



INSTITUT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN
ISTITUTO DI MEDICINA GENERALE
ISTITUT DE MEDEJINA GENERELA

Tesi fine Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale
Abschlussarbeit Sonderausbildung in Allgemeinmedizin
Triennio/Triennium 2022 – 2025

Il management dell'infezione da Helicobacter pylori nella Medicina Generale della Provincia Autonoma di Bolzano

Das Management der Helicobacter-pylori-Infektion in der Allgemeinmedizinischen Praxis der Autonomen Provinz Bozen

Candidati
Dr. Giulio Poladas
Dr. Michael Gadner

Tutor
Dr. Pietro Murralli

SOMMARIO

Abstract ITA	3
Abstract DEU	4
Introduzione	5
Epidemiologia.....	5
Manifestazioni cliniche.....	5
Diagnosi.....	9
Terapia.....	13
Obiettivi	22
Metodi	22
Risultati	23
Conclusioni	35
Bibliografia	37

ABSTRACT ITA

Scenario

L'*Helicobacter pylori* è un batterio gram-negativo in grado di colonizzare la superficie della mucosa gastrica. L'infezione può essere asintomatica, ma spesso è causa di gastrite e ulcera peptica, oltre che un importante fattore di rischio per lo sviluppo di tumori gastrici come l'adenocarcinoma e il MALT-linfoma. L'esistenza di diversi metodi diagnostici e protocolli terapeutici sono frequente fonte di incertezza per i Medici di Medicina Generale (MMG) che, ancor più degli specialisti, si trovano ad affrontare questo comune problema.

Obiettivi

Questo studio si propone di analizzare la gestione diagnostico-terapeutica dell'infezione da *H. pylori* nella medicina generale della Provincia Autonoma di Bolzano e di valutarne la concordanza con le attuali linee guida nazionali ed internazionali.

Metodi

Per la nostra ricerca abbiamo somministrato un questionario online strutturato con domande a risposta multipla a tutti i MMG operanti in Alto Adige. Le domande erano finalizzate a raccogliere informazioni demografiche e professionali e, in particolare, ad analizzare le scelte tra i vari test diagnostici disponibili e tra le numerose opzioni terapeutiche attualmente approvate in Italia.

Risultati

Al sondaggio hanno risposto 126 su 257 MMG invitati (49%). Sebbene la maggioranza degli intervistati (65%) abbia affermato di prescrivere, in caso di sospetta infezione da *H. pylori*, accertamenti diagnostici appropriati (test antigeni fecali o urea breath test) come suggerito dalle attuali linee guida, il restante 35% ha dichiarato di richiedere esami indicati solo in specifiche situazioni cliniche (esofagogastroduodenoscopia con biopsia) o sconsigliati per la diagnosi di infezione attiva (sierologia). Anche per quanto riguarda la gestione terapeutica, sebbene la maggioranza dei partecipanti all'indagine affermi di prescrivere regimi terapeutici in accordo con le linee guida, una significativa percentuale di MMG risulta prescrivere una terapia antibiotica non raccomandata nella nostra area geografica e oltretutto per un periodo troppo breve rispetto a quello consigliato. Analogamente, sebbene la maggior parte prescriva correttamente gli inibitori di pompa protonica, una percentuale non irrilevante di MMG li somministra a dosaggi inferiori a quelli appropriati, aumentando il rischio di insuccesso alla terapia.

Conclusioni

L'analisi di questo studio ha evidenziato che la maggioranza dei MMG della Provincia Autonoma di Bolzano gestisce l'infezione da *H. pylori* in linea con le raccomandazioni delle linee guida nazionali e internazionali. Tuttavia, è emerso che una quota non trascurabile di MMG adotta percorsi diagnostico-terapeutici non sempre ottimali. Per migliorare la gestione dell'infezione, sarebbe utile potenziare la formazione continua dei MMG, favorire una maggiore integrazione con i gastroenterologi e facilitare l'accesso a risorse aggiornate, con l'obiettivo di ottimizzare l'appropriatezza prescrittiva e migliorare l'efficacia del trattamento.

ABSTRACT DEU

Hintergrund

Helicobacter pylori ist ein gramnegatives Bakterium, das in der Lage ist, die Oberfläche der Magenschleimhaut zu besiedeln. Die Infektion kann asymptomatisch verlaufen, ist jedoch häufig die Ursache für Gastritis und peptische Ulzera und stellt zudem einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung von Magenkarzinomen, wie zum Beispiel Adenokarzinomen und MALT-Lymphomen, dar. Das Vorhandensein verschiedener diagnostischer Methoden und therapeutischer Protokolle ist oft eine Quelle der Unsicherheit für Allgemeinmediziner, die sich mit dieser häufigen Pathologie auseinandersetzen müssen.

Ziele

Ziel dieser Studie ist es, die aktuelle diagnostisch-therapeutische Handhabung der *H. pylori*-Infektion in der Allgemeinmedizinischen Praxis der Autonomen Provinz Bozen zu erfassen und die Übereinstimmung mit den nationalen und internationalen Richtlinien zu bewerten.

Methoden

Für unsere Studie haben wir allen Allgemeinmedizinern in Südtirol einen Online-Fragebogen mit strukturierten Multiple-Choice-Fragen vorgelegt. Die Fragen betrafen die bevorzugten Methoden zur Diagnose einer vermuteten HP-Infektion sowie die Wahl der verschiedenen Therapiemöglichkeiten.

Ergebnisse

An der Umfrage nahmen 126 (49 %) von 257 angeschriebenen Hausärzten teil. Obwohl die Mehrheit der Befragten (65 %) angab, bei klinischem Verdacht auf eine *H. pylori*-Infektion diagnostische Tests (Stuhlantigentest oder Harnstoff-Atemtest) gemäß aktueller Leitlinien zu veranlassen, gaben die restlichen 35% an, Untersuchungen anzufordern, die nur in bestimmten klinischen Situationen indiziert sind (Ösophagogastroduodenoskopie mit Biopsie) oder für die Diagnose einer aktiven Infektion nicht empfohlen werden (Serologie). Auch in Bezug auf das therapeutische Management zeigte sich, dass, obwohl die Mehrheit der Studienteilnehmer angab, Therapieschemata gemäß den Leitlinien zu verschreiben, ein erheblicher Anteil der Hausärzte eine für unser geografisches Areal nicht empfohlene Antibiotikatherapie oder eine nicht optimale Dosierung von Protonenpumpenhemmern verordnet.

Schlussfolgerungen

Die Analyse der Daten dieser kurzen Studie hat gezeigt, dass die Mehrheit der Hausärzte in der Autonomen Provinz Bozen die *H. pylori*-Infektion im Einklang mit nationalen und internationalen Empfehlungen behandelt. Dennoch hat sich herausgestellt, dass ein nicht zu vernachlässigender Anteil der Hausärzte diagnostisch-therapeutische Vorgehensweisen anwendet, die nicht immer optimal sind. Um das Management der Infektion zu verbessern, wäre es sinnvoll, die kontinuierliche Fortbildung der Hausärzte zu fördern, die Zusammenarbeit mit Gastroenterologen zu intensivieren und den Zugang zu aktuellen Ressourcen zu erleichtern, mit dem Ziel, die Angemessenheit der Verschreibungen und die Wirksamkeit der Behandlung zu optimieren.

INTRODUZIONE

L'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) è un batterio gram-negativo in grado di colonizzare la superficie della mucosa gastrica. L'infezione può essere asintomatica, ma molto spesso è causa di gastrite cronica e di ulcera peptica. Inoltre, l'infezione costituisce un importante fattore di rischio per lo sviluppo di tumori gastrici come l'adenocarcinoma e il MALT-linfoma. Attualmente l'infezione da *H. pylori* può essere diagnosticata attraverso una serie di test, suddivisi in metodi invasivi e non invasivi, a seconda che richiedano una procedura endoscopica o meno. Negli ultimi 30 anni sono stati proposti diversi trattamenti eradicanti, ma ancora oggi, soprattutto per problemi di antibiotico resistenza, non esiste ancora uno schema terapeutico ideale. L'esistenza di diversi protocolli terapeutici e il continuo accumularsi di nuovi dati sono frequente fonte di incertezza per i Medici di Medicina Generale (MMG) che, ancor più degli specialisti, si trovano ad affrontare questo comune problema.

Epidemiologia

Si stima che circa la metà della popolazione mondiale (4,4 miliardi di persone) sia infetta da *H. pylori*. La prevalenza varia significativamente tra le diverse regioni, con tassi più bassi nei paesi industrializzati dove l'incidenza è in generale diminuzione a differenza di quelli in via di sviluppo, dove rimane costantemente alta. Ad esempio, in Africa la prevalenza può raggiungere il 79%, mentre in Svizzera è stimata intorno al 18%. In Europa, la prevalenza dell'infezione da *H. pylori* sembra essere più bassa nei paesi del nord rispetto a quelli del sud e dell'est. (1,2)

In Italia, l'Istituto Superiore di Sanità riporta che l'infezione interessa circa il 20% degli individui al di sotto dei 40 anni e il 50% di quelli al di sopra dei 60 anni.

Le modalità di trasmissione di *H. pylori* non sono ancora del tutto chiarite, e attualmente l'uomo rappresenta l'unico serbatoio noto di questo batterio. La via di trasmissione ritenuta più probabile è quella orale o oro-fecale. Sono state inoltre ipotizzate altre modalità, come il contatto con acque contaminate o strumenti endoscopici non adeguatamente sterilizzati, ma al momento non esistono dati definitivi a supporto di queste ipotesi. (3)

Manifestazioni cliniche

L'infezione da *H. pylori* rappresenta una condizione clinica particolarmente eterogenea. Molti individui infetti rimangono asintomatici per tutta la vita, mentre in altri l'infezione può provocare una vasta gamma di patologie gastrointestinali e, in alcuni casi, complicanze extra-gastrointestinali.

- **Gastrite**

Nel 1982 due medici australiani, Robin Warren e Barry Marshall, riuscirono per la prima volta a isolare e coltivare *H. pylori*. Due anni dopo, attraverso un esperimento estremo –

in cui Marshall ingerì una coltura di *H. pylori* sviluppando pochi giorni dopo sintomi di gastrite poi confermati endoscopicamente – dimostrarono per la prima volta il legame tra questo batterio e l'infiammazione gastrica. Inizialmente, la comunità scientifica accolse questa scoperta con scetticismo, e solo nel 1994 il *National Institute of Health (NIH)* degli Stati Uniti riconobbe ufficialmente la stretta correlazione tra l'infezione da *H. pylori* e l'ulcera gastroduodenale. Due anni dopo, nel 1996, la *Food and Drug Administration (FDA)* approvò negli USA il primo trattamento antibiotico specifico per combattere l'infezione. Nel 2005, Marshall e Warren ricevettero il Premio Nobel per la Medicina per la loro scoperta che ha rivoluzionato la comprensione di varie patologie gastriche. (41)

La gastrite è senza dubbio la manifestazione più comune dell'infezione, e i sintomi tipici sono quelli della dispepsia (dolore o fastidio epigastrico, nausea, gonfiore, eruttazione e sensazione di pienezza anche dopo pasti leggeri). La maggior parte dei pazienti infettati da *H. pylori* sviluppa gastrite acuta, che in alcuni casi può risolversi spontaneamente, ma più spesso evolve in gastrite cronica attiva, caratterizzata istologicamente da cellule mononucleate, prevalentemente linfociti, plasmacellule e macrofagi. L'infiammazione persistente può portare allo sviluppo di lesioni precancerose come la gastrite atrofica e la metaplasia intestinale gastrica, che a sua volta può evolvere in displasia fino al carcinoma gastrico. (4, 5, 35)

- ***Ulcera peptica***

Esiste una chiara associazione tra l'infezione da *H. pylori* e lo sviluppo della malattia ulcerosa peptica. Negli Stati Uniti e in Europa occidentale, grazie alla diminuzione dell'incidenza dell'infezione causata da *H. pylori* la prevalenza dell'ulcera peptica si è ridotta al 40%-75%, mentre in Asia rimane elevata, con un tasso intorno al 93%. L'infezione da *H. pylori* è presente nel 50-70% dei pazienti con ulcera duodenale e nel 30-50% dei pazienti con ulcera gastrica. I sintomi dell'ulcera peptica sono in parte simili a quelli della gastrite e possono variare in base alla localizzazione e all'età del paziente. Molti pazienti, e in particolare quelli anziani, possono presentare una sintomatologia sfumata o essere del tutto asintomatici. Sintomo tipico è comunque il dolore epigastrico ricorrente che è spesso notturno e a stomaco vuoto. I sintomi dell'ulcera gastrica non seguono uno schema uniforme, ma più spesso l'assunzione di cibo esacerba il dolore piuttosto che alleviarlo. Nell'ulcera duodenale il dolore è più prevedibile, frequentemente risveglia di notte il paziente, mentre è generalmente assente al mattino e viene alleviato dal cibo, ma recidiva 2-3 ore dopo i pasti. Nei casi più gravi si può verificare un'emorragia digestiva che si può manifestare con ematemesi o melena, ma talvolta il sanguinamento può essere occulto e provocare un'anemia sideropenica. Una recente *systematic review* ha dimostrato una significativa riduzione relativa del rischio di recidiva dell'80% nell'ulcera duodenale e una riduzione leggermente inferiore, ma comunque significativa, del 69% per l'ulcera gastrica nelle persone sottoposte a terapia di eradicazione dell'*H. pylori* rispetto a quelle sottoposte alla sola terapia farmacologica antiacida o a nessun trattamento. (4,5)

- ***Adenocarcinoma gastrico***

Secondo i dati più recenti, l'adenocarcinoma gastrico è il quinto tumore al mondo per incidenza (96.835 nuovi casi nel 2022) e per mortalità (659.853 decessi nel 2022). In Italia l'AIRC stima che ogni anno vengano diagnosticati circa 8.800 tumori allo stomaco negli uomini e 5.900 nelle donne. L'infezione da *H. pylori* è classificata dall'*Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC)* come agente cancerogeno di gruppo 1 (prove sufficienti di cancerogenicità nell'uomo) e costituisce il fattore di rischio più rilevante per lo sviluppo dell'adenocarcinoma gastrico. Vari studi suggeriscono che la terapia di eradicazione di *H. pylori* riduce l'incidenza di carcinoma gastrico sia negli individui sani che nei pazienti con neoplasia gastrica, ed inoltre sembra esserci una riduzione della mortalità correlata a questo tipo di tumore. (6, 7, 35)

- ***Linfoma MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)***

Il linfoma gastrico primitivo (PGL) costituisce la localizzazione extranodale più comune del linfoma non-Hodgkin e rappresenta il 30%-40% di tutti i linfomi extranodali. Inoltre, costituisce tra il 4% e il 20% di tutti i linfomi non-Hodgkin e circa il 5% delle neoplasie gastriche primitive. I sottotipi istologici più frequenti del PGL sono il linfoma a cellule B della zona marginale associato al tessuto linfoide mucoso (MALT) e il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL). L'infezione da *H. pylori* è strettamente correlata allo sviluppo del linfoma MALT, e la sua eradicazione determina, nella maggior parte dei casi, una regressione del tumore, soprattutto negli stadi iniziali di malattia. (8, 35)

- ***Manifestazioni extra-gastrointestinali***

Negli ultimi anni crescenti evidenze hanno associato l'infezione da *H. pylori* a numerose patologie extra-gastriche (figura 1). Sebbene molti di questi collegamenti siano ancora controversi e in fase di studio, l'infiammazione cronica e gli effetti immunomodulanti dell'infezione sembrano svolgere un ruolo centrale nel loro sviluppo.

