



**SIGENP**

Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica

# Pillole dalla Letteratura

Coordinamento Giovanni Di Nardo



# Linee guida per la gestione dell' infezione da *Helicobacter pylori* nel bambino

A cura di:

Giuseppina Oderda

Università del Piemonte Orientale



- Nel 2011 sono state pubblicate le ultime linee guida delle Società Europea e Nord Americana (ESPGHAN e NASPGN) per la gestione dell' infezione da *Helicobacter pylori* (*Hp*) nel bambino (vedi Koletzko S, *et al.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 53:230-43)
- La *Task Force* composta da Pediatri, Epidemiologi e Microbiologi delle due Società ha individuato 4 domande cui dare risposta:
  1. *In quali bambini è necessario eseguire la diagnosi di infezione?*
  2. *Quali test usare?*
  3. *In quali bambini è necessario eseguire il trattamento di eradicazione?*
  4. *Quali sono le strategie terapeutiche migliori?*
- Ne sono scaturite risposte molto simili a quelle delle precedenti linee guida del 2000, in quanto nel frattempo pochi lavori nuovi erano stati pubblicati che giustificassero grandi cambiamenti.

# 1) In quali bambini è necessario eseguire la diagnosi di infezione?



- Dalla Letteratura corrente appare evidente che l' infezione da *Hp* **non** causa sintomi specifici nei bambini, e non esiste evidenza di un nesso di causalità tra l' infezione e sintomi addominali quali il dolore ricorrente, la nausea o il vomito, tranne nel caso di presenza di ulcera duodenale o gastrica
- In particolare, nei bambini, il dolore addominale ricorrente è dovuto ad una grande varietà di cause diverse, sia gastrointestinali che extraintestinali. In questi bambini lo scopo è **diagnosticare la causa del dolore**, ovvero la eventuale lesione associata ad esso, e non solamente verificare la presenza o meno dell' infezione, che potrebbe non essere la causa del dolore stesso.
- Una applicazione della strategia '*test-and-treat*' ovvero: eseguire un test non invasivo (sierologia, test del respiro o ricerca dell' antigene fecale dell' *Hp*) e, nel caso questo sia positivo trattare subito il bambino, potrebbe ritardare la diagnosi ed è quindi **non raccomandata**
- **Si raccomanda** invece di ricercare l' infezione da *Hp* in caso di **Anemia Sideropenica-Refrattaria a Terapia Marziale** o in bambini con genitori che abbiano avuto un **cancro gastrico**

## 2) Quali test usare?



- Nel bambino con sintomi, in cui sia necessario eseguire una diagnosi della lesione causa dei sintomi, che permetta una decisione sull'andamento terapeutico da seguire, gli unici test affidabili e validati sono quelli basati sulla **diagnosi tissutale** (ovvero invasiva) quali:
- l'esame istologico della lesione gastrica, il test rapido all'ureasi da eseguire sulla biopsia, la coltura, il FISH e la PCR per la determinazione della sensibilità agli antibiotici.
- Nei bambini sintomatici è quindi **raccomandato** eseguire non solo la **gastroscopia**, ma anche le **biopsia dell'antro e del fondo gastrico**
- Inoltre, ove sia possibile, è **consigliato** eseguire un test di antibiotico sensibilità (specie per la claritromicina). Se questo non è possibile è comunque utile conoscere la prevalenza di resistenza nella regione di appartenenza, e se questa supera il 20% l'uso di tale antibiotico è sconsigliato.
- (NB: in Italia la percentuale di ceppi isolati da bambini, resistenti alla claritromicina è del 46%. Vedi: Koletzko S, *et al.* Gut 2006;55:1711-6)

## Quali test usare?



- Dalla letteratura corrente appare evidente che i **test sierologici**, ovvero il dosaggio degli anticorpi sierici o urinari, nei bambini **non sono attendibili** per varie ragioni quali:
  - i cut-off del bambino e dell'adulto sono diversi, quindi un valore che nell'adulto risulta negativo nel bambino può essere positivo, con la possibilità di avere un test falso negativo
  - il test può rimanere positivo per molti mesi dopo che il bambino ha eradicato l'infezione per una terapia antibiotica intercorrente, con la possibilità quindi di avere un test falso positivo
- Quindi eseguire il dosaggio degli anticorpi sierici o urinari anti-*Hp* **non è raccomandato**
- Tale test **non è utile** nella pratica clinica e non deve essere eseguito, può essere utile solo per studi epidemiologici

