ingestione. Eliminazione predominante per via epatica. Il tinidazolo presenta una durata d'azione più lunga. Un recente trial ha dimostrato non esserci una differenza statisticamente valida tra l'efficacia dei due antibiotici in combinazione con PPI e amoxicillina.⁷⁴

Tetracicline (Tetra) (da non usare nei bambini ed in gravidanza) $T_{1/2}$ 50-60 ore. Massima concentrazione plasmatica a 2-3 ore dall'ingestione. Le concentrazioni fecali sono elevate con tutte le tetracicline, comprese quelle completamente assorbite, a causa del loro circolo enteroepatico, dei loro tassi biliari elevati e della loro diffusione attraverso gli enterociti. La loro azione antibatterica è solamente di tipo batteriostatico. L'assorbimento gastroenterico varia a secondo della tetraciclina. Migliore biodisponibilità a digiuno o lontano dai pasti

Levofloxacin (Levo) è un fluorochinolone con ampio spettro di attività contro batteri Gram+ e Gram- patogeni del tratto respiratorio

Rifabutina (Rifa) una rifamicina utilizzata nel trattamento della tubercolosi. E' chimicamente stabile alle variazioni di pH e la sua attività antibatterica non è influenzata dall'ambiente acido dello stomaco. E' stata valutata la sua efficacia nel trattamento eradicante di ceppi resistenti a metronidazolo e claritromicina.⁷⁵

Ha alcuni svantaggi:

- costosa

- importanti effetti collaterali: mielotossicità
- è il farmaco di scelta nella terapia della tubercolosi; pertanto il suo utilizzo per HP potrebbe accelerare lo sviluppo di resistenze.⁷⁶

Bismuto un farmaco molto usato contro gastriti e ulcere peptiche fu il subsalicilitato di bismuto anche prima dell'avvento delle terapie combinate; successivamente si comprese che la reazione tra sale e bismuto agisce come un antibiotico. Attualmente non sempre è disponibile.

Flurazolidone è una nitrofurantoina sintetica

TERAPIE COMBinate

Le combinazioni terapeutiche attualmente proposte sono:

- ❖ 7-14gg PPI-Amox-Cla
- ❖ 7-14gg PPI-Cla-Metro/Tin
- ❖ 7-14gg PPI-Amox-Tin
- ❖ 10-14gg PPI-Amox-Levo
- ❖ 7gg PPI-Amox-Rifa

- ❖ 10-14gg RBC-Tetra-Metro/Tin (RBC quadruplica terapia)
- ❖ 10-14gg PPI- Bismuto- Tetra-Metro/Tin (PPI quadruplica terapia)
- ❖ Terapia sequenziale 5gg PPI-Amox + 5gg PPI-Cla-Tin
- ❖ Terapia concomitante 7 gg PPI-Amox-Cla-Tin

Le dosi usuali sono:

PPI in dose standard due volte/die

Amoxicillina 1 g due volte/die

Claritromicina 500 mg due volte/die

Metro/Tinidazolo 500 mg due volte/die

Bismuto-citrato 240 mg due volte/die

Tetraciclina 500 mg per quattro volte/die

Levofloxacina 500 mg tre volte/die

Rifabutina 150 mg due volte/die

I LINEA

Le prime terapie furono di tipo duplice (PPI-Amox), ma attualmente sono considerate meno efficaci; la prima triplice terapia fu usata nello studio di Borody⁷⁷ nel 1988 e da allora molti studi furono pubblicati riguardo a triplice e quadruplice terapia. (vedi Tabella 1)

Nel 1997 durante la Consensus di Maastricht I si iniziò a raccomandare solo triplice e quadruplice terapia.⁷⁸

Nel 2000 una meta-analisi dimostrò lo stesso tasso di eradicazione tra 7gg-PPI-Amox-Cla e 7gg-PPI-Cla-Tin (81% intention-to-treat-analysis).⁷⁹

Nel 2003-2004 due ulteriori meta-analisi mostravano per PPI-Cla-Amox/Nitroimidazolo tassi di eradicazione tra 79,6 e 84,1% e per PPI-Amox-Nitromidazolo del 72,5%.^{80,81}

In pratica, anche se le triplici terapie erano consigliate come prima linea di trattamento, la loro efficacia diminuiva negli anni inversamente alla crescita dell'antibiotico-resistenza.

La resistenza alla claritromicina è il fattore predittivo negativo più importante: il tasso di eradicazione può calare a 25-61% in caso di resistenza >15-20%.⁸²

La resistenza al metronidazolo non è così influente: infatti, i risultati in vitro non sempre rispecchiano quelli in vivo.⁸³

Si è iniziato a suggerire terapie alternative di I linea come ad esempio la quadruplica terapia. Nel 2003 la meta-analisi di Gene⁸⁴ dimostrò che i tassi di eradicazione della quadruplica terapia erano più alti (81% versus 78%), ma la differenza non era staticamente significativa; questo fu successivamente confermato da altri autori.

In questi ultimi anni è stata proposta dall'Italia la terapia sequenziale⁸⁵ con percentuali di eradicazione del 93%; una recente meta-analisi ha mostrato che in prima linea presenta maggior efficacia rispetto alle tradizionali triplici terapie. Però ulteriori studi sono necessari in altri stati europei e in Nord America prima di essere raccomandata come prima linea di terapia.⁸⁶

Oltre la sequenziale è stata proposta anche la terapia concomitante con tassi di eradicazione di circa il 90%, ma anche in questo caso servirebbero ulteriori studi.⁸⁷

Una recente meta-analisi confronta terapia sequenziale e terapia concomitante, e dimostra come quest'ultima sia più efficace di una triplice terapia (89,7%) e meno complessa di quella sequenziale.⁸⁸

Oltre alle diverse combinazioni di antibiotici è stato valutato il ruolo della supplementazione con Vitamina C (500 mg) e probiotici-lattoferrina dimostrando nel primo caso un aumento dei tassi di eradicazione (91%)⁸⁹ e nel secondo caso un aumento della compliance alla terapia con minor effetti collaterali.⁹⁰

II LINEA

L'uso della quadruplica terapia è stato generalmente consigliato come trattamento di II linea. Però, oltre al fatto che in molti paesi il bismuto non è più disponibile, questo schema terapeutico è complesso e comunque sembra non eradicare il 20-30% dei pazienti, quindi negli ultimi anni è stata proposta una triplice terapia con levofloxacina e amoxicillina e nel 2006 due meta-analisi dimostravano una maggior efficacia di questo trattamento rispetto alla quadruplica terapia.^{91,92}

In generale una II linea di trattamento dovrebbe tenere in considerazione l'antibiotico-resistenza, che è dipendente dagli antibiotici usati in prima linea.⁹³ (vedi Tabella 2) Pertanto il trattamento con la stessa terapia è sconsigliato e in generale⁹⁴, se la prima linea conteneva claritromicina, la seconda dovrebbe contenere metronidazolo e viceversa.⁹⁵

Un trial randomizzato Giapponese ha mostrato che in aree con alta resistenza alla claritromicina e bassa resistenza al metronidazolo, una terapia di II linea con PPI-amoxicillina-metronidazolo può raggiungere tassi di eradicazione superiori al 90% dopo una prima linea contenente claritromicina.⁹⁶

III LINEA

Le linee guida europee e quelle americane consigliano di eseguire un antibiogramma dopo l'insuccesso della II linea di terapia. Ma la questione rimane controversa in quanto

numerosi studi dimostrano come terapie empiriche di III linea hanno alte percentuali di eradicazione. (vedi Tabella 3)

In generale bisogna fare due premesse riguardo un trattamento di III linea:

1. deve durare almeno 10-14 giorni⁹⁷
2. non dovrebbero essere somministrati nuovamente Cla e/o Metro

Un recente studio ha dimostrato la superiorità del regime con levofloxacina rispetto a quello con rifabutina in terza linea.⁹⁸

Comunque dato il rischio di sviluppare resistenze, l'uso di rifabutina dovrebbe essere preso in considerazione dopo molti tentativi di eradicazione e dopo a quello con levofloxacina.