L'associazione appare più evidente per alcune patologie, in particolare ematologiche, come l'***anemia sideropenica*** e l'***anemia perniciosa***, poiché l'infezione cronica può compromettere l'assorbimento di ferro e vitamina B12 a livello gastrico. Inoltre, è stata osservata un'associazione tra *H. Pylori* e la ***Porpora Trombocitopenica Idiopatica (ITP)***, attualmente più comunemente nota come ***Trombocitopenia Immune Primaria***: in numerosi casi, infatti, la remissione della malattia è stata documentata dopo il trattamento di eradicazione dell'infezione. Al contrario, per altre patologie, tra cui le malattie infiammatorie croniche intestinali (M. di Crohn e rettocolite ulcerosa) e l'asma allergico, vari studi hanno documentato un possibile ruolo protettivo dell'infezione da *H. pylori*. Infine, diversi studi hanno osservato un'associazione contraddittoria tra infezione da *H. Pylori* e due patologie esofagee: la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e l'adenocarcinoma esofageo. Infatti, in alcuni contesti clinici l'infezione sembra ridurre il rischio di GERD, mentre in altri aumentarlo. Alcuni studi indicano che l'eradicazione di *H. pylori* potrebbe aumentare l'incidenza dell'esofagite da reflusso, senza però influenzare i

sintomi della GERD, mentre il ruolo protettivo nei confronti dell'adenocarcinoma esofageo appare più evidente. (8, 9, 10, 11, 35)

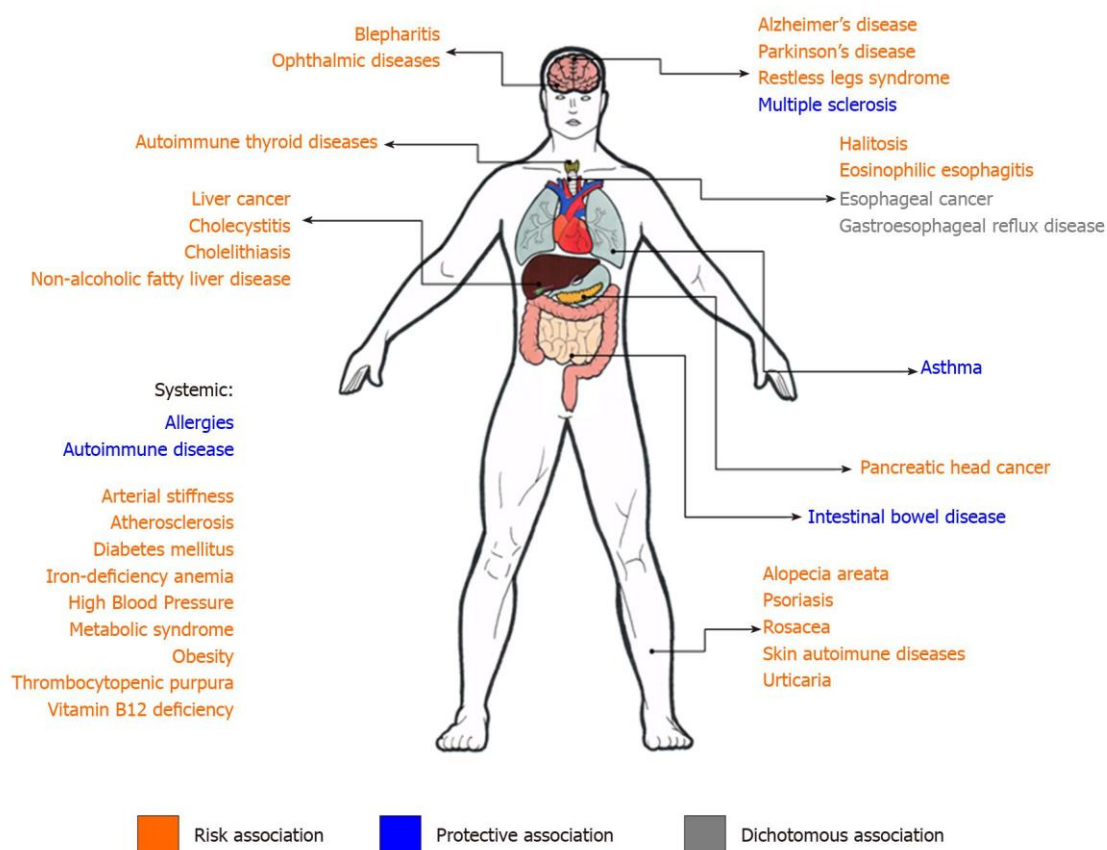


Fig. 1 - Schema riassuntivo delle manifestazioni extra-gastriche dell'infezione da *H. pylori*. In arancione sono indicate le manifestazioni per le quali l'infezione da *H. pylori* rappresenta un'associazione di rischio. In blu, le manifestazioni per le quali l'infezione da *H. pylori* rappresenta un'associazione protettiva. In grigio, le manifestazioni per le quali gli studi mostrano un'associazione dicotomica (8).

Diagnosi

L'infezione da *H. pylori* può essere diagnosticata attraverso un'ampia gamma di test, suddivisi in metodologie *invasive* e *non invasive*. Le attuali linee guida nazionali ed internazionali indicano le condizioni cliniche per cui l'accertamento è fortemente raccomandato e quelle per cui le evidenze risultano meno consistenti. È importante sottolineare che l'indicazione all'accertamento diagnostico dovrebbe essere riservata ai pazienti per cui si prevede un trattamento con benefici clinici attesi. Inoltre, l'endoscopia non è raccomandata per la prima diagnosi di infezione da *H. pylori*, a meno che non vi siano specifiche indicazioni cliniche.

Per le seguenti patologie è indicato eseguire un test diagnostico con raccomandazione forte:

- ***Ulcera peptica attiva*** o storia pregressa di ulcera peptica, se la guarigione dell'infezione da *H. pylori* non è stata documentata
- ***Linfoma gastrico MALT***
- ***Carcinoma gastrico precoce***

L'indicazione all'esecuzione dell'accertamento diagnostico è invece considerata controversa, ma consigliata per le seguenti patologie o situazioni cliniche:

- ***Dispepsia non indagata in pazienti di <60 anni senza caratteristiche di allarme***
- ***Anemia sideropenica inspiegabile***
- ***Pazienti per cui è indicata una terapia cronica con FANS o aspirina***
- ***Porpora trombocitopenica idiopatica (ITP) o Trombocitopenia Immune Primaria***
- ***Carenza inspiegabile di vitamina B12***

Attualmente, non vi sono evidenze sufficienti a supportare l'esecuzione di un test diagnostico nei pazienti con sintomi esclusivamente riferibili alla malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), negli asintomatici con familiarità per carcinoma gastrico, o in presenza di gastrite linfocitica, polipi gastrici e iperemesi gravidica.

La scelta del test diagnostico dipende principalmente dall'eventuale necessità di eseguire una esofagogastroduodenoscopia (EGDS) per la valutazione di particolari sintomi o per un determinato controllo clinico. Infatti, come già sottolineato, **l'endoscopia non è indicata per il solo scopo di diagnosticare la presenza di *H. pylori***. (12, 13, 23, 27, 35, 40)

Indipendentemente dal test scelto, è fondamentale considerare che i farmaci inibitori di pompa protonica (PPI), il bismuto e gli antibiotici possono ridurre la sensibilità diagnostica, aumentando il rischio di risultati falsi negativi. Per minimizzare questo effetto l'accertamento diagnostico dovrebbe essere eseguito 1-2 settimane dopo l'interruzione dei PPI e almeno 4 settimane dopo il completamento del trattamento con bismuto o antibiotici. Inoltre, è accertato che anche un sanguinamento da ulcera peptica attiva può ridurre la sensibilità e la specificità di diversi test diagnostici. (24, 35)

1) Test invasivi (endoscopici)

- **Test bioptico rapido dell'ureasi**

Tra i test diagnostici invasivi, il test rapido dell'ureasi è uno dei più utili per la diagnosi di *H. pylori* nella pratica clinica di routine, grazie alla sua economicità, rapidità, facilità di esecuzione, elevata specificità e ampia disponibilità. Il test si basa sull'attività dell'enzima ureasi di *H. pylori*: se il batterio è presente nel campione bioptico, converte l'urea contenuta nel reagente in ammoniaca, causando un aumento del pH e un conseguente cambiamento di colore nel monitor del pH. Con i kit in commercio per il test rapido dell'ureasi, i risultati si ottengono in un'ora, e hanno una specificità superiore al 95% e una sensibilità compresa tra l'85% e il 95%. Per migliorare la sensibilità del test è consigliato prelevare biopsie da diverse aree dello stomaco, in particolare non solo dall'antro, ma anche dal corpo gastrico, poiché l'aggiunta di una biopsia in questa regione aumenta l'accuratezza diagnostica e riduce il rischio di errori dovuti alla distribuzione irregolare di *H. pylori* nello stomaco. (14, 15, 40)

- **Istologia**

L'istologia è generalmente considerata il gold standard per la rilevazione diretta dell'infezione da *H. pylori*, tuttavia, diversi fattori possono influenzarne l'accuratezza diagnostica, tra cui il sito, la dimensione e il numero di biopsie, il metodo di colorazione, la recente assunzione di PPI e di antibiotici, nonché l'esperienza del patologo che esamina i campioni. Oltre alla diagnosi dell'infezione da *H. pylori*, l'esame istologico delle biopsie gastriche consente di identificare eventuali lesioni associate, come gastrite atrofica, metaplasia intestinale, displasia, adenocarcinoma e linfoma gastrico MALT. La sensibilità e la specificità dell'istologia sono rispettivamente del 97% e del 100%. (16, 17, 40)

- **Esame colturale e antibiogramma**

Poiché *H. pylori* è difficile da coltivare, la coltura batterica, pur avendo una specificità del 100%, presenta una sensibilità inferiore, con variazioni significative comprese tra l'85% e il 95%. Per ottenere una coltura efficace, il prelievo dovrebbe essere eseguito non prima di quattro settimane dal termine della terapia antibiotica e almeno due settimane dopo la sospensione dei PPI. Inoltre, per ridurre il rischio di errori legati alla distribuzione disomogenea di *H. pylori*, è raccomandato eseguire prelievi multipli, prelevando almeno due biopsie dall'antro e due dal corpo gastrico. (18, 40)

- **Reazione a catena della polimerasi (PCR - polymerase chain reaction)**

La *Polymerase Chain Reaction* (PCR) è una tecnica molecolare avanzata che permette la rilevazione diretta del DNA di *H. pylori* in un campione biologico del paziente prelevato attraverso l'endoscopia.

Questa metodica è in grado di rilevare anche minime quantità di DNA batterico, superando le limitazioni di metodi come la coltura batterica, che può essere influenzata dalla vitalità del batterio e dalle condizioni di trasporto del campione. Il test presenta un'elevata sensibilità e specificità, entrambe superiori al 95%, ed è particolarmente efficace nel rilevare *H. pylori* nei pazienti con sanguinamento gastrico, contesto dove altri metodi possono risultare meno accurati. Un ulteriore grande vantaggio di questa tecnica è quello di identificare mutazioni genetiche associate alla resistenza agli antibiotici più comunemente utilizzati per eradicare *H. pylori*, consentendo un approccio terapeutico mirato. Inoltre, i nuovi test Real-Time PCR consentono una diagnosi rapida, spesso in poche ore, accelerando così il processo decisionale clinico. (40)

Nonostante i numerosi vantaggi nella rilevazione di *H. pylori* e delle sue mutazioni di resistenza agli antibiotici, l'adozione su larga scala di questa tecnologia è influenzata da diversi fattori, tra cui costi elevati, disponibilità delle apparecchiature e la necessità di **personale specializzato** in biologia molecolare. Attualmente, questo test diagnostico non è ancora disponibile nei laboratori dell'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige.

2) Test non invasivi

- ***Urea breath test (UBT)***

L'urea breath test si basa sull'idrolisi dell'urea da parte dell'*H. pylori* per produrre anidride carbonica e ammoniaca. Per il test, al paziente viene somministrata per via orale urea marcata con un isotopo di carbonio, ^{13}C (non radioattivo) o ^{14}C (radioattivo). In presenza di *H. pylori*, l'enzima ureasi degrada l'urea, rilasciando anidride carbonica marcata, che viene assorbita nel sangue ed eliminata attraverso l'esperto, dove può essere rilevata. Il test può essere completato in 15-20 minuti e ha costi e precisione simili tra le due varianti. La sensibilità dell'UBT varia tra l'88% e il 95%, mentre la specificità è compresa tra il 95% e il 100%, rendendo i risultati falsi positivi rari. (19, 35, 40)

- ***Test dell'antigene fecale***

Il rilevamento dell'antigene batterico nelle feci indica un'infezione attiva da *H. pylori*. Il test dell'antigene fecale può quindi essere utilizzato sia per la diagnosi iniziale che per confermare l'eradicazione dell'infezione. Questa metodica presenta una sensibilità del 94% e una specificità del 97%, valori paragonabili a quelli dell'urea breath test (UBT). (20, 21, 22, 35, 40)

Per semplicità di esecuzione, bassi costi, minimi tempi di attesa e di risposta, questo è probabilmente l'accertamento da preferire nell'ambito della medicina generale a meno che il quadro clinico non imponga prioritariamente un accertamento endoscopico.

