

Inquadramento e terapia dell'infezione da *HP*: le Linee-Guida italiane

Framing and treatment of *HP* infection: the Italian guidelines

Ignazio Grattagliano¹, Riccardo Scoglio², Cesare Tosetti³

¹SIMG vice-Presidente, ²Segretario Regione Sicilia, ³Macroarea cronicità

Introduzione

Con una prevalenza che si spinge fino al 50%, l'infezione da *Helicobacter pylori* (*HP*) è molto frequente nella popolazione generale¹. È il principale agente eziologico di diverse patologie gastroduodenali (gastrite, dispepsia, ulcera peptica, linfoma gastrico MALT, adenocarcinoma) e di manifestazioni sistemiche, tra cui l'anemia da carenza di ferro e di vitamina B12, e la porpora trombocitopenica idiopatica. L'*HP* è stato inserito nel gruppo degli agenti carcinogeni di tipo 1 per il cancro dello stomaco; pertanto, la sua eradicazione svolge un ruolo importante nella prevenzione primaria del cancro gastrico.

Di conseguenza, tutti i soggetti con infezione accertata da *HP* dovrebbero ricevere una terapia eradicante. In quanto legata alle suddette condizioni patologiche, in alcuni casi di particolare gravità, è necessario che l'infezione debba essere ricercata nei pazienti che raccontano sintomi da dispepsia², in quelli con ulcera peptica accertata e nei pazienti che assumono in cronico ASA o FANS soprattutto se hanno una storia di ulcera peptica³. Diversi studi hanno suggerito un ruolo protettivo dell'*HP* nei confronti della MRGE attraverso una riduzione della secrezione di acido ga-

strico². Tuttavia, l'eradicazione del batterio non è associata a peggioramento della MRGE ma, dato che il trattamento prolungato con inibitori di pompa protonica (PPI) facilita la migrazione del batterio dall'antro al corpo gastrico con conseguente rischio di sviluppo di gastrite atrofica e di cancro gastrico, l'infezione da *HP* dovrebbe essere ricercata ed eradicata in tutti questi soggetti⁴ (Tabella 1).

L'aumentata resistenza di *HP* agli antibiotici comunemente utilizzati (claritromicina, metronidazolo) per la sua eradicazione è un problema che sta diventando sempre più cruciale anche per la scarsa praticabilità in Italia di antibiogramma su campioni in coltura. Pertanto, il trattamento dell'infezione da *HP* nella pratica clinica è basato necessariamente su terapie empiriche e di conseguenza soggetto a revisione frequente degli schemi terapeutici. Il metodo diagnostico non invasivo preferito per individuare un'infezione da *HP* è il *breath test* con urea marcata (¹³C-UBT), che presenta una sensibilità del 96% e una specificità del 93%⁵. Il test ELISA per la ricerca di antigeni fecali (SAT) di *HP*, ha prestazioni diagnostiche analoghe a quelle del ¹³C-UBT, con sensibilità e specificità rispettivamente del 93.3% e del 93.2%. Il test su feci non

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Inquadramento e terapia dell'infezione da *HP*: le Linee-Guida italiane 33 (03):22-26.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Tabella 1 - Soggetti in cui ricercare infezione da *HP* e metodiche di indagine

SOGGETTI IN CUI RICERCARE INFEZIONE DA *HP*

- Sintomi da dispepsia
- Ulcera peptica accertata
- Assunzione cronica/frequente di ASA o FANS (soprattutto se storia di ulcera)
- In previsione di trattamento a lungo termine con PPI
- Linfoma MALT dello stomaco
- Familiarità di I grado per cancro dello stomaco
- Anemia sideropenica
- Anemia da carenza di vitamina B12
- Porpora trombocitopenica idiopatica

METODICHE DI INDAGINE NON INVASIVA PER RICERCA *HP*

- | | | |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|
| • ¹³ C-Urea Breath test | sensibilità 96% | specificità 93% |
| • Ricerca antigeni fecali (ELISA) | sensibilità 93% | specificità 93% |

metodiche di indagine suggerite da Linee-Guida

può essere eseguito in pazienti con diarrea; tuttavia, appare come un'alternativa all'UBT nei pazienti anziani, nelle donne in gravidanza e in altre categorie di pazienti per le quali l'esecuzione di un test del respiro può risultare problematica⁶. Per ridurre al minimo la probabilità di risultati falsi negativi, entrambi i test diagnostici dovrebbero essere eseguiti almeno 4 settimane dopo la sospensione dell'uso di antibiotici o composti a base di bismuto, e 2 settimane dopo la sospensione dei PPI⁶. Gli antiacidi ed i protettori di mucosa non compromettono invece la sensibilità dei test.

