



**S.I.E.D.**  
Società Italiana  
Endoscopia Digestiva

**LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE DA  
*HELICOBACTER PYLORI* IN ITALIA**



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida  
Roma, 11 gennaio 2023**

## INDICE

|  |         |
|--|---------|
| <b>Composizione del gruppo di sviluppo della linea guida</b>                             | Pag. 3  |
| <b>Elenco delle raccomandazioni</b>  | Pag. 5  |
| <b>1. Introduzione e razionale</b>   | Pag. 6  |
| <b>2. Obiettivi ed ambiti di applicazione</b>  | Pag. 8  |
| <b>3. Metodologia</b>  | Pag. 9  |
| <b>4. Raccomandazioni</b>  | Pag. 13 |
| <b>5. Revisione Esterna</b>  | Pag. 32 |
| <b>6. Aggiornamenti della linea guida</b>  | Pag. 33 |
| <b>Appendice 1 - Stringhe di ricerca e selezione degli studi</b>                         | Pag. 34 |
| <b>Appendice 2 - Evidence to Decision framework (EtD) e tabelle delle evidenze GRADE</b> | Pag. 43 |

## COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Comitato Tecnico Scientifico</b> | <p><b>Prof. Marco Romano</b>, <i>Professore Ordinario di “Malattie dell’apparato digerente”</i>, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”;</p> <p><b>Prof. Rocco Maurizio Zagari</b>, <i>Professore Ordinario di “Malattie dell’apparato digerente”</i>, Università degli Studi di Bologna;</p> <p><b>Dott.ssa Antonietta Gerarda Gravina</b>, <i>Ricercatore in “Malattie dell’apparato digerente”</i>, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”.</p> |
| <b>Panel di esperti</b>             |  |
| <b>Direttivo SIED Nazionale</b>     |  |
| Dott. Luigi Pasquale                | Unità di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, ASL di Avellino, Ariano Irpino - Gastroenterologo  |
| Dott. Antonio Pisani                | Unità di Gastroenterologia, Ospedale IRCCS Saverio De Bellis, Castellana Grotte - Gastroenterologo   |
| Prof.ssa Antonietta Lamazza         | Unità di Endoscopia Digestiva ed Operativa, Policlinico Universitario “Umberto I”, Roma - Gastroenterologo   |
| Dott. Gianpaolo Cengia              | Unità di Endoscopia Digestiva, Ospedale di Manerbio, Brescia - Chirurgo Apparato Digerente   |
| Dott. Enrico Ciliberto              | Unità di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale S. Giovanni di Dio, Crotone - Gastroenterologo  |
| Dott.ssa Rita Luisa Conigliaro      | Unità di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Azienda Ospedaliera Universitaria, Modena - Gastroenterologo   |
| Dott.ssa Paola Da Massa Carrara     | Unità di Gastroenterologia, USL Toscana, Pistoia - Gastroenterologo  |
| Dott. Bastianello Germanà           | Unità di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale S. Martino, Belluno - Gastroenterologo  |
| <b>Direttivo SIGE Nazionale</b>     |  |
| Prof. Antonio Benedetti             | SOD Clinica di Gastroenterologia, Epatologia ed Endoscopia Digestiva d'Urgenza, Policlinico Universitario delle Marche, Ancona - Gastroenterologo  |
| Prof. Bruno Annibale                | U.O.C. Malattie dell'apparato digerente e del fegato, Azienda Ospedaliera Universitaria “S. Andrea”, Roma - Gastroenterologo   |

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Prof.ssa Patrizia Burra              | Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche, Università di Padova - Gastroenterologo                              |
| Dott. Marcello Fabio Maida           | U.O.C. di Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti S. Elia Raimondi, Caltanissetta - Gastroenterologo                        |
| Prof. Francesco Luzzza               | Dipartimento di Scienze della Salute, Università “Magna Graecia”, Catanzaro - Gastroenterologo  |
| Prof. Luigi Ricciardiello            | Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna - Gastroenterologo   |
| Prof. Maurizio Vecchi                | Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano - Gastroenterologo                       |
| Prof. Luca Frulloni                  | Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona - Gastroenterologo   |
| Prof. Alessandro Repici              | Unità Operativa di Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Humanitas Research Hospital, Milano – Gastroenterologo                         |
| Prof. Eduardo Vincenzo Savarino      | Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche, Università di Padova - Gastroenterologo                              |
| <b>Gruppo di lavoro metodologico</b> |   |
| Prof. Leonardo Henry Umberto Eusebi  | <i>Professore Associato di “Malattie dell’apparato digerente”</i> , Università degli Studi di Bologna                                       |
| Dott. Raffaele Pellegrino            | Medico in formazione specialistica in “ <i>Malattie dell’apparato digerente</i> ”. Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli” |
| Dott.ssa Giovanna Palladino          | Medico in formazione specialistica in “ <i>Malattie dell’apparato digerente</i> ”. Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli” |
| Dott. Leonardo Frazzoni              | Dirigente Medico, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Università degli Studi di Bologna                                     |
| Dott. Elton Dajti                    | Medico in formazione specialistica in “ <i>Malattie dell’apparato digerente</i> ”. Università degli Studi di Bologna.                       |
| <b>Revisori esterni indipendenti</b> |   |
| Prof. Francesco Di Mario             | <i>Professore Ordinario di “Malattie dell’apparato digerente</i> , Università degli Studi di Parma  |
| Prof. Antonio Gasbarrini             | <i>Professore Ordinario di “Medicina interna”</i> , Università Cattolica del Sacro Cuore  |

## ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

- 1) La quadruplice 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]
- 2) La terapia concomitante 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]
- 3) La terapia sequenziale 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]
- 4) La triplice terapia con claritromicina di 14 giorni è raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* solo in aree con documentata bassa prevalenza (< 15%) di ceppi di *H. pylori* resistenti alla claritromicina. [Raccomandazione forte a favore, qualità delle evidenze alta]
- 5) Dopo insuccesso di una terapia di prima linea contenente claritromicina (triplice terapia con claritromicina, concomitante o sequenziale), la quadruplice terapia con bismuto può essere suggerita in maniera condizionata come terapia di seconda linea per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*. [Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze molto bassa]
- 6) Dopo insuccesso di un trattamento di prima linea con quadruplice terapia con bismuto, la triplice terapia con levofloxacina di 14 giorni è suggerita in maniera condizionata come terapia di seconda linea per l'infezione da *H. pylori*. [Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze bassa]
- 7) La triplice terapia con levofloxacina è suggerita in maniera condizionata come terapia di terza linea in pazienti con infezione da *H. pylori* che hanno registrato un insuccesso di due linee di trattamento, se non già usata. [Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze molto bassa]
- 8) Dopo multipli fallimenti terapeutici, la triplice terapia con rifabutina può essere suggerita in maniera condizionata come terapia di salvataggio. Anche la duplice terapia ad alte dosi con inibitore di pompa protonica ed amoxicillina può essere suggerita in maniera condizionata. [Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze moderata]
- 9) La supplementazione con probiotici è suggerita in maniera condizionata nel trattamento di eradicazione dell'infezione da *H. pylori* allo scopo di ridurre gli effetti collaterali. [Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze moderata]

## 1. INTRODUZIONE E RAZIONALE

L'infezione da *Helicobacter (H.) pylori* è particolarmente diffusa nella popolazione generale con una prevalenza variabile tra il 30 e il 50% [1]. L'*H. pylori* è il principale agente eziologico di diverse patologie gastroduodenali, come la gastrite, la dispepsia, l'ulcera peptica, il linfoma gastrico MALT e l'adenocarcinoma dello stomaco ed inoltre è coinvolto nella patogenesi di diverse malattie extra-gastriche.

Vi è unanime consenso internazionale nel considerare la gastrite da *H. pylori* come una malattia infettiva, anche quando i pazienti non hanno sintomi ed indipendentemente dalla presenza di complicanze, come l'ulcera peptica ed il cancro gastrico. Pertanto, tutti i soggetti con infezione da *H. pylori* dovrebbero ricevere una terapia di eradicazione, a meno che non ci siano particolari controindicazioni [2].

È ormai ben definito che i pazienti con dispepsia dovrebbero essere testati ed eventualmente trattati per l'infezione da *H. pylori* [3–5]. Inoltre, l'infezione da *H. pylori* può avere un effetto additivo per il sanguinamento dell'ulcera peptica in pazienti che usano cronicamente farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) [6] o acido acetilsalicilico (ASA) a basso dosaggio, e l'eradicazione dell'*H. pylori* sembra ridurre il rischio di ulcera peptica sanguinante in questi pazienti [6,7]. Pertanto, secondo le linee guida, l'*H. pylori* dovrebbe essere ricercato ed eradicato in tutti i pazienti che usano cronicamente FANS o ASA ed hanno una storia di ulcera peptica [3,4]. È opportuno infine sottolineare come l'International Agency for Research on Cancer (IARC) abbia inserito l'*H. pylori* nel gruppo degli agenti carcinogeni di tipo 1 per il cancro dello stomaco. L'eradicazione dell'*H. pylori* svolge un ruolo importante nella prevenzione primaria del cancro gastrico.

Alcune patologie extra gastriche sono state associate sul piano patogenetico alla infezione da *H. pylori* [8]. In particolare, la anemia sideropenica e la anemia da carenza di vitamina B<sub>12</sub> a causa ignota dovrebbero essere indagate per infezione da *H. pylori* così come la porpora trombocitopenica idiopatica. Infatti, l'eradicazione della infezione in tali condizioni patologiche determina un miglioramento del quadro clinico-laboratoristico [9–11].

Diversi studi hanno suggerito un ruolo protettivo dell'*H. pylori* contro la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) attraverso una riduzione della secrezione di acido gastrico [3,12–14]. L'eradicazione del batterio non sembra essere associata al peggioramento della MRGE preesistente né altera la risposta agli inibitori della

pompa protonica. Tuttavia, è stato dimostrato che il trattamento prolungato con inibitori di pompa protonica (PPI) facilita la migrazione del batterio dall'antro al corpo gastrico con conseguente sviluppo di una gastrite atrofica del corpo che è maggiormente associata allo sviluppo di cancro gastrico [15–18]. Pertanto, in pazienti con MRGE che necessitano trattamento prolungato con PPI, l'infezione da *H. pylori* dovrebbe essere ricercata ed eradicata.

L'eradicazione dell'infezione è cruciale e sta diventando sempre più difficile da raggiungere a causa della aumentata resistenza dell'*H. pylori* agli antibiotici comunemente utilizzati nella pratica clinica. Peraltro, una terapia guidata dall'antibiogramma è scarsamente praticabile in Italia, così come nel resto del mondo, poiché i test di suscettibilità agli antibiotici condotti mediante coltura o test genetici su campioni biotici di mucosa gastrica sono ancora scarsamente disponibili, sono difficile da eseguire e necessitano dell'esecuzione della gastroscopia [19].

Pertanto, il trattamento dell'infezione da *H. pylori* nella pratica clinica è basato necessariamente su terapie prescritte empiricamente. È quindi molto importante adattare le raccomandazioni terapeutiche ai diversi tassi di resistenza alla claritromicina, metronidazolo o alla duplice resistenza a claritromicina e metronidazolo presenti nelle varie aree geografiche [1]. La gestione terapeutica dei pazienti con infezione da *H. pylori* è in evoluzione per quanto concerne gli schemi terapeutici e la loro durata, proprio in funzione delle diverse prevalenze nazionali di ceppi batterici farmaco-resistenti. Da qui la necessità di linee guida italiane sul trattamento dell'infezione da *H. pylori*.

## 2. OBIETTIVI ED AMBITI DI APPLICAZIONE

Alla luce dei diversi fenotipi clinici conseguenti alla infezione da *H. pylori*, si fa sempre più forte la necessità di linee guida nazionali sul trattamento dell'infezione per permettere agli specialisti gastroenterologi ed ai medici di medicina generale di avere lo stesso approccio basato sulle evidenze scientifiche disponibili.

Per quanto concerne la diagnosi dell'infezione da *H. pylori*, vige ancora una forte stabilità relativamente alle evidenze già disponibili e codificate nelle linee guida nazionali ed internazionali già redatte. Pertanto, appurato che le metodiche diagnostiche sono ormai, da almeno vent'anni, ben consolidate e senza aggiornamenti che le pongano fortemente in discussione, non si ravvede l'urgenza di formulare nuovi aggiornamenti in tal senso.

La necessità di linee guida per la gestione terapeutica è, al contrario, reale per la crescente eterogeneità regionale dell'antibiotico resistenza al fine di affrontare adeguatamente una serie di questioni relative all'infezione da *H. pylori*:

- (1) Trattamento di prima linea dell'infezione da *H. pylori*;
- (2) Terapia di seconda linea e di salvataggio dell'infezione da *H. pylori*.

### 3. METODOLOGIA

#### *Metodologia e struttura della riunione di consenso*

Rappresentanti della SIGE (Marco Romano, Antonietta Gerarda Gravina, Raffaele Pellegrino e Giovanna Palladino) e della SIED (Rocco Maurizio Zagari, Leonardo Henry Eusebi, Leonardo Frazzoni ed Elton Dajti) hanno partecipato al processo di Consenso. Un panel di gastroenterologi italiani si è accordato su una serie di domande chiave da affrontare e su dichiarazioni preliminari per guidare la ricerca in letteratura. Il panel ha lavorato in sottogruppi (gruppi di lavoro) per eseguire una ricerca sistematica della letteratura, rivedere le dichiarazioni sulla base delle migliori evidenze disponibili e riportare dichiarazioni graduate e raccomandazioni.

Per tale motivo, sono stati costituiti 2 gruppi di lavoro al fine di affrontare le due aree di sviluppo delle linee guida, ossia: 1) il trattamento di prima linea dell'infezione da *H. pylori*; 2) il trattamento di seconda, terza linea e di salvataggio dopo fallimento della terapia di prima linea. Ciascuno dei gruppi, in concerto con il Panel di esperti, ha finalizzato i quesiti PICO proposti dal Developer, individuato gli outcomes e valutato la loro importanza rispetto all'intervento proposto. Il gruppo di lavoro ha, inoltre, definito i criteri di ricerca, le banche dati da interrogare e selezionato gli studi valutandone la qualità metodologica applicando il metodo GRADE. Dopo la discussione, il gruppo di lavoro ha prodotto delle dichiarazioni con il livello di evidenza disponibile e la forza della raccomandazione tenendo conto dei limiti metodologici e della direzione dei risultati degli studi considerati.

Abbiamo utilizzato i seguenti criteri per la selezione delle evidenze scientifiche:

1. Le banche dati interrogate per la ricerca dei dati sono state MEDLINE, EMBASE e Web of science.
2. Nessun limite alla ricerca è stato posto mediante filtri cronologici specifici ed i termini per la ricerca bibliografica sono stati selezionati affinché fossero funzionali all'argomento ricercato;
3. I ricercatori hanno dato la priorità ai dati provenienti da revisioni sistematiche e metanalisi di studi randomizzati controllati (RCT), quando disponibili, o a singoli studi RCT con stretti intervalli di confidenza (CI) al 95%. Qualora il quesito clinico posto fosse stato relativo ad una popolazione

specifica la selezione degli studi è stata mirata con filtri per popolazione target, al fine di individuare le evidenze relative a quello specifico sottogruppo;

4. La revisione sistematica per ciascun quesito ha interessato il range temporale 1995-2022;
5. La ricerca bibliografica è stata condotta nelle banche dati sia mediante testo libero sia mediante specifici operatori di ricerca avanzata (es. AND, OR, NOT) al fine di filtrare i lavori target per la formulazione della raccomandazione relativa.

Sono state prese in considerazione anche l'applicabilità clinica delle dichiarazioni e delle raccomandazioni e le loro implementazioni nell'assistenza primaria. Le dichiarazioni e le raccomandazioni con le prove di supporto sono state modificate e discusse in una sessione plenaria telematica di un giorno. Sono stati presi in considerazione sia i dati di pubblicazioni Europee, rappresentative di una situazione epidemiologica simile a quella italiana sia ovviamente di studi svolti in Italia.

Dopo una discussione approfondita, a tutti i partecipanti è stato chiesto di votare il loro accordo con le dichiarazioni basate sulle evidenze disponibili nonché sul bilancio tra benefici e rischi delle medesime. Il consenso è stato definito secondo il metodo GRADE. Non si è proceduto direttamente ad acquisire i punti di vista e le preferenze della popolazione target in quanto non esistono associazioni di pazienti che rappresentino la popolazione target.

Le dichiarazioni e le raccomandazioni sono state discusse in varie riunioni ed il consenso è stato raggiunto in una sessione online plenaria finale tenutasi nell'ottobre 2022 mediante la piattaforma Microsoft Teams. Le raccomandazioni sono basate sulle migliori evidenze disponibili per aiutare i medici a trattare l'infezione da *H. pylori* nella popolazione adulta, indipendentemente dal genere, in Italia

Gli autori si prefissano l'obiettivo di valutare l'implementazione e l'impatto delle raccomandazioni cliniche della presente linea guida. Tale fine sarà potenzialmente perseguito mediante raccolta dei feedback di specialisti nonché di medici delle cure primarie mediante sondaggi ad hoc con quesiti indaganti l'applicazione delle raccomandazioni contenute nel presente lavoro nella loro quotidiana pratica clinica.

Gli autori della presente linea guida non hanno ricevuto alcun finanziamento né dichiarano conflitti di interesse.

## Letture dei quesiti clinici e delle raccomandazioni

Le raccomandazioni sono esposte all'interno di una tabella corredate dal quesito clinico corrispondente. L'intestazione della tabella riporta il numero del quesito seguito dalla formulazione del quesito stesso. Nella riga sottostante è invece presentata la formulazione della raccomandazione seguita, sulla destra, da altre due colonne esplicitanti la qualità delle evidenze nonché la forza/direzione delle raccomandazioni.