- Sierologia

Attualmente sono disponibili numerosi test sierologici basati sulla rilevazione degli anticorpi **anti-*H. pylori* IgG**. Tuttavia, un limite significativo di questa metodica è l'incapacità di distinguere tra un'infezione attiva e un'esposizione passata. Infatti, poiché l'infezione da *H. pylori* è generalmente cronica, gli anticorpi IgM sono raramente rilevabili, mentre gli anticorpi IgG possono rimanere elevati per mesi o anni dopo l'eradicazione. Di conseguenza, la sierologia non è indicata per effettuare la diagnosi di infezione attiva né per confermare la guarigione dopo il trattamento eradicante. Inoltre, per ottenere risultati affidabili, è necessario utilizzare test sierologici validati localmente, infatti diversi studi hanno dimostrato che, ad esempio, test sviluppati con antigeni di ceppi occidentali possono dare risultati meno accurati nei pazienti asiatici. Una metanalisi che ha valutato le prestazioni di diversi test sierologici disponibili in commercio ha rilevato una sensibilità e specificità complessive rispettivamente dell'85% e del 79%. Per queste ragioni, la sierologia viene attualmente raccomandata principalmente per lo screening in popolazioni ad alto rischio di infezione da *H. pylori* (23, 25, 35, 40)

Con l'introduzione dei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) per la specialistica ambulatoriale, a partire dal 30 dicembre 2024, anche in Provincia di Bolzano non è più possibile prescrivere accertamenti sierologici per *H. pylori*.

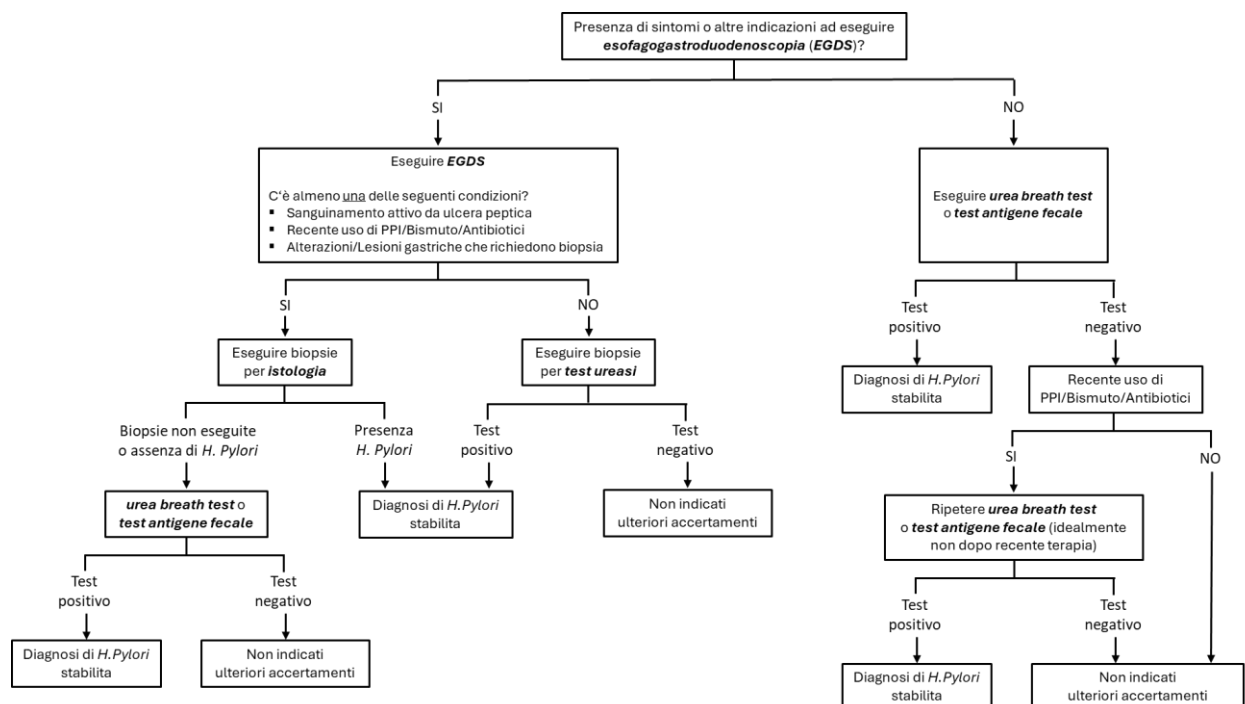


Fig.2 - Algoritmo diagnostico dell'infezione da *H. pylori*

Fonte: UpToDate®

Terapia

Tutti i pazienti con accertata infezione attiva da *H. pylori* dovrebbero ricevere il trattamento. Tuttavia, è sempre necessario considerare il bilancio tra i benefici e i potenziali effetti collaterali della terapia eradicante.

Fin dalla prima descrizione dell'infezione da *H. pylori*, sono stati proposti diversi protocolli terapeutici. Tuttavia, solo pochi regimi hanno garantito costantemente elevati tassi di eradicazione e, ancora oggi, non esiste un protocollo universalmente riconosciuto come ideale. Detto ciò, la scelta del regime terapeutico dovrebbe basarsi sui tassi locali di resistenza agli antibiotici, sull'anamnesi del paziente riguardo a precedenti esposizioni o allergie a specifici antibiotici, nonché sulla semplicità di somministrazione del trattamento. In ogni caso, nei pazienti con uno o più fattori di rischio per resistenza ai macrolidi, la terapia a base di claritromicina dovrebbe essere evitata.

I principali fattori di rischio per la resistenza ai macrolidi includono:

- **Esposizione precedente ai macrolidi** per qualsiasi ragione e in qualsiasi momento.
- **Alti tassi locali di resistenza alla claritromicina** ($\geq 15\%$) o tassi di eradicazione bassi con terapia tripla a base di claritromicina ($\leq 85\%$).

Il profilo di suscettibilità agli antibiotici dell'*H. pylori* nella maggior parte delle regioni italiane non è noto. Tuttavia, esistono evidenze che l'Italia sia un'area ad alta prevalenza ($>15\%$) di ceppi di *H. pylori* resistenti alla claritromicina. (26)

Terapia empirica e terapia guidata dalla suscettibilità

La gestione dell'infezione da *H. pylori* può avvalersi di due approcci terapeutici principali: la terapia empirica e la terapia guidata dalla suscettibilità agli antibiotici. La prima prevede la somministrazione di un regime antibiotico senza eseguire preliminarmente test di suscettibilità, mentre la seconda si basa sull'esecuzione di test di sensibilità agli antibiotici, ottenuti tramite coltura (antibiogramma) o test genetici (PCR) su campioni biotici gastrici, al fine di selezionare il regime terapeutico più efficace. Teoricamente, questo secondo approccio dovrebbe migliorare i tassi di eradicazione, soprattutto in contesti con elevata resistenza agli antibiotici. Tuttavia, revisioni sistematiche e metanalisi non hanno ancora dimostrato un chiaro vantaggio della terapia guidata rispetto al trattamento empirico, né nei regimi di prima linea né nelle terapie di salvataggio. Inoltre, l'applicazione della terapia guidata dalla suscettibilità è ancora limitata dalla scarsa disponibilità dei test, dai costi elevati e dalla necessità di eseguire una gastroscopia per ottenere i campioni biotici. In assenza di evidenze più solide, varie linee guida, tra cui quelle europee della Consensus Maastricht/Florence, suggeriscono **l'esecuzione di test di suscettibilità solo dopo due fallimenti terapeutici**. (13, 27, 35, 36, 43, 44, 45)

Regimi terapeutici di prima linea

Di seguito vengono riportati i vari protocolli terapeutici di prima linea indicati nelle attuali linee guida nazionali ed internazionali. Tali regimi vengono generalmente prescritti su base empirica.

a) Quadruplica terapia con bismuto

Questo protocollo terapeutico consiste in bismuto (subcitrato o subsalicilato), metronidazolo, tetraciclina e un inibitore della pompa protonica (PPI). Una capsula combinata (**Pylera®**) contenente bismuto subcitrato (140mg), metronidazolo (125mg) e tetraciclina (125mg) è disponibile in Italia e in diversi Paesi europei, tra cui Austria, Germania, Francia, Polonia e Portogallo. Lo schema terapeutico con questo farmaco prevede 3 capsule di **Pylera®** 4 volte al giorno più un PPI alla dose standard 2 volte al giorno per 10-14 giorni. Nei trial nordamericani, il tasso medio di eradicazione con la terapia quadrupla al bismuto somministrata per 10 giorni è stato del 91%. Inoltre, non sono state osservate differenze significative in termini di efficacia quando entrambi i regimi sono stati somministrati per 10 o 14 giorni. (28, 29, 35)

Diversi studi condotti in Italia hanno confermato l'elevata efficacia di **Pylera®** anche in regioni con alta prevalenza di resistenza alla claritromicina. (26)

La quadruplica terapia con bismuto è raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* in Italia [Raccomandazione forte a favore, qualità delle evidenze moderata]. (26)

b) Triplice terapia a base di claritromicina

Questo regime terapeutico consiste in claritromicina (500mg), amoxicillina (1000mg) e un PPI alla dose standard, tutti somministrati 2 volte al giorno per 14 giorni. Il metronidazolo (500mg) può essere utilizzato al posto dell'amoxicillina nei soggetti allergici alla penicillina.

Negli Stati Uniti, i tassi di eradicazione della triplice terapia con claritromicina sono inferiori all'80%. (12, 35)

In Italia, la triplice terapia con claritromicina per 14 giorni è raccomandata come terapia di prima linea solo in aree con documentata bassa prevalenza (< 15%) di ceppi di *H. pylori* resistenti alla claritromicina [Raccomandazione forte a favore, qualità delle evidenze alta]. (26)

c) Terapia (quadrupla) concomitante a base di claritromicina

La terapia concomitante consiste in claritromicina (500mg), amoxicillina (1000mg), metronidazolo (500mg) e un PPI alla dose standard, tutti somministrati 2 volte al giorno per 10-14 giorni. Una metanalisi di 19 trial randomizzati, che ha incluso 2070 individui in Europa, Asia e America Latina, ha mostrato tassi di eradicazione significativamente più alti con la terapia quadrupla concomitante rispetto alla terapia tripla con claritromicina (90% vs 78%). (30, 35)

In Italia la terapia concomitante è raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* [Raccomandazione forte a favore, qualità delle evidenze moderata]. (26)

d) Terapia sequenziale a base di claritromicina

Questo regime terapeutico prevede una somministrazione in due fasi e consiste in amoxicillina (1000mg) e un PPI alla dose standard somministrati entrambi 2 volte al giorno per 5 giorni, seguiti da claritromicina (500mg) e metronidazolo (500mg) più un PPI alla dose standard, tutti somministrati 2 volte al giorno per i successivi 5 giorni.

Due metanalisi di studi condotti al di fuori dall'Italia hanno mostrato che la terapia sequenziale non offre vantaggi rispetto alla triplice terapia standard di 14 giorni nel trattamento di prima linea di *H. pylori*, con tassi di eradicazione aggregati intorno all'80% per entrambi i regimi.

Tuttavia, studi condotti in Italia hanno riportato tassi di eradicazione elevati, vicini al 90%, anche in presenza di resistenza alla claritromicina. In particolare, due studi randomizzati controllati hanno dimostrato che la terapia sequenziale raggiunge tassi di eradicazione simili a quelli della quadruplice terapia con bismuto e della terapia concomitante, risultando efficace come trattamento di prima linea nella pratica clinica italiana.

Quindi, anche in accordo con le attuali linee guida e sulla base dei risultati di tali studi, la terapia sequenziale è considerata in Italia un'opzione di trattamento di prima linea valida [Raccomandazione forte a favore, qualità delle evidenze moderata]. (26)

Altri regimi di prima linea approvati da alcune linee guida internazionali, ma non in Italia

e) Terapie a base di levofloxacina

A causa dell'aumento dei tassi di resistenza, la levofloxacina non dovrebbe essere utilizzata per il trattamento di prima linea, a meno che il ceppo di *H. pylori* non sia noto per essere sensibile a essa o i tassi di resistenza alla levofloxacina nella popolazione siano inferiori al 15%. (12)

In Italia le terapie a base di levofloxacina sono attualmente raccomandate solo come schemi terapeutici di seconda o terza linea. (26)

f) Triplice terapia a base di rifabutina

La terapia con rifabutina per *H. pylori* non è considerata una terapia di prima linea in Italia, ma è stata suggerita [Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze moderata] nella recente revisione delle linee guida statunitensi sul trattamento dell'infezione da *H. pylori* pubblicate nel 2024 dall'American College of Gastroenterology. Questo schema terapeutico è basato sul farmaco **Talicia®**, approvato dalla United States Food and Drug Administration (FDA) e contenente rifabutina (12,5mg), amoxicillina (250mg) e omeprazolo (10mg) che viene somministrato 4 volte al giorno per 14 giorni. (27, 31) In Italia, attualmente la triplice terapia con rifabutina (al dosaggio di 150mg 2 volte al giorno) è suggerita in maniera condizionata come terapia di salvataggio dopo multipli fallimenti terapeutici. (26)

g) Triplice e quadruplice terapia a base di vonoprazan

Le suddette recenti linee guida statunitensi hanno approvato anche due nuovi schemi terapeutici di prima linea [Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze moderata] basati su vonoprazan, un bloccante acido competitivo per il potassio (P-CAB). La triplice terapia approvata nel 2022 dalla FDA consiste nel farmaco **Voquezna Dual Pak®** con uno schema che prevede l'assunzione di una compressa di vonoprazan (20mg) 2 volte al giorno e di una capsula di amoxicillina (500mg) 3 volte al giorno, entrambe per 14 giorni. Il farmaco della quadruplice terapia, anch'esso approvato dalla FDA, si chiama invece **Voquezna Triple Pak®**, e il protocollo terapeutico prevede l'assunzione di una compressa di vonoprazan (20mg), di una capsula di amoxicillina (500mg) e di una compressa di claritromicina (500mg), tutte 2 volte al giorno per 14 giorni. (27)

Il trattamento con vonoprazan (20mg) associato alla terapia antibiotica per l'eradicazione di *H. pylori* è stato approvato in Giappone nel 2016 con il nome commerciale **Takecab®** e in Russia nel 2021 con il nome **Vocinti®**.

