

La nuova pillola tre-in-uno per l'eradicazione dell'*HELICOBACTER PYLORI*

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

INTRODUZIONE

L' *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) svolge un ruolo importante in patologie comuni come la gastrite cronica attiva e l'ulcera peptica, ma è altrettanto coinvolto in condizioni più severe quali il linfoma gastrico di basso grado a partenza dal tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT) ed il cancro gastrico [1]. Le cosiddette triplici terapie, a base di amoxicillina-claritromicina o amoxicillina-metronidazolo, in associazione ad un inibitore della pompa protonica, sono state utilizzate per lungo tempo nella pratica clinica. Tuttavia, la loro efficacia sta diminuendo in tutto il mondo, principalmente a causa di un aumento della resistenza alla claritromicina. Anche il trattamento sequenziale, utilizzato con successo per alcuni anni ora sembra essere inefficace [2]. In tale contesto, *i trattamenti quadrupli contenenti bismuto sembrano essere un'opzione più affidabile e, in aree con elevata resistenza alla claritromicina, sono raccomandati per il trattamento empirico di prima linea. Tuttavia, va sottolineata la bassa compliance che si accompagna alla quadruplice terapia* [3].

PILLOLA TRE-IN-UNO

Una recente formulazione, rappresentata da una singola pillola contenente bismuto, metronidazolo e tetraciclina (pillola tre-in-uno, Figura 1), si è dimostrata significativamente migliore nell'eradicazione dell'*H. pylori* rispetto alla triplice terapia, in due studi randomizzati, in aperto, di fase III, uno condotto negli Stati Uniti ed uno in Europa [4, 5].

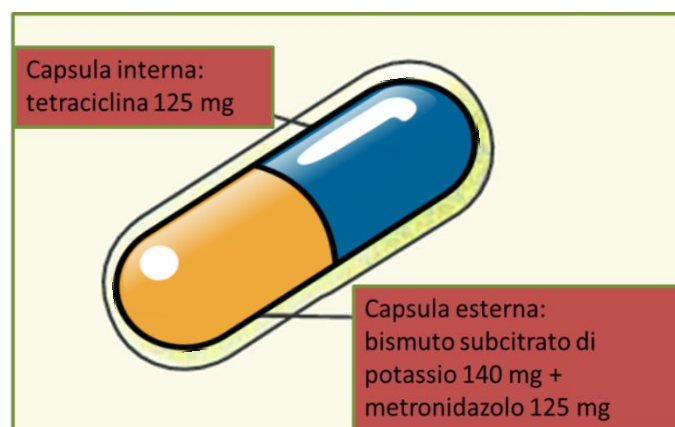


Figura 1. Tecnologia della pillola tre-in-uno

Nonostante la nuova formulazione sia ormai disponibile nel nostro Paese dai primi mesi del 2016, solo a giugno 2017 sono stati pubblicati i primi dati italiani sull'efficacia e la sicurezza di un regime di 10 giorni di pillola tre-in-uno contenente bismuto, tetraciclina e metronidazolo, offrendo così una prima panoramica della nuova strategia terapeutica attuata nella pratica clinica quotidiana [6].

Si è trattato di studio prospettico, multicentrico, che ha analizzato 131 pazienti dispeptici consecutivi con infezione da *H. pylori*, sia naïve che sottoposti a precedente terapia eradicante senza successo. Tutti i pazienti sono stati trattati per 10 giorni con una formulazione combinata contenente omeprazolo 20 mg o esomeprazolo 40 mg due volte al giorno più Pylera® (capsule tre-in-unocontenenti bismuto subcitrato di potassio 140 mg, metronidazolo 125 mg e tetraciclina 125 mg), ed è stato chiesto loro di tornare al termine del trattamento per confermare l'eradicazione di *H. pylori* e valutare l'aderenza alla terapia mediante il conteggio delle restanti pillole. Si è ritenuto che la compliance ottimale richiedesse l'assunzione di almeno l'80% dei farmaci prescritti. Gli eventi avversi (EA) emergenti sono stati classificati come lievi (nessuna limitazione delle attività abituali), moderati (alcune limitazioni delle attività abituali) e gravi (incapacità di svolgere le normali attività).