Terapia di prima linea dell'infezione da HP: dalla triplice terapia alle strategie guidate dall'antibiotico-resistenza

Per oltre vent'anni la triplice terapia con PPI, amoxicillina e claritromicina ha rappresentato il trattamento standard dell'infezione da HP. Oggi questo paradigma è profondamente cambiato. Le Linee-Guida italiane^{6,7} indicano la quadruplica terapia con bismuto come il regime di riferimento della terapia empirica di prima linea, affiancata dalla terapia concomitante e, nel particolare contesto epidemiologico italiano, anche dalla terapia sequenziale. La tradizionale triplice terapia con claritromicina mantiene invece un ruolo molto limitato, riservato esclusivamente alle aree con documentata resistenza alla claritromicina inferiore al 15%.

Il razionale di questa scelta è semplice: l'antibiotico-resistenza ha modificato profondamente l'approccio terapeutico. In Italia la prevalenza di ceppi resistenti alla claritromicina supera nella maggior parte delle regioni la soglia critica del 15%, oltre la quale tutte le

principali Linee-Guida internazionali sconsigliano l'impiego empirico della triplice terapia classica. A ciò si aggiunge la limitata disponibilità di test di sensibilità antibiotica, che rende nella pratica inevitabile una scelta terapeutica empirica. La posizione delle Linee-Guida italiane è sostanzialmente sovrapponibile a quella del *Maastricht VI/Florence Consensus*² e delle più recenti Linee-Guida dell'*American College of Gastroenterology*⁸, che identificano nella quadruplica terapia con bismuto la strategia preferenziale nelle aree ad elevata o sconosciuta prevalenza di resistenza alla claritromicina. Il motivo è rappresentato dalla sua elevata efficacia, che rimane sostanzialmente preservata anche in presenza di resistenza alla claritromicina e, nella maggior parte dei casi, di doppia resistenza claritromicina-metronidazolo. La concomitante può rappresentare una valida alternativa, mentre la terapia sequenziale continua a mantenere un ruolo nelle Linee-Guida italiane grazie ai favorevoli risultati ottenuti negli studi nazionali, meno riproducibili in altri Paesi.

La scelta della quadruplica terapia con bismuto non deriva pertanto soltanto dalla efficacia osservata negli studi clinici, ma soprattutto dalla maggiore robustezza microbiologica dello schema terapeutico. In un'epoca caratterizzata da una crescente diffusione delle resistenze antibiotiche, utilizzare un regime meno influenzato dalla claritromicina rappresenta probabilmente la strategia più razionale per massimizzare il successo dell'eradicazione già al primo tentativo, evitando il ricorso a trattamenti successivi e contribuendo ai principi di *antibiotic stewardship*. Tutti gli schemi terapeutici raccomandati prevedono l'impiego di un PPI (**Tabella 2**), fondamentale per ottenere un'adeguata soppressione della secrezione acida gastrica

Tabella 2 - Terapie di prima linea raccomandate dalle Linee Guida Italiane per l'eradicazione di HP

REGIME TERAPEUTICO	COMPOSIZIONE	INDICAZIONE PRINCIPALE	PUNTI DI FORZA	LIMITI
Quadruplica terapia con bismuto	PPI + bismuto subcitrato potassico 140 mg + metronidazolo 125 mg + tetraciclina 125 mg, 3 capsule 4 volte/die dopo i pasti e prima di coricarsi (totale 10 giorni)	Prima scelta empirica nella maggior parte dei pazienti	Elevata efficacia, anche in presenza di doppia resistenza claritromicina-metronidazolo; raccomandata dalle principali linee guida internazionali	Schema terapeutico complesso con possibile riduzione dell'aderenza
Terapia concomitante	PPI + amoxicillina 1 g 2 volte/die + claritromicina 500 mg 2 volte/die + metronidazolo (o tinidazolo) 500 mg 2 volte/die per 10-14 giorni	Alternativa di prima linea	Buona efficacia	Minore efficacia in presenza di doppia resistenza claritromicina-metronidazolo
Terapia sequenziale	Primi 5 giorni: PPI + amoxicillina 1 g 2 volte/die. Successivi 5 giorni: PPI + claritromicina 500 mg 2 volte/die + metronidazolo (o tinidazolo) 500 mg 2 volte/die	Opzione riconosciuta nelle Linee Guida Italiane	Buoni risultati negli studi italiani	Evidenze ridotte negli studi internazionali
Tripla terapia con claritromicina	PPI + amoxicillina 1 g 2 volte/die + claritromicina 500 mg 2 volte/die per 14 giorni	Utilizzabile solo in aree con resistenza alla claritromicina <15% documentata	Efficacia nei ceppi sensibili	Applicabile solo in aree con documentata bassa resistenza alla claritromicina