Conferma dell'eradicazione dopo il trattamento

L'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* dovrebbe essere sempre verificata in tutti i pazienti trattati. La conferma può avvenire tramite l'**urea breath test (UBT)**, il **test dell'antigene fecale** o, se indicato da specifiche motivazioni cliniche, con una **esofagogastroduodenoscopia (EGDS)**. In ogni caso, per ridurre il rischio di falsi negativi, gli esami dovrebbero essere eseguiti almeno 4 settimane dopo il completamento della terapia antibiotica, mentre la terapia con PPI dovrebbe essere sospesa 1-2 settimane prima dell'esecuzione del test. Nei pazienti in cui l'infezione persiste dopo due cicli di terapia antibiotica, è raccomandata un'EGDS con biopsia per eseguire un **esame colturale con antibiogramma** o un **test PCR**, al fine di individuare eventuali resistenze batteriche. (32, 35)

Insuccesso della terapia di prima linea

In circa il 20% dei pazienti non si riesce a eradicare l'infezione da *H. pylori* al primo tentativo di trattamento. Le principali cause di fallimento della terapia sono riconducibili alle resistenze agli antibiotici, alla scarsa aderenza del paziente alla terapia e ad una inadeguata soppressione dell'acidità gastrica, che può compromettere l'efficacia degli antibiotici. In questi casi, è necessario procedere con una terapia di seconda linea, scegliendo il regime più adeguato in base alle linee guida e alle caratteristiche del paziente. (32)

Regimi terapeutici di seconda linea e di salvataggio

Nei pazienti con infezione persistente da *H. pylori*, la scelta della terapia antibiotica dovrebbe basarsi sul regime terapeutico già utilizzato in prima linea, sui tassi di resistenza locali e sulla presenza di eventuali allergie. In generale, gli antibiotici impiegati nel trattamento iniziale

dovrebbero essere evitati, ad eccezione dell'amoxicillina, poiché lo sviluppo di resistenza a questa classe di antibiotici è raro. Nei pazienti con una storia riferita di allergia alla penicillina, è consigliato un consulto allergologico per verificare se si tratta di una vera allergia. Questo passaggio è fondamentale per evitare l'esclusione ingiustificata di un farmaco efficace e ben tollerato. Ricordiamo che, al fine di individuare eventuali resistenze batteriche e guidare un trattamento mirato, l'EGDS con biopsia per esame colturale e antibiogramma o test PCR dovrebbe essere effettuata nei pazienti con infezione persistente da *H. pylori* dopo due cicli di terapia antibiotica prescritta su base empirica. (33, 35)

1) Quadruplica terapia con bismuto

La terapia quadrupla a base di bismuto (*Pylera*®), descritta in precedenza tra i regimi di prima linea, dovrebbe essere utilizzata per 14 giorni quando impiegata come terapia di seconda linea o di salvataggio. Negli studi randomizzati condotti in Europa, Stati Uniti e Asia, la terapia quadrupla con bismuto somministrata in seconda linea ha mostrato tassi di eradicazione di circa l'80%. (23, 35)

In Italia, le linee guida attuali raccomandano l'uso della quadruplica terapia con bismuto come regime di seconda linea per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti che hanno fallito un trattamento di prima linea contenente claritromicina (triplice terapia con claritromicina, concomitante o sequenziale) [Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze molto bassa]. (26)

2) Terapia concomitante a base di claritromicina

La terapia concomitante a base di claritromicina, già descritta tra gli schemi di prima linea, è approvata in Italia anche come regime di seconda linea nei pazienti che non hanno eradicato *H. pylori* dopo un primo trattamento con la terapia quadrupla a base di bismuto (*Pylera*®). (26)

3) Terapia sequenziale a base di claritromicina

Anche la terapia sequenziale a base di claritromicina (vedi schema tra i regimi di prima linea), è suggerita dalle linee guida italiane come opzione di seconda linea in caso di insuccesso con la terapia quadrupla a base di bismuto (*Pylera*®). (26)

4) Triplice terapia a base di levofloxacina

Questo regime terapeutico prevede l'impiego di levofloxacina (500mg), amoxicillina (1000mg) e un PPI alla dose standard, tutti somministrati 2 volte al giorno per 14 giorni. Nei pazienti allergici alla penicillina, l'amoxicillina può essere sostituita con metronidazolo. Nel caso di fallimento di un trattamento di prima linea basato sulla quadruplica terapia con bismuto (*Pylera*®), le linee guida italiane, in accordo con quelle internazionali, suggeriscono la triplice terapia con levofloxacina come opzione di seconda linea, da somministrare per 14 giorni. [Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze bassa]. (26, 35)

Inoltre, questo schema terapeutico è suggerito dalle linee guida italiane anche come opzione di terza linea nei pazienti che non hanno risposto a due precedenti linee di trattamento, a

condizione che tale terapia non sia già stata utilizzata. [Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze molto bassa]. (26)

5) Duplice terapia ad alte dosi con amoxicillina e PPI

Questo regime terapeutico prevede la somministrazione di amoxicillina (1000mg 3 volte al giorno) e un PPI ad alte dosi, entrambi per 14 giorni. È considerato un'opzione di terapia di salvataggio, in particolare nei pazienti con sospetta resistenza combinata a metronidazolo e claritromicina o resistenza alla levofloxacina. Il tasso di eradicazione complessivo di questa duplice terapia, utilizzata come regime di salvataggio, è stato del 78%, secondo i dati di tre studi randomizzati condotti in Europa e Asia. Tuttavia, il suo ruolo come trattamento di prima linea rimane incerto, poiché gli studi che ne hanno valutato l'efficacia hanno riportato risultati contrastanti. Per questo motivo, le linee guida italiane, in accordo con quelle internazionali, suggeriscono la duplice terapia ad alte dosi solo come opzione di salvataggio dopo multipli fallimenti terapeutici. [Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze moderata]. (26, 34, 35)

6) Triplice terapia con rifabutina

Questo regime terapeutico consiste in rifabutina (150mg), amoxicillina (1000mg) e un PPI alla dose standard, tutti somministrati 2 volte al giorno per 10 giorni, ed è suggerito dalle attuali linee guida italiane solo come terapia di salvataggio dopo il fallimento di precedenti trattamenti [Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze moderata]. (26) Bisogna comunque tenere conto che la terapia a base di rifabutina è costosa, può causare mielotossicità reversibile ed inoltre, ha il potenziale rischio di aumentare la prevalenza di micobatteri resistenti a questo antibiotico. Da precisare che in Italia la rifabutina è attualmente disponibile con il nome commerciale **Mycobutin®** (150mg cps) che è approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) solo con l'indicazione per il trattamento di infezioni causate da micobatteri, quali *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare complex* ed altri micobatteri atipici.

Inibitori di pompa protonica (PPI)

I farmaci inibitori di pompa protonica (PPI) sono suddivisi in prima generazione (lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo) e nuova generazione anche definiti ad **alta potenza** (esomeprazolo, rabeprazolo)

La corretta prescrizione di un PPI a dosaggio adeguato è un elemento cruciale nella terapia di eradicazione di *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), poiché l'aumento del pH gastrico migliora l'efficacia degli antibiotici utilizzati nei regimi terapeutici. Antibiotici come claritromicina, amoxicillina e metronidazolo risultano infatti più efficaci in un ambiente poco acido, e il pH gastrico ideale dovrebbe essere compreso tra 6 e 7. Pertanto, un sottodosaggio di PPI potrebbe compromettere il successo della terapia, aumentando il rischio di fallimento terapeutico e di sviluppo di resistenze agli antibiotici.

Nei vari schemi terapeutici di prima, seconda linea e di salvataggio, le linee guida internazionali specificano sia la frequenza giornaliera (singola, doppia o alta frequenza) sia il dosaggio (dose standard o alta dose) dei PPI. Tuttavia, nelle attuali linee guida italiane, per tutti i regimi suggeriti viene indicata solo la frequenza giornaliera, senza specificare il principio attivo e il dosaggio dei diversi PPI. (46)

Per chiarezza schematizziamo quanto segue:

a) PPI - Dose standard

Per ciascun PPI la dose standard giornaliera corrisponde ai seguenti dosaggi:

- Lansoprazolo 30mg
- Omeprazolo 20mg
- Pantoprazolo 40mg
- Esomeprazolo 20mg
- Rabeprazolo 20mg

b) PPI - Alta dose

Per alta dose si intende il doppio della dose standard che per ogni PPI corrisponde a:

- Lansoprazolo 60mg
- Omeprazolo 40mg
- Pantoprazolo 80mg
- Esomeprazolo 40mg
- Rabeprazolo 40mg

Inibitori dell'acidità gastrica potassio-competitivi (Potassium competitive acid blockers P-CAB)

Vari studi hanno evidenziato che l'eradicazione ottimale dell'infezione da *H. pylori* richiede un'inibizione prevedibile e prolungata della secrezione acida gastrica, in particolare durante le ore notturne. Il pH gastrico ideale per massimizzare l'efficacia della claritromicina e dell'amoxicillina dovrebbe essere compreso tra 6 e 7, poiché in questa condizione il batterio si trova in fase di crescita ed è particolarmente suscettibile agli antibiotici. Attualmente gli inibitori di pompa protonica (PPI) disponibili non sono in grado di mantenere un livello di soppressione acida stabile per l'intero arco delle 24 ore. A differenza dei PPI, che inibiscono irreversibilmente la pompa protonica (H^+/K^+ -ATPasi), gli **inibitori dell'acidità potassio competitivi (P-CAB)** bloccano competitivamente e reversibilmente solo il legame del potassio alla pompa, impedendo così il rilascio di acidi nello stomaco. Le caratteristiche e i vantaggi principali dei P-CAB sono i seguenti:

- Rapidità di azione: iniziano a funzionare quasi immediatamente, mentre i PPI necessitano di diversi giorni per il massimo effetto.

- Non necessitano di attivazione nel pH acido: funzionano indipendentemente dal pH gastrico, mentre i PPI devono essere attivati da un ambiente acido.
- Lunga durata di azione: forniscono un controllo dell'acidità più stabile nelle 24 ore, con meno fluttuazioni.
- Meno interazioni con il cibo: possono essere assunti senza il vincolo di assumere il farmaco prima dei pasti, a differenza dei PPI.

Il **vonoprazan** è il capostipite della classe P-CAB e, come già citato tra i regimi di prima linea non ancora approvati in Italia, ha mostrato risultati promettenti. Altri farmaci della stessa classe, come **tegopr azan**, **fexuprazan** e **linaprazan**, sono attualmente in fase di sviluppo clinico. Una metanalisi su 10 studi ha dimostrato che la tripla terapia con claritromicina è più efficace quando associata a vonoprazan rispetto ai PPI, con un profilo di sicurezza e tollerabilità simile. Inoltre, una revisione sistematica più recente su 16 studi ha confermato la superiorità di vonoprazan sia come terapia di prima che di seconda linea, con un particolare beneficio nei pazienti con ceppi resistenti alla claritromicina.

Il vonoprazan è stato commercializzato per la prima volta in Giappone, dove è stato approvato nel 2015 per il trattamento della GERD e di altre condizioni che richiedono una soppressione acida prolungata, come l'ulcera peptica. L'anno successivo, nel 2016, ne è stata estesa l'approvazione anche alla terapia dell'infezione da *Helicobacter pylori*. Negli Stati Uniti, invece, il vonoprazan è stato approvato dalla FDA nel 2022 inizialmente per l'eradicazione di *H. pylori* e, solo successivamente, per il trattamento della GERD. In Italia e nel resto d'Europa, il vonoprazan non è attualmente disponibile, ma sono in corso valutazioni per la sua introduzione nel mercato europeo. (34, 35, 37, 42)

Terapia adiuvante con probiotici

I probiotici sono noti per inibire *H. pylori* attraverso diversi meccanismi, tra cui la produzione di sostanze antimicrobiche e la competizione con il batterio per la colonizzazione e la sopravvivenza nella mucosa gastrica. Tuttavia, il loro effetto principale nel contesto della terapia di *H. pylori* sembra derivare più dalla riduzione degli effetti collaterali della terapia antibiotica, piuttosto che da un'azione diretta contro il batterio stesso.

Diversi studi di metanalisi hanno dimostrato tassi di guarigione più elevati e una riduzione dell'incidenza di effetti collaterali nei pazienti che hanno ricevuto un'integrazione probiotica, indipendentemente dal ceppo utilizzato. Tuttavia, la qualità degli studi era criticamente bassa nella maggior parte delle metanalisi, sottolineando la necessità di ulteriori ricerche di alta qualità per determinare i ceppi probiotici ottimali o le loro combinazioni nel trattamento di *H. pylori*. (35, 38, 39)

Le attuali linee guida nazionali ed internazionali suggeriscono la supplementazione con probiotici (raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze moderata) allo scopo di mitigare gli effetti collaterali della terapia antibiotica e migliorare la compliance del paziente.