I regimi con flurazolidoni sono stati valutati come I, II e III linea e in definitiva si è considerata come una possibile III linea di terapia.⁹⁹

STRATEGIE TERAPEUTICHE

Nella Tabella 4 è possibile confrontare le linee guida italiane (Consensus Cervia II)¹⁰⁰, europee (Consensus Maastricht III)⁵⁷ e quelle americane (linee guida dell'American College of Gastroenterology)⁵⁸.

L'efficacia di ogni singola terapia può essere valutata secondo Graham da tassi di eradicazione intention-to-treat (TT) e per-protocol (PP).¹⁰¹ (vedi Tabella 5)

Comunque nel programmare una strategia terapeutica è importante valutare soprattutto il tasso di eradicazione complessivo. Una volta decisa la terapia di I linea, la scelta delle successive terapie dipenderà dal precedente trattamento. Nel caso d'infezione da HP se abbiamo iniziato con una terapia con claritromicina, la seconda scelta sarà un trattamento con metro/tinidazolo (la quadruplica terapia) e quindi una terza linea con levofloxacina. Se invece quest'ultima viene utilizzata in II linea, la quadruplica terapia potrebbe essere riservata alla terza linea. Infine secondo alcuni una terapia con rifabutina potrebbe essere considerata in IV linea.

Ultimamente alcuni autori hanno richiamato l'attenzione sulla vecchia duplice terapia PPI e amoxicillina a dosi doppie, che potrebbe essere una buona iniziale terapia oppure terza –quarta linea di trattamento.¹⁰²

Fortunatamente gli studi dimostrano che, indipendentemente dalla strategia terapeutica intrapresa, perseverando nelle terapie eradicanti, anche empiricamente, prima o poi si ottiene l'eradicazione in praticamente tutti i pazienti.¹⁰³ (vedi Tabella 6)

DURATA DELLA TERAPIA

Calvet confrontò metanaliticamente terapie di 7,10 e 14 giorni, ma solamente il trattamento di 14 giorni era significativamente superiore alle altre.

Recentemente una meta-analisi di Fuccio ha dimostrato che prolungare il trattamento oltre i 7 giorni comporta una differenza di solo il 4% (10gg) o 5% (14gg) e in terapie contenenti amoxicillina.⁷⁰

FATTORI PROGNOSTICI

Antibiotico-resistenza

L'antibiotico-resistenza pre-trattamento è il più importante fattore di insuccesso terapeutico.

Il diffuso utilizzo di claritromicina per le affezioni del tratto respiratorio soprattutto nei bambini e quello del metronidazolo nelle infezioni ginecologiche e da parassiti ha aumentato la resistenza primaria a questi due antibiotici.

Una meta-analisi di Dore¹⁰⁴ dimostrò come la resistenza al metronidazolo riduce l'efficacia terapeutica del 38% e la resistenza alla claritromicina del 55%.

Si è evidenziato negli studi che:

- la resistenza al metronidazolo in vitro non rispecchia e non è maggiore di quella che si riscontra in vivo, anche grazie all'attività sinergica con l'antibiotico combinato.
- la resistenza alla claritromicina è superiore nei pazienti con ulcera peptica.
- nelle aree con elevata resistenza alla claritromicina, la combinazione con metronidazolo è superiore a quella con amoxicillina a meno che la resistenza al metronidazolo > 40%
- la resistenza alla levofloxacina sembra non influenzare l'eradicazione, tranne in caso il paziente abbia già assunto levofloxacina per altri motivi.¹⁰⁵
- la resistenza all'amoxicillina è <1%, mentre quella alle tetracicline è estremamente bassa o assente in alcune aree geografiche
- non sono state finora evidenziate resistenze per la rifabutina.

ANTIBIOGRAMMA

Dopo la I linea di terapia è accertato che non è necessario antibiogramma e oltre alle Consensus, abbiamo alcuni studi che non dimostrano alcun vantaggio.^{106,107}

Le linee guida europee e quelle americane consigliano di eseguire un antibiogramma dopo l'insuccesso della II linea di terapia. Ma la questione rimane controversa, in quanto l'esecuzione di un antibiogramma ha alcuni limiti:

- ripetizione della gastroscopia
- ha dei costi
- spesso Hp non si sviluppa nelle colture
- coltura e antibiogramma per Hp non sono test di routine in tutti gli ospedali
- la sensibilità delle colture cala <80% dopo aver eseguito una o più terapie eradicanti
- serve solo per valutare la resistenza a claritromicina e metronidazolo. Infatti la resistenza per amoxicillina e per le tetracicline è ininfluenta
- l'antibiotico-sensibilità in vitro non rispecchia quella in vitro
- in caso di ripetizione della terapia abbiamo comunque molti dati dai precedenti trattamenti che ci possono guidare nella scelta.

Infine ci sono studi che dimostrano come terapie empiriche di III linea hanno alte percentuali di eradicazione.

Fumo

Una meta-analisi ha mostrato una differenza del tasso di eradicazione tra soggetti fumatori e non fumatori dell'8% (OR 1.95; CI_{95%} 1.55-2.45).¹⁰⁸

Due successivi studi sembrano confermare l'effetto prognostico negativo.^{109,110}

PPI

Il pretrattamento con PPI sembra non influenzare il tasso di eradicazione.¹¹¹

Pazienti con ulcera peptica

E' argomento controverso se i tassi di eradicazione siano più alti in caso di pazienti con malattia ulcerosa (PUD) rispetto a quelli senza ulcere (NUD); alcuni studi sembrano rilevare una differenza, altri non la ritengono statisticamente significativa.^{59,112,113}

Ceppi CagA

Ceppi cagA⁺ sono eradicati più facilmente rispetto ai cagA⁻.¹¹⁴

RICORRENZA INFEZIONE POST-TRATTAMENTO

I dati confermati dalla letteratura sono i seguenti:

- solitamente la ricorrenza è dovuta a recrudescenza (ricolonizzazione da parte dello stesso ceppo di Hp), piuttosto che a reinfezione¹¹⁵
- la ricorrenza nei paesi in via di sviluppo è del 13% per anno, mentre è del 2,1-2,7% per anno nei restanti paesi¹¹⁶

SCOPO DELLA TESI

Lo scopo primario è

- valutare l'efficacia di uno schema di successive terapie eradicanti di I e II linea secondo le linee guida di Maastricht III e una terza terapia eradicante empirica in caso di infezione da *Helicobacter pylori* (Hp)

Gli scopi secondari sono:

- valutare l'efficacia della terapia eradicante dell'infezione da Hp nei pazienti con ulcera peptica (PUD) e in quelli senza malattia ulcerosa (NUD)
- valutare l'effetto del fumo sull'efficacia della terapia eradicante dell'infezione da Hp

MATERIALI E METODI

PAZIENTI

Nell'Unità Complessa di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva dell'Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia sono stati arruolati 2493 pazienti consecutivi con accertata infezione da Hp (1035 uomini e 1458 donne) con età media di 54 anni (dai 18 ai 90 anni) in 40 mesi (Aprile 2006-Agosto 2009).

Criteri di esclusione sono stati: a) età minore di 18 anni b) allergia agli antibiotici prescritti nelle terapie eradicanti.

Tutti i pazienti avevano accertato l'infezione da HP tramite gastroscopia con biopsia, oppure UBT, oppure ricerca fecale di HpSA. (vedi Figura 1)

A tutti i pazienti era stata quindi prescritta una terapia eradicante di I linea e il consiglio di eseguire UBT di controllo dopo almeno 8 settimane dalla fine della terapia eradicante.

Durante la visita prima di eseguire UBT di controllo venivano raccolte informazioni riguardo alla completa aderenza al trattamento e alla comparsa di effetti collaterali.