## Quali test usare?



- Altri test non invasivi, quali il Test del Respiro con  $^{13}\text{C}$ -Urea (UBT) e il dosaggio dell' antigene fecale dell' *Hp* essendo test basati su anticorpi monoclonali (HpSA) sono invece molto attendibili
- Questi possono essere utilizzati per **valutare l' esito della terapia eradicante**. La risposta sintomatica infatti non è affatto attendibile, e **dopo il trattamento deve essere eseguito un test non invasivo** per valutare se l' infezione è stata eradicata o no
- Si deve comunque aspettare almeno **4** o meglio **6 – 8 settimane** dalla fine della terapia eradicante e almeno **2 settimane** dopo la sospensione di un trattamento con inibitori di pompa (PPI: omeprazolo o lansoprazolo) prima di eseguire il test, per la possibilità di falsi negativi se i test sono eseguiti troppo presto
- È inoltre importante notare che nei bambini sotto i 5 – 6 anni c' è la possibilità che il test del respiro dia dei falsi positivi, il cut-off a questa età è infatti più alto (vedi: Dondi E, et al. **J Pediatr** 2006;149:817-21) ovvero il test è negativo se delta è inferiore al 9‰ invece che al 5‰ dei bambini più vecchi.

### 3) In quali bambini è necessario eseguire il trattamento di eradicazione?



- Nel caso la gastroscopia mostri la presenza di **ulcera** gastrica o duodenale, un trattamento eradicante è **raccomandato**, poiché è noto che
  - la **sintomatologia** dolorosa associata ad ulcera scompare con l' infezione
  - la **recidiva** di ulcera dopo eradicazione dell' infezione è estremamente rara, se non del tutto eccezionale
- Nel caso invece in cui la gastroscopia mostri la presenza della sola **gastrite**, o mostri un quadro macroscopicamente normale ed in cui solo l' esame istologico della mucosa gastrica mostri la presenza di infezione, la terapia dell' infezione **può essere considerata**
- ma non essendovi certezza che l' eradicazione dell' infezione si accompagni a scomparsa dei sintomi, tale eventualità va considerata e **discussa con i genitori** (NB. In alcuni paesi, quali Israele o gli USA nei casi di bambini senza ulcera, la terapia eradicante non viene consigliata).



## *In quali bambini è necessario eseguire il trattamento di eradicazione?*



- Nei bambini o adolescenti con un parente di **primo grado** (genitori o fratelli) con **cancro gastrico** associato ad *Hp* la terapia eradicante dovrebbe **essere offerta**.
- In questi casi è sufficiente seguire un test non invasivo, se questo è negativo, specie dopo l'età di 10 – 12 anni, non è necessario ripeterlo: l'acquisizione dell'infezione dopo tale età è infatti eccezionale.
- Se invece il test non invasivo è positivo sarebbe utile eseguire la gastroscopia con biopsia ed esame culturale o FISH per determinare l'antibiotico suscettibilità del ceppo, per consigliare una terapia adeguata
- Si raccomanda ancora che la strategia *test-and-treat* ovvero: eseguire un test non invasivo (sierologia, UBT o HpSa) e trattare in caso di positività, **non è raccomandata**

## 4) Quali sono le strategie terapeutiche migliori?



- La sorveglianza dell' antibiotico suscettibilità in ceppi isolati da bambini nelle diverse aree geografiche è **raccomandata**
- La possibilità di fallimento del trattamento con schemi terapeutici che comprendano la Claritromicina è infatti molto alta se il bambino è infettato da un ceppo **resistente alla Claritromicina**. Anche la terapia sequenziale è meno efficace se applicata in bambini con ceppi di *Hp* claritromicina-resistenti (vedi: Bontems P, *et al.* *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53;646-50)
- Se invece il ceppo isolato risulta **resistente al metronidazolo** (eventualità frequente in bambini provenienti dall' Europa dell' Est o dal Nord Africa) sarà necessario utilizzare dosaggi del metronidazolo più alti (30 mg/kg invece che il solito dosaggio di 20 mg/kg). La resistenza al metronidazolo è infatti solitamente una resistenza parziale e superabile con alti dosaggi, che possono però avere effetti collaterali