I dosaggi indicati sono quelli raccomandati dalle Linee Guida Italiane. I PPI devono essere somministrati a dose standard due volte al giorno (ad esempio: omeprazolo 20 mg, pantoprazolo 40 mg, lansoprazolo 30 mg, rabeprazolo 20 mg o esomeprazolo 20 mg, due volte/die).

e massimizzare l'efficacia degli antibiotici. I bloccanti competitivi del potassio della pompa acida gastrica (P-CAB), che rappresentano un'alternativa ai PPI e hanno dimostrato risultati promettenti nei Paesi in cui sono disponibili, non sono stati inclusi nelle Linee-Guida italiane poiché, al momento della loro elaborazione e successiva pubblicazione, non erano ancora approvati e disponibili in Italia. È importante ricordare che l'efficacia di qualsiasi schema dipende strettamente dall'aderenza terapeutica. I regimi attuali prevedono infatti numerose somministrazioni quotidiane e una durata di almeno 10-14 giorni, caratteristiche che possono ridurre la compliance soprattutto nei pazienti anziani e in politerapia. Per il Medico di Medicina Generale (MMG) diventa quindi fondamentale dedicare tempo alla spiegazione della terapia e a motivare il paziente a completare correttamente il trattamento. I probiotici possono rappresentare un utile complemento alla terapia eradicante. Le metanalisi disponibili mostrano un beneficio principalmente nella riduzione degli effetti indesiderati della terapia antibiotica, con un miglioramento della tollerabilità e dell'aderenza al trattamento, mentre l'incremento dei tassi di eradicazione rimane limitato. Per questi motivi le Linee-Guida italiane ne suggeriscono l'impiego con una raccomandazione condizionata a favore e qualità delle evidenze di grado moderato^{6,7}.

Rimane infine una criticità organizzativa. Nonostante la disponibilità di Linee-Guida nazionali aggiornate, nella pratica quotidiana persistono importanti scostamenti dalle raccomandazioni. La triplice terapia con claritromicina continua a essere prescritta con frequenza superiore a quella auspicabile, spesso senza una valutazione del rischio di resistenza o di precedenti esposizioni ai macrolidi^{9,10}. Ridurre questo divario tra evidenze e pratica clinica rappresenta oggi una delle principali sfide per migliorare il

successo dell'eradicazione dell'HP e contenere l'ulteriore sviluppo dell'antibiotico-resistenza.

Terapie di seconda e terza linea e terapie di salvataggio nell'eradicazione dell'infezione da HP

La gestione dei pazienti nei quali il trattamento iniziale non ha ottenuto l'eradicazione richiede oggi una strategia strutturata, basata sull'anamnesi farmacologica, sull'esposizione pregressa agli antibiotici e, quando possibile, sui risultati dei test di sensibilità. Le Linee-Guida concordano nel raccomandare che ogni successivo schema terapeutico utilizzi antibiotici differenti rispetto a quelli già impiegati, evitando di ripetere regimi risultati inefficaci, salvo specifiche eccezioni^{6,7}. La conferma dell'eradicazione di HP è fondamentale per identificare i pazienti con infezione persistente, che rimangono esposti al rischio di complicanze quali ulcera peptica, adenocarcinoma gastrico e linfoma gastrico MALT8 ed è pertanto raccomandata in tutti i pazienti sottoposti a trattamento di prima linea. Il test di guarigione va eseguito mediante ¹³C-UBT, test antigenico fecale o, quando indicato, su biopsia, almeno 4 settimane dopo il completamento della terapia. Per evitare risultati falsamente negativi, i PPI devono essere sospesi almeno 2 settimane prima dell'esame.