Tipo di regime	Farmaci	Durata	Indicazione
Quadruplica con bismuto (Pylera®)	- Pylera® 3 cpr 4 volte/die - PPI 2 volte/die	10 giorni	- Prima linea
		14 giorni	- Seconda linea in caso fallimento della concomitante o sequenziale
Triplice terapia con claritromicina	- Claritromicina 500mg 2 volte/die - Amoxicillina 1g 2 volte/die <i>(oppure Metronidazolo 500mg 2 volte/die se allergia a penicilline)</i> - PPI 2 volte/die	14 giorni	- Prima linea* <i>*solo in area con resistenza alla claritromicina <15% (Italia paese con alta probabilità di resistenza >15%)</i>
Concomitante con claritromicina	- Claritromicina 500mg 2 volte/die - Amoxicillina 1g 2 volte/die - Metronidazolo 500mg 2 volte/die - PPI 2 volte/die	14 giorni	- Prima linea - Seconda linea in caso fallimento Pylera®
Sequenziale con claritromicina	<i>Per i primi 5 giorni:</i> - Amoxicillina 1g 2 volte/die - PPI 2 volte/die <i>Per i successivi 5 giorni:</i> - Claritromicina 500mg 2 volte/die - Metronidazolo 500mg 2 volte/die - PPI 2 volte/die	10 giorni	- Prima linea - Seconda linea in caso fallimento Pylera®
Triplice terapia con levofloxacina	- Levofloxacina 500mg 1 volta/die - Amoxicillina 1g 2 volte/die - PPI 2 volte/die	14 giorni	- Seconda linea in caso fallimento Pylera® - Terza linea in caso di fallimento di due regimi terapeutici
Triplice terapia con rifabutina	- Rifabutina 150mg 2 volte/die - Amoxicillina 1g 2 volte/die - PPI 2 volte/die	10-14 giorni	- Terapia di salvataggio
Duplica terapia con alta dose di amoxicillina e di PPI	- Amoxicillina 1g 3 volte/die - PPI (alta dose) 2 volte/die	10-14 giorni	- Terapia di salvataggio

Fig. 3 - Tabella riassuntiva con i protocolli terapeutici suggeriti dalla Linee Guida SIGE-SIED approvate in Italia nel 2023 dal Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità

Obiettivi

L'obiettivo di questo studio era quello di analizzare la gestione diagnostico-terapeutica dell'infezione da *H. pylori* nell'ambito della medicina generale in Alto Adige e di valutarne la concordanza con le attuali linee guida internazionali e con le ultime linee guida nazionali redatte dalla Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE) e dalla Società Italiana Endoscopia Digestiva (SIED) che sono state approvate e pubblicate nel gennaio 2023 dal Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità.

Metodi

Per la nostra ricerca abbiamo somministrato a tutti i Medici di Medicina Generale (MMG) della Provincia Autonoma di Bolzano un questionario online realizzato con la piattaforma *Jotform*®. L'invito a partecipare allo studio è stato inoltrato attraverso un'e-mail ai 257 MMG che, al 31.01.2025, risultavano titolari d'incarico di assistenza primaria in Alto Adige. Sono stati inclusi nell'invito anche i medici con incarico provvisorio e quelli che stanno frequentando il corso di formazione specifica in medicina generale presso l'Istituto di Medicina Generale di Bolzano e che avevano già iniziato l'attività con incarico temporaneo, in conformità all'articolo 9, comma 1, del D.L. 14 dicembre 2018, n. 135 convertito, con modificazioni, dalla Legge 11 febbraio 2019, n. 12.

La partecipazione allo studio è stata completamente anonima e non è stata richiesta alcuna registrazione né l'invio di dati sensibili.

Il questionario è stato redatto sia in lingua italiana che tedesca ed era composto da 19 domande, di cui 18 a risposta chiusa multipla ed una domanda aperta relativa all'età anagrafica del partecipante.

Le domande erano suddivise in diverse sezioni:

- Sezione demografica e professionale (6 domande): sesso, età, iscrizione al corso di formazione in Medicina Generale, specializzazione in Gastroenterologia, anni di esperienza come MMG, contesto di lavoro (studio singolo, medicina di gruppo, medicina di rete, studio associato) e sede di lavoro (centro urbano o area periferica).
- Sezione diagnostica (1 domanda): scelta del test diagnostico nel sospetto di infezione da *H. pylori*.
- Sezione terapeutica (9 domande): scelta del regime di terapia, tipo e dosaggio di PPI, eventuale prescrizione di prodotti adiuvanti (es. probiotici), durata del trattamento ed eventuale verifica dell'avvenuta eradicazione.
- Sezione sulla resistenza agli antibiotici (2 domande): conoscenza dei tassi locali di resistenza primaria agli antibiotici e della possibilità di eseguire test di sensibilità nell'area geografica di lavoro.

Risultati

Su 257 inviti hanno risposto al questionario 126 MMG con una percentuale di adesione del 49%. Il campione analizzato presenta un margine di errore del 8,73% con un livello di confidenza del 95%. Sebbene questo margine di errore sia superiore al valore ideale del 5%, il campione è comunque ritenuto accettabile per un'analisi esplorativa, fornendo indicazioni utili sull'attuale gestione diagnostico-terapeutica dell'infezione da *H. pylori* nella medicina generale della Provincia Autonoma di Bolzano.

Tra i 126 medici intervistati 66 (52,5%) erano di sesso femminile e 60 (47,5%) maschile, con un'età media di 48 anni (range 25-69 anni). Al momento della compilazione, 10 partecipanti (8%) stavano frequentando il corso di formazione in Medicina Generale, mentre solo 2 (1,5%) hanno dichiarato di essere specializzati in Gastroenterologia. Agli intervistati è stato chiesto di dichiarare il numero di anni di esperienza lavorativa come MMG con quattro categorie di risposta possibili: "<5anni", "5-10 anni", "10-20 anni" e ">20anni". L'analisi dei dati ha mostrato che i quattro gruppi (riportati in figura 4) risultano statisticamente omogenei, con una lieve prevalenza dei medici con esperienza compresa tra 5 e 10 anni.

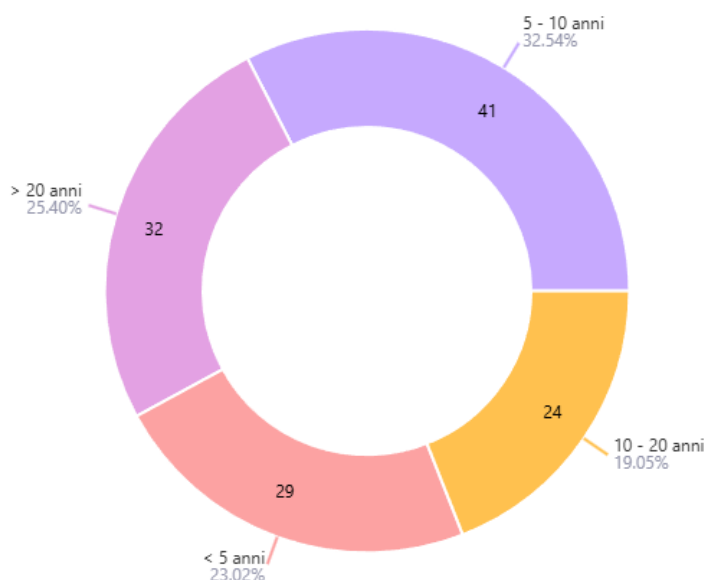


Fig. 4 - Distribuzione dei MMG che hanno partecipato allo studio suddivisi per gruppi definiti di diversa esperienza lavorativa in medicina generale.

Nella successiva domanda di tipo professionale è stato chiesto ai partecipanti di indicare il contesto lavorativo in cui esercitano la propria attività. Anche in questo caso sono state fornite quattro opzioni di risposta così definite: "Studio singolo", "Medicina di rete", "Medicina di gruppo" e "Studio associato (non medicina di rete né medicina di gruppo)".

L'analisi dei dati (riportati in figura 5) ha evidenziato una prevalenza significativa di MMG che lavorano in Medicina di gruppo (43,6%), seguiti da quelli che operano in Studio singolo (27%) e in Medicina di rete (23%). Solo 8 medici (6,4%) hanno dichiarato di svolgere la propria attività in uno Studio associato (non medicina di rete né medicina di gruppo).

Dati	Risposta	%
Medicina di gruppo	55	43.65%
Studio singolo	34	26.98%
Medicina di rete	29	23.02%
Studio associato (non medicina di gruppo ne m...	8	6.35%

Fig. 5 - Distribuzione dei MMG che hanno partecipato allo studio suddivisi per diversa modalità di esercizio della professione.

Nell'ultima domanda demografico-professionale è stato chiesto ai partecipanti di indicare la zona della Provincia di Bolzano in cui esercitano la professione e l'analisi dei dati ha mostrato che 75 medici (59,5%) lavorano in comuni definiti "periferici" dell'Alto Adige, mentre 51 MMG (40,5%) hanno invece comunicato di lavorare in uno dei quattro centri urbani principali della provincia: Bolzano, Bressanone, Brunico e Merano.

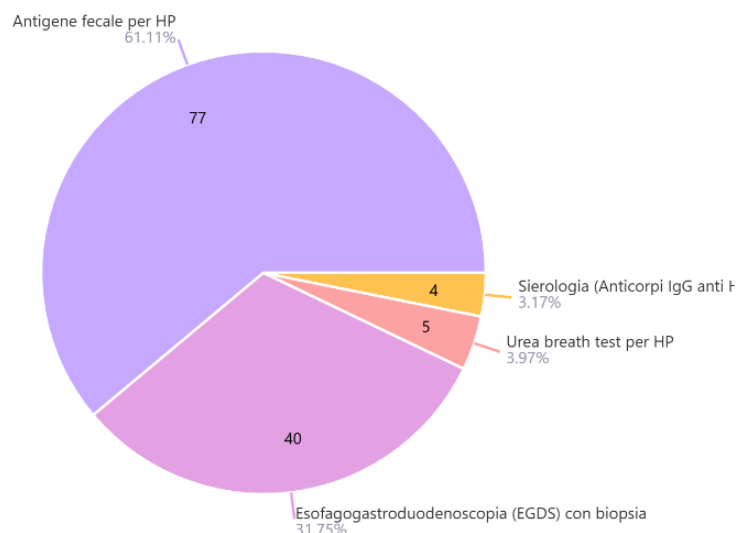
Il questionario proseguiva con una domanda relativa al percorso diagnostico dell'infezione da *H. pylori* e in particolare agli intervistati è stato posto il seguente quesito:

"Nel sospetto di infezione da *H. pylori* quale accertamento prescrivi generalmente? (È consentita una sola risposta)".

L'analisi delle risposte ha evidenziato che:

- 77 medici (61%) hanno indicato la ricerca dell'antigene fecale come test diagnostico preferenziale.
- 40 MMG (31,8%) hanno dichiarato di prescrivere l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con eventuale biopsia.
- 5 medici (4%) optano per l'urea breath test (UBT).
- 4 MMG (3,2%) ricorrono al test sierologico per la ricerca degli anticorpi anti-*H. pylori*.

Nessuno dei 126 medici intervistati ha affermato di richiedere una prima visita gastroenterologica come primo approccio diagnostico nel sospetto di infezione da *H. pylori* (figura 6).



Dati	Risposta	%
Antigene fecale per HP	77	61.11%
Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con biopsia	40	31.75%
Urea breath test per HP	5	3.97%
Sierologia (Anticorpi IgG anti HP)	4	3.17%
Prima visita Gastroenterologica	0	0.00%

Fig. 6 - Dati riassuntivi relativi alla domanda “Nel sospetto di infezione da *H. pylori* quale accertamento prescriviamo generalmente? (È consentita una sola risposta)”.

Analizzando questi dati abbiamo constatato che il 65% dei MMG prescrive test diagnostici non invasivi, rapidi ed economici, ovvero la ricerca dell’antigene fecale e l’urea breath test (UBT). Questi esami, secondo la letteratura scientifica, presentano alti tassi di sensibilità e specificità e hanno il vantaggio di non impattare sulle liste d’attesa. D’altro canto, il 35% dei medici (1 su 3 dei partecipanti allo studio) ha indicato due metodiche diagnostiche che secondo le attuali linee guida non sono indicate per la prima diagnosi di infezione da *H. pylori*. Infatti, come detto in precedenza, l’EGDS non dovrebbe essere prescritta per il solo scopo di diagnosticare la presenza di *H. pylori*, mentre i test sierologici attuali, oltre a non essere localmente sempre disponibili, non sono in grado di distinguere tra un’infezione attiva e pregressa.

Per approfondire la scelta dell’EGDS come test diagnostico iniziale, abbiamo analizzato diversi fattori come sede di lavoro, esperienza professionale e modalità di esercizio della professione. Per valutare la significatività delle differenze tra i gruppi, abbiamo utilizzato il test del chi-quadrato di indipendenza, che consente di verificare l’esistenza di un’associazione tra due variabili categoriali. Innanzitutto, abbiamo confrontato la proporzione di MMG che prescrivono l’EGDS in base alla sede di lavoro (centro urbano vs comuni periferici). Il test del chi-quadrato non ha rilevato una differenza statisticamente significativa (p-value = 0.788), indicando che la scelta dell’EGDS è simile, indipendentemente dal fatto che operino in un

contesto urbano o periferico dell'Alto Adige. Successivamente, abbiamo esaminato l'influenza dell'esperienza lavorativa sulla scelta dell'EGDS, sempre tramite il test del chi-quadrato. In questo caso, abbiamo invece riscontrato una differenza statisticamente significativa ($p\text{-value} = 0.029$). I MMG con **5-10 anni** di attività hanno scelto l'EGDS più frequentemente rispetto agli altri gruppi. Al contrario, i medici con meno di 5 anni o più di 20 anni di esperienza hanno optato per l'EGDS meno frequentemente. Per supportare questa analisi, abbiamo calcolato anche le proporzioni di scelta dell'EGDS per ciascun gruppo di esperienza, confermando che i medici con 5-10 anni di attività hanno il tasso più alto di prescrizione dell'EGDS. Abbiamo infine valutato l'influenza del contesto di esercizio della professione (studio singolo, medicina di gruppo, medicina di rete o studio associato) sulla scelta dell'EGDS. Pur osservando una tendenza secondo cui i medici che lavorano in studi singoli prescrivono l'EGDS più frequentemente, il test del chi-quadrato non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($p\text{-value} = 0.114$). Questo suggerisce che il contesto lavorativo non rappresenta un fattore determinante nella scelta dell'EGDS come test diagnostico iniziale.

Il questionario proseguiva con una serie di domande riguardanti la gestione terapeutica dell'infezione da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) partendo dal seguente quesito:

“Nei pazienti con accertata infezione da *H. pylori* e non precedentemente trattati, generalmente cosa prescrivi? (È consentita una sola risposta)”

L'analisi delle risposte ha evidenziato che:

- 122 MMG (97%) hanno dichiarato di prescrivere una terapia di prima linea su base empirica.
- 4 MMG (3%) hanno invece indicato di richiedere un'EGDS con biopsia per esame colturale e antibiogramma prima di iniziare il trattamento, presumibilmente per selezionare successivamente un regime terapeutico mirato.

Ricordiamo che le attuali linee guida nazionali e internazionali raccomandano l'esecuzione di un'EGDS con antibiogramma solo dopo il fallimento di due regimi terapeutici prescritti su base empirica.