Lo stesso schema è stato applicato anche ai pazienti ancora positivi dopo la terapia di II e III linea di terapia. La tabella 7 mostra i pazienti arruolati per ogni singola linea di terapia.

I pazienti arruolati che avevano eseguito una gastroscopia erano 2044 (81,9%) e di questi, i pazienti con malattia da ulcera peptica (PUD) erano: 165 con ulcera duodenale, 1 gastresecato per ulcera duodenale, 7 con ulcera gastrica e duodenale, 24 con ulcera gastrica, 1 gastresecato per ulcera gastrica. I rimanenti 1847 pazienti non avevano malattia ulcerosa (NUD).

I pazienti arruolati di cui si conoscevano le abitudini voluttuarie erano 2258 e di questi 1831 erano non fumatori e 427 fumatori (numero medio di sigarette al giorno 12 ± 8). (vedi Tabella 8)

TERAPIE ERADICANTI

Nello studio è stato seguito uno schema di successive terapie così organizzato:

TERAPIA I LINEA per 7 giorni PPI 2volte/di + amoxicillina 1g 2volte/di + claritromicina 500 mg 2volte/di

TERAPIA II LINEA per 14 giorni PPI 2volte/di + amoxicillina 1g 2volte/di + tinidazolo 500 mg 2volte/di

TERAPIA III LINEA per 14 giorni PPI 2volte/di + amoxicillina 1g 2volte/di + levofloxacina 250 mg 2volte/di

La terza linea di terapia è di tipo empirico.

Non è stato necessario per questo studio richiedere approvazione del Comitato Etico in quanto non erano previste terapie o controlli diversi da quelli consigliati in letteratura.

I due pazienti non ancora eradicati al terzo trattamento sono stati consigliati di eseguire una quadruplice terapia per 14 giorni con PPI-bismuto-tetraciclina-tinidazolo.

ANALISI STATISTICA

L'efficacia terapeutica delle singole terapie è stata calcolata con analisi "per protocol"; inoltre è stata calcolata anche la percentuale di efficacia cumulativa dopo la seconda e terza terapia. Intervalli di confidenza al 95% (IC_{95%}) sono stati calcolati per le percentuali.

L'efficacia della terapia nei sottogruppi di pazienti PUD e NUD e l'influenza del fumo sono state valutate con il test del χ^2 ; differenze statisticamente significative sono state valutate in presenza di $p < 0,05$.

RISULTATI

Il disegno dello studio e i risultati in termini di efficacia del singolo trattamento ed efficacia complessiva sono mostrati in Figura 2.

Quasi tutti i pazienti hanno eseguito la terapia per l'intera durata del trattamento, eccetto 16 pazienti (0,6%) durante la I linea (di cui 13 risultati negativi e due positivi) e 11 pazienti (2,7%) durante la II linea (tutti eradicati) per comparsa di effetti collaterali, in particolare 6 e 2 pazienti per allergia alla penicillina rispettivamente in I e II linea.

Durante il primo trattamento sono stati eradicati 1845 pazienti (PP 74%- IC_{95%} 0,72-0,76) e 648 sono risultati ancora positivi; di questi solo 399 hanno eseguito UBT di controllo mentre 249 sono ancora attesi per eseguirlo.

Dopo la terapia di II linea 338 pazienti sono risultati negativi (PP 84,7%-IC_{95%} 0,81-0,88), mentre ai restanti 61 pazienti è stata data la terapia di III linea.

Di quest'ultimi 26 hanno eseguito UBT di controllo confermando la negatività di 24 pazienti (PP 92,3%-IC_{95%} 0,82-1,03) e la positività dei rimanenti 2.

La percentuale complessiva di pazienti eradicati dopo due terapie è di 97,3% (IC_{95%} 0,97-0,98), mentre dopo tre terapie è di 99,5% (IC_{95%} 0,998-1). (vedi Figura 3 e 4)

I due pazienti positivi dopo la terza terapia sono stati consigliati di eseguire la quadruplica terapia per 14 giorni: uno è stato eradicato e l'altro deve essere ancora valutato.

E' stata quindi valutata per la prima eradicazione l'efficacia della terapia nei pazienti PUD e in quelli NUD: è presente una maggior efficacia nei pazienti PUD con una percentuale dell'81,2% (IC_{95%} 0,76-0,87) rispetto al 74,8% (IC_{95%} 0,73-0,77) dei NUD, che è al limite statisticamente significativa (p 0,046; OR 0,92; CI_{95%} 0,85-0,99). Ma se dal gruppo dei PUD comprendiamo solo i pazienti con ulcera duodenale, l'eradicazione si dimostra ancora più efficace 82,6% (IC_{95%} 0,77-0,88) e statisticamente significativa (p 0,023; OR 0,90; CI_{95%} 0,84-0,97).

Durante la prima eradicazione la percentuale di eradicazione era risultata moderatamente superiore nei non fumatori (74,8% vs 71%), ma non statisticamente significativa (p 0,1). Anche la misura rischio/beneficio non è elevata (OR 1,05- IC_{95%} 0,99-1,13), tanto che si poteva concludere che i fumatori e i non fumatori abbiano la stessa probabilità di eradicazione.

I colloqui al controllo delle terapie eradicanti hanno rivelato che in generale i pazienti hanno avuto un alleviamento della sintomatologia, anche in caso di sintomi dispeptici non ulcerosi.

DISCUSSIONE

La scelta della più efficace terapia eradicante per l'infezione da Hp è diventata controversa, dato il crescente aumento dell'antibiotico-resistenza, così, nel 2007 il Gruppo Europeo di Studio dell'Helicobacter si riunì per la terza volta (Consensus Maastricht III), per definire linee guida di terapia per l'eradicazione dell'infezione da Hp. Nello stesso anno si riunì a Cervia il gruppo italiano per adattare le linee guida al contesto italiano.

Questo studio è stato condotto nel Nord Italia, dove la resistenza primaria alla claritromicina e al metronidazolo è stata definita rispettivamente $>15\%$ e $<40\%$ ¹¹⁷; quindi, secondo Maastricht III la I terapia eradicante avrebbe dovuto essere di 14 gg con PPI-amoxicillina-claritromicina oppure, anche in accordo con Cervia II, PPI-claritromicina-metronidazolo data la resistenza al metronidazolo $<40\%$.

Nello studio è stata scelta la prima opzione e per soli 7 giorni, in accordo ad una recente che dimostra un vantaggio minimo del prolungamento della terapia.⁷⁰

La percentuale di eradicazione dopo la prima terapia è risultata 74% e questo valore si presenta sicuramente superiore al 56% di un recente studio con 14 giorni di PPI-claritromicina-metronidazolo.¹¹⁸

Sempre secondo le linee guida di Maastricht III una terapia di II linea con PPI-amoxicillina-metronidazolo è raccomandata in caso non sia disponibile bismuto per una quadruplica terapia: Seppur nella nostra regione sia disponibile il bismuto, la quadruplica terapia è associata ad un'incidenza maggiore di effetti collaterali e una minor compliance rispetto a una triplice terapia,⁵⁰ quindi abbiamo scelto quest'ultima.

In letteratura i tassi di eradicazione della terapia di II linea con PPI-amoxicillina-metronidazolo sono dell'89% oppure 64% in caso di ceppi resistenti al metronidazolo. Un recente trial ha dimostrato dopo terapia di II linea un tasso di eradicazione globale del 64%.¹¹⁹

Questo studio ha mostrato una terapia di 14 giorni con PPI-amoxicillina-tinidazolo con un tasso di eradicazione di 84,7% e un tasso globale di 97,3%. Il tasso di eradicazione della singola II terapia è superiore al 77% di quello di recenti studi europei con quadruplica terapia¹⁰³ e superiore all'80% di PPI-amoxicillina-levofloxacina.⁹¹

La levofloxacina sviluppa facilmente resistenze e inoltre è il principale antibiotico efficace nel trattamento delle infezioni del tratto respiratorio. Proprio per questi motivi lo studio ha preso in considerazione la levofloxacina solo come III linea di terapia. Non essendoci indicazioni precise riguardo ad una terza linea di terapia abbiamo preferito non eseguire antibiogramma (secondo Maastricht III), né utilizzare rifabutina (Cervia II) per gli effetti collaterali, né quadruplica terapia, preferendo ancora una triplice terapia empirica, con pochi effetti collaterali.