L'eradicazione dell'*H. pylori* è stata ottenuta in 124 (94.7%) pazienti, nell'analisi *intention to treat* (ITT), mentre nell'analisi *per protocol* (PP), che ha preso in considerazione 127 pazienti poiché 4 di loro avevano interrotto la terapia a causa di EA, l'eradicazione è stata registrata nel 97.6% dei soggetti. Nessuna differenza in termini di successo terapeutico si è evidenziata tra i pazienti naïve e quelli già trattati in passato con triplice terapia, così come non era determinante la scelta dell'omeprazolo piuttosto che esomeprazolo. Gli EA registrati in 35 pazienti, sono stati tutti di entità lieve, tranne che per i 4 pazienti (tre presentanti diarrea ed 1 orticaria diffusa), per i quali si era resa necessaria la sospensione del trattamento (Tabella 1).

TABELLA 1. EA INSORTI DURANTE IL TRATTAMENTO IN 35 PAZIENTI

Vertigini	7 (20%)
Disgeusia	1 (2.8%)
Nausea	9 (25.7%)
Diarrea	6 (17.1%)
Dolori addominali	3 (8.6%)
Vomito	1 (2.8%)
Glossite	1 (2.8%)
Flatulenza	1 (2.8%)
Astenia	3 (8.6%)
Annerimento della lingua	3 (8.6%)

CONCLUSIONI

La resistenza alla claritromicina è raddoppiata in Italia negli ultimi 15 anni, andando dal 10% degli anni '90 al 21.3% nel periodo 2004-2005, e questo fenomeno è responsabile della progressiva inefficacia della triplice terapia eradicante [7]. Inoltre, nel nostro Paese i dati sono controversi poiché, come emerge da un più recente lavoro italiano, pubblicato nel 2011, esiste una distribuzione irregolare in termini di antibiotico-resistenza, con picchi del 20-25% in alcune regioni (Puglia, Sicilia) e percentuali decisamente inferiori in altre (Liguria, Veneto), fino alla totale assenza di resistenza riscontrata in nei partecipanti provenienti da Sardegna ed Emilia Romagna [8]. Alla luce di tali dati, risulta quindi di particolare interesse il risultato di questo attuale studio italiano, poiché ben il 95% dei soggetti arruolati ha ottenuto il successo terapeutico dopo un trattamento di 10 giorni con la pillola tre-in-uno. L'esito favorevole è maggiormente significativo se consideriamo che si tratta di uno studio *real life*, cioè condotto con le stesse modalità di approccio della quotidiana pratica clinica. Pertanto, a differenza di un trial clinico randomizzato e controllato, i dati ottenuti riflettono a pieno la situazione di utilizzo del farmaco nella realtà sanitaria italiana. Non ultima, va sottolineata la validità della terapia nonostante un pregresso fallimento con altre terapie eradicanti, con una percentuale di successo > 92% [6]. Particolare rilevanza va, infine, all'ottima *compliance* resa possibile dalla più facile somministrazione della pillola tre-in-uno.

Per tutti i suddetti motivi, che delineano gli innumerevoli vantaggi di questa nuova formulazione, si apre ora la questione se questo regime possa essere considerato come terapia di salvataggio o consigliato anche come primo approccio, considerati i crescenti tassi di resistenza alla claritromicina nell'Europa meridionale e, in particolare, in Italia [9, 10].

BIBLIOGRAFIA

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61:646–664.
2. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: the III Working Group Consensus Report 2015. *Dig Liver Dis*. 2015; 47:903–912.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66:6–30.
4. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spénard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscaltrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:562–567.
5. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377:905–913.
6. Tursi A, Di Mario F, Franceschi M, et al. New bismuth-containing quadruple therapy in patients infected with *Helicobacter pylori*: A first Italian experience in clinical practice. *Helicobacter*. 2017.
7. Giorgio F, Principi M, De Francesco V, et al. Primary clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori*: Is this the main reason for triple therapy failure? *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2013;4(3):43-6.
8. De Francesco V¹, Giorgio F, Ierardi E, et al. Primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*: the Multicentric Italian Clarithromycin Resistance Observational (MICRO) study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011; 20:235-9.
9. Almeida N, Donato MM, Romãozinho JM, et al. Beyond Maastricht IV: are standard empiric triple therapies for *Helicobacter pylori* still useful in a South-European country? *BMC Gastroenterol*. 2015; 15:23.
10. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Prevalence of primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains over a 15-year period in Italy. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 59:783–785.