Complessivamente, quindi, la stragrande maggioranza dei MMG intervistati adotta un comportamento corretto e in linea con le indicazioni delle attuali linee guida.

Abbiamo quindi chiesto ai partecipanti di rispondere alla seguente domanda:

“Nei pazienti con infezione da *H. pylori* e che non hanno mai eseguito un trattamento eradicante, quale terapia di 1^a linea abitualmente prescrivi su base empirica? (È consentita una sola risposta)”

L'analisi delle risposte (figura 7) ha evidenziato che:

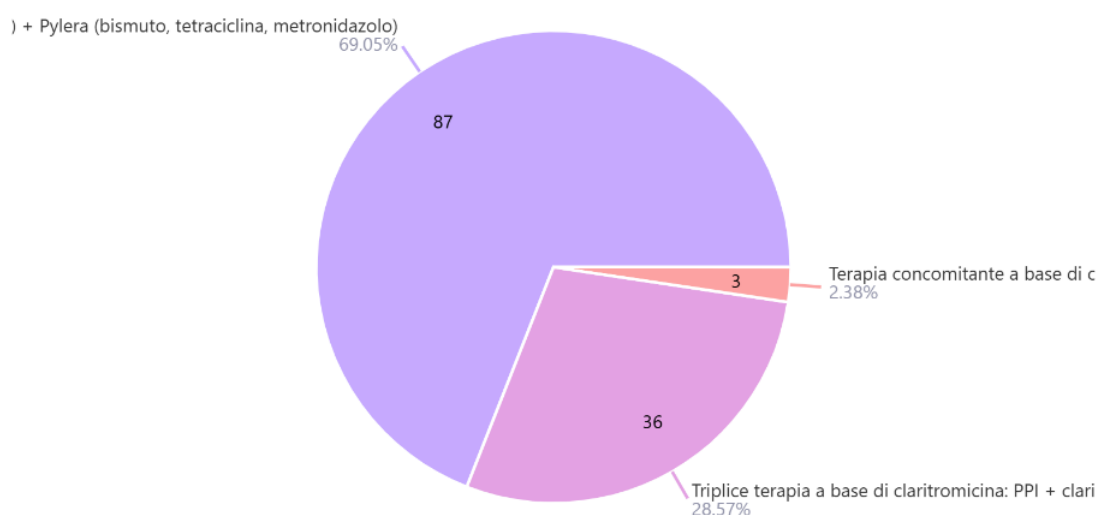
- 87 MMG (69%) prescrivono la quadruplice terapia con bismuto (Pylera®).
- 36 MMG (28,6%) optano per la triplice terapia a base di claritromicina.
- 3 MMG (2,4%) scelgono la terapia concomitante a base di claritromicina.

Da questi dati emerge che 71,4% dei medici prescrive regimi terapeutici di prima linea conformi alle attuali linee guida nazionali e internazionali, ovvero la quadruplice terapia con

bismuto e la terapia concomitante a base di claritromicina. Tuttavia, quasi un MMG su tre (28,6%) continua a prescrivere la triplice terapia a base di claritromicina, che le linee guida non raccomandano più come trattamento di prima linea, se non nelle aree con una documentata resistenza alla claritromicina <15%. Premettendo che, come già detto in precedenza, l'Italia è considerata un'area con alta probabilità di resistenza alla claritromicina (>15%), abbiamo contattato il Laboratorio Aziendale di Microbiologia e Virologia del Comprensorio Sanitario di Bolzano per avere informazioni riguardo la situazione locale. Secondo le informazioni ricevute, attualmente non ci sono studi sulla resistenza di *H. pylori* agli antibiotici nelle strutture sanitarie della provincia di Bolzano. Tuttavia, dai dati non ufficiali raccolti tra il 2021 e il 2024 risulta che su 32 colture positive per *H. pylori*, oltre il 50% dei ceppi analizzati era resistente alla claritromicina. Quindi, il tasso di resistenza locale è verosimilmente paragonabile a quello del resto d'Italia, confermando che la triplice terapia con claritromicina non dovrebbe essere una prima scelta terapeutica. Inoltre, è importante ricordare che la pregressa assunzione di un macrolide (per qualsiasi indicazione e in qualsiasi momento), rappresenta un fattore di rischio individuale per resistenza alla claritromicina. Pertanto, i dati raccolti con la nostra intervista evidenziano che c'è una significativa percentuale (28,6%) di MMG altoatesini che prescrivono un regime terapeutico in divergenza con quanto indicato dalle attuali linee guida.

Per comprendere meglio i fattori che influenzano la scelta della triplice terapia con claritromicina, abbiamo analizzato tre variabili: sede, esperienza e contesto di lavoro. Abbiamo iniziato esaminando se la sede di lavoro del medico (città vs periferia) influenzasse la scelta della triplice terapia a base di claritromicina come prima linea di trattamento. Dai dati è emerso che i medici che operano in periferia tendono a prescrivere questa terapia con una frequenza maggiore rispetto ai colleghi in città (33,3% vs. 21,6%). Tuttavia, il test del chi-quadrato ha mostrato che questa differenza non è statisticamente significativa ($p = 0.217$), il che suggerisce che la localizzazione geografica non è un fattore determinante nella scelta della terapia. Successivamente, abbiamo analizzato la relazione tra gli anni di esperienza lavorativa in medicina generale e la prescrizione della triplice terapia con claritromicina. L'analisi dei dati ha mostrato una chiara tendenza: i medici con più di 20 anni di esperienza prescrivono questa terapia con maggiore frequenza (50%), mentre coloro con meno esperienza hanno tassi di prescrizione più bassi, in particolare nel gruppo con 5-10 anni di esperienza (14,6%). A differenza della sede di lavoro, qui il test del chi-quadrato ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($p = 0.003$), indicando che l'esperienza lavorativa ha un impatto reale sulla scelta della terapia. Infine, abbiamo analizzato l'influenza del contesto lavorativo (studio singolo, medicina di gruppo, medicina di rete o studio associato) sulla prescrizione della triplice terapia con claritromicina. Abbiamo riscontrato delle differenze nelle percentuali di prescrizione: i medici che lavorano in medicina di rete prescrivono la triplice terapia più frequentemente (41,4%), tuttavia, il test del chi-quadrato ha indicato che queste differenze non sono statisticamente significative ($p = 0.186$), suggerendo che il contesto lavorativo non ha un'influenza decisiva sulla prescrizione della terapia. In conclusione, dall'analisi emerge che, tra i fattori considerati, l'esperienza lavorativa è l'unico elemento che ha un impatto statisticamente significativo sulla prescrizione della triplice terapia a base di claritromicina con

i MMG che esercitano da oltre 20 anni che prescrivono più frequentemente questo schema terapeutico. Al contrario, né la sede di lavoro né il contesto lavorativo risultano avere un influsso statisticamente significativo su questa scelta terapeutica.



Dati	Risposta	%
Quadruplica terapia con bismuto: inibitore di po...	87	69.05%
Triplice terapia a base di claritromicina: PPI + cla...	36	28.57%
Terapia concomitante a base di claritromicina: P...	3	2.38%
Terapia ibrida a base di claritromicina: PPI + am...	0	0.00%
Terapia sequenziale: PPI + amoxicillina (per 5 gi...	0	0.00%
Other entries	0	0.00%

Fig. 7 - Dati riassuntivi relativi alla domanda "Nei pazienti con infezione da *H. pylori* e che non hanno mai eseguito un trattamento eradicante, quale terapia di 1^a linea abitualmente prescrivi su base empirica? (È consentita una sola risposta)"

Per quanto riguarda la scelta del PPI da associare alla terapia antibiotica, ai partecipanti è stata posta la seguente domanda:

"Quale PPI prescrivi abitualmente, e con quale dosaggio, nella terapia di 1^a linea precedentemente scelta? (È consentita una sola risposta)".

Ai medici è stata data la possibilità di scegliere tra tutte le molecole e i relativi dosaggi disponibili in commercio in Italia. I risultati (figura 8) hanno evidenziato che 105 (83%) MMG prescrivono un PPI con il dosaggio corretto, in accordo con quanto suggerito delle attuali linee guida, mentre in 21 (17%) hanno dichiarato di prescrivere i farmaci con dosaggi inferiori a quelli raccomandati. A tal proposito sottolineiamo che il sottodosaggio di PPI rappresenta un fattore

di rischio per l'insuccesso della terapia eradicante, poiché un pH gastrico inadeguato (troppo acido) può ridurre l'efficacia degli antibiotici utilizzati nel trattamento dell'infezione da *H. pylori*). In questo contesto, il 17% di prescrizioni non idonee è una percentuale statisticamente significativa, in quanto supera la soglia del 10%, generalmente considerata accettabile nell'ambito della pratica medica.

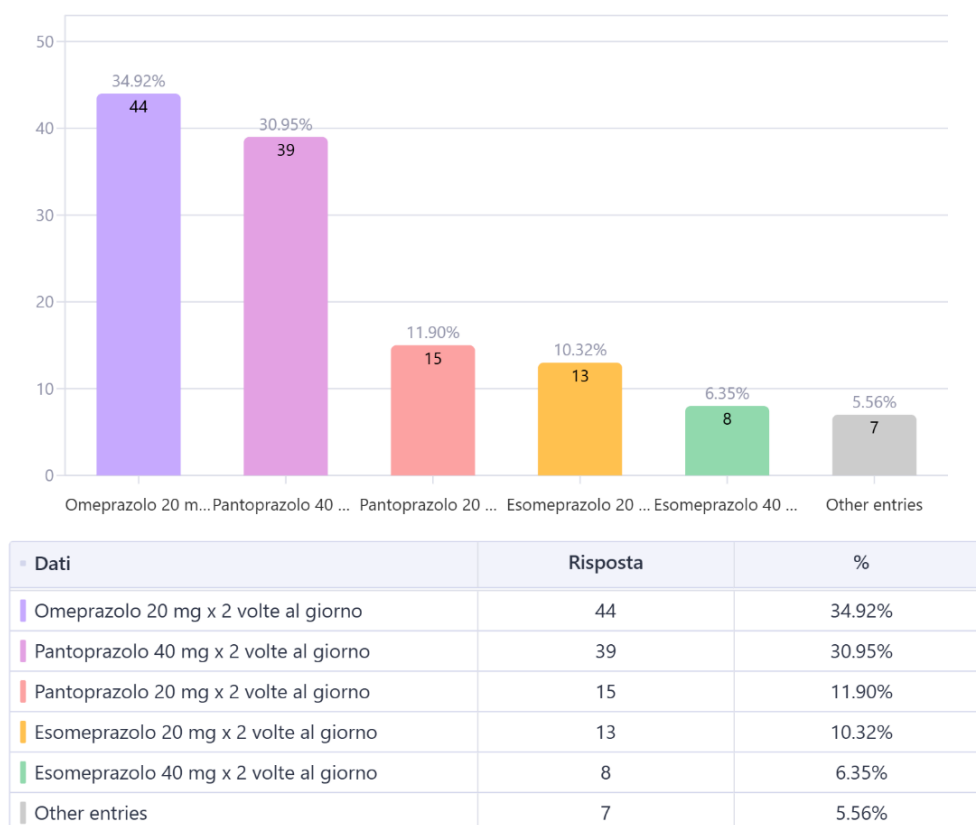


Fig. 8 - Dati riassuntivi relativi alla domanda "Quale PPI prescrivi abitualmente, e con quale dosaggio, nella terapia di 1ª linea precedentemente scelta? (È consentita una sola risposta)".

In riferimento al tempo di durata della terapia eradicante ai partecipanti è stato posto il seguente quesito:

"Per quanti giorni prescrivi la terapia di 1ª linea che hai indicato precedentemente?"

Dai risultati è emerso che 96 MMG (76%) prescrivono la terapia per 10 giorni, 18 MMG (14%) optano per una durata di 7 giorni ed infine 12 MMG (10%) per 14 giorni.

Secondo le attuali linee guida, la durata raccomandata per tutti i regimi di prima linea dovrebbe essere compresa tra 10 e 14 giorni. Pertanto, possiamo affermare che la maggioranza dei MMG della Provincia di Bolzano prescrive la terapia con una durata corretta.

Tuttavia, il 14% dei medici prescrive la terapia per soli 7 giorni, una durata considerata troppo breve e non raccomandata, poiché è associata a una minore efficacia terapeutica e a un maggiore rischio di resistenza batterica. Questa percentuale è statisticamente significativa, in quanto supera la soglia del 10% generalmente considerata accettabile in medicina.

Abbiamo quindi voluto analizzare più in dettaglio la durata della terapia nei medici che prescrivono la triplice terapia a base di claritromicina, schema terapeutico che, come detto in precedenza, in Italia andrebbe prescritto in prima linea solo in aree di certa bassa resistenza alla claritromicina (<15%). Dalla analisi fatta è emerso che solo il 16,7% delle prescrizioni di questo regime di terapia rispetta la durata raccomandata di 14 giorni, e che nella maggior parte dei casi la tempistica non è corretta. Infatti, da quanto dichiarato nel 41,7% dei pazienti viene somministrata per 7 giorni, mentre nel 38,9% per 10 giorni. Questi dati indicano che quasi l'83% delle prescrizioni di triplice terapia con claritromicina non segue la durata raccomandata, aggravando il rischio di fallimento terapeutico e di sviluppo di resistenze batteriche, già elevato per questo schema terapeutico.

Agli intervistati è stata poi formulata la seguente domanda:

“Al termine della terapia di 1ª linea prescrivi un test o un esame per confermare l'avvenuta eradicazione? (È consentita una sola risposta)”.

I cui risultati sono stati i seguenti:

- 107 MMG (85%) hanno risposto “Sì, sempre e non prima di 4 settimane dopo il completamento della terapia antibiotica”, seguendo correttamente le raccomandazioni delle linee guida.
- 11 MMG (8,7%) hanno risposto “Sì, sempre e entro un mese dopo il completamento della terapia antibiotica”, indicando una tempistica non ottimale.
- 8 MMG (6,3%) hanno dichiarato di non eseguire alcun test di verifica dell'eradicazione.