Il tasso di eradicazione alla III linea è stato 92,3%, mentre il tasso di eradicazione globale dopo tre trattamenti si è mostrato del 99,5%. Queste percentuali confermano dati già presenti in letteratura.¹⁰³(vedi Tabella 6)

Nello studio è stata anche valutata, in corso di prima eradicazione, l'efficacia della terapia nei pazienti PUD e in quelli NUD e si è riscontrata una maggior efficacia nei pazienti PUD con una percentuale dell'81,2% rispetto al 74,8% dei NUD, al limite statisticamente significativa (p 0,046).

Ma se nel gruppo dei PUD comprendiamo solo i pazienti con ulcera duodenale, l'eradicazione si dimostra ancora più efficace 82,6% e statisticamente significativa (p 0,023). Questo dato concorda con la letteratura e potrebbe essere spiegato con una maggior antibiotico-resistenza dei ceppi di Hp nei soggetti NUD.

Lo studio ha valutato anche l'influenza del fattore fumo per il successo terapeutico: nella prima eradicazione la percentuale di pazienti eradicati è risultata moderatamente superiore nei non fumatori (74,8% vs 71%), ma non statisticamente significativa (p 0,1). Anche la misura rischio/beneficio non è elevata (OR 1,05, IC_{95%} 0,99-1,13), tanto che si può concludere che i fumatori e i non fumatori abbiano la stessa probabilità di eradicazione. Questa conclusione contrasta con recenti studi¹¹⁰, ma nel nostro caso il campione è sicuramente più numeroso dei precedenti.

In generale i pazienti hanno avuto un alleviamento della sintomatologia, anche in caso di sintomi dispeptici non ulcerosi; questo dato non è stato comunque valutato statisticamente nello studio, in quanto i pazienti non hanno risposto a un questionario validato per rilevare sintomi dispeptici, ma hanno solo riportato una loro valutazione soggettiva. Comunque questo dato confermerebbe recenti studi che assegnerebbero un effetto statisticamente significativo della terapia eradicante sulla sintomatologia dispeptica non ulcerosa e un beneficio costo-efficacia dei modelli economici.^{59,60}

CONCLUSIONI

Lo studio mostra una terapia di prima linea con un tasso di eradicazione del 74%, inferiore a quello invocato dell'80%, ma comunque comparabile o superiore ad altri studi.

Inoltre lo studio evidenzia come in seconda linea può essere ancora somministrata una tripla terapia con amoxicillina e metronidazolo, riservando la levofloxacina alla III linea e preservando maggiormente questo antibiotico dallo sviluppo di resistenze. Infatti il tasso di eradicazione di II linea è comparabile a quello dei regimi con levofloxacina e alla più complessa quadruplica terapia, con un elevato tasso di eradicazione globale dopo il trattamento di II linea (97,3%).

La terza terapia valutata presenta una scarsa numerosità per poterla definire come terapia di scelta, però è risultata efficace e senza la necessità di eseguire antibiogramma.

Lo studio rileva una maggiore efficacia della terapia eradicante nei pazienti affetti da malattia ulcerosa, soprattutto in quelli con ulcera duodenale.

Al contrario non c'è alcuna differenza dei tassi di eradicazione nei soggetti fumatori e non fumatori.

Infine il trattamento eradicante ha comportato un generale miglioramento della sintomatologia, anche nei pazienti dispeptici non ulcerosi e benché quest'ultimo dato

non sia stato possibile valutarlo statisticamente, confermerebbe recenti studi che assegnerebbero alla terapia eradicante un beneficio costo-efficacia dei modelli economici e un'indicazione all'eradicazione comunque di tutti i pazienti con infezione da Hp.

FIGURE

ABBREVIAZIONI

EGDS esofagogastroduodenoscopia

UBT Urea Breath Test

HPSA test di ricerca antigene fecale Hp

PPI inibitori di pompa protonica

Amox amoxicillina

Cla claritromicina

Tin tinidazolo

Levo levofloxacina

Figura 1. Tipo di esame diagnostico eseguito all'arruolamento dei pazienti dello studio

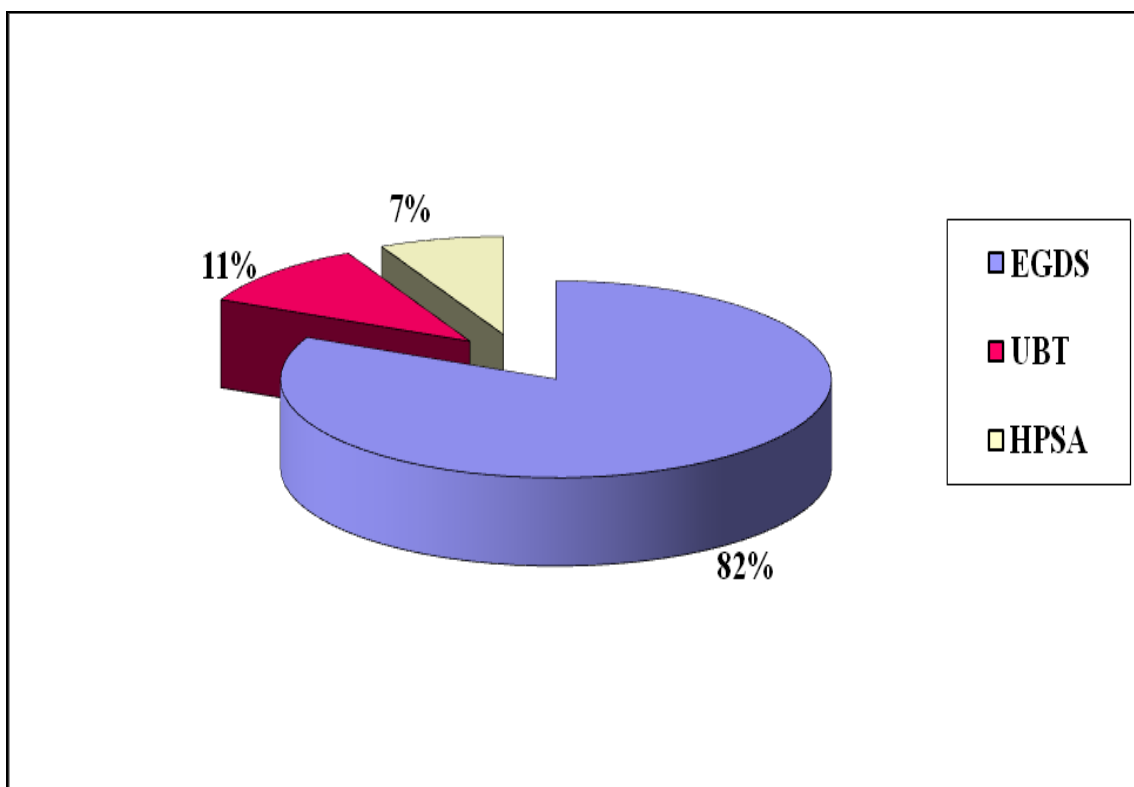


Figura 2. Disegno dello studio con i pazienti sottoposti a successive terapie eradicanti per Hp