Si riporta, a titolo di esempio, il quesito n. 4:

| <b>Quesito 4. La triplice terapia con claritromicina della durata di 14 giorni può essere raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da <i>H. pylori</i> nelle regioni con documentata bassa resistenza alla claritromicina (&lt; 15%) in Italia?</b> |                        |                             |
|---|------------------------|-----------------------------|
| La triplice terapia con claritromicina di 14 giorni è raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da <i>H. pylori</i> solo in aree con documentata bassa prevalenza (< 15%) di ceppi di <i>H. pylori</i> resistenti alla claritromicina.               | Qualità delle evidenze | Forza della raccomandazione |
|   | <b>ALTA</b>            | <b>FORTE A FAVORE</b>       |

I **quesiti** sono stati formulati secondo il *modello PICO* (Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome).

La **qualità delle evidenze** è stata assegnata secondo il modello GRADE in base al grado di confidenza nei risultati esaminati. Si veda la tabella 1.

| <b>Tabella 1 – Qualità delle evidenze</b> |   |
|---|---|
| <b>ALTA</b>                               | È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima dell'effetto.                   |
| <b>MODERATA</b>                           | È probabile che ulteriori studi possano cambiare o confermare la fiducia nella stima dell'effetto.              |
| <b>BASSA</b>                              | Sono necessari ulteriori studi per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento. |
| <b>MOLTO BASSA</b>                        | Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili.  |

La **forza delle raccomandazioni** è stata assegnata, secondo il modello GRADE, misurando l'impatto sulla popolazione target dell'intervento degli effetti benefici rispetto agli effetti indesiderabili con il fine di produrre

raccomandazioni positive (con effetti benefici prevalenti) o raccomandazioni negative (con effetti indesiderati prevalenti). Si veda la tabella 2.

| <b>Tabella 2 – Forza e direzione delle raccomandazioni</b> |  |
|--|--|
| <b>FORTE A FAVORE/CONTRO L'INTERVENTO</b>                  | Si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio/danno.      |
| <b>CONDIZIONATA A FAVORE/CONTRO L'INTERVENTO</b>           | Si è debolmente convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio/danno. |

Le raccomandazioni sono state formulate tenendo conto della popolazione target dell'intervento terapeutico/diagnostico, degli eventuali sottogruppi e della forza. In particolar modo, alla forza delle raccomandazioni si è fatta corrispondere, sul piano della formulazione delle medesime, la presenza di espressioni corrispettive.

In caso di raccomandazioni forti a favore/contro si sono utilizzate come espressioni all'interno nelle raccomandazioni rispettivamente “*Si raccomanda di utilizzare*” e “*Si raccomanda di non utilizzare*”.

In presenza, infine, di una condizionalità, in base alla direzione della stessa, si sono usate espressioni come “*si suggerisce di utilizzare*” o “*si suggerisce di non utilizzare*”.

Al termine della linea guida sono forniti strumenti facilitanti l'implementazione della corrente linea guida, ovvero sia la figura 1 (Algoritmo terapeutico per l'eradicazione di *H. pylori*) e la tabella 3 (Regimi terapeutici utilizzati in Italia).

## 4. RACCOMANDAZIONI

### TERAPIA DELL'INFEZIONE DA *HELICOBACTER PYLORI*

#### *Quale regime terapeutico dovrebbe essere usato come terapia di prima linea in Italia?*

La crescente resistenza agli antibiotici è il problema principale nel trattamento dell'infezione da *H. pylori*. C'è un consenso unanime sul fatto che la scelta della terapia di prima linea dovrebbe essere guidata dalla prevalenza locale della resistenza alla claritromicina; tuttavia, questa informazione non è sempre chiara e disponibile [1]. Il profilo di suscettibilità agli antibiotici dell'*H. pylori* nella maggior parte delle regioni d'Italia non è noto; tuttavia, c'è evidenza che l'Italia sia una area ad alta prevalenza (>15%) di ceppi di *H. pylori* claritromicino-resistenti [3,20,21].

Molte linee guida internazionali raccomandano la quadruplica terapia con bismuto o la quadruplica terapia senza bismuto, detta terapia concomitante, per 10-14 giorni, come terapia di prima linea nei paesi con alta (>15%) o sconosciuta prevalenza di resistenza alla claritromicina [22,23]. L'efficacia di questi due regimi non è influenzata dalla resistenza alla claritromicina o al metronidazolo, e la quadruplica terapia con bismuto funziona bene anche contro la doppia resistenza alla claritromicina e al metronidazolo [24–26]. La quadruplica terapia con bismuto è un regime complesso noto da 20 anni che include PPI, bismuto, tetraciclina e metronidazolo [27]. Per superare la complessità di questo regime terapeutico, una nuova formulazione galenica di capsule "3 in 1" (Pylera<sup>®</sup>) è ora disponibile in molti paesi europei, compresa l'Italia [27]. In una meta-analisi di 21 studi, Pylera<sup>®</sup> ha prodotto un tasso di eradicazione *intention-to-treat* di circa il 90% come terapia di prima linea [28]. Diversi studi condotti in Italia hanno confermato l'elevata efficacia di Pylera<sup>®</sup> in diverse regioni, comprese quelle con un'alta prevalenza di resistenza alla claritromicina [29–31].

La terapia concomitante comprende inibitore di pompa protonica (PPI), claritromicina, amoxicillina e metronidazolo o tinidazolo somministrati insieme. Anche se la resistenza alla claritromicina e al metronidazolo non compromette la performance terapeutica di questo regime, l'efficacia della terapia concomitante scende a un tasso di eradicazione subottimale nei pazienti con doppia resistenza alla claritromicina e al metronidazolo [25]. Pertanto, questo regime non è raccomandato in aree con un'alta prevalenza (>15%) di doppia resistenza a claritromicina e metronidazolo [3,22,23]. Un recente studio controllato randomizzato condotto in Italia ha dimostrato che la terapia concomitante non era inferiore alla quadruplica terapia a base di bismuto con tassi di

eradicazione intorno al 90% nel trattamento di prima linea di *H. pylori* [32]. Risultati simili sono stati riportati da un altro studio in un'area del Sud Italia ad alta prevalenza di resistenza alla claritromicina [33]. Pertanto, ci sono prove consistenti che la quadruplica terapia con bismuto e la terapia concomitante possono essere considerate buone opzioni per il trattamento di prima linea dell'infezione da *H. pylori* in Italia.

Le difficoltà esposte correlate alla gestione terapeutica comprensiva di claritromicina rendono sempre più ragionevole ed imprescindibile il ruolo propedeutico di una appropriata anamnesi farmacologica che esplori le precedenti esposizioni a antimicrobici/antibiotici del paziente e che possa fornire al medico un substrato ragionevole da cui partire per l'impostazione della terapia. Questo strumento è infatti esente da costi diretti, è facilmente realizzabile e dovrebbe essere la base di un corretto approccio medico al paziente.

La terapia sequenziale, che comprende PPI più amoxicillina per 5 giorni seguita da PPI più metronidazolo e claritromicina per 5 giorni, è un regime ideato per superare il problema della resistenza alla claritromicina. Due meta-analisi di studi condotti al di fuori dall'Italia hanno mostrato che la terapia sequenziale non era migliore della 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; inoltre, l'analisi di sottogruppo che includeva soggetti con ceppi di *H. pylori* resistenti alla claritromicina ha mostrato che il tasso di eradicazione diminuiva sino ad un sub-ottimale del 70% con la terapia sequenziale [34,35]. Tuttavia, la terapia sequenziale è stata riportata avere elevati tassi di eradicazione vicini al 90% in studi eseguiti in Italia anche in presenza di resistenza alla claritromicina [36–38]. In particolare, due studi randomizzati controllati hanno dimostrato che la terapia sequenziale raggiunge tassi di eradicazione simili a quelli della quadruplica terapia con bismuto e della terapia concomitante nel trattamento di prima linea di *H. pylori* nella pratica clinica in Italia [3,32,38]. Quindi, anche in accordo con le precedenti linee guida italiane, e sulla base dei risultati di tali studi, la terapia sequenziale deve essere considerata un'opzione di trattamento di prima linea valida in Italia [39].

La quadruplica terapia con bismuto ha mostrato, in generale, un tasso pooled di eradicazione dell'80% nelle evidenze raccolte con una percentuale di eventi avversi del 46,2% [27,40–43] (*si veda tabella delle evidenze relativa al quesito 1*). Per quanto, invece, concerne la terapia concomitante la percentuale di efficacia è risultata dell'84.1 % mentre quella di eventi avversi del 38.5 % [42,44–49] (*si veda tabella delle evidenze relativa al quesito 2*). Infine, per quanto riguarda la terapia sequenziale la percentuale di eradicazione si è attestata al 78.5

% con una percentuale di eventi avversi del 27.9 % [41,45,46,50–73] (si veda tabella delle evidenze relativa al quesito 3).

Pertanto, sulla base di tali considerazioni, la quadruplica terapia con bismuto, la terapia concomitante e la terapia sequenziale sono raccomandate come terapie di prima linea in Italia. La scelta tra la quadruplica terapia con bismuto ed una terapia contenente claritromicina (concomitante o sequenziale) dovrebbe essere guidata dalla presenza di ipersensibilità alla amoxicillina, in tal caso la terapia raccomandata è la quadruplica terapia con bismuto, e dalla preferenza del paziente.

| <b>Quesito 1. La quadruplica terapia con bismuto può essere raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da <i>H. pylori</i> in Italia?</b> |                        |                             |
|---|------------------------|-----------------------------|
| La quadruplica terapia con bismuto è raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da <i>H. pylori</i> in Italia.                            | Qualità delle evidenze | Forza della raccomandazione |
|   | <b>MODERATA</b>        | <b>FORTE A FAVORE</b>       |

| <b>Quesito 2. La quadruplica terapia senza bismuto (terapia concomitante) può essere raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da <i>H. pylori</i> in Italia?</b> |                        |                             |
|--|------------------------|-----------------------------|
| La terapia concomitante è raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da <i>H. pylori</i> in Italia.  | Qualità delle evidenze | Forza della raccomandazione |
|  | <b>MODERATA</b>        | <b>FORTE A FAVORE</b>       |

| <b>Quesito 3. La terapia sequenziale può essere raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da <i>H. pylori</i> in Italia?</b> |                        |                             |
|---|------------------------|-----------------------------|
| La terapia sequenziale è raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da <i>H. pylori</i> in Italia.                            | Qualità delle evidenze | Forza della raccomandazione |
|   | <b>MODERATA</b>        | <b>FORTE A FAVORE</b>       |

La triplice terapia standard che comprende PPI più claritromicina e amoxicillina o metronidazolo/tinidazolo per 14 giorni è altamente efficace nei soggetti con ceppi di *H. pylori* sensibili alla claritromicina, ma fallisce contro ceppi resistenti alla claritromicina [74]. Dalle evidenze raccolte dal Panel il tasso di eradicazione di tale regime è pari al 89.6 % nei soggetti con ceppi di *H. pylori* sensibili alla claritromicina e del 44.9% in quelli

con ceppi resistenti alla claritromicina [25,74–76] (si veda tabella delle evidenze relativa al quesito 4). In Italia è verosimile che esistano aree in cui i tassi di resistenza alla claritromicina siano più bassi del 15% [77]. Tale terapia dovrebbe essere adoperata in Italia come trattamento di prima linea solo in aree in cui si abbiano dati certi di bassa claritromicina-resistenza (< 15%). In caso contrario l'uso di tale schema terapeutico non è consigliato.

| <b>Quesito 4. La triplice terapia con claritromicina della durata di 14 giorni può essere raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da <i>H. pylori</i> nelle regioni con documentata bassa resistenza alla claritromicina (&lt; 15%) in Italia?</b> |                        |                             |
|---|------------------------|-----------------------------|
| La triplice terapia con claritromicina di 14 giorni è raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da <i>H. pylori</i> solo in aree con documentata bassa prevalenza (< 15%) di ceppi di <i>H. pylori</i> resistenti alla claritromicina.               | Qualità delle evidenze | Forza della raccomandazione |
|   | <b>ALTA</b>            | <b>FORTE A FAVORE</b>       |

***Quale regime di eradicazione dovrebbe essere usato dopo il fallimento della terapia di prima linea e di ulteriori trattamenti in Italia?***

Affrontare la terapia dell'infezione da *H. pylori* dopo uno più fallimenti terapeutici sta divenendo progressivamente sempre più difficile alla luce del crescente aumento dell'antibiotico-resistenza. In dettaglio, non solo il tasso di resistenza, ma anche i valori della MIC (Minimum Inhibitory Concentration) sono stati identificati come parametri influenzanti il successo terapeutico [78]. La resistenza antibiotica dell'*H. pylori* si sviluppa facilmente verso claritromicina, metronidazolo e levofloxacina, mentre rimane decisamente bassa per amoxicillina e tetraciclina, anche dopo un uso ripetuto di questi antibiotici [79]. Pertanto, quando si prescrive un ritrattamento un cambio degli antibiotici utilizzati in precedenza trova un razionale. Nel caso in cui fallisca una terapia di prima linea con claritromicina (concomitante o sequenziale), l'opzione terapeutica di seconda linea da adoperare è la quadruplica terapia con bismuto [80]. La terapia quadruplica con bismuto ha mostrato una percentuale di eradicazione pari all'89% nelle evidenze raccolte con una percentuale di eventi avversi del 37.8% [28] (si veda tabella delle evidenze relativa al quesito 5). Nel caso invece la terapia di prima linea sia stata una quadruplica terapia con bismuto, si può adoperare in seconda linea una triplice terapia con

levofloxacina. La terapia triplice con levofloxacina ha mostrato una percentuale di eradicazione del 78.9% con una percentuale di eventi avversi del 16.6% [56,81–87] (*si veda tabella delle evidenze relativa al quesito 6*). Un regime terapeutico contenente claritromicina, e cioè la terapia concomitante o sequenziale, si può usare in seconda linea solo nel caso in cui la claritromicina non sia stata mai adoperata in precedenza per altre patologie infettive [88]. Nel caso fallisca anche la terapia di seconda linea, in terza linea si suggerisce di adoperare una terapia triplice contenente levofloxacina, preferibilmente di 14 giorni, se non già usata [89,90]. In terza linea la levofloxacina ha mostrato una percentuale di eradicazione dell'85% e di eventi avversi del 50% [89] (*si veda tabella delle evidenze relativa al quesito 7*).

Diversi gruppi di consenso hanno raccomandato una terapia “*tailored*” per l'infezione refrattaria da *H. pylori* basata sul test di suscettibilità antimicrobica in vitro. Nonostante ciò, la forza delle raccomandazioni non è mai stata particolarmente forte [3,91]. L'efficacia della terapia “*tailored*” ha mostrato risultati diversi in letteratura, con tassi di eradicazione compresi tra il 74% e il 98,7% in contesti di aree con tassi di resistenza alla claritromicina compresi tra il 51% e il 95%, alla levofloxacina dal 6% al 52% ed al metronidazolo dal 43% al 100% [92–101]. Peraltro, una recente metanalisi ha mostrato che la terapia guidata dalla sensibilità antimicrobica era superiore alla terapia empirica solo nella prima linea di trattamento, mentre nella seconda e terza linea di trattamento l'evidenza il vantaggio era meno forte [92].

Nel complesso, in caso di insuccesso terapeutico con tre linee di trattamento questo Panel è a favore di una terapia basata su coltura e test di suscettibilità in vitro agli antimicrobici laddove questa sia disponibile. Tuttavia, considerata la scarsa disponibilità della coltura in Italia, una terapia empirica può rappresentare un'alternativa razionale per l'eradicazione dell'*H. pylori*.

Dopo insuccessi terapeutici multipli, sono state suggerite diverse terapie di salvataggio. La triplice terapia con rifabutina e la duplice terapia ad alte dosi con PPI ad amoxicillina hanno mostrato, rispettivamente, percentuali di eradicazioni pari al 74% ed al 69.4% nonché percentuali di eventi avversi del 43.8% e del 29.2% [102] (*si veda tabella delle evidenze relativa al quesito 8*).

In particolare, vi è un rinnovato interesse verso la duplice terapia con PPI ed amoxicillina ad alte dosi per 14 giorni (cioè omeprazolo o esomeprazolo 40 mg e amoxicillina 1 g, entrambi tre volte al giorno), che ha mostrato tassi di cura simili a quelli delle quadruplici terapie con o senza bismuto. [102]. Due recenti metanalisi hanno mostrato che la doppia terapia con amoxicillina ad alte dosi ha raggiunto tassi di eradicazione

simili rispetto alle terapie quadruplici a base di bismuto [103] o ad altre terapie di salvataggio [104]. Altra terapia di salvataggio che si è rivelata efficace dopo multipli fallimenti terapeutici è la triplice terapia con rifabutina ed amoxicillina di 10 giorni (i.e. PPI dose standard b.i.d + amoxicillina 1 g b.i.d. + rifabutina 150 mg b.i.d.) [105,106]. Un recente studio ha rilevato che questo regime raggiunge tassi di eradicazione superiori all' 80% quando adoperato in pazienti con un numero di insuccessi terapeutici  $\geq 3$  [107]. Sulla base della potenziale tossicità del midollo osseo, dell'utilità per il trattamento dell'infezione micobatterica nei pazienti con HIV e del costo molto elevato, il gruppo di esperti suggerisce che la terapia a base di rifabutina dovrebbe essere utilizzata solo dopo il fallimento di tutti gli altri regimi. Si suggerisce inoltre di effettuare test per tubercolosi come, a titolo di esempio, i test Mantoux, Quantiferon o Enzyme Linked ImmunoSpot (ELISPOT) prima di iniziare terapia con rifabutina in quanto tale farmaco può favorire la comparsa di ceppi di *M. tuberculosis* resistente ai comuni antitubercolari. Infine, data la potenziale mielotossicità, si suggerisce di effettuare il monitoraggio dell'emocromo in corso di terapia.