Dopo il fallimento della terapia di prima linea, la scelta del trattamento di seconda linea dipende essenzialmente dal regime inizialmente utilizzato (**Figura 1**). Qualora sia stata già impiegata una terapia di prima linea concomitante contenente claritromicina, il trattamento di scelta diventa la quadruplice terapia con bismuto associato a PPI ad alte dosi per 10 giorni. Questo schema ha dimostrato tassi di eradicazione *intention-to-treat* prossimi al 90% anche in contesti di multi-resistenza. Viceversa, nei pazienti già

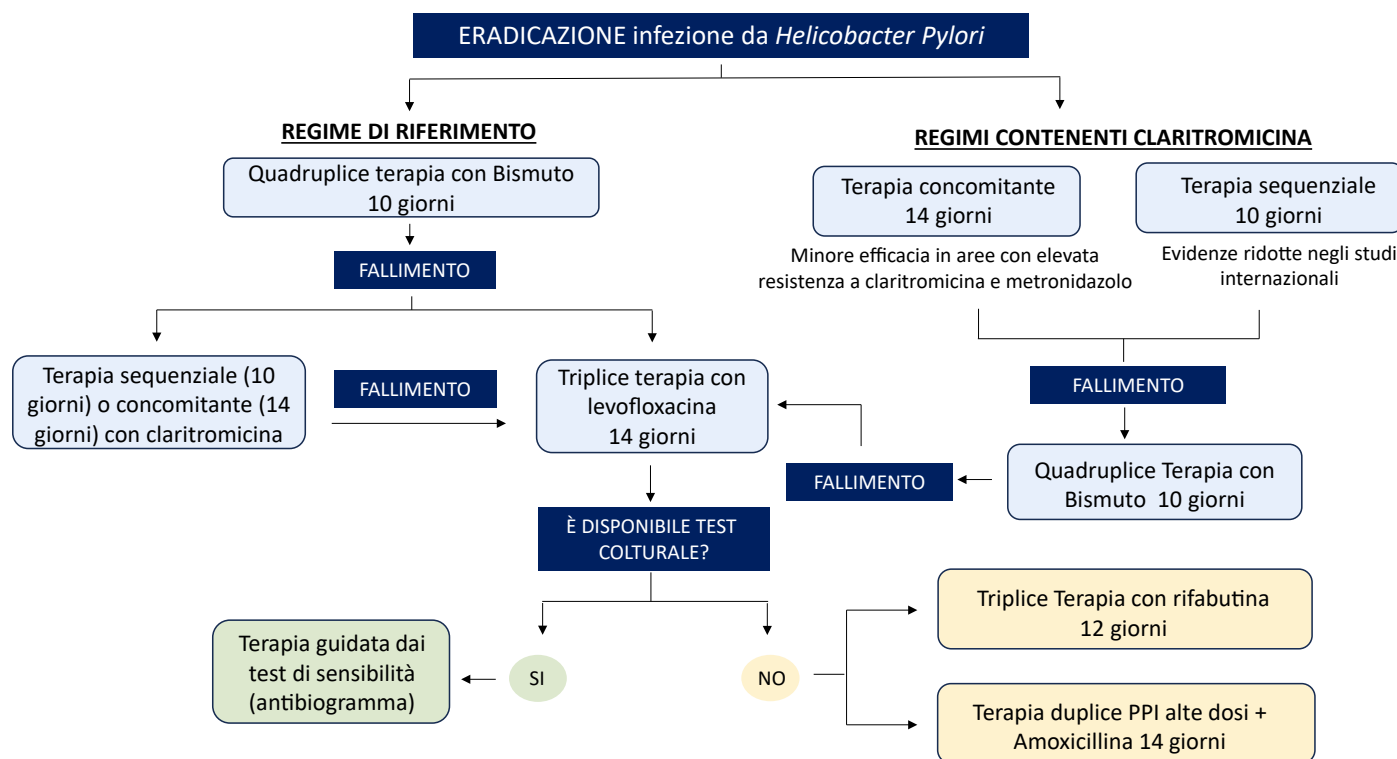


Figura 1- Algoritmo terapeutico per l'eradicazione dell'HP

Tabella 3 - Regimi di eradicazione di seconda e terza linea raccomandati nella pratica clinica: scenari clinici e schemi terapeutici