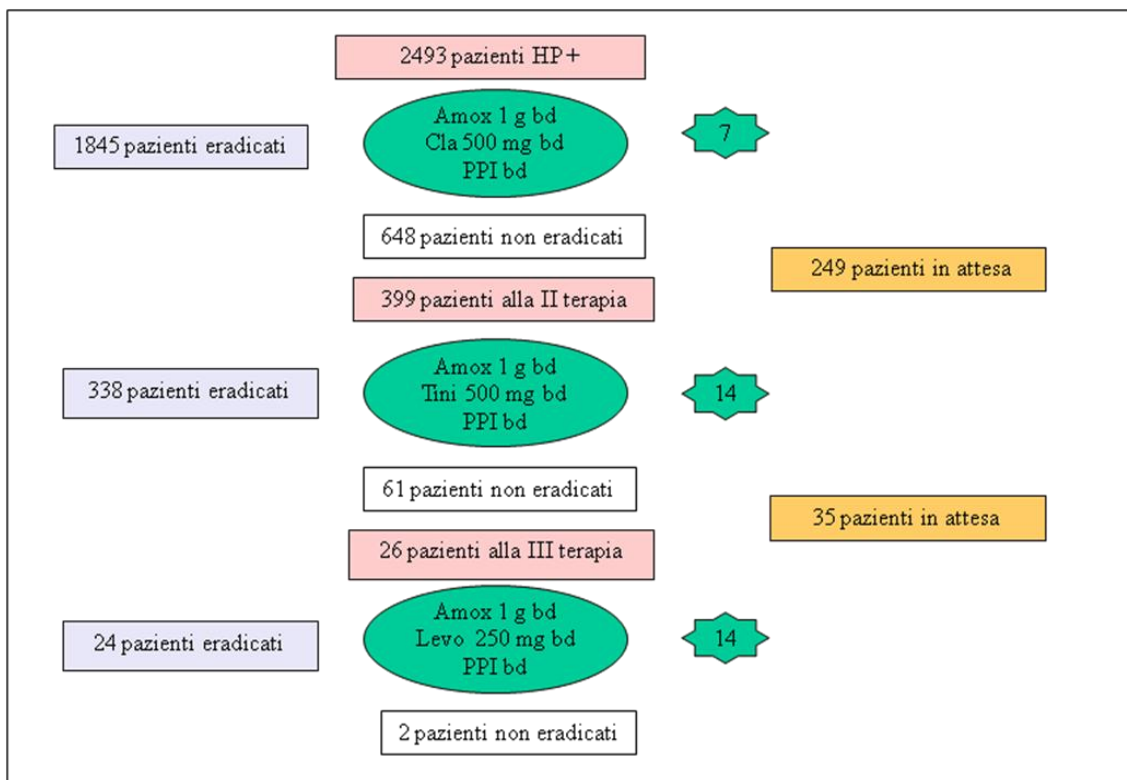


Figura 3. Disegno dello studio e tassi di eradicazione “per protocol” (PP) e complessivi (EC) delle successive terapie eradicanti per Hp

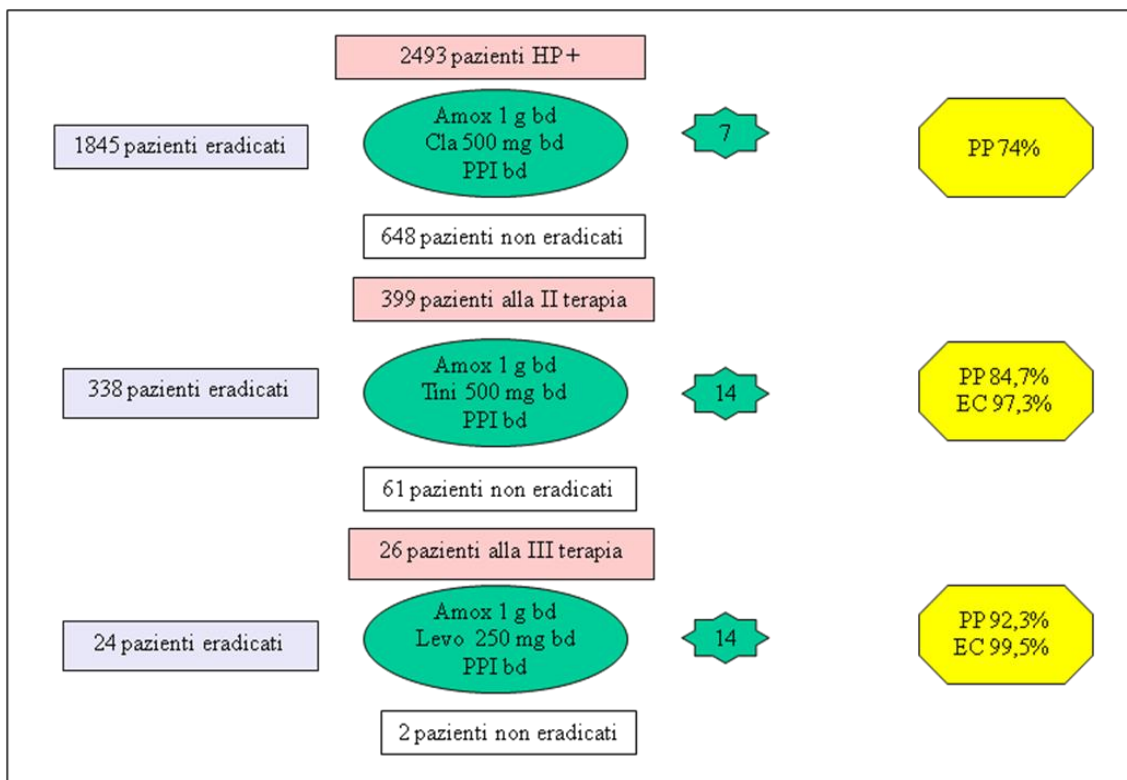
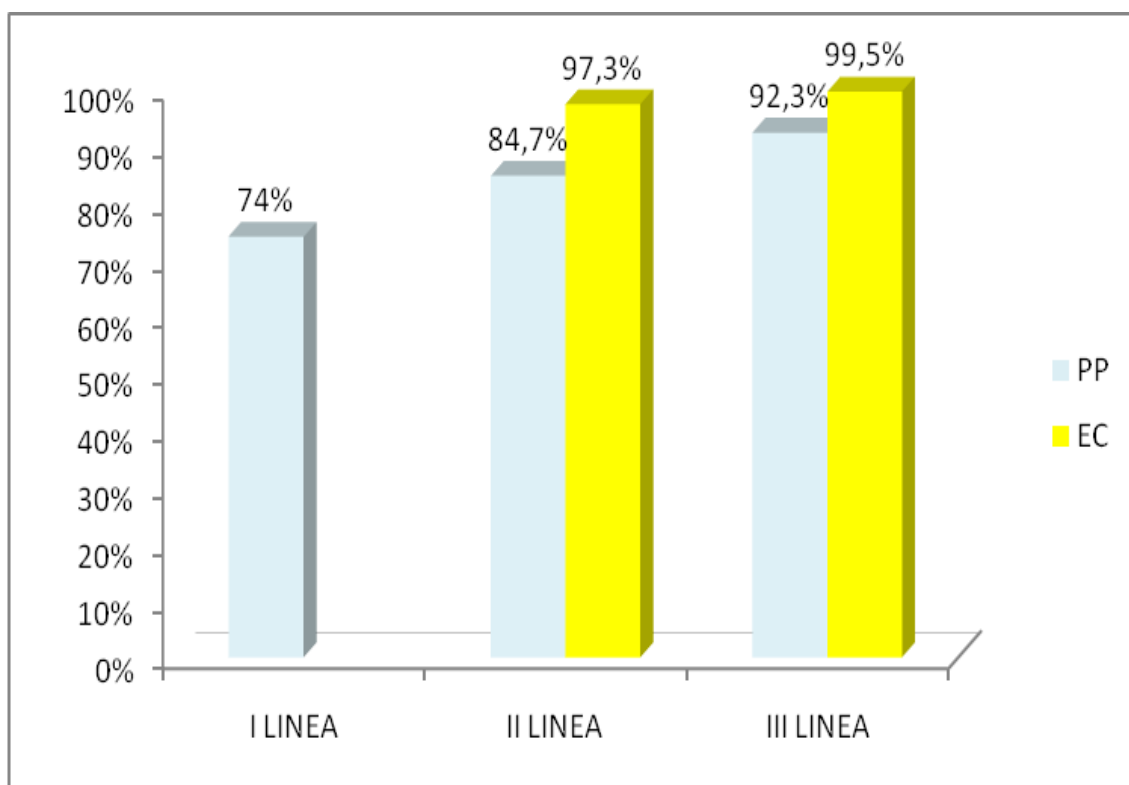