In attesa di studi comparativi tra diversi "pacchetti terapeutici", tenendo conto della sequenza dal primo al quarto-quinto tentativo, gli approcci pratici e razionali sono forniti nella Figura 1. I principali schemi terapeutici sono indicati in tabella 3.

| <b>Quesito 5. Dopo insuccesso di una terapia di prima linea contenente claritromicina (triplice terapia con claritromicina, concomitante o sequenziale), la quadruplica terapia con bismuto può essere raccomandata come terapia di seconda linea?</b>   |                        |                              |
|--|------------------------|------------------------------|
| Dopo insuccesso di una terapia di prima linea contenente claritromicina (triplice terapia con claritromicina, concomitante o sequenziale), la quadruplica terapia con bismuto può essere suggerita in maniera condizionata come terapia di seconda linea per l'eradicazione dell'infezione da <i>H. pylori</i> . | Qualità delle evidenze | Forza della raccomandazione  |
|  | <b>MOLTO BASSA</b>     | <b>CONDIZIONATA A FAVORE</b> |

| <b>Quesito 6. Dopo insuccesso di un trattamento di prima linea con quadruplica terapia con bismuto, la triplice terapia con levofloxacina può essere considerata come terapia di seconda linea per l'infezione da <i>H. pylori</i>?</b>          |                        |                              |
|--|------------------------|------------------------------|
| Dopo insuccesso di un trattamento di prima linea con quadruplica terapia con bismuto, la triplice terapia con levofloxacina di 14 giorni è suggerita in maniera condizionata come terapia di seconda linea per l'infezione da <i>H. pylori</i> . | Qualità delle evidenze | Forza della raccomandazione  |
|  | <b>BASSA</b>           | <b>CONDIZIONATA A FAVORE</b> |

| <b>Quesito 7. In caso di fallimento di una terapia di seconda linea, può essere raccomandato un trattamento di terza linea con triplice terapia con levofloxacina, se non già usata, per l'eradicazione dell'<i>H. pylori</i>?</b>    |                        |                              |
|---|------------------------|------------------------------|
| La triplice terapia con levofloxacina è suggerita in maniera condizionata come terapia di terza linea in pazienti con infezione da <i>H. pylori</i> che hanno registrato un insuccesso di due linee di trattamento, se non già usata. | Qualità delle evidenze | Forza della raccomandazione  |
|   | <b>MOLTO BASSA</b>     | <b>CONDIZIONATA A FAVORE</b> |

| <b>Quesito 8. Dopo multipli fallimenti terapeutici, può essere raccomandata come terapia di salvataggio la triplice terapia con rifabutina o la duplice terapia ad alte dosi con inibitore di pompa protonica ed amoxicillina?</b>  |                        |                              |
|---|------------------------|------------------------------|
| Dopo multipli fallimenti terapeutici, la triplice terapia con rifabutina può essere suggerita in maniera condizionata come terapia di salvataggio. Anche la duplice terapia ad alte dosi con inibitore di pompa protonica ed amoxicillina può essere suggerita in maniera condizionata. | Qualità delle evidenze | Forza della raccomandazione  |
|   | <b>MODERATA</b>        | <b>CONDIZIONATA A FAVORE</b> |

***Qual è il ruolo dei probiotici nella gestione terapeutica dell'infezione da *H. pylori*?***

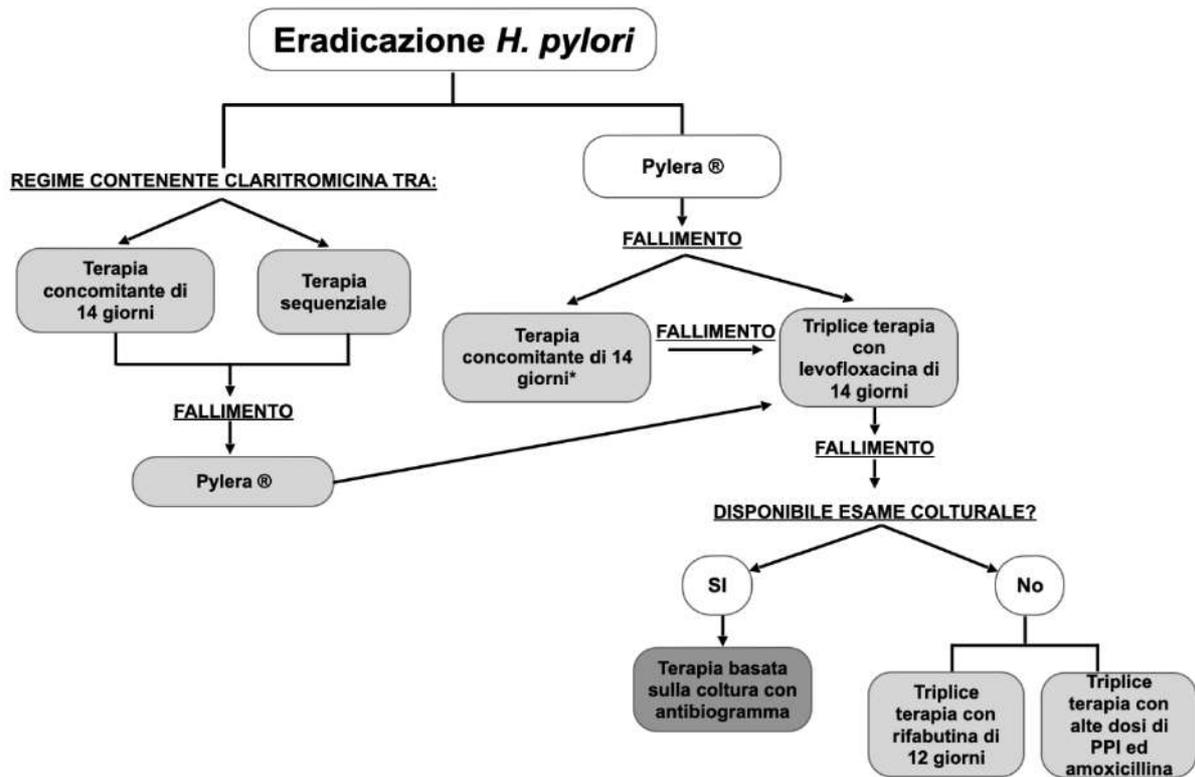
La supplementazione con probiotici è stata proposta per aumentare i tassi di eradicazione e/o diminuire gli eventi avversi legati agli antibiotici impiegati negli schemi terapeutici di eradicazione [108]. L'efficacia sull'eradicazione rimane controversa per l'inconsistenza dei dati e la ridotta qualità degli studi ad oggi disponibili.

Una metanalisi di 19 trials randomizzati controllati, che ha incluso 2.730 pazienti, ha valutato l'impatto di sei miscele di probiotici sull'efficacia di schemi terapeutici di eradicazione dell'*H. pylori*, consistenti principalmente in triplici terapie contenenti claritromicina [109]. Il tasso di eradicazione risultava più alto nei pazienti che avevano fatto uso di probiotici rispetto a coloro i quali non lo avevano adoperato (86% *versus* 77%, rispettivamente). Inoltre, l'utilizzo dei probiotici si associava ad una diminuzione degli eventi avversi (in particolare la diarrea) del 14%. D'altra parte, uno studio prospettico multicentrico in Italia non ha mostrato alcun beneficio derivante dalla supplementazione probiotica in pazienti che ricevevano una quadruplica terapia con bismuto [31]. In ogni caso, una recente metanalisi ha rafforzato ancor di più il potenziale beneficio che la supplementazione con probiotici può avere nella riduzione (statisticamente significativa) di eventi avversi correlati agli antibiotici impiegati nell'ambito dei regimi terapeutici di eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, (OR: 0.52) [110]

Sono certamente necessari maggiori studi di alta qualità per chiarire meglio quali ceppi siano efficaci e in quali contesti. Le linee guida europee, in ogni caso, suggeriscono l'uso di probiotici solo per ridurre gli eventi avversi legati agli antibiotici [3].

| <b>Quesito 9. La supplementazione con probiotici riduce gli effetti collaterali correlati alla terapia di eradicazione dell'<i>H. pylori</i>?</b>  |                        |                              |
|--|------------------------|------------------------------|
|  | Qualità delle evidenze | Forza della raccomandazione  |
| La supplementazione con probiotici è suggerita in maniera condizionata nel trattamento di eradicazione dell'infezione da <i>H. pylori</i> allo scopo di ridurre gli effetti collaterali. | <b>MODERATA</b>        | <b>CONDIZIONATA A FAVORE</b> |

| <b>Tabella 3. Regimi terapeutici utilizzati in Italia</b>    |   |               |  |
|--|---|---------------|--|
| <b>Tipo di regime</b>  | <b>Farmaci</b>  | <b>Durata</b> | <b>Indicazione</b>   |
| <b>Concomitante</b>  | - PPI 2 volte/die<br>- Amoxicillina 1g 2 volte/die<br>- Claritromicina 500 mg 2 volte/die<br>- Tinidazolo 500 mg 2 volte/die  | 14 giorni     | - Prima linea<br>- Seconda linea in caso di fallimento Pylera®   |
| <b>Quadruplica con bismuto (Pylera®)</b>                     | - PPI 2 volte/die<br>- Pylera® 3 cpr 4 volte/die  | 10 giorni     | - Prima linea<br>- Seconda linea in caso di fallimento della concomitante o sequenziale                        |
| <b>Terapia sequenziale</b>                                   | Per i primi 5 giorni:<br>- PPI 2 volte/die<br>- Amoxicillina 1 g 2 volte/die<br><br>Per i successivi 5 giorni:<br>- PPI 2 volte/die<br>- Claritromicina 500 mg 2 volte/die<br>- Tinidazolo 500 mg 2 volte/die | 10 giorni     | - Prima linea<br>- Seconda linea in caso di fallimento Pylera®   |
| <b>Triplice terapia con claritromicina</b>                   | - PPI 2 volte/die<br>- Claritromicina 500 mg 2 volte/die<br>- Metronidazolo/tinidazolo 500 mg 2 volte al di<br><br>O<br>Amoxicillina 1 gr per 2 volte/die.  | 14 giorni     | - Prima linea *<br>* Se area con resistenza alla claritromicina < 15%  |
| <b>Triplice terapia con Levofloxacin</b>                     | - PPI 2 volte/die<br>- Amoxicillina 1 g 2 volte/die<br>- Levofloxacin 250 mg 2 volte/die  | 14 giorni     | - Seconda linea in caso di fallimento Pylera®<br>- Terza linea in caso di fallimento di due regimi terapeutici |
| <b>Triplice terapia con rifabutina</b>                       | - PPI 2 volte/die<br>- Amoxicillina 1 g 2 volte/die<br>- Rifabutina 150 mg 2 volte/die  | 10 giorni     | Terapia di salvataggio   |
| <b>Duplica terapia con amoxicillina e doppia dose di PPI</b> | - PPI 3 volte/die<br>- Amoxicillina 1 g 3 volte/die   | 10 giorni     | Terapia di salvataggio   |



**Figura 1 – Algoritmo terapeutico per l’eradicazione di *H. pylori*.**

\* Solo in caso di non progressa esposizione a claritromicina.

*PPI: Inibitori di pompa protonica.*

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Zagari RM, Rabitti S, Eusebi LH, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A clinical practice update. *Eur J Clin Invest*. 2018;48.
- [2] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64:1353–1367.
- [3] Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6–30.
- [4] Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:988–1013.
- [5] Beresniak A, Malfertheiner P, Franceschi F, et al. *Helicobacter pylori* “Test-and-Treat” strategy with urea breath test: A cost-effective strategy for the management of dyspepsia and the prevention of ulcer and gastric cancer in Spain-Results of the Hp-Breath initiative. *Helicobacter*. 2020;25:e12693.
- [6] Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:684–689.
- [7] Venerito M, Schneider C, Costanzo R, et al. Contribution of *Helicobacter pylori* infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:1464–1471.
- [8] Gravina AG, Priadko K, Ciamarra P, et al. Extra-Gastric Manifestations of *Helicobacter pylori* Infection. *J Clin Med*. 2020;9:E3887.
- [9] Hudak L, Jaraisy A, Haj S, et al. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter*. 2017;22.
- [10] Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2012;17:1–15.
- [11] Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20:12818–12838.
- [12] Warburton-Timms VJ, Charlett A, Valori RM, et al. The significance of *cagA*(+) *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis. *Gut*. 2001;49:341–346.
- [13] O’Connor HJ. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:117–127.
- [14] Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. Relationship between *Helicobacter pylori*

infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1413–1417, 1417.e1-2.

[15] Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1401–1406.

[16] Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med.* 1996;334:1018–1022.

[17] García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut.* 2006;55:1538–1544.

[18] Mukaisho K, Hagiwara T, Nakayama T, et al. Potential mechanism of corpus-predominant gastritis after PPI therapy in *Helicobacter pylori*-positive patients with GERD. *World J Gastroenterol.* 2014;20:11962–11965.

[19] Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;gutjnl-2022-327745.

[20] Fiorini G, Zullo A, Saracino IM, et al. Antibiotic resistance pattern of *Helicobacter pylori* strains isolated in Italy during 2010-2016. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53:661–664.

[21] Losurdo G, Giorgio F, Pricci M, et al. *Helicobacter pylori* Primary and Secondary Genotypic Resistance to Clarithromycin and Levofloxacin Detection in Stools: A 4-Year Scenario in Southern Italy. *Antibiotics (Basel).* 2020;9:E723.

[22] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology.* 2016;151:51-69.e14.

[23] Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:212–239.

[24] Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzales B, et al. Randomized clinical trial comparing ten day concomitant and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in a high clarithromycin resistance area. *Eur J Intern Med.* 2016;32:84–90.

[25] Liou J-M, Fang Y-J, Chen C-C, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet.* 2016;388:2355–2365.

[26] Kim SY, Lee SW, Choe JW, et al. *Helicobacter pylori* eradication rates of concomitant and sequential therapies in Korea. *Helicobacter.* 2017;22.

[27] Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier J-C, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule

containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:905–913.

[28] Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Meta-analysis of three-in-one single capsule bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2019;24:e12570.

[29] Di Ciaula A, Scaccianoce G, Venerito M, et al. Eradication rates in Italian subjects heterogeneously managed for *Helicobacter pylori* infection. Time to abandon empiric treatments in Southern Europe. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26:129–137.

[30] Tursi A, Franceschi M, Allegretta L, et al. Effectiveness and Safety of Pylera® in Patients Infected by *Helicobacter Pylori*: A Multicenter, Retrospective, Real Life Study. *Dig Dis*. 2018;36:264–268.

[31] Zagari RM, Romiti A, Ierardi E, et al. The “three-in-one” formulation of bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication with or without probiotics supplementation: Efficacy and safety in daily clinical practice. *Helicobacter*. 2018;23:e12502.

[32] De Francesco V, Pontone S, Bellesia A, et al. Quadruple, sequential, and concomitant first-line therapies for *H. pylori* eradication: a prospective, randomized study. *Dig Liver Dis*. 2018;50:139–141.

[33] Romano M, Gravina AG, Nardone G, et al. Non-bismuth and bismuth quadruple therapies based on previous clarithromycin exposure are as effective and safe in an area of high clarithromycin resistance: A real-life study. *Helicobacter*. 2020;25:e12694.

[34] Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;CD009034.

[35] Gatta L, Vakil N, Vaira D, et al. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ*. 2013;347:f4587.

[36] De Francesco V, Zullo A, Manta R, et al. *Helicobacter pylori* eradication following first-line treatment failure in Europe: What, how and when chose among different standard regimens? A systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33:e66–e70.

[37] Zullo A, Fiorini G, Scaccianoce G, et al. Sequential therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: 10- or 14-day regimen? *J Gastrointest Liver Dis*. 2019;28:11–14.

[38] Fiorini G, Zullo A, Saracino IM, et al. Pylera and sequential therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a culture-based study in real clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:621–625.

[39] Zagari RM, Romano M, Ojetti V, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori*

- infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *Dig Liver Dis.* 2015;47:903–912.
- [40] Alborai M, Saad M, Al-Ali J, et al. Quadruple therapy versus standard triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Kuwait. *Arab J Gastroenterol.* 2015;16:131–135.
- [41] Ozturk O, Doganay L, Colak Y, et al. Therapeutic success with bismuth-containing sequential and quadruple regimens in *Helicobacter pylori* eradication. *Arab J Gastroenterol.* 2017;18:62–67.
- [42] Veliev AM, Maev IV, Andreev DN, et al. [The efficacy and safety of quadruple therapy without bismuth (concomitant therapy) in the treatment of patients with *Helicobacter pylori* - associated gastric and duodenal peptic ulcer disease]. *Ter Arkh.* 2019;91:28–33.
- [43] Kim Y-I, Lee JY, Kim CG, et al. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy versus 7-day proton pump inhibitor-clarithromycin containing triple therapy as first-line empirical therapy for the *Helicobacter pylori* infection in Korea: a randomized open-label trial. *BMC Gastroenterol.* 2021;21:95.
- [44] Heo J, Jeon SW, Jung JT, et al. A randomised clinical trial of 10-day concomitant therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis.* 2014;46:980–984.
- [45] Kim BJ, Lee H, Lee YC, et al. Ten-Day Concomitant, 10-Day Sequential, and 7-Day Triple Therapy as First-Line Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: A Nationwide Randomized Trial in Korea. *Gut Liver.* 2019;13:531–540.
- [46] Ang TL, Fock KM, Song M, et al. Ten-day triple therapy versus sequential therapy versus concomitant therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:1134–1139.
- [47] Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, et al. Nonbismuth quadruple “concomitant” therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 10 days, for first-line *H. pylori* eradication: a randomized trial. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:228–232.
- [48] Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, et al. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against *Helicobacter pylori*: an open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2376–2381.
- [49] Muñoz-Gómez P, Jordán-Castro JA, Abanades-Tercero M, et al. Macrolide use in the previous years is associated with failure to eradicate *Helicobacter pylori* with clarithromycin-containing regimens. *Helicobacter.* 2018;23.
- [50] Lahbabi M, Alaoui S, El Rhazi K, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: result of the HPFEZ randomised study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37:416–421.
- [51] Seddik H, Ahid S, El Adioui T, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *Eur J Clin Pharmacol.*

2013;69:1709–1715.