SCENARIO CLINICO		TERAPIA RACCOMANDATA	SCHEMA TERAPEUTICO	DURATA
Seconda linea	Fallimento di terapia contenente claritromicina (triplice, concomitante o sequenziale)	Quadruplica terapia con bismuto	bismuto subcitrato potassico 140 mg + metronidazolo 125 mg + tetraciclina 125 mg, qid + PPI bid	10 giorni
Seconda linea	Fallimento della quadruplica terapia con bismuto	Triplice con levofloxacina	PPI bid + amoxicillina 1 g bid + levofloxacina 250 mg bid	14 giorni
Terza linea	Fallimento di due linee terapeutiche (se levofloxacina non utilizzata)	Triplice con levofloxacina	PPI bid + amoxicillina 1 g bid + levofloxacina 250 mg bid	14 giorni
Terza linea	Fallimento di quadruplica terapia con bismuto e triplice con levofloxacina	Duplica ad alte dosi	PPI ad alte dosi tid + amoxicillina 1 g tid	14 giorni
Terapia di salvataggio	Dopo fallimenti multipli	Triplice con rifabutina	PPI bid + amoxicillina 1 g bid + rifabutina 150 mg bid	12 giorni

trattati con quadruplica terapia con bismuto, viene raccomandata una triplice terapia contenente levofloxacina per 14 giorni, purché non vi siano state precedenti esposizioni ai fluorochinoloni e la probabilità di resistenza sia contenuta. Solo nelle aree caratterizzate da bassa resistenza alla claritromicina (<15%) e in assenza di precedenti esposizioni ai macrolidi può essere considerato nuovamente un regime contenente claritromicina⁶. Quando anche il secondo trattamento fallisce, il paziente entra nel percorso della terapia di terza linea.

Le Linee-Guida italiane suggeriscono, come strategia empirica, una triplice terapia con levofloxacina per 14 giorni se tale antibiotico non è già stato utilizzato in precedenza. In alternativa, viene proposta la terapia duale ad alte dosi costituita da PPI tre volte al giorno associato ad amoxicillina 1 g tre volte al giorno per 14 giorni, considerata un'opzione efficace, ben tollerata e relativamente economica rispetto ad altri regimi complessi. Questa strategia sfrutta la bassissima prevalenza di resistenza primaria all'amoxicillina e ha dimostrato efficacia sovrapponibile ad altri regimi di salvataggio, con un profilo di tollerabilità estremamente favorevole¹¹. Nel contesto delle terapie di salvataggio (*salvage therapy*), impiegate dopo più fallimenti terapeutici, una delle principali opzioni è rappresentata dalla triplice terapia con rifabutina (PPI, amoxicillina e rifabutina per 12 giorni), efficace anche nei pazienti con infezione refrattaria, e dimostrante tassi di eradicazione superiori all'80%.

Il suo impiego è tuttavia riservato a casi selezionati, soprattutto dopo fallimenti multipli, per il rischio, seppur raro, di mielositi e per il possibile impatto sull'antibiotico-resistenza del *Mycobacterium tuberculosis*^{6,7,12}. Un'ulteriore prospettiva è rappresentata dai P-CAB, in particolare dal vonoprazan, che negli Stati Uniti è già raccomandato in associazione ad amoxicillina come regime di prima linea.

Sebbene abbia dimostrato elevata efficacia e un favorevole profilo di sicurezza, non è attualmente disponibile in Italia e pertanto non è incluso tra gli schemi terapeutici di seconda o terza linea nelle più recenti Linee-Guida nazionali^{13,14}. La **Tabella 3** riporta i principali regimi di eradicazione di seconda e terza linea dell'infezione da HP utilizzati nella pratica clinica in Italia, con i relativi scenari clinici di impiego e gli schemi terapeutici raccomandati. Di recente, un

ruolo sempre più rilevante è attribuito alla terapia personalizzata, basata sul profilo di suscettibilità del ceppo di HP. Nei pazienti con infezione refrattaria e ripetuti fallimenti terapeutici, soprattutto dopo tre linee di trattamento, le Linee-Guida suggeriscono, quando disponibili, EGDS con coltura e test di sensibilità antimicrobica per impostare una terapia mirata ("tailored") e limitare l'ulteriore selezione di resistenze. Accanto ai metodi fenotipici, le tecniche molecolari, quali PCR e sequenziamento di nuova generazione, possono consentire una più rapida identificazione delle mutazioni associate alla resistenza⁸. Tuttavia, il reale vantaggio della terapia guidata rispetto a un approccio empirico ben ragionato non è ancora definitivamente dimostrato^{6,7}. In tutte le Linee-Guida emerge un principio condiviso: ogni fallimento terapeutico deve orientare verso una scelta che si basi sull'epidemiologia locale, sui trattamenti già effettuati e sulla precedente esposizione agli antibiotici. L'obiettivo è massimizzare le probabilità di eradicazione, limitare l'insorgenza di nuove resistenze e favorire un approccio terapeutico personalizzato. Le strategie di trattamento devono essere quindi adattate al contesto epidemiologico locale, poiché i profili di resistenza antibiotica variano significativamente tra le diverse aree geografiche. Per questo motivo, pur condividendo principi comuni, le Linee-Guida internazionali presentano differenze nei regimi terapeutici raccomandati e la pratica clinica dovrebbe fare riferimento prioritariamente alle raccomandazioni locali, costantemente aggiornate sulla base dell'evoluzione dei pattern locali di antibiotico-resistenza¹⁵.