Figura 4. Percentuali di eradicazione per Linea di terapia (PP) e complessivi (EC)



TABELLE

ABBREVIAZIONI

PPI inibitori di pompa protonica

Amox amoxicillina

Cla claritromicina

Metro metronidazolo

Tin tinidazolo

Tetra tetraciclina

RBC ranitidina bismuto citrato

Levo levofloxacina

Rifa rifabutina

Tabella1. Evoluzione delle terapie eradicanti dell'infezione da Hp

ANNO	AUTORE	LOCALITA'	TERAPIA
1936	Morozov	Russia	Penicillina-streptomicina+metronidazolo
1949	Solano	Spagna	Siero pazienti+penicillina
1957	Lykoudis	Grecia	Oxichinolone+streptomicina+ftalisulfatiazolo
1972	Xiaou	Cina	Furazolidone
1981	Marshall	Australia	Tetraciline
1986	Goodwin	Australia	Sali di bismuto+amoxicillina
1988	Marshall	Australia	Bismuto subcitrato+tinidazolo
1988	Borody	Australia	Sali di bismuto+amoxicillina+metronidazolo
1989	Unge	Svezia	Omeprazolo+amoxicillina
1993	Bazzoli	Italia	Omeprazolo+claritromicina+tinidazolo
1993	Lamouliatte	Francia	Omeprazolo+amoxicillina+claritromicina
1996	Lind (MACH I)	Europa	1 settimana di omeprazolo-triplice terapia

Tabella 2. Terapie di II linea consigliate in base alla I linea

I LINEA	II LINEA	% ERADICAZIONE
PPI-Amox-Cla	14gg PPI-Amox-Metro/Tin	81% ¹²⁰
	7gg RBC-Quadruplica	77% ¹⁰³
	10 gg PPI-Amox-Levo	80% ⁹¹
PPI-Amox-Metro/Tin	14gg PPI-Amox-Cla	71% ¹²¹
	14gg Quadruplica	75% ¹²¹
PPI-Cla-Metro/Tin	14gg RBC-Quadruplica	80% ¹²²
	14gg RBC-Tetra-Amox	88% ¹²³
	PPI-Amox alte dosi	Suggerito ¹²⁴
	PPI-Amox-Levo/Rifa	(no studi)

Tabella 3. Terapie di III linea empiriche

III LINEA EMPIRICA	TASSO ERADICAZIONE
14gg PPI doppia dose + Amox 4 volte/die	76% ¹²⁵
14gg RBC-Tetra-Amox	89% ¹²⁶
10gg PPI-Amox-Levo	ITT 83% ¹²⁷ ITT 66% ⁸¹
7-14gg PPI-Amox-Rifa	69% ¹⁰³
PPI-bismuto-Tetra-Furazolidone	65% ⁹⁹

Tabella 4. Confronto tra le linee guida italiane (Cervia II Consensus), europee (Maastricht III Consensus), americane (American College of Gastroenterology)

TERAPIA	CERVIA II	MAASTRICHT III	ACG
I LINEA			
Cla-res <15-20% e Met-res <40%	7gg PPI-Cla-Metro	7gg PPI-Cla-Metro	10/14gg PPI-Cla-Amox
Cla-res <15-20% e Met-res >40%	7gg PPI-Cla-Amox	7gg PPI-Cla-Amox	Oppure in caso di allergia penicilline 10-14gg Quadruplica
Cla-res >15-20% e Met-res <40%	14gg PPI-Cla-Metro	14gg PPI-Cla- Metro	Oppure in assenza di bismuto
Cla-res >15-20% e Met-res >40%	14gg PPI-Cla-Amox	14gg PPI-Cla- Amox	10/14gg PPI-Cla-Metro
Oppure	10gg Sequenziale	7gg Quadruplica	
II LINEA	10gg PPI-Levo-Amox	7gg Quadruplica	7gg Quadruplica
III LINEA	10gg PPI-Rifa	Terapia in base ad antibiogramma	Terapia in base ad antibiogramma

Tabella 5. Valutazione dei tassi di eradicazione per valori intention-to-treat (TT) e per-protocol (PP)

	Tasso di eradicazione TT	Tasso di eradicazione PP
Eccellente	> 95%	> 95%
Buono	90-94%	90-94%
Accettabile	85-89%	86-89%
Scarso	81-84%	
Inaccettabile	80%	<85%

Tabella 6. Tassi di eradicazione di strategie terapeutiche

	I LINEA	II LINEA	III LINEA	TOTALE	Note
Beales 2001¹²⁸	73%(469pz)	70-73%(66pz)	65%(20pz)	94→98%	Antib dopo II
Gasbarrini 2000¹²⁹	79%(2413pz)	82%(329pz)	77%(39pz)	99%	Antib dopo II
Gisbert 2004¹³⁰			72%(48pz)		
Gisbert 2008¹³¹	70%(500pz)	74%(343pz)	76%(136pz)	99,5%	No antib
Qasim 2005¹³²	77%(3280pz)	56%(270pz)	38%(28pz)		
Zullo 2001¹³³		88-96%(38pz)	83%(12pz)		
Nostro studio	74%(2493pz)	84,7%(399)	92,3%(26pz)	97,3→99,5%	No antib

Tabella 7. Caratteristiche dei pazienti (pz) sottoposti alle tre terapie eradicanti

	I LINEA (2493 pz)		II LINEA (399 pz)		III LINEA (26 pz)	
Uomini	1035	42%	147	37%	7	27%
Donne	1458	58%	252	63%	19	73%
eta' media	54	18-90	53	20-89	51	27-80
non fumatori	1831	81%	289	82%	21	88%
Fumatori	427	19%	65	18%	3	13%

Tabella 8. Suddivisione pazienti secondo numero sigarette

Numero sigarette	eradicati	non eradicati	totale	% totale
da 1 a 5	72	28	100	23,4
da 6 a 10	90	35	125	29,3
da 11 a 15	45	17	62	14,5
più di 15	96	44	140	32,8
TOTALE	303	124	427	

Numero sigarette	eradicati	non eradicati	totale	% totale
da 1 a 10	162	63	225	23,4
da 11 a 20	22	53	175	29,3
più di 20	19	8	27	32,8
TOTALE	303	124	427	

BIBLIOGRAFIA

1. Helicobacter Pylori Research Laboratory (www.hpylori.com.au). Homepage of Professor Barry Marshall, Nobel laureate for his research on Helicobacter pylori infection
2. European Helicobacter Study Group (www.helicobacter.org)
3. Stark RM, Gerwig GJ, Pitman RS, Potts LF, Williams NA, Greenman J, et al. Biofilm formation by Helicobacter pylori. University of Bristol, Bristol, 1999
4. Chan WY, Hui PK, Leung KM, Chow J, Kwok F. Coccoid forms of Helicobacter pylori in the human stomach. *Am J Clin Pathol* 1994; 102:503-507
5. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen Helicobacter pylori. *Nature* 1997; 388:539-547
6. Baldwin DN, Shepherd B, Kraemer P, et al. Identification of Helicobacter pylori genes that contribute to stomach colonization. *Infect Immun* 2007; 75:1005-1016.
7. Hofman P, Waidner B, Hofman V, et al. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2004; 9:15-22
8. Marshall B. Helicobacter pylori. 20 years on. *Clin Med* 2002; 2:147-152
9. Semino-Mora C, Doi SQ, Marty A, Simko V, Carlstedt I, Dubois A. Intracellular and interstitial expression of Helicobacter pylori virulence genes in gastric precancerous intestinal metaplasia and adenocarcinoma. *J Infect Dis* 2003; 187:1165-1677
10. Andersen LP. Colonization and infection by Helicobacter pylori in humans. *Helicobacter* 2007; 12:12-15

11. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in Health and Disease. *Gastroenterology* 2009; 136:1863-1873
12. Karnes WE, Samioff IM, Siurala M, et al. Positive serum antibody and negative tissue staining for *Helicobacter pylori* in subjects with atrophic body gastritis. *Gastroenterology* 1991; 101:167-174
13. Perri F, Pastore M, Clemente R, et al. *Helicobacter pylori* infection may undergo spontaneous eradication in children: a 2-year follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27:181-183
14. Sobala GM, Crabtree JE, Pentith JA, et al. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 1991; 32:1415-1418
15. Nurgalieva ZZ, Conner ME, Opekun AR, et al. B-cell and T-cell immune responses to experimental *Helicobacter pylori* in humans. *Infect Immun* 2005; 73:2999-3006
16. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:204-214
17. Goodman K, Cockburn M. The role of epidemiology in understanding the health effects of *Helicobacter pylori*. *Epidemiology* 2001; 12:267-271
18. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralla TS, McQuillan G. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis* 2000; 181 :1359-1363
19. Perry S, De La Luz Sanchez M, Yang S, et al. Gastroenteritis and transmission of *Helicobacter pylori* infection in households. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1701-1708

20. Dore MP, Graham KS, Graham DY. *Helicobacter pylori* e malattie gastrointestinali. Diagnosi e terapia. Menarini 2002
21. Dube C, Tanih NF, Ndip R. *Helicobacter pylori* in water sources: a global environmental health concern. *Rev Environ Health* 2009; 24:1-14.
22. Plummer M, van Doorn LJ, Franceschi S, et al. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1328-1334
23. Van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, et al. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115:58-66
24. Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995; 270:1771-1777
25. Sipponen P. Update on the pathologic approach to the diagnosis of gastritis, gastric atrophy, and *Helicobacter pylori* and its sequelae. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 196-202
26. Pietroiusti A, Forlini A, Magrini A, Galante A, Bergamaschi A. Isolated *Helicobacter pylori* duodenal colonization and idiopathic duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:55-61
27. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A review. *Gastroenterology* 1996; 110:1244-1252

28. Fiocca R, Luinetti L, Villani L, Chiaravalli A, Cornaggia M, et al. High incidence of *Helicobacter pylori* colonization in early gastric cancer and the possible relationship to carcinogenesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1994
29. Tardone G, Staibano S, Rocco A, Mezza E, D'Armiento FP, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on cell proliferation, DNA status, and oncogene expression in patients with chronic gastritis. *Gut* 2000; 544
30. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: Cohort follow-up. *Cancer Res*, 1990
31. Tsuji S, Kawai N, Tsujii M, Kawano S, Hori M. Review article: inflammation-related promotion of gastrointestinal carcinogenesis – a perigenetic pathway. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(S1):82-89
32. Rokkas T, Pisiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007; 12(S2):32-38
33. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:187-194
34. de Vries AC, Kuiper EJ, Rauws EAJ. *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer: when is the horse out of the barn? *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1342-1345.
35. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Int Med* 2009; 151:121-128

36. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, et al. Asia-Pacific Consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:351-365.
37. Wotherspoon AC, Dogliosi C, Diss TC, Pan L, Meschini A, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342:575-577
38. Sumida T, Kitadai Y, Hiyama T, et al. Antibodies to *Helicobacter pylori* and cagA protein are associated with response to antibacterial therapy in patients with H. pylori-positive API2-MALT1-negative gastric MALT lymphoma. *Cancer Sci* 2009; 100:1075-1081
39. Zagari RM, Fuccio L, Bazzoli F. Investigating dyspepsia. *BMJ* 2008;337:a1400
40. DuBois S, Kearney DJ. Iron deficiency anemia and helicobacter pylori infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:453-459
41. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009 113: 1231-1240
42. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fagoonee S, et al. Helicobacters and extragastric diseases. *Helicobacter* 2009; 14(S1):58-68
43. Islami F, Kamangar F. *Helicobacter pylori* and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2008; 1:329-338
44. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998; 115:50-57

45. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. Helicobacter pylori infection and Barrett's esophagus: a systematic review and meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:492-500
46. D'Elios MM, Codolo G, Amedei A, Mazzi P, Berton G, et al Helicobacter pylori, asthma and allergy. *Immunol Med Microbiol* 2009; 56:1-8
47. Chen Y, Blaser MJ. Helicobacter pylori colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 2008; 198:553-560
48. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H. Helicobacter pylori colonization and diarrhoeal illness: results of a population-based cross-sectional study in adults. *Eur J Epidemiol* 2001;17:823-827
49. Perry S, Nguyen M, Yang S, Parsonnet J. Helicobacter pilori infection modifies immune response to M. tuberculosis infection. Presented in poster form at the 42nd annual meeting of the Infectious Disease Society of America, Boston, MA, September 30-October 3, 2004. Abstract 1072
50. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection-a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1001-1017
51. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004; 9:347-368
52. Straatman H, Jansen JB, et al. Evaluation of commercially available Helicobacter pylori serology kits: a review. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2803-2809

53. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, ¹³C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:138-141
54. Lehours P, Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, et al. Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003; 98:291-295
55. Neil GA, Suchower LJ, Ronca PD. Time of *Helicobacter pylori* eradication assesment following treatment. *Helicobacter* 1997; 2:13-20
56. Gisbert JP. The recurrence and variables influencing it. A critical review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2083-2099
57. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772-781
58. Chey WD, Wong BC. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808-1825
59. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, Harris A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia (review). *Cochrane Library* 2009, Issue 4
60. Moayyedi P The health economics of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:347-361
61. Gisbert JP, Pajares R, Pajares JM. Evolution of *Helicobacter pylori* therapy from a meta-analytical perspective. *Helicobacter* 2007; 12(S2); 50-58

62. Bazzoli F, Pozzato P, Zagari M, et al. Efficacy of lansoprazole in eradicating *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Helicobacter* 1998; 3:195-201
63. Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Pajares JM. Pantoprazole based therapies in *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:89-99
64. Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Pajares JM. Systematic review: rabeprazole-based therapies in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:751-764
65. Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:647-654
66. Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Gabriel R, Carballo F, Pajares JM. Meta-analysis: proton pump inhibitors vs. H₂-receptor antagonists – their efficacy with antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:757-766
67. Gisbert JP. Potent gastric acid inhibition in *Helicobacter pylori* eradication. *Drugs* 2005; 65:83-96
68. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2005; 10:157-171
69. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1149-56

70. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007; 147: 553-562
71. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S, et al. Efficacy and tolerability of a short-term low-dose triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1993; 104:40A
72. Lamouliatte H, Cayla R, Regland F, et al. Amoxicillin – clarithromycin – omeprazole: the best therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Acta Gastroenterol Belg* 1993; 56:A139
73. Huang J, Hunt RH. The importance of clarithromycin dose in the management of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:719-29
74. Berutti M, Pellicano R, Astegiano M, Smedile A, et al. *Helicobacter pylori* eradication: metronidazole or tinidazole? Data from Turin, Italy. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2008; 54:355-358
75. Pilotto A, Franceschi M, Rassa M, Furlan F, Scagnelli M. In vitro activity of rifabutin against strains of *Helicobacter pylori* resistant to metronidazole and clarithromycin. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:833-834
76. Bock H, Koop H, Lehn N, Heep M. Rifabutin-based triple therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication treatment: preliminary experience. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31:222-225