[52] Zhou L, Zhang J, Chen M, et al. A comparative study of sequential therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:535–541.

[53] Zhou Y-Q, Xu L, Wang B-F, et al. Modified Sequential Therapy Regimen versus Conventional Triple Therapy for *Helicobacter Pylori* Eradication in Duodenal Ulcer Patients in China: A Multicenter Clinical Comparative Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:405425.

[54] Javid G, Zargar SA, Bhat K, et al. Efficacy and safety of sequential therapy versus standard triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication in Kashmir India: a randomized comparative trial. *Indian J Gastroenterol*. 2013;32:190–194.

[55] Choi HS, Chun HJ, Park SH, et al. Comparison of sequential and 7-, 10-, 14-d triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2012;18:2377–2382.

[56] Chung J-W, Jung YK, Kim YJ, et al. Ten-day sequential versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective, open-label, randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1675–1680.

[57] Kim JS, Kim B-W, Hong SJ, et al. Sequential Therapy versus Triple Therapy for the First Line Treatment of *Helicobacter pylori* in Korea: A Nationwide Randomized Trial. *Gut Liver*. 2016;10:556–561.

[58] Lee HJ, Kim JI, Lee JS, et al. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for *Helicobacter pylori* among various treatment strategies. *World J Gastroenterol*. 2015;21:351–359.

[59] Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. A comparison between 15-day sequential, 10-day sequential and proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:917–924.

[60] Oh HS, Lee DH, Seo JY, et al. Ten-day sequential therapy is more effective than proton pump inhibitor-based therapy in Korea: a prospective, randomized study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:504–509.

[61] Park HG, Jung MK, Jung JT, et al. Randomised clinical trial: a comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naïve patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:56–65.

[62] Byambajav T-O, Bira N, Choijamts G, et al. Initial Trials With Susceptibility-Based and Empiric Anti-*H. pylori* Therapies in Mongolia. *Front Pharmacol*. 2019;10:394.

[63] Ennkaa A, Shaath N, Salam A, et al. Comparison of 10 and 14 days of triple therapy versus 10 days of sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A prospective randomized study. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29:549–554.

- [64] Hsu P-I, Wu D-C, Chen W-C, et al. Randomized controlled trial comparing 7-day triple, 10-day sequential, and 7-day concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:5936–5942.
- [65] Yang J-C, Lin C-J, Wang H-L, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:895-905.e5.
- [66] Auesomwang C, Maneerattanaporn M, Chey WD, et al. Ten-day high-dose proton pump inhibitor triple therapy versus sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:1822–1828.
- [67] Haider RB, Brennan DE, Omorogbe J, et al. A randomized-controlled study to compare the efficacy of sequential therapy with standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in an Irish population. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:1265–1269.
- [68] Tepeš B, Vujasinović M, Šeruga M, et al. Randomized clinical trial comparing 10-day sequential, 7-day concomitant and 7-day standard triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:676–683.
- [69] Preda CM, Proca D, Sandra I, et al. A Comparative Study of Efficacy and Safety of Two Eradication Regimens for *Helicobacter pylori* Infection. *Maedica (Bucur)*. 2017;12:157–163.
- [70] Morse AL, Goodman KJ, Munday R, et al. A randomized controlled trial comparing sequential with triple therapy for *Helicobacter pylori* in an Aboriginal community in the Canadian North. *Can J Gastroenterol*. 2013;27:701–706.
- [71] Gómez Zuleta M, Melgar Burbano C, Otero Regino W. Comparison of sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori* with standard triple therapy. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2011;171–177.
- [72] Alonso Soto J, Rojas Guerrero M, Díaz Rondón B, et al. Classical therapy versus sequential therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Revista Cubana de Medicina*. 2016;211–2023.
- [73] Eisig JN, Navarro-Rodriguez T, Teixeira ACS, et al. Standard Triple Therapy versus Sequential Therapy in *Helicobacter pylori* Eradication: A Double-Blind, Randomized, and Controlled Trial. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:818043.
- [74] Liou J-M, Chen C-C, Chang C-Y, et al. Sequential therapy for 10 days versus triple therapy for 14 days in the eradication of *Helicobacter pylori* in the community and hospital populations: a randomised trial. *Gut*. 2016;65:1784–1792.
- [75] Alsohaibani F, Al Ashgar H, Al Kahtani K, et al. Prospective trial in Saudi Arabia comparing the 14-day standard triple therapy with the 10-day sequential therapy for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Saudi J Gastroenterol*. 2015;21:220–225.

- [76] Liou J-M, Chen C-C, Chen M-J, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2013;381:205–213.
- [77] Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018;155:1372-1382.e17.
- [78] De Francesco V, Zullo A, Fiorini G, et al. Role of MIC levels of resistance to clarithromycin and metronidazole in *Helicobacter pylori* eradication. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:772–774.
- [79] De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19:409–414.
- [80] Nyssen OP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management: Single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice. *United European Gastroenterol J*. 2021;9:38–46.
- [81] Moon JY, Kim GH, You HS, et al. Levofloxacin, Metronidazole, and Lansoprazole Triple Therapy Compared to Quadruple Therapy as a Second-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Korea. *Gut Liver*. 2013;7:406–410.
- [82] Chuah S-K, Tai W-C, Hsu P-I, et al. The efficacy of second-line anti-*Helicobacter pylori* therapy using an extended 14-day levofloxacin/amoxicillin/proton-pump inhibitor treatment--a pilot study. *Helicobacter*. 2012;17:374–381.
- [83] Karatapanis S, Skorda L, Georgopoulos S, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy as a second line treatment for the eradication of *H. pylori* infection. *Annals of Gastroenterology*. 2009;263–267.
- [84] Tran T, Quach D, Ly H. The effectiveness of EAL and EBMT regimens as the second-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009;
- [85] Sanches B, Coelho L, Moretzsohn L, et al. Failure of *Helicobacter pylori* treatment after regimes containing clarithromycin: new practical therapeutic options. *Helicobacter*. 2008;13:572–576.
- [86] Kang JM, Kim N, Lee DH, et al. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: 10-day moxifloxacin-based triple therapy versus 2-week quadruple therapy. *Helicobacter*. 2007;12:623–628.
- [87] Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:627–633.
- [88] Munteanu D, Etzion O, Ben-Yakov G, et al. Efficacy and safety of sequential versus quadruple

therapy as second-line treatment for helicobacter pylori infection-A randomized controlled trial. PLoS One. 2017;12:e0183302.

[89] Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two Helicobacter pylori treatment failures. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:1469–1474.

[90] Gisbert JP, *H. pylori* Study Group of the Spanish Gastroenterology Association. Letter: third-line rescue therapy with levofloxacin after failure of two treatments to eradicate Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:1484–1485; author reply 1486.

[91] Liou J-M, Malfertheiner P, Lee Y-C, et al. Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. Gut. 2020;69:2093–2112.

[92] López-Góngora S, Puig I, Calvet X, et al. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for Helicobacter pylori infection. J Antimicrob Chemother. 2015;70:2447–2455.

[93] Liou J-M, Chen P-Y, Luo J-C, et al. Efficacies of Genotypic Resistance-Guided vs Empirical Therapy for Refractory Helicobacter pylori Infection. Gastroenterology. 2018;155:1109–1119.

[94] Yu L, Luo L, Long X, et al. Susceptibility-guided therapy for Helicobacter pylori infection treatment failures. Therap Adv Gastroenterol. 2019;12:1756284819874922.

[95] Cammarota G, Martino A, Pirozzi G, et al. High efficacy of 1-week doxycycline- and amoxicillin-based quadruple regimen in a culture-guided, third-line treatment approach for Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:789–795.

[96] Costa S, Soares J-B, Gonçalves R. Efficacy and tolerability of culture-guided treatment for Helicobacter pylori infection. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29:1258–1263.

[97] Fiorini G, Vakil N, Zullo A, et al. Culture-based selection therapy for patients who did not respond to previous treatment for Helicobacter pylori infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:507–510.

[98] Gasbarrini A, Ojetti V, Armuzzi A, et al. Efficacy of a multistep strategy for Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:79–83.

[99] Tay CY, Windsor HM, Thirriot F, et al. Helicobacter pylori eradication in Western Australia using novel quadruple therapy combinations. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:1076–1083.

[100] Vicente R, Sicilia B, Gallego S, et al. [Helicobacter pylori eradication in patients with peptic ulcer after two treatment failures: a prospective culture-guided study]. Gastroenterol Hepatol. 2002;25:438–442.

[101] Yahav J, Samra Z, Niv Y, et al. Susceptibility-guided vs. empiric retreatment of Helicobacter pylori infection after treatment failure. Dig Dis Sci. 2006;51:2316–2321.

- [102] Miehke S, Hansky K, Schneider-Brachert W, et al. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:395–403.
- [103] Gao CP, Zhou Z, Wang JZ, et al. Efficacy and safety of high-dose dual therapy for *Helicobacter pylori* rescue therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2016;17:811–819.
- [104] Yang X, Wang J-X, Han S-X, et al. High dose dual therapy versus bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication treatment: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e14396.
- [105] Fiorini G, Zullo A, Vakil N, et al. Rifabutin Triple Therapy is Effective in Patients With Multidrug-resistant Strains of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52:137–140.
- [106] Fiorini G, Saracino IM, Zullo A, et al. Rescue therapy with bismuth quadruple regimen in patients with *Helicobacter pylori* -resistant strains. *Helicobacter.* 2017;22.
- [107] Saracino IM, Pavoni M, Zullo A, et al. Antibiotic Resistance and Therapy Outcome in *H. pylori* Eradication Failure Patients. *Antibiotics (Basel).* 2020;9:E121.
- [108] Patel A, Shah N, Prajapati JB. Clinical application of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection--a brief review. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014;47:429–437.
- [109] McFarland LV, Huang Y, Wang L, et al. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J.* 2016;4:546–561.
- [110] Zhang M, Zhang C, Zhao J, et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotic-supplemented therapy on the eradication of *H. pylori* and incidence of therapy-associated side effects. *Microb Pathog.* 2020;147:104403.

## 5. REVISIONE ESTERNA

Il documento finale è stato sottoposto ad una revisione esterna al fine di migliorare la qualità della linea guida sia nei termini di qualità espositiva ma anche di considerazione dell'applicabilità e fattibilità e qualità delle evidenze delle raccomandazioni.

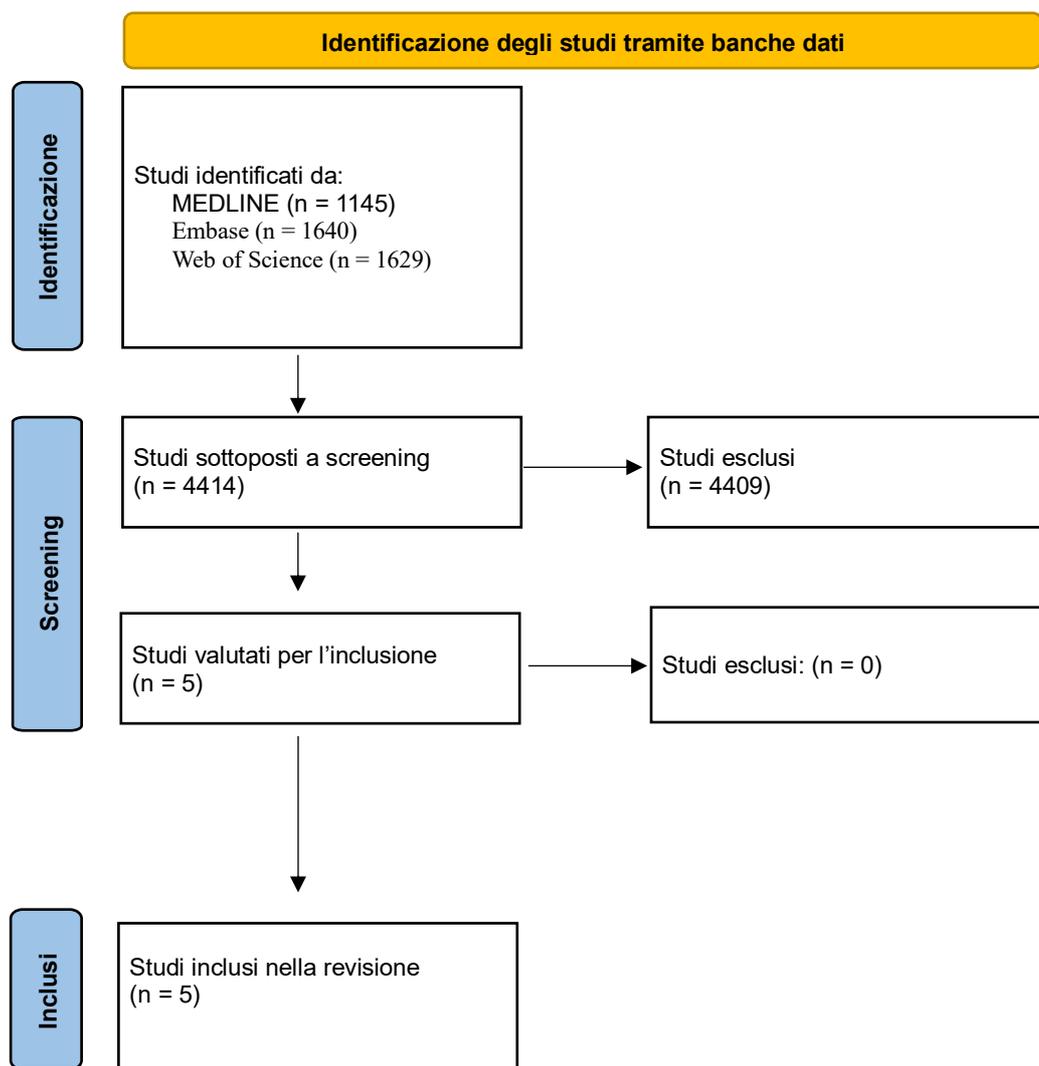
A tal fine due revisori esterni (Prof. Francesco Di Mario, Università di Parma e Prof. Antonio Gasbarrini, Università Cattolica del Sacro Cuore), con una riconosciuta esperienza clinica e attività di ricerca, hanno fornito un report comprensivo di valutazione generale del lavoro e di indirizzi di miglioramento. Questi ultimi sono stati raccolti ed implementati nelle linee guida finali.

## **6. AGGIORNAMENTI DELLA LINEA GUIDA**

Gli autori si prefissano la progettualità di aggiornare periodicamente la linea guida qualora nuove evidenze forniscano elementi tali da determinare la necessità di dover procedere alla modifica delle raccomandazioni attualmente inserite nel presente lavoro od alla formulazione di nuovi quesiti clinici. Qualora ciò si verificasse la formulazione di nuovi quesiti clinici o la modifica di preesistenti raccomandazioni verrà praticato con la medesima metodologia descritta in precedenza.