A questo proposito è necessario ricordare che l'accertamento dell'avvenuta eradicazione dovrebbe essere sempre effettuato e, per ridurre il rischio di falsi negativi, con una tempistica di almeno 4 settimane dopo il termine della terapia antibiotica e di 1-2 settimane dopo la sospensione del PPI. Pertanto, sebbene sia risultato che la grande maggioranza dei MMG altoatesini (85%) segua un percorso corretto, il 15% adotta una gestione non conforme alle raccomandazioni: l'8,7% anticipa il test di verifica a un periodo potenzialmente troppo breve, aumentando il rischio di risultati non affidabili, mentre il 6,3% non effettua alcun controllo, esponendo i pazienti a un maggior rischio di persistenza dell'infezione e di sviluppo di resistenze batteriche.

Per conoscere la gestione adottata in caso di fallimento del primo trattamento eradicante, abbiamo chiesto ai MMG altoatesini di rispondere al seguente quesito:

“Nei pazienti con persistenza dell'infezione *H. pylori* dopo un primo trattamento cosa prescrivi generalmente? (È consentita una sola risposta)”.

Dall'analisi delle risposte (figura 9) è emerso che:

- 57 MMG (45,2%) prescrivono una terapia di 2^a linea su base empirica.
- 43 MMG (34,1%) richiedono un'EGDS per eseguire un antibiogramma.
- 23 MMG (18,3%) prescrivono una prima visita gastroenterologica.
- 3 MMG (2,4%) dichiarano di non prescrivere ulteriori accertamenti o terapie.

Questi risultati mostrano che la maggioranza dei MMG altoatesini (45,2%) segue un approccio corretto, prescrivendo un regime terapeutico di seconda linea su base empirica. Tuttavia, rispetto alla gestione dei pazienti non precedentemente trattati, si osserva un aumento significativo della percentuale di medici che prescrivono un'EGDS per test di suscettibilità (34,1%) e di quelli che richiedono una prima valutazione gastroenterologica (18,3%).

Come già evidenziato, le linee guida raccomandano l'EGDS per antibiogramma solo dopo il fallimento di due regimi terapeutici. Inoltre, una valutazione specialistica gastroenterologica non è generalmente considerata indispensabile in questa fase del percorso diagnostico-terapeutico. Pertanto, la scelta più appropriata rimane la prescrizione di un regime di seconda linea su base empirica, con la precauzione di evitare lo schema terapeutico utilizzato in prima linea.

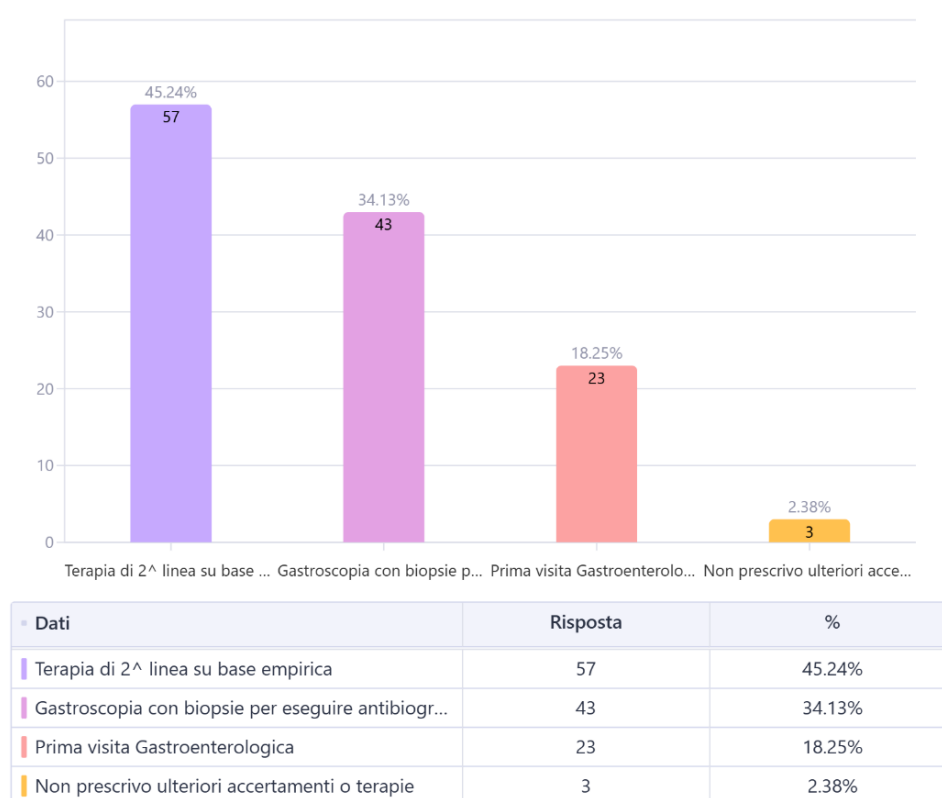


Fig. 9 - Dati riassuntivi relativi alla domanda "Nei pazienti con persistenza dell'infezione HP dopo un primo trattamento cosa prescrivi generalmente? (È consentita una sola risposta)".

A questo punto il questionario proseguiva con due domande riguardanti la preferenza nella scelta del regime di seconda linea prescritto su base empirica e la relativa durata del trattamento. Tuttavia, per diversi motivi, tra cui in particolare la struttura del questionario e l'incongruenza di alcune risposte, i dati raccolti sono risultati contraddittori e non hanno permesso di trarre conclusioni affidabili. Peraltro, va sottolineato che questa fase della gestione dell'infezione da *H. Pylori* è indubbiamente la più complessa e con meno evidenze disponibili.

Come ultima domanda relativa alla gestione terapeutica dell'infezione da *H. Pylori* abbiamo chiesto ai MMG della Provincia di Bolzano se, in associazione al trattamento eradicante, prescrivano anche una terapia adiuvante con probiotici o lattoferrina. Dall'analisi delle risposte (figura 10) è emerso che: in 84 MMG (66,6%) dichiarano di non prescrivere una terapia adiuvante, 38 MMG (30,2%) prescrivono "probiotici", 3 MMG (2,4%) associano "probiotici e lattoferrina" e solo 1 MMG (0,8%) prescrive esclusivamente "lattoferrina".

Come già evidenziato, le linee guida non considerano indispensabile la prescrizione di probiotici, ma la suggeriscono in maniera condizionata per il loro potenziale beneficio nel ridurre gli effetti collaterali della terapia antibiotica, migliorare la tollerabilità del trattamento e, in alcuni casi, aumentare il tasso di eradicazione.

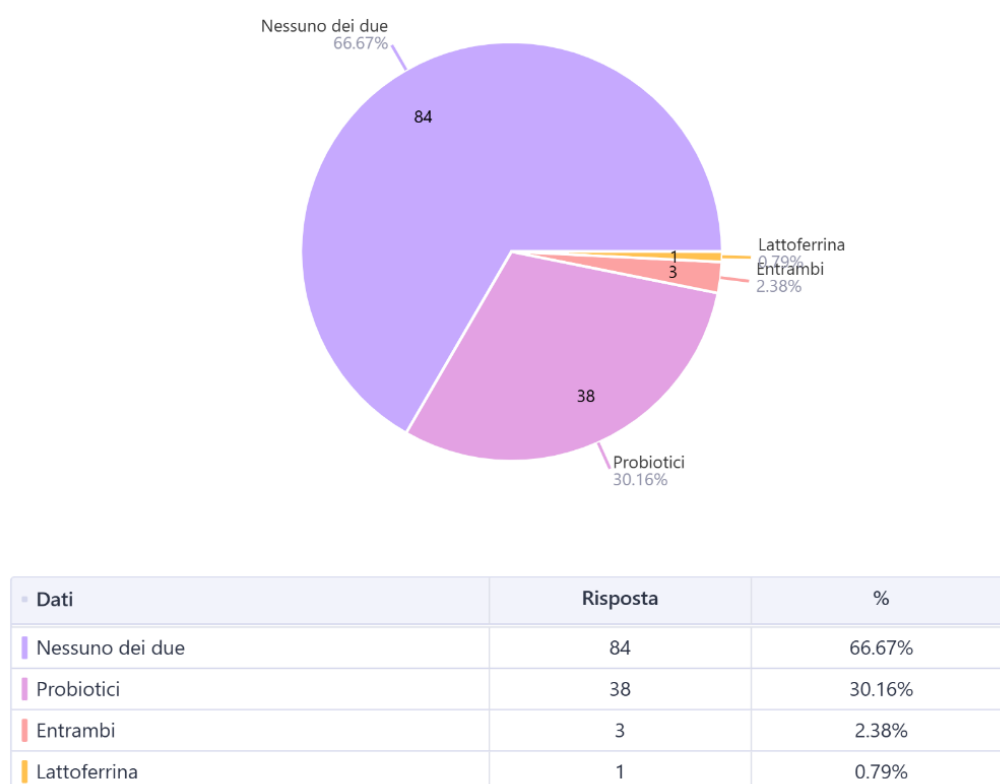


Fig. 10 - Dati riassuntivi relativi alla domanda "Nella tua pratica clinica cosa prescrivi insieme alla terapia eradicante di *H. pylori*?".

Le ultime due domande del questionario erano finalizzate a raccogliere informazioni sulla resistenza antibiotica.

La prima domanda posta ai partecipanti è stata:

“Nella Provincia di Bolzano ci sono strutture dove è possibile eseguire un antibiogramma per valutare la resistenza agli antibiotici dell'*Helicobacter pylori*?”

Dall’analisi delle risposte (figura 11) è emerso che:

- 83 MMG (65,9%) hanno dichiarato di non sapere se sia possibile effettuare un esame colturale con antibiogramma.
- 38 MMG (30,1%) hanno risposto di essere a conoscenza della possibilità di richiedere questo esame.
- 5 MMG (4%) hanno invece affermato che non esistono strutture in cui sia possibile eseguire tale accertamento.

Dopo aver consultato i colleghi del Laboratorio Aziendale di Microbiologia e Virologia dell’Azienda Sanitaria dell’Alto Adige, possiamo confermare che nella Provincia di Bolzano è possibile eseguire un esame colturale per *H. pylori* (previo prelievo di materiale mediante EGDS) ed eventualmente effettuare un antibiogramma (vedi esempio in figura 12). Attualmente non è invece possibile eseguire un test PCR che, come già evidenziato, è una tecnica molecolare avanzata utile sia in fase diagnostica, in quanto in grado di rilevare il DNA dell’*H. pylori* con elevata sensibilità e specificità, sia in fase terapeutica, poiché permette di identificare mutazioni genetiche associate alla resistenza agli antibiotici utilizzati per l’eradicazione (*claritromicina, levofloxacina, metronidazolo, tetraciclina, amoxicillina e rifabutina*).

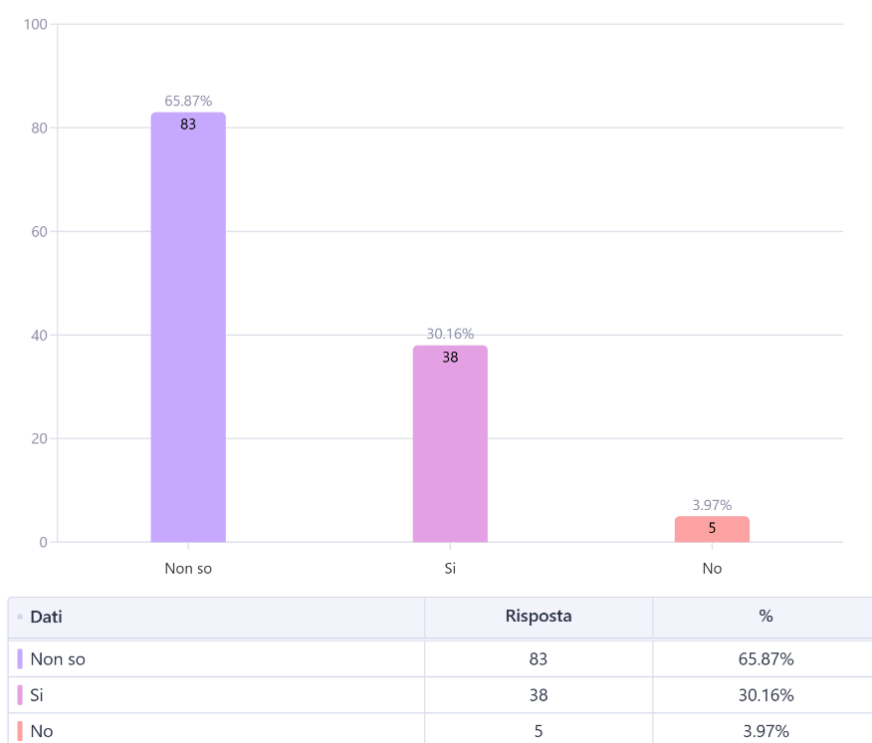


Fig. 11 - Dati riassuntivi relativi alla domanda “Nella Provincia di Bolzano sai se ci sono strutture dove è possibile eseguire un antibiogramma per valutare la resistenza agli antibiotici dell’*H. Pylori*?”.

COLTURA PER HELICOBACTER PYLORI SU BIOPSIA

MATERIALE: PRELIEVO BIOPTICO

RISULTATO: POSITIVO

METODO: Diffusione a gradiente (E-Test)

	- 1 -				
ANTIRIOGRAMMA	RSI	MIC	S (BP)	R (BP)	S (BP) R (BP)
Amoxicillina	S	<0,016	[<=0,12]	[>0,12]	
Clarithromicina	S	<0,016	[<=0,25]	[>0,5]	
Levofloxacina	S	0,03	[<=1]	[>1]	
Metronidazolo	S	<0,016	[<=8]	[>8]	
Tetraciclina	S	0,016	[<=1]	[>1]	

MIC: Minima Concentrazione Inibente in mg/L

BP: breakpoint per le categorie S/R in mg/L

S, sensibile - esposizione standard: alta probabilità di successo terapeutico con esposizione standard all'antibiotico

R, resistente: alta probabilità di fallimento terapeutico anche con esposizione elevata all'antibiotico

I, sensibile - esposizione elevata: MIC collocata tra i breakpoint "S" e "R"; alta probabilità di successo terapeutico solo con esposizione elevata all'antibiotico (concentrazione nel sito dell'infezione; aggiustamento del dosaggio, dell'intervallo di dosaggio, del tempo d'infusione)

Si utilizzano i criteri di interpretazione EUCAST (European Committee on Antimicrob. Susceptibility Testing) per batteri e i criteri CLSI (Clinical Lab. Standards Institute) per miceti lievitriformi

Fig. 12 - Esempio di referto di un esame colturale eseguito su prelievo bioptico risultato positivo ad *H. Pylori* e relativo test di suscettibilità (antibiogramma). Per gentile concessione del Laboratorio Aziendale di Microbiologia e Virologia dell'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige.