Le prospettive future nel trattamento dell'infezione da HP sono orientate verso un approccio sempre più personalizzato e innovativo. Oltre all'utilizzo dei PCAB, che garantiscono una soppressione acida più rapida e stabile rispetto ai PPI, sono in fase di sviluppo vaccini anti-HP, che potrebbero rappresentare in futuro una strategia efficace di prevenzione primaria, riducendo l'incidenza dell'infezione e delle sue complicanze. Un ulteriore filone di ricerca riguarda la modulazione del microambiente gastrico, attraverso la modifica della disponibilità di ossigeno, sfruttando le caratteristiche microaerofile del batterio per ostacolarne la sopravvivenza e la colonizzazione.

Sebbene tali strategie siano ancora in fase sperimentale, esse rappresentano promettenti prospettive per una gestione più efficace

e sostenibile dell'infezione da *HP*, anche in contesti di dimostrata resistenza antibiotica elevata¹⁶. Un recente studio internazionale attribuisce all'Italia tassi di resistenza alla claritromicina nel 38% dei casi e resistenza alla levofloxacina nel 20-25% dei casi.¹⁷

In conclusione, l'infezione da *HP* rappresenta un importante campo di applicazione della medicina moderna basata su conoscenze specifiche di epidemiologia, resistenza agli antibiotici, appropriatezza diagnostica e terapeutica. L'insieme di questi concetti in continua evoluzione e dell'opportuna applicazione degli stessi sono alla base delle Linee-Guida organo di raccomandazione e di tutela professionale per il clinico. L'importanza infine dell'argomento, ha di recente fatto sì che anche la revisione e la pubblicazione della nuova nota 01 di AIFA sulla prescrivibilità dei PPI abbia decisamente preso in considerazione i trattamenti eradicanti l'infezione da *HP*.

Bibliografia

1. Zagari RM, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A clinical practice update. *Eur J Clin Invest* 2018;48.
2. Malfertheiner P, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022;71:1724-62.
3. Sostres C, et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *Am J Gastroenterol* 2015;110:684-89.
4. Mukaisho K, et al. Potential mechanism of corpus-predominant gastritis after PPI therapy in *Helicobacter pylori*-positive patients with GERD. *World J Gastroenterol*. 2014;20: 11962-65.
5. Makristathis A, et al. Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2019;24 (Suppl 1): e12641
6. Romano M et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: Guidelines of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED). *Dig Liver Dis* 2022;54:1153-69.
7. Istituto Superiore di Sanità. Linee-Guida per il trattamento dell'infezione da *Helicobacter pylori* in Italia. Sistema Nazionale Linee-Guida (SNLG). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2023.
8. Chey WD, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2024;119:1730-53.
9. Tosetti C, et al. Survey on the Knowledge and the Management of *Helicobacter pylori* Infection by Italian General Practitioners and Doctors in General Practice Training. *Gastrointestinal Disorders* 2024;6:421-30.
10. Gatta L, et al. Empirical first- and second-line eradication regimens for *Helicobacter pylori* adult-infected patients: a National Survey among Italian gastroenterologists and general practitioners. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.2026;38:566-74.
11. Shih CA, et al. Update on the second-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a narrative review. *Ther Adv Gastroenterol* 2023;16:17562848231192750.
12. Liu L, et al. Newer Therapies for Refractory *Helicobacter pylori* Infection in Adults: A Systematic Review. *Antibiotics* 2024;13:965.
13. Han YY, et al. Comparative effectiveness and safety of vonoprazan/amoxicillin dual therapy versus quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Med* 2026;26: 119.
14. Shirley M. A Review in *Helicobacter pylori* Infection. *Drugs* 2024;84:319-27.
15. Sun M, et al. A scoping review of worldwide guidelines for diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Syst Rev* 2025;14: 107.
16. Huang TT, et al. Novel therapeutic regimens against *Helicobacter pylori*: an updated systematic review. *Front Microbiol* 2024;15:1418129.
17. Schulz C, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: a global challenge in search of solutions. *Gut* 2025;74:1561-70.