## Appendice 1 - Stringhe di ricerca e selezione degli studi

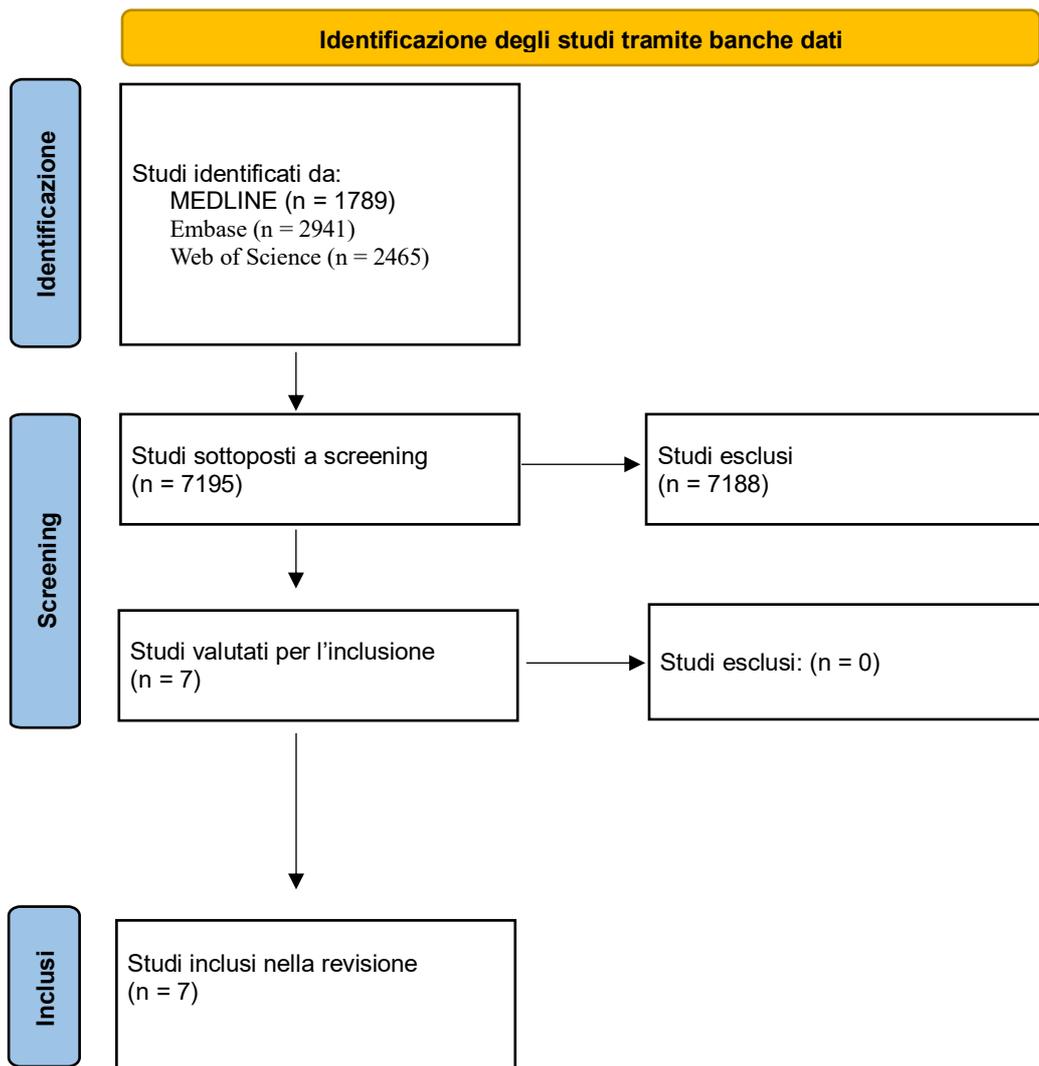
### DIAGRAMMA PRISMA - QUESITO 1



### STRINGHE DI RICERCA – QUESITO 1

|                |   |
|----------------|---|
| MEDLINE        | ((Quadruple therapy OR bismuth-containing quadruple) AND (Helicobacter pylori OR H. pylori OR H pylori))          |
| EMBASE         | ('quadruple therapy' OR 'bismuth-containing quadruple') AND ('Helicobacter pylori' OR 'H. pylori' OR 'H pylori')  |
| Web of Science | (ALL=(Quadruple therapy) OR ALL=(bismuth-containing quadruple)) AND (ALL=(Helicobacter pylori) OR ALL=(H pylori)) |

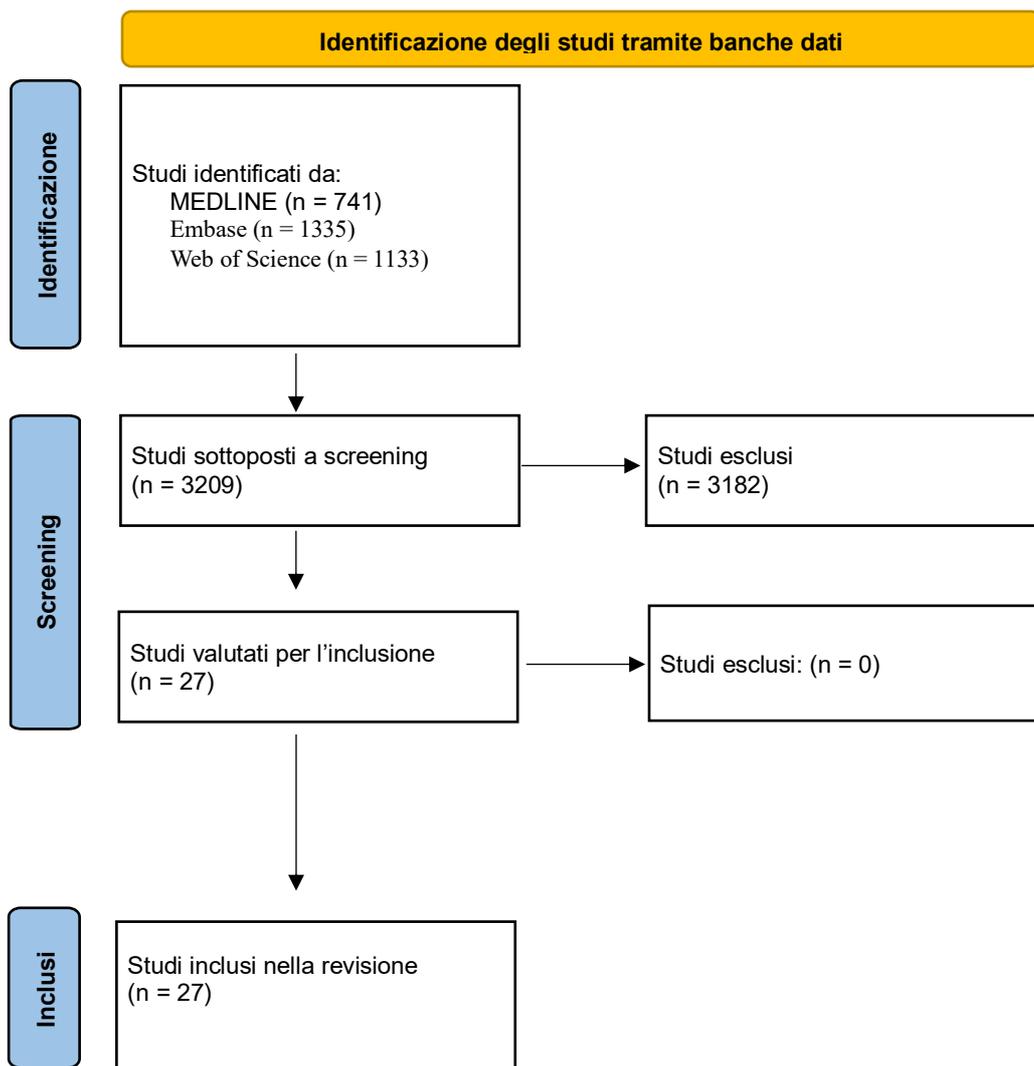
## DIAGRAMMA PRISMA - QUESITO 2



## STRINGHE DI RICERCA – QUESITO 2

|                |  |
|----------------|--|
| MEDLINE        | ((Quadruple therapy OR concomitant) AND (Helicobacter pylori OR H. pylori OR H pylori))          |
| EMBASE         | ('quadruple therapy' OR 'concomitant') AND ('Helicobacter pylori' OR 'H. pylori' OR 'H pylori')  |
| Web of Science | (ALL=(Quadruple therapy) OR ALL=(concomitant)) AND (ALL=(Helicobacter pylori) OR ALL=(H pylori)) |

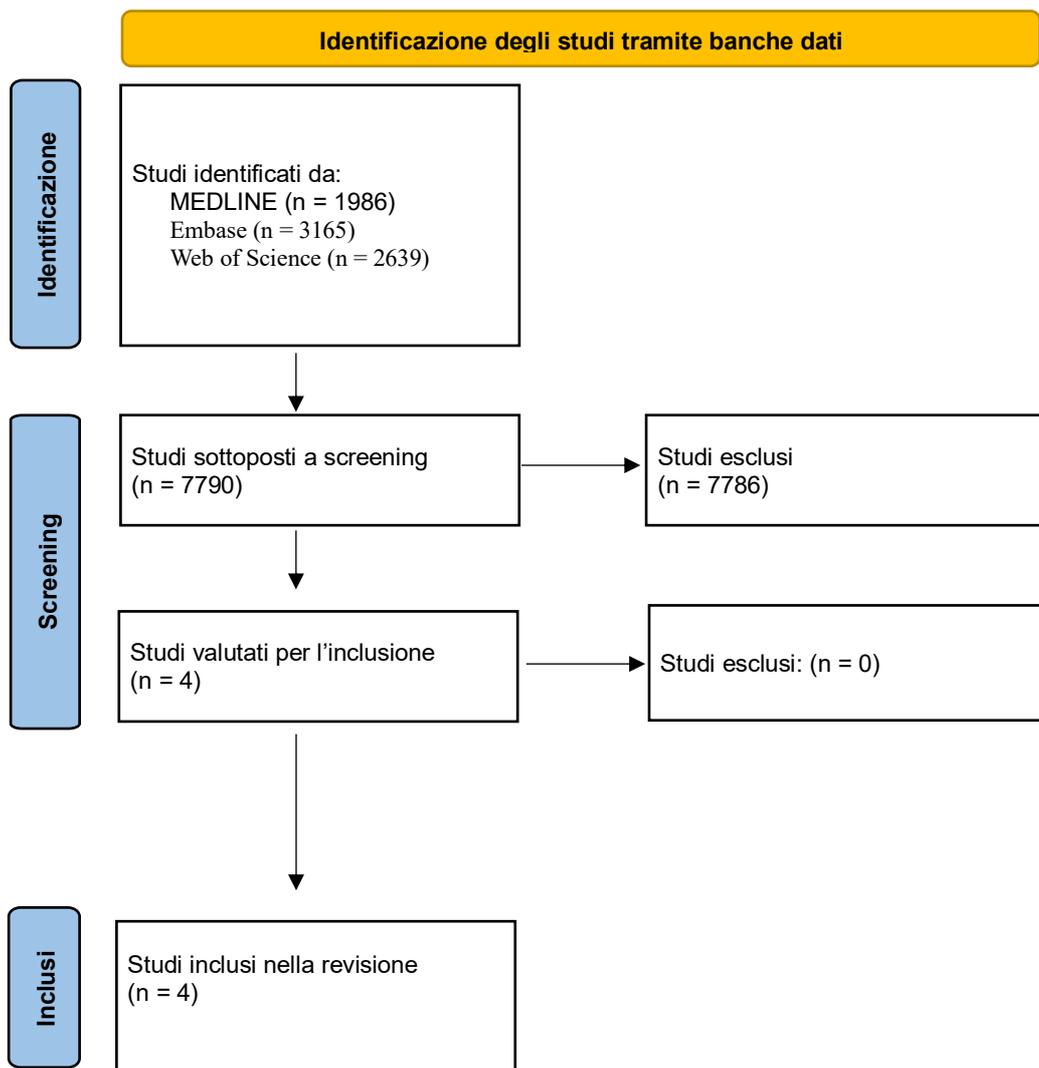
### DIAGRAMMA PRISMA - QUESITO 3



### STRINGHE DI RICERCA – QUESITO 3

|                |   |
|----------------|---|
| MEDLINE        | (sequential) AND (Helicobacter pylori OR H. pylori OR H pylori)         |
| EMBASE         | ('sequential') AND ('Helicobacter pylori' OR 'H. pylori' OR 'H pylori') |
| Web of Science | (ALL=(sequential)) AND (ALL=(Helicobacter pylori OR ALL=(H pylori)))    |

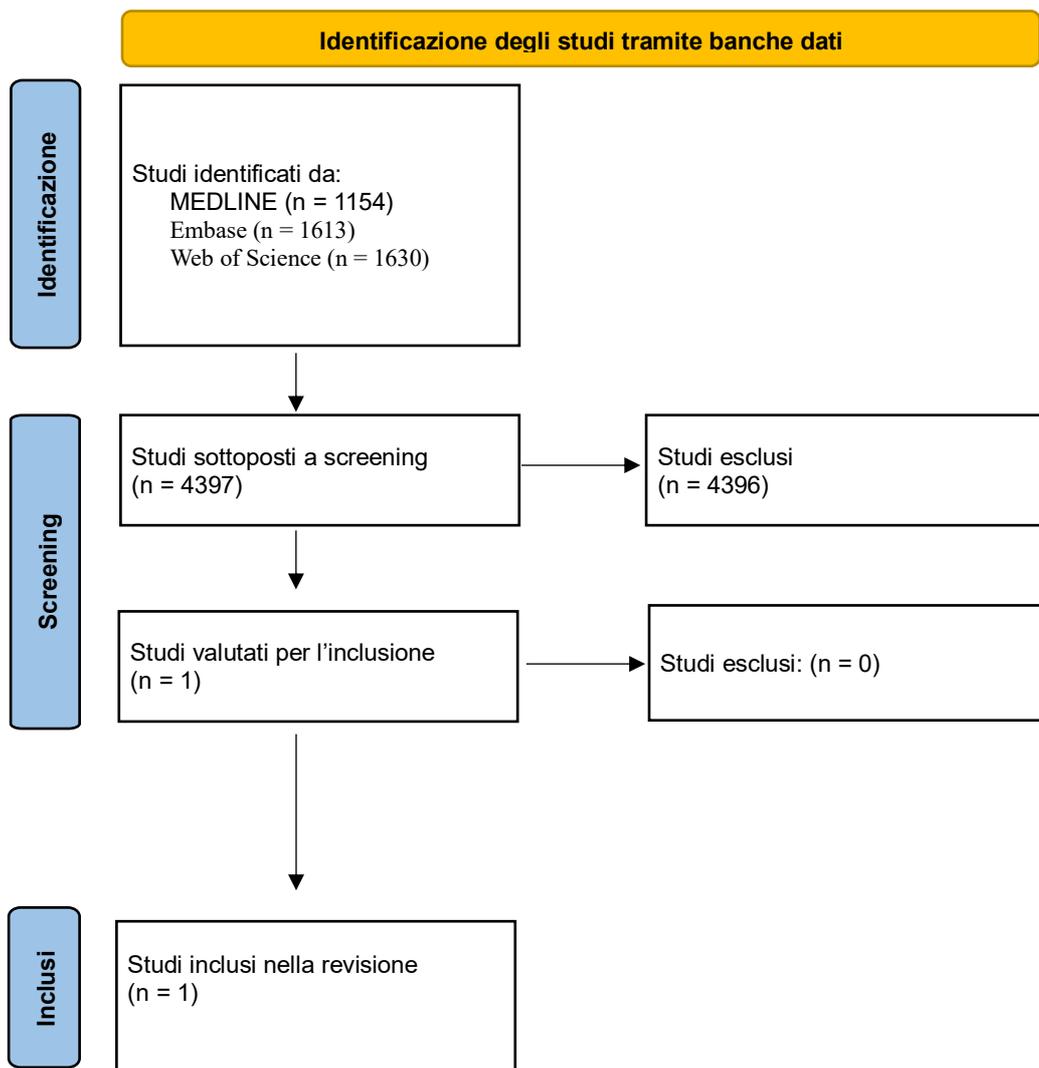
## DIAGRAMMA PRISMA - QUESITO 4



## STRINGHE DI RICERCA – QUESITO 4

|                |   |
|----------------|---|
| MEDLINE        | (triple therapy) AND (clarithromycin) AND (Helicobacter pylori OR H. pylori OR H pylori)              |
| EMBASE         | ('triple therapy') AND ('clarithromycin') AND ('Helicobacter pylori' OR 'H. pylori' OR 'H pylori')    |
| Web of Science | ((ALL=(triple therapy)) AND (ALL=(clarithromycin))) AND (ALL=(Helicobacter pylori) OR ALL=(H pylori)) |

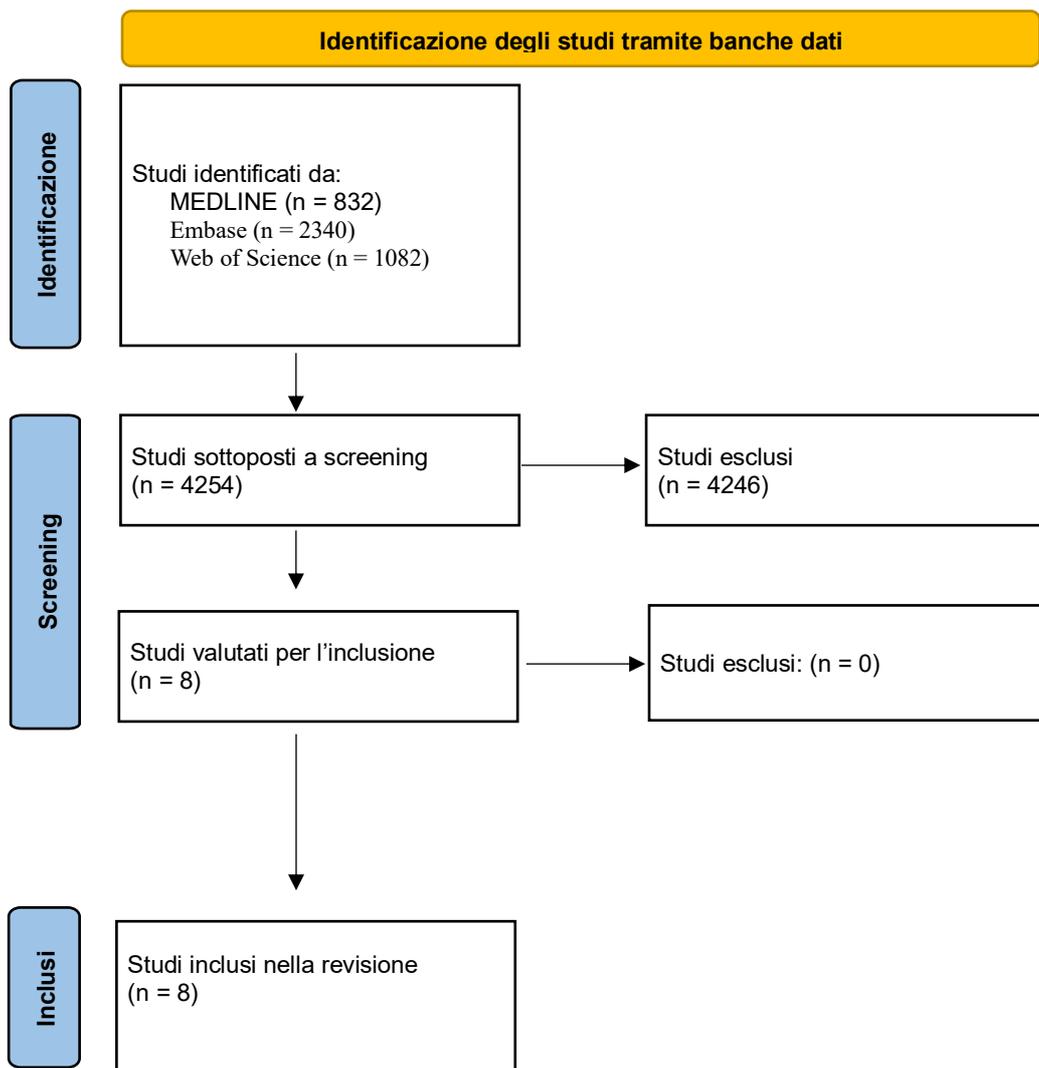
## DIAGRAMMA PRISMA - QUESITO 5



## STRINGHE DI RICERCA – QUESITO 5

|                |   |
|----------------|---|
| MEDLINE        | ((quadruple therapy) OR (single-capsule)) AND (Helicobacter pylori OR H. pylori OR H pylori)            |
| EMBASE         | (('quadruple therapy') OR ('single-capsule')) AND ('Helicobacter pylori' OR 'H. pylori' OR 'H pylori')  |
| Web of Science | ((ALL=(quadruple therapy)) OR (ALL=(single-capsule))) AND (ALL=(Helicobacter pylori) OR ALL=(H pylori)) |