Infine, il questionario terminava con la seguente domanda:

“Conosci i dati di resistenza primaria relativa all'area geografica dove lavori?”

Dall'analisi delle risposte è emerso che:

- 114 MMG (90,5%) hanno dichiarato di non conoscere dati di antibiotico-resistenza in Alto Adige.
- 12 MMG (9,5%) hanno risposto *“Sì, perché nell'area dove lavoro ci sono strutture che eseguono l'antibiogramma e che periodicamente comunicano i dati di resistenza a livello locale”*.

Il Laboratorio Aziendale di Microbiologia e Virologia del Comprensorio Sanitario di Bolzano, in collaborazione con i Laboratori di Analisi Chimico-Cliniche e di Patologia Clinica dei Comprensori Sanitari di Bressanone, Brunico e Merano, elabora ogni anno un documento che descrive l'epidemiologia delle antibiotico-resistenze per la Provincia di Bolzano considerando i principali batteri d'importanza clinica e quelli più frequentemente isolati. Questo rapporto include l'andamento delle resistenze negli ultimi cinque anni e un confronto tra i quattro Comprensori Sanitari dell'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige: Bolzano, Merano (Merano e Silandro), Bressanone (Bressanone e Vipiteno) e Brunico (Brunico e San Candido).

Tuttavia, abbiamo constatato che tale documento non include uno studio epidemiologico sulle resistenze di *H. Pylori* e non viene diffuso pubblicamente né regolarmente inviato a tutti i MMG della Provincia di Bolzano. Questa limitata accessibilità ai dati potrebbe contribuire alla scarsa conoscenza della situazione locale in termini di antibiotico-resistenza emersa dall'indagine.

Conclusioni

La gestione dell'infezione da *Helicobacter pylori* in medicina generale rappresenta una sfida complessa, influenzata dalla variabilità delle manifestazioni cliniche, dalla presenza di molteplici opzioni diagnostico-terapeutiche, dall'aumento della resistenza agli antibiotici e dalla necessità di garantire un'adeguata aderenza al trattamento per ottenere l'eradicazione. Le numerose linee guida internazionali, tra cui quelle statunitensi dell'American College of Gastroenterology (ACG) e le linee guida europee del Maastricht Consensus, vengono periodicamente aggiornate per riflettere le nuove evidenze scientifiche e l'evoluzione dei tassi di resistenza. Anche in Italia, le raccomandazioni delle linee guida redatte dalla Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE) e dalla Società Italiana di Endoscopia Digestiva (SIED) forniscono indicazioni specifiche per la diagnosi e il trattamento dell'infezione, adattandole al contesto epidemiologico nazionale. In questo scenario in continua evoluzione, il medico di medicina generale svolge un ruolo fondamentale nell'identificazione precoce dei pazienti a rischio, nella scelta del percorso diagnostico più appropriato e nella prescrizione di trattamenti efficaci, bilanciando le raccomandazioni più recenti con le caratteristiche cliniche individuali del paziente.

L'analisi dei dati raccolti con la nostra ricerca ha evidenziato che la maggioranza dei MMG operanti nella Provincia Autonoma di Bolzano gestisce l'infezione da *H. pylori* in accordo con le attuali linee guida nazionali ed internazionali.

Tuttavia, sebbene non si possano porre conclusioni definitive, è emerso che una percentuale non trascurabile dei medici intervistati adotta un management non ottimale nel percorso diagnostico-terapeutico di questa patologia.

Dal punto di vista diagnostico, il test dell'antigene fecale e l'urea breath test sono accertamenti non invasivi, con alta sensibilità e specificità, facilmente eseguibili, economici e quindi raccomandati per la prima diagnosi di infezione attiva di *H. pylori*. Il nostro studio ha constatato che la maggioranza (65%) dei MMG altoatesini opta correttamente per questi test, con una netta preferenza per l'antigene fecale (61%) rispetto all'urea breath test (4%). Tuttavia, secondo la nostra indagine, il 31,8% dei MMG prescrive per la prima diagnosi l'EGDS, un esame invasivo, con tempi di attesa relativamente lunghi e costi maggiori rispetto agli esami elencati in precedenza. Per questi motivi l'EGDS andrebbe prescritta solo nel sospetto di complicanze, in presenza di altre patologie del tratto gastro-intestinale superiore o nei casi in cui è strettamente indicato effettuare un test di suscettibilità.

Anche per quanto riguarda la fase terapeutica, sebbene la maggioranza (71,4%) dei partecipanti abbia dichiarato di prescrivere un regime di prima linea suggerito dalle linee guida, un significativo numero (28,6%) di MMG altoatesini è risultato adottare uno schema terapeutico (triplice terapia a base di claritromicina) attualmente non indicato nel nostro contesto geografico e per di più con una durata di trattamento inferiore a quella raccomandata (7 o 10 giorni invece di 14 giorni).

In modo analogo, anche nella prescrizione dei PPI e nella durata della terapia eradicante, abbiamo riscontrato, seppure in maniera meno eclatante, un approccio non del tutto

conforme alle raccomandazioni delle linee guida. Infatti, nonostante la grande maggioranza (83%) dei MMG ha affermato di prescrivere PPI con un dosaggio corretto, in una percentuale non trascurabile (17%) tra gli intervistati è risultata una prescrizione sottodosata che costituisce un fattore di rischio di insuccesso al trattamento.

Per quanto riguarda l'eventuale prescrizione di terapia adiuvante al trattamento eradicante di *H. pylori*, la maggioranza dei MMG altoatesini intervistati (66,7%) ha dichiarato di non prescrivere probiotici né lattoferrina, mentre il 30,2% solo probiotici e il 2,4% entrambi.

Nonostante vari studi di metanalisi abbiano rafforzato il potenziale beneficio dei probiotici nella riduzione degli effetti avversi correlati alla terapia antibiotica, la qualità delle evidenze non è alta e le linee guida nazionali e internazionali suggeriscono la loro supplementazione in maniera condizionata a favore, ma non la ritengono fondamentale e non la includono come parte integrante degli attuali regimi terapeutici.

Per migliorare la gestione dell'infezione da *H. pylori* nell'ambito della medicina generale, si potrebbe innanzitutto potenziare la formazione continua dei MMG, garantendo un aggiornamento costante sui protocolli diagnostici e terapeutici. A tal fine, si potrebbero organizzare incontri periodici di aggiornamento focalizzati sulle linee guida nazionali ed internazionali, fornendo ai MMG strumenti per adottare strategie terapeutiche basate sulle più recenti evidenze scientifiche.

In parallelo, sarebbe utile implementare l'integrazione tra MMG e gastroenterologi, organizzando workshop interattivi, webinar o percorsi condivisi per la gestione dei casi complessi e delle recidive. Ad esempio, l'implementazione di consulti specialistici rapidi tramite la telemedicina potrebbe facilitare il follow-up dei pazienti, ridurre il rischio di prescrizioni inadeguate e migliorare l'aderenza ai trattamenti raccomandati.

Infine, un ulteriore intervento potrebbe consistere nel facilitare l'accesso a risorse aggiornate, come linee guida, revisioni scientifiche e dati sui tassi di antibiotico-resistenza locale, eventualmente attraverso piattaforme digitali dedicate ai MMG.

Questi strumenti, se integrati nella pratica clinica quotidiana, permetterebbero di standardizzare e migliorare la qualità della gestione dell'infezione da *H. pylori*, contribuendo a una maggiore efficacia terapeutica, a una riduzione dei tassi di antibiotico-resistenza e ad un uso più razionale delle risorse sanitarie.

In conclusione, sebbene la gestione dell'infezione da *H. pylori* nella medicina generale della Provincia Autonoma di Bolzano segua nella maggior parte dei casi le indicazioni delle attuali linee guida, esistono margini di miglioramento nel percorso diagnostico-terapeutico. Investire su formazione, integrazione specialistica e accesso a risorse aggiornate potrebbe rappresentare una strategia chiave per ottimizzare la qualità della cura, garantendo trattamenti più efficaci, una migliore aderenza alle raccomandazioni e un controllo più efficace della resistenza antibiotica.

Bibliografia

1. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420-429.
2. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. *Helicobacter*. 2014 Sep;19 Suppl 1:1-5
3. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. Brown LM. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):283-97.
4. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. Watari J, Chen N, Amenta PS, Fukui H, Oshima T, Tomita T, Miwa H, Lim KJ, Das KM. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5461-73.
5. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1353-67.
6. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263.
7. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta- analysis. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, Graham DY. *Gastroenterology*. 2016 May;150(5):1113-1124.e5.
8. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Sampaio MM, Marques HS, Oliveira E Silva N, de Magalhães Queiroz DM, de Melo FF. *World J Gastroenterol*. 2020 Jul 28;26(28):4076-4093
9. Management of *Helicobacter pylori* infection. Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone RK. *JGH Open*. 2022 Nov 21;7(1):3-15.
10. Is *Helicobacter Pylori* a Reason for Unexplained Iron Deficiency Anemia: A Systematic Review. Mulayamkuzhiyil Sajju J, Mandal N, Kham NI, Shahid R, Naik SS, Ramphall S, Rijal S, Prakash V, Ekladios H, Hamid P. *Cureus*. 2022 Sep 13;14(9): e29112.
11. Exploring the Association of *Helicobacter pylori* With Anti-intrinsic Factor and Anti-parietal Cell Antibodies in Pernicious Anemia: A Systematic Review. Allakky A. *Cureus*. 2023 Sep 25;15(9):e45887.
12. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. Chey, William; Leontiadis, Grigorios; Howden, Colin; Moss, Steven, *American Journal of Gastroenterology* 112(2):p 212-239, February 2017.
13. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Report. *Gut* 2012; 61:646.
14. Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. Laine L, Lewin D, Naritoku W, et al. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:523.
15. A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, culture and 13C-urea breath test. Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, et al. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:164.
16. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. Genta RM, Graham DY. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:342.
17. New non invasive tests for *Helicobacter pylori* gastritis. Comparison with tissue-based gold standard. Faigel DO, Childs M, Furth EE, et al. *Dig Dis Sci* 1996; 41:740.
18. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. Mégraud F, Lehours P. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:280.

19. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Howden CW, Hunt RH. Am J Gastroenterol 1998; 93:2330.
20. Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. Kelly SM, Pitcher MC, Farmery SM, Gibson GR. Gastroenterology 1994; 107:1671.
21. Comparison of new faecal antigen test with (13)C-urea breath test for detecting *Helicobacter pylori* infection and monitoring eradication treatment: prospective clinical evaluation. Braden B, Teuber G, Dietrich CF, et al. BMJ 2000; 320:148.
22. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Am J Gastroenterol 2006; 101:1921.
23. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. Chey WD, Wong BC, Am J Gastroenterol 2007; 102:1808.
24. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. Gisbert JP, Abaira V. Am J Gastroenterol 2006; 101:848.
25. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Am J Gastroenterol 1996; 91:1138.
26. Management of *Helicobacter pylori* infection: Guidelines of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED) Marco Romano¹, Antonietta Gerarda Gravina², Leonardo Henry Eusebi³, Raffaele Pellegrino², Giovanna Palladino², Leonardo Frazzoni³, Elton Dajti³, Antonio Gasbarrini⁴, Francesco Di Mario⁵, Rocco Maurizio Zagari³; Members of SIGE; Members of SIED National Council Dig Liver Dis 2022 Sep;54(9):1153-1161.
27. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection William D Chey, Colin W Howden, Steven F Moss, Douglas R Morgan, Katarina B Greer, Shilpa Grover, Shailja C Shah Am J Gastroenterol 2024 Sep 1;119(9):1730-1753.
28. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, et al. North American trial. Am J Gastroenterol 2003; 98:562.
29. *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. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. Lancet 2011; 377:905.
30. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Gisbert JP, Calvet X. Clin Exp Gastroenterol 2012; 5:23.
31. Rifabutin triple therapy for firstline and rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. Gingold-Belfer R, Niv Y, Levi Z, et al. J Gastroenterol Hepatol 2021;36(6):1392–402.
32. Primary and secondary treatment for *Helicobacter pylori* in the United States. Vakil N. Rev Gastroenterol Disord 2005; 5:67.
33. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Gut 2017; 66:6.
34. Vonoprazan Triple and Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial. Chey WD, Mégraud F, Laine L, López LJ, Hunt BJ, Howden CW. Gastroenterology. 2022 Sep;163(3):608-619.
35. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Malfertheiner P, et al. Gut. 2022.
36. AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory *Helicobacter pylori* Infection: Expert Review. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. Gastroenterology 2021; 160:1831.
37. Vonoprazan: A Review in *Helicobacter pylori* Infection. Shirley M. Drugs. 2024 Mar;84(3):319-327.

38. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. Dang Y, et al. PLoS One. 2014
39. The effects of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* standard treatment: an umbrella review of systematic reviews with meta-analyses. Yang Z, Zhou Y, Han Z, He K, Zhang Y, Wu D, Chen H. Sci Rep. 2024 May 2;14(1):10069.
40. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments.
Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, Wu JY, Kuo CH, Huang YK, Wu DC. World J Gastroenterol. 2015 Oct 28;21(40):11221-35.
41. HELICOBACTER CONNECTIONS Barry J. Marshall Nobel Lecture, December 8, 2005
42. Potassium-competitive Acid Blockers: Current Clinical Use and Future Developments. Scarpignato C, Hunt RH. Curr Gastroenterol Rep. 2024 Nov;26(11):273-293.
43. Empirical or susceptibility-guided treatment for *Helicobacter pylori* infection? A comprehensive review. Gisbert JP. Therap Adv Gastroenterol. 2020 Nov 12;13:1756284820968736.
44. Optimizing *Helicobacter pylori* Treatment: An Updated Review of Empirical and Susceptibility Test-Based Treatments. Ishibashi F, Suzuki S, Nagai M, Mochida K, Morishita T. Gut Liver. 2023 Sep 15;17(5):684-697.
45. Empirical vs. Susceptibility-Guided Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nyssen OP, Espada M, Gisbert JP. Front Microbiol. 2022 Jun 14;13:913436.
46. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. Gastroenterology. 2016 Jul;151(1):51-69.