77. Borody T, Cole P, Noonan S, et al. Long term *Campylobacter pylori* recurrence post-eradication. *Gastroenterology* 1988, 94, Part2:A43
78. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994; 272:65-69
79. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1319-1328
80. Buzas GM, Jozan J. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in Europe: a meta-analysis based on congress abstracts, 1997–2002. *Orv Hetil* 2004; 145:2035-2041
81. Buzas GM. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in Hungary (1993–2002): a meta-analysis. *Orv Hetil* 2003; 144:1077-1083
82. Megraud F. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. *Gut* 2004; 53:1374-1384
83. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1071-82
84. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1137-1143
85. Zullo A, Vaira D, Vakil N et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:19-26

86. 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 adult and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 1-11
87. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved. Sequential therapy and beyond. *Drugs* 2008; 68:725-736
88. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three antibiotic, non-bismuth-containing "Concomitant Therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009; 14:109-118
89. Sezikli M, Centinkaya A, Sezikli H, Guzelbulut F, et al Oxidative stress in *Helicobacter pylori* infection: does supplementation with Vitamin C and E increase the eradication rate? *Helicobacter* 2009; 14:280-285
90. De Bortoli N, Leopardi G, Ciancia E, et al. *Helicobacter pylori* eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:951-956.
91. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:35-44
92. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:488-96
93. Pilotto A, Franceschi M, Rassa M, et al. Incidence of secondary *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in treatment failures after 1-week proton pump inhibitor-based triple therapies: a prospective study. *Dig. Liver. Dis.* 2000; 32:667-672

94. Parente F, Cucino C, Bianchi Porro G. Treatment options for patients with *Helicobacter pylori* infection resistant to one or more eradication attempts. *Dig Liver Dis* 2003; 35:523-528
95. Battaglia G, Di Mario F, Vigneti S, Vinello F, Benvenuti ME, et al. Strategy for the retreatment of failed *Helicobacter pylori* eradication therapy: a case series. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30:370-374
96. Muratami K, Okimoto T, Kodama M, Sato R, et al. Evaluation of three different proton-pump inhibitors with amoxicillin and metronidazole in retreatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:139-42
97. de Boer WA, Borody TJ. Treatment failures and secondary resistance to antibiotics. A growing concern in *Helicobacter pylori* therapy. *Dig Liver Dis* 2000; 32:673-675
98. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1469-1474
99. Buzas GM, Jozan J. Nitrofurantoin-based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:1571-1581
100. Caselli M, Zullo A, Maconi G, Parente F, Alvisi V et al the Working Group of the Cervia II Meeting. "Cervia II Working Group Report 2006": Guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Dig Liv Dis* 2007 39;782-789

101. Graham DY, Lu H, Yamahoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007; 12; 275-278
102. Graham DY. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:145-148
103. Gisbert JP. "Rescue" regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J Gastroenterol* 2008; 14:5385-5402
104. Dore MP, Leandro G, Realdi G, Sepulveda AR, Graham DY. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000;45:68-76
105. Marzio L, Coraggio D, Capodicasa S, et al. Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole. *Helicobacter* 2006; 11:237-242
106. Avidan B, Melzer E, Keller N, Bar-Meir S. The effect of culture results for *Helicobacter pylori* on the choice of treatment following failure of initial eradication. *Isr Med Assoc J* 2001; 3:163-165
107. Miwa H, Nagahara A, Kurosawa A, Ohkusa T, Ohkura R, Hojo M, Enomoto N, Sato N. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1545-1551
108. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med* 2006; 119:217-224
109. Ishioka H., Mizuno M., Take S. et al. A better cure rate with 800 mg than with 400 mg clarithromycin regimens in one week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in cigarette smoking peptic ulcer patients. *Digestion* 2007; 75:63-68

110. Namiot DB, Leszczynska K, Namiot Z, Kurylonek AJ, Kemon A. Smoking and drinking habits are important predictors of *Helicobacter pylori* eradication. *Adv Med Scien* 2008; 53:310-315
111. Janssen MJ, Laheij RJ, de Boer WA, Jansen JB. Meta-analysis: the influence of pre-treatment with a proton pump inhibitor on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:341-345
112. Broutet N, Tchamgoue S, Pereira E, Lamouliatte H, Salamon R, Megraud F. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy – results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:99-109
113. Ford A.C., Delaney B.C., Forman D., Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006
114. Broutet N, Marais A, Lamouliatte H, et al. CagA Status and eradication treatment outcome of anti-*Helicobacter pylori* triple therapies in patients with nonulcer dyspepsia. *J Clin Microbiol* 2001; 39:1319-1322
115. Gisbert JP. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection: 3650 patient-years follow up study. *Helicobacter* 2008;13:338
116. Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries. Meta-analysis of ¹³C-Urea breath test follow up after eradication. *Helicobacter* 2008 13:56-61
117. Zullo A, Perna F, Hassan C, Ricci C, et al Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in northern and central Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 25:1429-1434

118. Paoluzzi P, Iacopini F, Crispino P et al 2-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection is better than 1-week in clinical practice : large prospective single-center randomized study. *Helicobacter* 2006; 11:562-8
119. Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:791-797
120. Nagahara A, Miwa H, Ohkura R, Yamada T, Sato K, Hojo M, Sato N. Strategy for retreatment of therapeutic failure of eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16:613-618
121. Magaret N, Burm M, Faigel D, Kelly C, Peterson W, Fennerty MB. A randomized trial of lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin versus lansoprazole, bismuth, metronidazole and tetracycline in the retreatment of patients failing initial *Helicobacter pylori* therapy. *Dig Dis* 2001; 19:174-178
122. Gisbert JP, Boixeda D, Bermejo F, Nieves Rincon M, Jesus Higes M, Angeles Arpa M, Garcia Arata I, Martin de Argila C, Garcia Plaza A. Re-treatment after *Helicobacter pylori* eradication failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:1049-1054
123. Gisbert JP, Pajares JM, Valle J. Ranitidine bismuth citrate therapy regimens for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review. *Helicobacter* 1999; 4:58-66
124. Miehle S, Hansky K, Schneider-Brachert W, Kirsch C, Morgner A, Madisch A, Kuhlisch E, Bastlein E, Jacobs E, Y, Morita Y, Toyoda M, Mitani T, Miyachi H, Tamura T, Kasuga M. Levofloxacin- versus metronidazole-based rescue therapy for *H. pylori* infection in Japan. *Dig Liver Dis* 2005; 37:821-825

125. Miehle S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, Haferland C, Neumeyer M, Bastlein E, Papke J, Jacobs E, Vieth M, Stolte M, Lehn N, Bayerdorffer E. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2003; 8:310-319
126. Cudia B, Romano M, Gioè FP, Barbera N, Lo Gerfo D, Montalto R. "Rescue" therapy including ranitidine bismuth citrate + minocycline + amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori* in previous H.P. treatment failure. *Gut* 1997; 41(S1):A103
127. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Lorenzetti R, Marignani M, Angeletti S, Ierardi E, Morini S. A third-line levofloxacinbased rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2003; 35:232-236
128. Beales IL. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies: a single centre observational study. *BMC Gastroenterol* 2001; 1: 7
129. Gasbarrini A, Ojetti V, Armuzzi A et al. Efficacy of a multistep strategy for *Helicobacter pylori* eradication . *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:79-83
130. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Pajares JM. Empirical *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Dig Liver Dis* 2004; 36:7-12
131. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Jimenez-Alonso I, Moreno-Otero R, Pajares JM. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year singlecentre study of 500 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:346-354
132. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, Dobson M, McLoughlin R, Buckley M, O'Connor H, O'Morain C. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori*

eradication terapie after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:91-96

133. Zullo A, Hassan C, Campo SM, Lorenzetti R, Febbraro I, De Matthaes M, Porto D, Morini S. A triple therapy regimen after failed *Helicobacter pylori* treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1193-1197