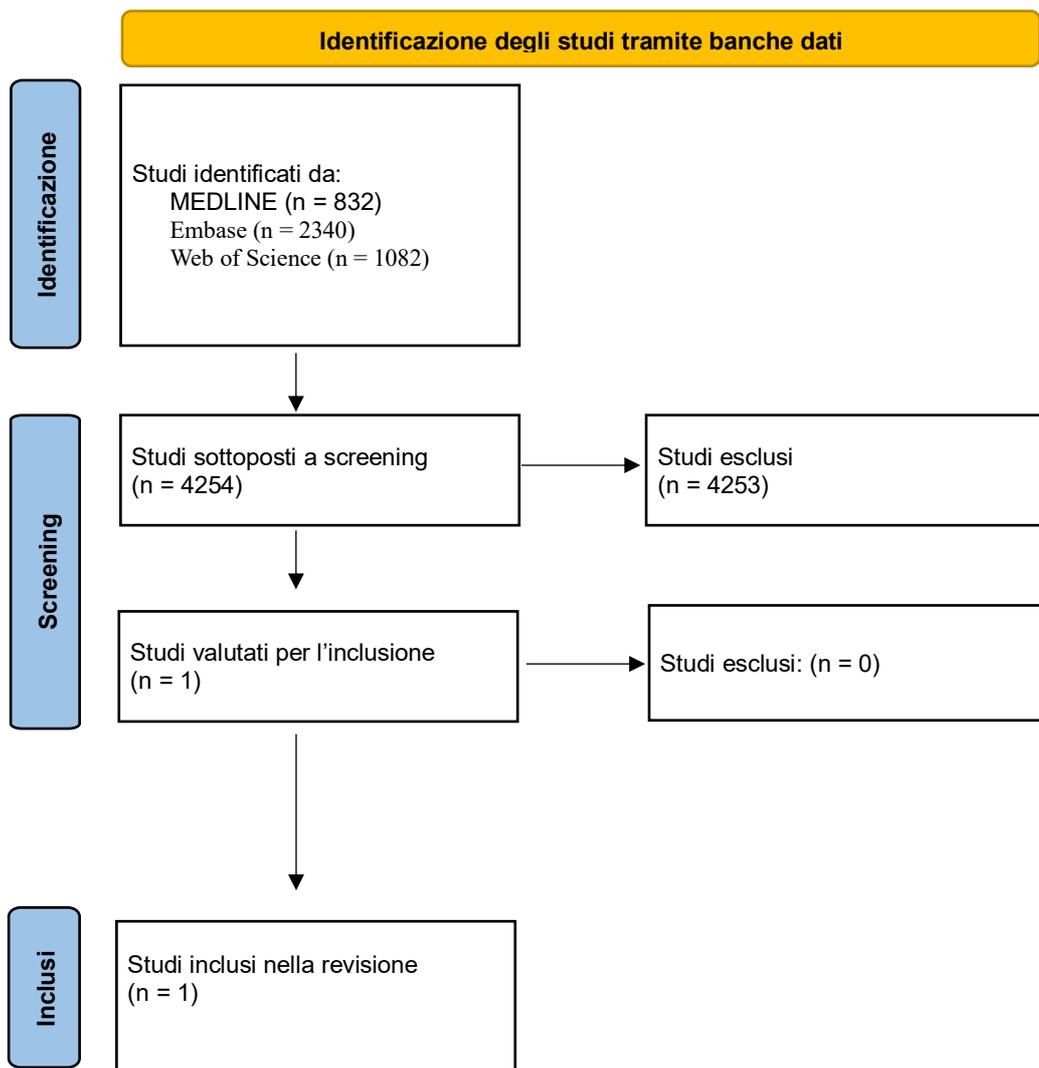
## DIAGRAMMA PRISMA - QUESITO 6



## STRINGHE DI RICERCA – QUESITO 6

|                |   |
|----------------|---|
| MEDLINE        | (levofloxacin) AND (Helicobacter pylori OR H. pylori OR H pylori)         |
| EMBASE         | ('levofloxacin') AND ('Helicobacter pylori' OR 'H. pylori' OR 'H pylori') |
| Web of Science | ((ALL=(levofloxacin))) AND (ALL=(Helicobacter pylori) OR ALL=(H pylori))  |

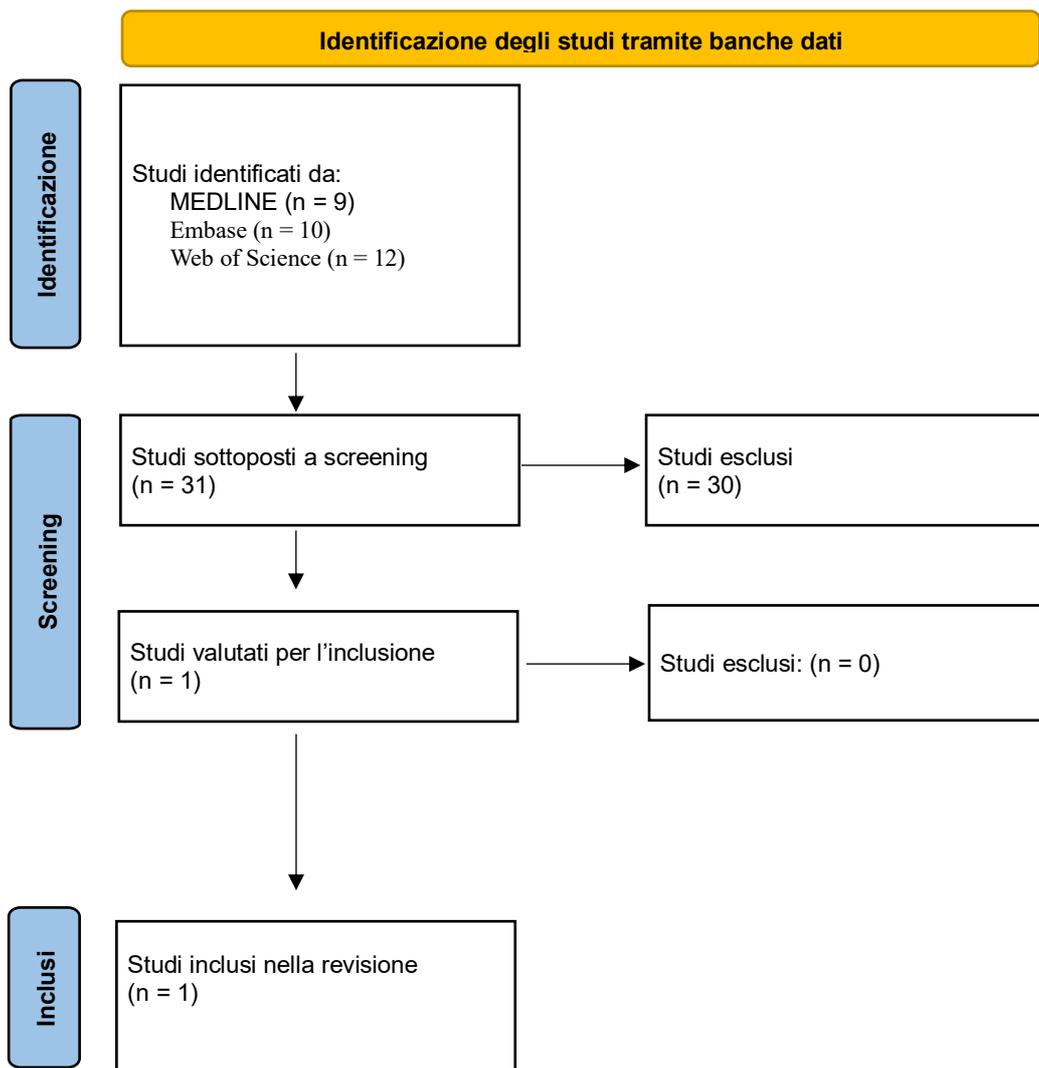
## DIAGRAMMA PRISMA - QUESITO 7



## STRINGHE DI RICERCA – QUESITO 7

|                |   |
|----------------|---|
| MEDLINE        | (levofloxacin) AND (Helicobacter pylori OR H. pylori OR H pylori)         |
| EMBASE         | ('levofloxacin') AND ('Helicobacter pylori' OR 'H. pylori' OR 'H pylori') |
| Web of Science | ((ALL=(levofloxacin))) AND (ALL=(Helicobacter pylori) OR ALL=(H pylori))  |

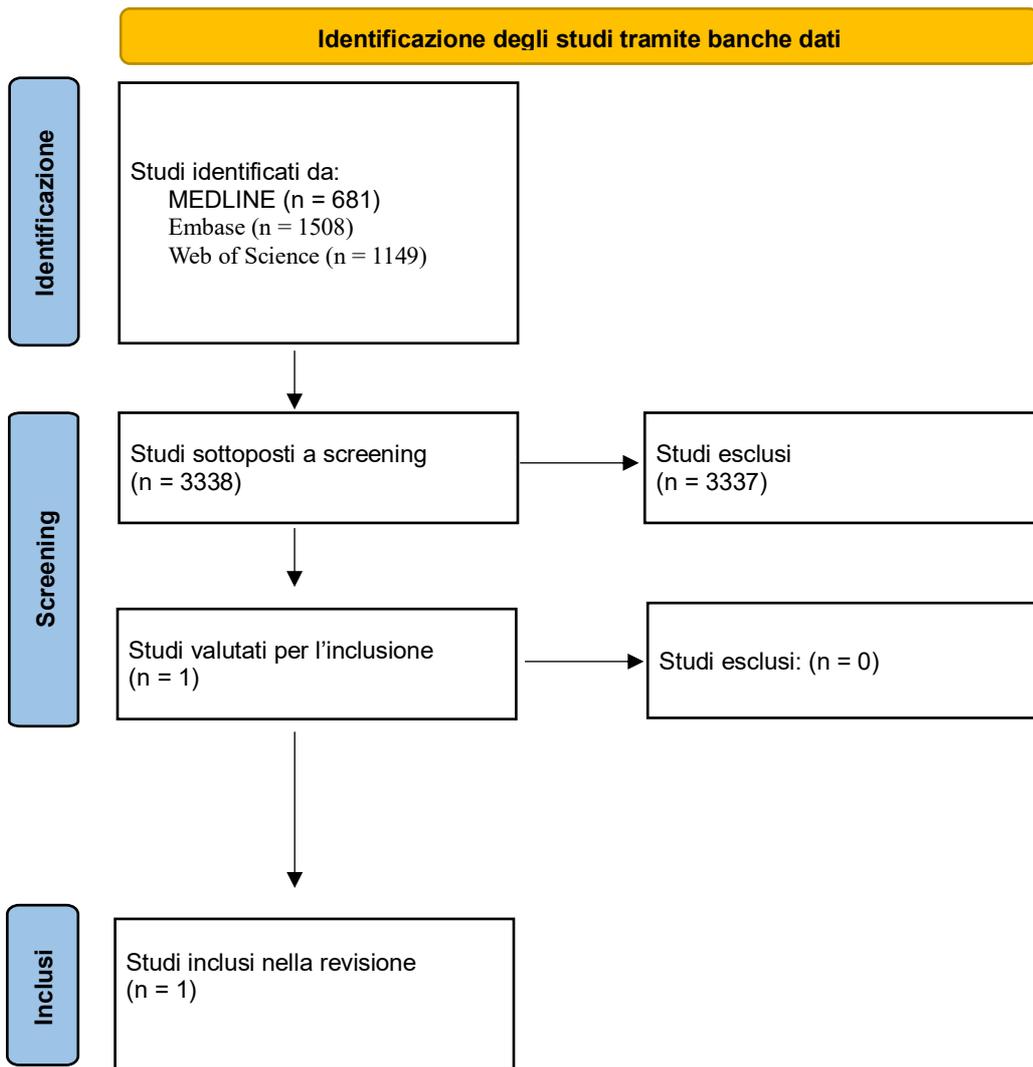
## DIAGRAMMA PRISMA - QUESITO 8



## STRINGHE DI RICERCA – QUESITO 8

|                |   |
|----------------|---|
| MEDLINE        | ((high-dose dual) AND (rifabutin)) AND (Helicobacter pylori OR H. pylori OR H pylori)             |
| EMBASE         | (('high-dose dual') AND ('rifabutin')) AND ('Helicobacter pylori' OR 'H. pylori' OR 'H pylori')   |
| Web of Science | ((ALL=(high-dose dual)) AND (ALL=( rifabutin))) AND (ALL=(Helicobacter pylori) OR ALL=(H pylori)) |

## DIAGRAMMA PRISMA - QUESITO 9



## STRINGHE DI RICERCA – QUESITO 9

|                |   |
|----------------|---|
| MEDLINE        | (probiotic OR probiotics) AND (Helicobacter pylori OR H. pylori OR H pylori)                |
| EMBASE         | ((‘probiotic’ OR ‘probiotics’)) AND (‘Helicobacter pylori’ OR ‘H. pylori’ OR ‘H pylori’)    |
| Web of Science | ((ALL=(probiotic)) OR (ALL=(probiotics))) AND (ALL=(Helicobacter pylori) OR ALL=(H pylori)) |

## Appendice 2 - Evidence to Decision framework (EtD) e tabelle delle evidenze GRADE

### EtD QUESITO 1

**La quadruplica terapia con bismuto può essere raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* in Italia?**

#### Dettagli sul quesito

**Popolazione:** soggetti con infezione da *Helicobacter (H.) pylori* che non hanno ricevuto precedenti trattamenti antibiotici di eradicazione.

**Intervento:** quadruplica terapia con bismuto.

**Confronto:** triplice terapia standard contenente claritromicina.

**Esiti principali:** pazienti con eradicazione dell'infezione da *H. pylori* ed eventi avversi alla terapia.

**Contesto:** globale, medicina generale e medicina specialistica.

**Prospettiva:** popolazione generale.

**Conflitti di interesse:** il Panel riporta che tutti i membri hanno dichiarato nessun conflitto di interessi.

#### Background

L'aumentata prevalenza di ceppi di *H. pylori* resistenti agli antibiotici, in particolare alla claritromicina, ha portato ad una riduzione dell'efficacia della triplice terapia con claritromicina nel trattamento di prima linea dell'infezione da *H. pylori*.<sup>1</sup> La quadruplica terapia con bismuto consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica con un sale di bismuto, tetraciclina e metronidazolo somministrati contemporaneamente per almeno 10 giorni. Questa terapia sembra essere più efficace della triplice terapia standard per la sua maggiore efficacia contro i ceppi di *H. pylori* resistenti alla claritromicina ed al metronidazolo.<sup>1</sup> La quadruplica terapia con bismuto è stata suggerita come terapia di prima linea dell'infezione da *H. pylori*, anche in popolazioni con elevata prevalenza (15%) di ceppi di *H. pylori* resistenti a claritromicina e metronidazolo.<sup>1</sup>

---

### VALUTAZIONE

#### Problema

**Il problema è da considerare una priorità?**

#### Giudizio

Non so

Variabile

No

Probabilmente no

Probabilmente sì

Sì

#### Ricerca delle prove

La larga diffusione dell'infezione da *H. pylori* nella popolazione generale, il suo rapporto causale con numerose patologie benigne e maligne del tratto digestivo superiore ed il crescente problema dell'antibiotico resistenza rendono prioritaria la ricerca di un trattamento antibiotico di prima linea altamente efficace e sicuro per l'eradicazione di questo batterio.<sup>2</sup>

### EFFETTI BENEFICI

**Quanto sono sostanziali gli effetti benefici attesi?**

#### Giudizio

Non so

- Variabile
- Insignificanti
- Modesti
- Moderati
- Grandi

### **Ricerca delle prove**

Riassunto dei risultati: la quadruplica terapia con bismuto si è dimostrata una terapia più efficace della triplice terapia standard con claritromicina nel trattamento di prima linea dell'infezione da *H. pylori*.

### **Considerazioni aggiuntive**

La disponibilità di un regime antibiotico efficace per l'eradicazione dell'*H. pylori* è associata a numerosi e sostanziali benefici nel trattamento e nella prevenzione di numerose patologie benigne e maligne del tratto digestivo superiore.

### **EFFETTI INDESIDERATI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati attesi?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabili
- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Insignificanti

### **Ricerca delle prove**

Vedi in seguito la tabella riassuntiva dei risultati.

### **CERTEZZA NELLE PROVE**

**Qual è la certezza complessiva nelle prove sugli effetti?**

#### **Giudizio**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta

### **Ricerca delle prove**

Vedi in seguito la tabella riassuntiva dei risultati.

### **VALORI**

**Esiste un'incertezza importante, o variabilità, rispetto al valore che le persone attribuiscono agli esiti principali?**

#### **Giudizio**

- Incertezza o variabilità importante
- Possibile incertezza o variabilità importante
- Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante
- Nessuna incertezza o variabilità importante

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

L'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* e gli effetti collaterali dovuti agli antibiotici sono gli esiti più importanti per i pazienti. E' opinione del panel che probabilmente non vi è incertezza che l'efficacia del trattamento nell'eradicare l' *H. pylori*, con il suo impatto positivo sulla stato salute, sia più importante del rischio legato agli eventi avversi legati al trattamento.