# Quali sono le strategie terapeutiche migliori?



- Il trattamento di prima scelta dovrebbe basarsi sull'uso di tre farmaci, ovvero essere una **tripla terapia**. Questa può essere basata sull'uso di un inibitore di pompa e due antibiotici o di bismuto e due antibiotici. Gli schemi consigliati sono:
  - **PPI + Amoxicillina + un Imidazolico** (metronidazolo o tinidazolo)
  - **PPI + Amoxicillina + Claritromicina**
  - **Bismuto colloidale + Amoxicillina + un Imidazolico** (metronidazolo o tinidazolo)
  - **Terapia Sequenziale** (PPI per 10 gg + Amoxicillina nei primi 5 gg e Claritromicina e Metronidazolo nei seguenti 5gg)
- La durata raccomandata della terapia è di **1 o 2 settimane** (anche se in letteratura non ci sono evidenze che l'efficacia della tripla terapia per due settimane sia superiore a quella di una settimana) tranne che per la terapia sequenziale che dura 10 gg.
- L'aderenza alla terapia e gli eventuali effetti avversi devono essere controllati
- Dopo 4 o meglio 6 - 8 settimana **si deve eseguire un test non invasivo** (UBT o HpSA) per valutare l'efficacia della terapia o il suo possibile fallimento. (si ricorda che anche le terapie più valide non superano il 75 - 80% di efficacia) e che la risposta sintomatica a breve termine non è affidabile
- **Si raccomanda** di eseguire un test di **antibiotico-sensibilità** prima di iniziare qualunque terapia

# Quali sono le strategie terapeutiche migliori?



- **In caso di fallimento della prima terapia sono possibili 3 opzioni:**
  - ripetere la gastroscopia completa di cultura e **test di antibiotico-sensibilità** (qualora il test non fosse stato eseguito prima)
  - eseguire un **FISH test** o la **PCR** per la determinazione dell' antibiotico-sensibilità sulle biopsie eseguite durante la prima gastroscopia (sono test attendibili anche su biopsie paraffinate e archiviate)
  - tentare un' altra terapia modificando lo schema terapeutico, ovvero **cambiando gli antibiotici usati nel primo trattamento**, aggiungendo il bismuto e/o altro antibiotico o aumentando il dosaggio del metronidazolo/tinidazolo
- La ripetizione della stesso schema terapeutico **non è raccomandata**, è infatti destinata ad un secondo fallimento

## Conclusioni



- In conclusione: nel bambino dispeptico o con dolori addominali ricorrenti non si raccomanda di eseguire alcun test non invasivo per l' infezione da *Hp*
- Se si suppone che l' *Hp* sia la causa dei sintomi si deve eseguire la gastroscopia completa di esame istologico ed un test per verificare l' antibiotico-sensibilità dell' *Hp*
- Si può invece eseguire un test di *screening* in bambini con anemia refrattaria o in bambini con genitori con cancro gastrico
- Tra i test non-invasivi, la sierologia non è attendibile e non va eseguita, mentre l' UBT e l' HpSA sono attendibili ma devono essere usati solo per il controllo dell' efficacia della terapia almeno 4 – 8 settimane dalla fine della stessa
- In caso di fallimento di una prima terapia non ripetere mai la stessa, ma cambiare schema terapeutico, meglio se basato su un test di antibiotico-sensibilità, o aggiungendo un antibiotico o aggiungendo il bismuto colloidale.

# *Algoritmo per il trattamento della infezione da Helicobacter pylori nel bambino*



## **Legenda della prossima diapositiva**

EGD = Esophago-Gastro-Duodenoscopia;

PUD = Ulcera Peptica,

PPI = Inibitore di Pompa Protonica (Omeprazolo o Lansoprazolo)

CLA = Claritromicina, AMO = Amoxicillina,

MET = Metronidazolo, tx = terapia

\* In regioni o popolazioni in cui la resistenza alla claritromicina supera il 20% dei ceppi o in regioni in cui questa percentuale è sconosciuta è necessario eseguire in ogni soggetto un test di antibiotico sensibilità e decidere la terapia di conseguenza.

Se la suscettibilità agli antibiotici non è nota, la scelta dell' antibiotico deve essere eseguita in accordo all' origine del bambino (es. evitare la claritromicina in bambini dell' Europa meridionale , ovvero: Italia, Grecia, Spagna; evitare il metronidazolo in bambini provenienti dal Nord Africa o dall' Europa dell' Est)