### **EQUILIBRIO NEGLI EFFETTI DEI TRATTAMENTI**

**L'equilibrio tra gli effetti benefici e quelli indesiderati favorisce l'opzione o il confronto?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- Non favorisce né l'opzione né il confronto
- Probabilmente favorisce l'opzione
- Favorisce l'opzione

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

### **RISORSE NECESSARIE**

**Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Grandi costi
- Costi moderati
- Costi trascurabili o risparmi
- Risparmi moderati
- Grandi risparmi

### **Ricerca delle prove**

Il costo della quadruplica terapia con bismuto per un caso è basso poiché i farmaci che la compongono, cioè inibitore di pompa protonica, sale di bismuto, tetraciclina e metronidazolo hanno un costo basso e la durata della terapia è di soli 10 giorni. In Italia, la quadruplica terapia con bismuto deve essere prescritta usando una formulazione galenica cosiddetta "3-in-1" in cui subcitrato di bismuto, tetraciclina e metronidazolo sono contenuti in un'unica capsula.<sup>3</sup> Questa formulazione galenica è in commercio con il nome di Pylera® (Allergan Pharmaceuticals International Limited, Dublin). La terapia consiste nel somministrare un inibitore di pompa protonica per 2 volte al giorno e 3 capsule di Pylera® per 4 volte a giorno. E' stato calcolato che il costo della terapia per 10 giorni è di euro 78.67 (Omeprazolo= euro 11,26 + Pylera = euro 67.41) per paziente.<sup>3</sup>

### **CERTEZZA NELLE PROVE DELLE RISORSE NECESSARIE**

**Qual è la certezza nelle prove relative alle risorse necessarie (costi)?**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa
- Bassa

- Moderata  
 Alta

### Ricerca delle prove

I costi degli inibitori di pompa protonica e della quadruplica terapia nella formulazione galenica Pylera® sono riportati sul sito web delle aziende produttrici.

### COSTO-EFFICACIA

#### L'analisi costo-efficacia favorisce l'opzione o il confronto?

##### Giudizio

- Non so  
 Variabile  
 Favorisce il confronto  
 Probabilmente favorisce il confronto  
 Non favorisce né l'opzione né il confronto  
 Probabilmente favorisce l'opzione  
 Favorisce l'opzione

### Ricerca delle prove

Nessuna prova è stata identificata.

### Considerazioni aggiuntive

La quadruplica terapia con bismuto è più efficace della triplice terapia con claritromicina nell'eradicazione dell'*H. pylori*, ha un simile profilo di tollerabilità ed ha un basso costo. La maggiore efficacia della quadruplica terapia con bismuto ha inevitabilmente un impatto positivo sulla prevenzione e cura delle numerose patologie gastro-duodenali causate dall'*H. pylori*. Considerato tutto ciò è opinione del Panel che la quadruplica terapia con bismuto è probabilmente più costo-efficace della triplice terapia standard con claritromicina.

### EQUITÀ

Quale sarebbe l'impatto sull'equità in sanità?

##### Giudizio

- Non so  
 Variabile  
 Ridotta  
 Probabilmente ridotta  
 Probabilmente nessun impatto  
 Probabilmente aumentata  
 Aumentata

### Ricerca delle prove

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

### Considerazioni aggiuntive

La quadruplica terapia con bismuto ha un basso costo ed è accessibile a tutti i pazienti essendo i farmaci che la compongono largamente disponibili e dispensati dal Servizio Sanitario Nazionale. E'

opinione del panel che l'uso della quadruplica terapia con bismuto ha un impatto aumentato sull'equità in sanità.

### **ACCETTABILITÀ**

L'intervento/opzione è accettabile per i principali portatori di interessi?

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- No
- Probabilmente no
- Probabilmente sì
- Sì

#### **Ricerca delle prove**

La quadruplica terapia con bismuto sembra essere una terapia ben accettata dal paziente, che la assume in maniera completa in oltre il 90% dei casi.<sup>3</sup> Questa terapia è ben accettata anche dai medici specialisti. Una recente survey ha riportato che in Italia la quadruplica terapia con bismuto è una delle terapie preferite da gastroenterologi nel trattamento di prima di prima linea dell'infezione da *H. pylori*.<sup>4</sup> Non vi sono dati sull'accettabilità della terapia da parte dei medici di medicina generale in Italia.

### **FATTIBILITÀ**

L'opzione è possibile da implementare?

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- No
- Probabilmente no
- Probabilmente sì
- Sì

#### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

#### **Considerazioni aggiuntive**

L'elevata efficacia e la buona tollerabilità della quadruplica terapia con bismuto potrebbero favorire la diffusione di questo regime terapeutico nel trattamento di prima linea dell'infezione da *H. pylori*. E' opinione del Panel che rispetto alle quadrupliche terapie senza bismuto, come la terapia concomitante e la terapia sequenziale, questa terapia ha altri due importanti vantaggi che potrebbero favorire la sua diffusione nella pratica clinica: a) ha un minor impatto sull'aumento dell'antibiotico resistenza nella popolazione poiché non contiene la claritromicina ed b) è efficace anche contro i ceppi di *H. pylori* con la doppia resistenza a claritromicina e metronidazolo

---

## CONCLUSIONI

### Tipo di raccomandazione

- Raccomandazione forte contro l'opzione
- Raccomandazione condizionata contro l'opzione
- Raccomandazione condizionale per l'intervento o per il confronto
- Raccomandazione condizionata a favore dell'opzione
- Raccomandazione forte a favore dell'opzione

### Raccomandazione

La quadruplica terapia con bismuto è raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* in Italia.

### Giustificazione

La quadruplica terapia con bismuto si è dimostrata una terapia più efficace della triplice terapia standard con un simile profilo di tollerabilità. Considerando anche il basso costo della terapia, la buona accettabilità da parte del paziente e l'impatto positivo sull'equità in sanità, il Panel ha concluso per una raccomandazione forte a favore dell'uso della quadruplica terapia con bismuto nel trattamento di prima linea dei pazienti con infezione da *H. pylori*.

### Giustificazione dettagliata

*Effetti benefici:* La quadruplica terapia con bismuto è più efficace della triplice terapia standard con claritromicina nell'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* (80% vs 60.6%).

*Effetti indesiderati:* La frequenza di eventi avversi con la quadruplica terapia con bismuto è simile a quella della triplice terapia standard con claritromicina (46.2% vs 46%).

*Certezza nelle prove:* Vi è una certezza moderata nelle stime di efficacia dovuta all'alto rischio di bias in alcuni studi randomizzati.

*Valori:* non esiste probabilmente incertezza sul fatto che le persone attribuiscono all'efficacia del trattamento un valore più importante del rischio di eventi avversi.

*Equilibrio degli effetti:* la quadruplica terapia con bismuto è più efficace della triplice terapia standard con claritromicina con una simile frequenza di eventi avversi. E' opinione del Panel che i benefici della terapia superano gli effetti indesiderati.

### Considerazioni sui sottogruppi

La quadruplica terapia con bismuto è raccomandata nei pazienti che non hanno mai ricevuto un trattamento di eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

### Considerazioni circa l'implementazione

Per favorire l'uso della quadruplica terapia con bismuto nella pratica clinica dovrebbero essere implementati corsi di aggiornamento ed altri interventi formativi per informare i medici di medicina generale e gli specialisti dell'elevata efficacia e buona tollerabilità di questa terapia.

## Monitoraggio e valutazione

E' necessario monitorare nel tempo l'efficacia della quadruplica terapia con bismuto creando "Registri" nazionali che raccolgano dati sulle percentuali di eradicazione ottenute nelle diverse regioni in Italia nei prossimi anni. Il report spontaneo di reazioni avverse severe al farmaco dovrebbe comunque essere rafforzato a livello nazionale.

## Priorità di ricerca

- Trial clinici su un largo campione di pazienti che valutino l'efficacia della quadruplica terapia con bismuto nei soggetti con ceppi di *H. pylori* resistenti a più antibiotici, per esempio con doppia resistenza a claritromicina e metronidazolo in Italia.
- Trial clinici che confrontino l'efficacia della quadruplica terapia con bismuto con quella di un'terapia antibiotica basata sulla suscettibilità dell'*H. pylori* agli antibiotici.
- Trial clinici che confrontino la quadruplica terapia con bismuto con le quadrupliche terapie senza bismuto in pazienti di cui si conosce la suscettibilità agli antibiotici del ceppo di *H. pylori*.

## Bibliografia

1. Zagari RM, Frazzoni L, Marasco G, Fuccio L, Bazzoli F. Treatment of Helicobacter pylori infection: a clinical practice update. *Minerva Med.* 2021;12:281-287.
2. Eusebi HL, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2014; 19:1-5.
3. Romano M, Gravina AG, Nardone G, et al. Non-bismuth and bismuth quadruple therapies based on previous clarithromycin exposure are as effective and safe in an area of high clarithromycin resistance: A real-life study. *Helicobacter* 2020; 25: e12694.
4. Zagari RM, Romano M, Frazzoni L, et al. Adherence to international guidelines for the management of Helicobacter pylori infection among gastroenterologists and gastroenterology fellows in Italy: A Survey of the Italian Federation of Digestive Diseases – FISMAD. *Helicobacter* 2022; 27:e12862.

**Quesito 1:** La quadruplica terapia con bismuto può essere raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* in Italia?

### Tabella delle evidenze

| N. di studi   | Valutazione della qualità |                    |   |                               |                        |                          | N. Pazienti                                  |  | Effetto             |                   | Qualità  | Importanza |
|---|---------------------------|--------------------|---|-------------------------------|------------------------|--------------------------|--|--|---------------------|-------------------|----------|------------|
|   | Disegno dello studio      | Rischi o di bias   | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione           | Ulteriori considerazioni | Quadruplica terapia con bismuto <sup>d</sup> | Triplice terapia con claritromicina <sup>e</sup> | Relativo RR(95% CI) | Assoluto (95% CI) |          |            |
| <b>Soggetti trattati con successo con quadruplica terapia con bismuto (ITT)</b> |                           |                    |   |                               |                        |                          |  |  |                     |                   |          |            |
| 5   | Studi randomizzati        | Serio <sup>a</sup> | Non serio <sup>b</sup>                    | Non serio                     | Non serio <sup>c</sup> | Nessuna                  | 480/611 (80%)                                | 386/636 (60.7%)                                  | 1.18 (1.06-1.30)    | 19 in più per 100 | Moderata | CRITICA    |
| <b>Eventi avversi durante il trattamento</b>                                    |                           |                    |   |                               |                        |                          |  |  |                     |                   |          |            |
| 4   | Studi randomizzati        | Serio <sup>a</sup> | Non serio <sup>b</sup>                    | Non serio                     | Non serio              | Nessuna                  | 236/511 (46.2%)                              | 239/518 (46%)                                    | 1.0 (0.86-1.16)     | 0 in più per 100  | Moderata | CRITICA    |

ITT: analisi Intention-to-Treat; CI: intervallo di confidenza; RR: rischio relativo

### Spiegazioni

- Due studi sono stati valutati ad alto rischio di bias, mentre in tre studi () il rischio di bias è “some concern”. Il rischio di bias è stato valutato mediante la Versione 2 del Cochrane risk-of-bias (RoB-2) per studi randomizzati (Referenza: Sterne J, Savović J, Page M, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898). In particolare, è stata valutata la presenza di potenziali bias nei seguenti 5 domini: processo di randomizzazione, deviazioni dall'intervento, missing data per l'outcome, misurazione dell'outcome e selezione dei risultati riportati. Il giudizio finale per ogni dominio è “basso rischio di bias”, “some concern” o “alto rischio di bias” ed è basato sulle risposte ad una serie di domande, secondo un algoritmo che dalle risposte porta al giudizio finale. Per ogni studio, il rischio di bias complessivo si basa sui seguenti criteri: “basso rischio di bias” se lo studio è giudicato a “basso rischio di bias” in tutti i domini; “some concern” se lo studio è giudicato “some concerns” in almeno un dominio, ma non ad “alto rischio di bias” negli altri domini; “alto rischio di bias” se lo studio è giudicato ad “alto rischio di bias” in almeno un dominio o vi sono “some concerns” in più di un dominio.
- L'eterogeneità statistica tra gli studi inclusi nella meta-analisi è assente ( $I^2=0\%$ ). La eterogeneità tra gli studi è stata valutata calcolando la  $I^2$ . La eterogeneità è stata definita bassa ( $I^2 < 25\%$ ), moderata ( $I^2 = 25-50\%$ ) ed alta ( $I^2 > 50\%$ ) (referenza: Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-

analyses. *Br Med J.* 2003;327(7414):557-560).

- c. Campioni di pazienti di grandi dimensioni e stretti intervalli di confidenza non limitano la precisione dei risultati.
- d. La quadruplica terapia con bismuto consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica, sale di bismuto, tetraciclina e metronidazolo ed è somministrata per 10 giorni.
- e. La triplice terapia con claritromicina consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica, claritromicina, amoxicillina e metronidazolo/tinidazolo ed è somministrata per 7 o 10 giorni.

## Bibliografia

1. Alborai M, Saad M, Al-Ali J, Malik M, Asem N, Schmidt I, et al. Quadruple therapy versus standard triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Kuwait. *Arab Journal of Gastroenterology.* 2015;16(3-4):131-5.
2. Ozturk O, Doganay L, Colak Y, Enc FY, Ulasoglu C, Ozdil K, et al. Therapeutic success with bismuth-containing sequential and quadruple regimens in *Helicobacter pylori* eradication. *Arab journal of gastroenterology.* 2017;18:62-7.
3. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier J-C, Celiński K, Giguère M, Rivière M, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905-13.
4. Veliev A, Maev I, Andreev D, Dicheva D, Zaborovskii A, Lobanova E, et al. The efficacy and safety of quadruple therapy without bismuth (concomitant therapy) in the treatment of patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric and duodenal peptic ulcer disease. *Therapeutic Archive.* 2019;91:28-33.
5. Kim Y, Lee JY, Kim CG, Park B, Park JY, Cho IJ. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy versus 7-day proton pump inhibitor-clarithromycin containing triple therapy as first-line empirical therapy for the *Helicobacter pylori* infection in Korea: a randomized open-label trial. *BMC Gastroenterol.* 2021 Mar 2;21(1):95.

## **EtD QUESITO 2**

**La quadruplica terapia senza bismuto (terapia concomitante) può essere raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* in Italia ?**

### **Dettagli sul quesito**

**Popolazione:** soggetti con infezione da *Helicobacter (H.) pylori* che non hanno ricevuto precedenti trattamenti antibiotici di eradicazione.

**Intervento:** quadruplica terapia senza bismuto (terapia concomitante).

**Confronto:** triplice terapia standard contenente claritromicina.

**Esiti principali:** pazienti con eradicazione dell'infezione da *H. pylori* ed eventi avversi alla terapia.

**Contesto:** globale, medicina generale e medicina specialistica.

**Prospettiva:** popolazione generale.

**Conflitti di interesse:** il Panel riporta che tutti i membri hanno dichiarato nessun conflitto di interessi.

### **Background**

L'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* è diventata sempre più difficile per l'aumento della prevalenza di ceppi di *H. pylori* resistenti agli antibiotici, in particolare alla claritromicina. Questo ha portato ad una riduzione dell'efficacia della triplice terapia standard con claritromicina nel trattamento di prima linea dell'infezione da *H. pylori*.<sup>1</sup> La quadruplica terapia senza bismuto, detta anche terapia concomitante, consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica con tre antibiotici, claritromicina, amoxicillina e metronidazolo, somministrati contemporaneamente per 14 giorni. Questa terapia sembra essere più efficace della triplice terapia standard per la sua maggiore efficacia contro i ceppi di *H. pylori* resistenti alla claritromicina.<sup>1</sup> La terapia concomitante è stata suggerita come terapia di prima linea dell'infezione da *H. pylori*, anche in popolazioni con elevata prevalenza (15%) di ceppi di *H. pylori* resistenti alla claritromicina.<sup>1</sup>

---

## **VALUTAZIONE**

### **Problema**

**Il problema è da considerare una priorità?**

#### **Giudizio**

Non so

Variabile

No

Probabilmente no

Probabilmente sì

Sì

### **Ricerca delle prove**

La larga diffusione dell'infezione da *H. pylori* nella popolazione generale, il suo rapporto causale con numerose patologie benigne e maligne del tratto digestivo superiore e l'aumento della resistenza antibiotica rendono prioritaria la ricerca di un trattamento di prima linea altamente efficace e sicuro per l'eradicazione di questo batterio.<sup>2</sup>

## **EFFETTI BENEFICI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti benefici attesi?**

#### **Giudizio**

Non so

Variabile

- Insignificanti
- Modesti
- Moderati
- Grandi

### **Ricerca delle prove**

Riassunto dei risultati: la terapia concomitante si è dimostrata una terapia significativamente più efficace della triplice terapia standard con claritromicina nel trattamento di prima linea dell'infezione da *H. pylori*.

### **Considerazioni aggiuntive**

La disponibilità di un regime antibiotico efficace per l'eradicazione dell'*H. pylori* è associata a numerosi e sostanziali benefici nel trattamento e nella prevenzione di numerose patologie benigne e maligne del tratto digestivo superiore.

### **EFFETTI INDESIDERATI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati attesi?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabili
- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Insignificanti

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

### **CERTEZZA NELLE PROVE**

**Qual è la certezza complessiva nelle prove sugli effetti?**

#### **Giudizio**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

### **VALORI**

**Esiste un'incertezza importante, o variabilità, rispetto al valore che le persone attribuiscono agli esiti principali?**

#### **Giudizio**

- Incertezza o variabilità importante
- Possibile incertezza o variabilità importante
- Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante
- Nessuna incertezza o variabilità importante

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

L'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* e gli eventi avversi sono gli esiti più importanti per i pazienti. E' opinione del panel che probabilmente non vi è incertezza che l'efficacia del trattamento nell'eradicare l'*H. pylori*, con il suo impatto positivo sulla stato salute, sia più importante del rischio legato agli eventi avversi legati al trattamento.

### **EQUILIBRIO NEGLI EFFETTI DEI TRATTAMENTI**

**L'equilibrio tra gli effetti benefici e quelli indesiderati favorisce l'opzione o il confronto?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- Non favorisce né l'opzione né il confronto
- Probabilmente favorisce l'opzione
- Favorisce l'opzione

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

### **RISORSE NECESSARIE**

**Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Grandi costi
- Costi moderati
- Costi trascurabili o risparmi
- Risparmi moderati
- Grandi risparmi

### **Ricerca delle prove**

Il costo della terapia concomitante per un caso è molto basso poiché i farmaci che la compongono, cioè inibitore di pompa protonica, claritromicina, amoxicillina e metronidazolo, hanno un costo molto basso. La terapia concomitante consiste nella somministrazione per os di un inibitore della pompa protonica a dosaggio standard (omeprazolo 20 mg, esomeprazolo 40 mg, pantoprazolo 40 mg, rabeprazolo 20 mg e lansoprazolo 30 mg) in associazione ad amoxicillina 1000 mg, claritromicina 500 mg e metronidazolo 500 mg per 2 volte al giorno per 14 giorni. E' stato calcolato che il costo della terapia concomitante per 14 giorni è di euro 44,05 (costi dei singoli farmaci equivalenti: omeprazolo= euro 11,26 + claritromicina= euro 16,02 + amoxicillina = euro 9,81 + metronidazolo = euro 6,96) per paziente.

### **CERTEZZA NELLE PROVE DELLE RISORSE NECESSARIE**

**Qual è la certezza nelle prove relative alle risorse necessarie (costi)?**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa
- Bassa

- Moderata  
 Alta

### **Ricerca delle prove**

I costi degli inibitori di pompa protonica e degli antibiotici usati nella terapia concomitante sono riportati sul sito web delle aziende produttrici.

### **COSTO-EFFICACIA**

**L'analisi costo-efficacia favorisce l'opzione o il confronto?**

#### **Giudizio**

- Non so  
 Variabile  
 Favorisce il confronto  
 Probabilmente favorisce il confronto  
 Non favorisce né l'opzione né il confronto  
 Probabilmente favorisce l'opzione  
 Favorisce l'opzione

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

La terapia concomitante è più efficace della triplice terapia con claritromicina nell'eradicazione dell'*H. pylori* ed ha un basso costo. La maggiore efficacia della terapia concomitante ha inevitabilmente un impatto positivo sulla prevenzione e cura delle numerose patologie gastro-duodenali causate dall'*H. pylori*. Considerato tutto ciò è opinione del Panel che la terapia concomitante è probabilmente più costo-efficace della triplice terapia standard con claritromicina.

### **EQUITÀ**

Quale sarebbe l'impatto sull'equità in sanità?

#### **Giudizio**

- Non so  
 Variabile  
 Ridotta  
 Probabilmente ridotta  
 Probabilmente nessun impatto  
 Probabilmente aumentata  
 Aumentata

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

La terapia concomitante ha un costo molto basso ed è accessibile a tutti i pazienti essendo i farmaci che la compongono largamente disponibili e dispensati dal Servizio Sanitario Nazionale. E' opinione del panel che l'uso della terapia concomitante ha un impatto aumentato sull'equità in sanità.

## ACCETTABILITÀ

L'intervento/opzione è accettabile per i principali portatori di interessi?

### Giudizio

- Non so
- Variabile
- No
- Probabilmente no
- Probabilmente sì
- Sì

### Ricerca delle prove

La terapia concomitante sembra essere una terapia ben accettata dal paziente poiché viene assunta in maniera completa da oltre il 90% dei pazienti.<sup>3</sup> D'altra parte però la terapia concomitante non sembra essere ben accettata dagli specialisti. Una recente survey ha riportato che in Italia soltanto l'8.4% dei gastroenterologi preferisce la terapia concomitante nel trattamento di prima di prima linea dell'infezione da *H. pylori*.<sup>4</sup> Questa scarsa accettabilità da parte degli specialisti potrebbe essere dovuta in parte al timore che l'uso di tre antibiotici possa far crescere il problema dell'antibiotico resistenza nella popolazione generale. Non vi sono dati sull'accettabilità della terapia da parte dei medici di medicina generale in Italia.

## FATTIBILITÀ

L'opzione è possibile da implementare?

### Giudizio

- Non so
- Variabile
- No
- Probabilmente no
- Probabilmente sì
- Sì

### Ricerca delle prove

Nessuna prova è stata identificata.

### Considerazioni aggiuntive

L'elevata efficacia e la buona tollerabilità della terapia concomitante potrebbero favorire la diffusione della terapia concomitante nel trattamento di prima linea dell'infezione da *H. pylori*. Tuttavia, è opinione del Panel che la disponibilità di una regime antibiotico che ha lo stesso profilo di efficacia e tollerabilità della terapia concomitante, come la quadruplica terapia con bismuto, e un minore impatto sull'aumento dell'antibiotico resistenza nella popolazione generale, per il minor numero di antibiotici usati, potrebbe rappresentare una barriera alla diffusione della terapia concomitante.

---

## CONCLUSIONI

### Tipo di raccomandazione

- Raccomandazione forte contro l'opzione
- Raccomandazione condizionata contro l'opzione
- Raccomandazione condizionale per l'intervento o per il confronto
- Raccomandazione condizionata a favore dell'opzione
- Raccomandazione forte a favore dell'opzione

### Raccomandazione

La terapia concomitante è raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* in Italia.

### Giustificazione

La terapia concomitante si è dimostrata una terapia più efficace della triplice terapia standard permettendo di ottenere percentuali di eradicazione superiori all'80%. La terapia concomitante è associata ad una lievemente maggiore frequenza di effetti collaterali rispetto alla triplice terapia standard. Considerando anche il basso costo della terapia, la buona accettabilità da parte del paziente e l'impatto positivo sull'equità in sanità, il Panel ha concluso per una raccomandazione forte a favore dell'uso della terapia concomitante nel trattamento di prima linea dei pazienti con infezione da *H. pylori*.

### Giustificazione dettagliata

*Effetti benefici:* La terapia concomitante è più efficace della triplice terapia standard con claritromicina nell'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* (84.1% vs 71.3%).

*Effetti indesiderati:* Gli eventi avversi sono lievemente più frequenti con la terapia concomitante che con la triplice terapia con claritromicina (38.5% vs 29.8%).

*Certezza nelle prove:* Vi è una certezza moderata nelle stime di efficacia dovuta all'alto rischio di bias presente negli studi randomizzati

*Valori:* non esiste probabilmente incertezza sul fatto che le persone attribuiscono all'efficacia del trattamento un valore più importante del rischio di eventi avversi, poiché questi sono in genere di grado lieve o moderato.

*Equilibrio degli effetti:* la terapia concomitante è più efficace della triplice terapia standard con claritromicina, con un tasso di eradicazione dell' *H. pylori* > 80%, ed è gravata da una lievemente maggiore percentuale di eventi avversi. Pertanto, è opinione del Panel che i benefici della terapia superano gli effetti indesiderati.

### Considerazioni sui sottogruppi

La terapia concomitante è raccomandata nei pazienti che non hanno mai ricevuto un trattamento di eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

### Considerazioni circa l'implementazione

Per favorire l'uso della terapia concomitante nella pratica clinica dovrebbero essere implementati corsi di aggiornamento ed altri interventi formativi per informare i medici di medicina generale e gli specialisti dell'elevata efficacia e buona tollerabilità di questa terapia.

### **Monitoraggio e valutazione**

E' necessario monitorare nel tempo l'efficacia della terapia concomitante creando "Registri" nazionali che raccolgano dati sulle percentuali di eradicazione ottenute nelle diverse regioni in Italia nei prossimi anni. Il report spontaneo di reazioni avverse severe al farmaco dovrebbe comunque essere rafforzato a livello nazionale.

### **Priorità di ricerca**

- Trial clinici su un largo campione di pazienti che valutino l'efficacia della terapia concomitante nei soggetti con ceppi di *H. pylori* resistenti a più antibiotici, per esempio con doppia resistenza a claritromicina e metronidazolo.
- Trial clinici che confrontino l'efficacia della terapia concomitante con quella di un terapia antibiotica basata sulla suscettibilità dell'*H. pylori* agli antibiotici.
- Trial clinici che confrontino l'efficacia della terapia concomitante con quella di altre quadruplici terapie, come la quadruplica terapia con bismuto e la terapia sequenziale, in pazienti di cui si conosce la suscettibilità agli antibiotici del ceppo di *H. pylori*.

### **Bibliografia**

1. Zagari RM, Frazzoni L, Marasco G, Fuccio L, Bazzoli F. Treatment of Helicobacter pylori infection: a clinical practice update. *Minerva Med.* 2021;12:281-287.
2. Eusebi HL, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2014; 19:1-5.
3. Romano M, Gravina AG, Nardone G, et al. Non-bismuth and bismuth quadruple therapies based on previous clarithromycin exposure are as effective and safe in an area of high clarithromycin resistance: A real-life study. *Helicobacter* 2020; 25: e12694.
4. Zagari RM, Romano M, Frazzoni L, et al. Adherence to international guidelines for the management of Helicobacter pylori infection among gastroenterologists and gastroenterology fellows in Italy: A Survey of the Italian Federation of Digestive Diseases – FISMAD. *Helicobacter* 2022; 27:e12862.

## Tabella delle Evidenze

**Quesito 2:** La quadruplice terapia senza bismuto (terapia concomitante) può essere raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* in Italia?

| N. di studi  | Valutazione della qualità |                    |   |                               |                        |                          | N. Pazienti                       |  | Effetto            |                   | Qualità  | Importanza |
|--|---------------------------|--------------------|---|-------------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--|--------------------|-------------------|----------|------------|
|  | Disegno dello studio      | Rischio di bias    | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione           | Ulteriori considerazioni | Terapia concomitante <sup>d</sup> | Triplice terapia con claritromicina <sup>e</sup> | Relativo RR(95%CI) | Assoluto          |          |            |
| <b>Soggetti trattati con successo con terapia concomitante (ITT)</b> |                           |                    |   |                               |                        |                          |                                   |  |                    |                   |          |            |
| 7  | RCTs                      | Serio <sup>a</sup> | Non serio <sup>b</sup>                    | Non serio                     | Non serio <sup>c</sup> | Nessuna                  | 950/1130 (84.1%)                  | 766/1074 (71.3%)                                 | 1.1 (1.02-1.18)    | 12 in più per 100 | Moderata | CRITICA    |
| <b>Eventi avversi durante il trattamento</b>                         |                           |                    |   |                               |                        |                          |                                   |  |                    |                   |          |            |
| 5  | RCTs                      | Serio <sup>a</sup> | Non serio <sup>b</sup>                    | Non serio                     | Non serio <sup>c</sup> | Nessuna                  | 336/873 (38.5%)                   | 242/811 (29.8%)                                  | 1.16 (1.01-1.34)   | 8 in più per 100  | Moderata | CRITICA    |

ITT: analisi Intention-to-Treat; CI: intervallo di confidenza; RR: rischio relativo

### Spiegazioni

- a. Tutti gli studi sono ad alto rischio di bias. Il rischio di bias è stato valutato mediante la Versione 2 del Cochrane risk-of-bias (RoB-2) per studi randomizzati (Referenza: Sterne J, Savović J, Page M, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898). In particolare, è stata valutata la presenza di potenziali bias nei seguenti 5 domini: processo di randomizzazione, deviazioni dall'intervento, missing data per l'outcome, misurazione dell'outcome e selezione dei risultati riportati. Il giudizio finale per ogni dominio è "basso rischio di bias", "some concern" o "alto rischio di bias" ed è basato sulle risposte ad una serie di domande, secondo un algoritmo che dalle risposte porta al giudizio finale. Per ogni studio, il rischio di bias complessivo si basa sui seguenti criteri: "basso rischio di bias" se lo studio è giudicato a "basso rischio di bias" in tutti i domini; "some concern" se lo studio è giudicato "some concerns" in almeno un dominio, ma non ad "alto rischio di bias" negli altri domini; "alto rischio di bias" se lo studio è giudicato ad "alto rischio di bias" in almeno un dominio o vi sono "some concerns" in più di un dominio.

- b. L'eterogeneità statistica tra gli studi inclusi nella meta-analisi è assente ( $I^2=0\%$ ). La eterogeneità tra gli studi è stata valutata calcolando la  $I^2$ . La eterogeneità è stata definita bassa ( $I^2 < 25\%$ ), moderata ( $I^2 = 25-50\%$ ) ed alta ( $I^2 > 50\%$ ) (referenza: Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J.* 2003;327(7414):557-560).
- c. Campioni di pazienti di grandi dimensioni e stretti intervalli di confidenza non limitano la precisione dei risultati.
- d. La terapia concomitante consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica, claritromicina, amoxicillina e metronidazolo per 10 giorni.
- e. La triplice terapia con claritromicina consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica, claritromicina, amoxicillina e metronidazolo/tinidazolo ed è somministrata per 7 o 10 giorni.

## Referenze

1. Heo J, Jeon SW, Jung JT, Kwon JG, Kim EY, Lee DW, et al. A randomised clinical trial of 10-day concomitant therapy and standard triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Dig Liver Dis.* 2014;46:980-4.
2. Kim BJ, Lee H, Lee YC, Jeon SW, Kim GH, Kim H-S, et al. Ten-day concomitant, 10-day sequential, and 7-day triple therapy as first-line treatment for Helicobacter pylori infection: a nationwide randomized trial in Korea. *Gut and liver.* 2019;13:531-40.
3. Ang TL, Fock KM, Song M, Ang D, Kwek AB, Ong J, et al. Ten-day triple therapy versus sequential therapy versus concomitant therapy as first-line treatment for Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:1134-9.
4. Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, Laoudi F, Lisgos P, Spiliadi C, et al. Nonbismuth quadruple "concomitant" therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 10 days, for first line *H. pylori* eradication: a randomized trial. *Journal Clin Gastroenterol.* 2013;47:228-32.
5. Veliev A, Maev I, Andreev D, Dicheva D, Zaborovskii A, Lobanova E, et al. The efficacy and safety of quadruple therapy without bismuth (concomitant therapy) in the treatment of patients with Helicobacter pylori-associated gastric and duodenal peptic ulcer disease. *Therapeutic Archive.* 2019;91:28-33.
6. Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, Carrascosa MF, Ochagavía M, Fernandez-Forcelledo JL, et al. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against Helicobacter pylori: an open-label, randomized, multicentre clinical trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2015;70:2376-81.
7. Muñoz Gómez P, Jordán Castro JA, Abanades Tercero M, Blanco González JJ, Andres Esteban EM, Valle Muñoz J. Macrolide use in the previous years is associated with failure to eradicate Helicobacter pylori with clarithromycin-containing regimens. *Helicobacter.* 2018;23:e1245

## **EtD QUESITO 3**

**La terapia sequenziale può essere raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* in Italia?**

### **Dettagli sul quesito**

**Popolazione:** soggetti con infezione da *Helicobacter (H.) pylori* che non hanno ricevuto precedenti trattamenti antibiotici di eradicazione.

**Intervento:** terapia sequenziale.

**Confronto:** triplice terapia standard contenente claritromicina.

**Esiti principali:** pazienti con eradicazione dell'infezione da *H. pylori* ed eventi avversi alla terapia.

**Contesto:** globale, medicina generale e medicina specialistica.

**Prospettiva:** popolazione generale.

**Conflitti di interesse:** il Panel riporta che tutti i membri hanno dichiarato nessun conflitto di interessi.

### **Background**

L'aumentata prevalenza di ceppi di *H. pylori* resistenti agli antibiotici, in particolare alla claritromicina, ha portato ad una riduzione dell'efficacia della triplice terapia con claritromicina nel trattamento di prima linea dell'infezione da *H. pylori*.<sup>1</sup> La terapia sequenziale è una quadruplica terapia senza bismuto che consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica e tre antibiotici, claritromicina, amoxicillina e metronidazolo, che vengono somministrati in maniera sequenziale per 10 giorni: inibitore di pompa protonica + amoxicillina per 5 giorni poi inibitore di pompa protonica + claritromicina e metronidazolo per 5 giorni. Questa terapia sembra essere più efficace della triplice terapia standard per la sua maggiore efficacia contro i ceppi di *H. pylori* resistenti alla claritromicina.<sup>1</sup> La terapia sequenziale è stata suggerita come terapia di prima linea dell'infezione da *H. pylori*, anche in popolazioni con elevata prevalenza (15%) di ceppi di *H. pylori* resistenti a claritromicina.<sup>1</sup>

---

## **VALUTAZIONE**

### **Problema**

**Il problema è da considerare una priorità?**

#### **Giudizio**

Non so

Variabile

No

Probabilmente no

Probabilmente sì

Sì

### **Ricerca delle prove**

La larga diffusione dell'infezione da *H. pylori* nella popolazione generale, il suo rapporto causale con numerose patologie benigne e maligne del tratto digestivo superiore e il crescente aumento di ceppi antibiotico-resistenti rendono prioritaria la ricerca di un trattamento di prima linea altamente efficace e sicuro per l'eradicazione di questo batterio.<sup>2</sup>

## **EFFETTI BENEFICI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti benefici attesi?**

#### **Giudizio**

Non so

- Variabile
- Insignificanti
- Modesti
- Moderati
- Grandi

### **Ricerca delle prove**

Riassunto dei risultati: la terapia sequenziale si è dimostrata una terapia significativamente più efficace della triplice terapia standard con claritromicina.

### **Considerazioni aggiuntive**

La disponibilità di un regime antibiotico efficace per l'eradicazione dell'*H. pylori* è associata a numerosi e sostanziali benefici nel trattamento e nella prevenzione di numerose patologie benigne e maligne del tratto digestivo superiore.

### **EFFETTI INDESIDERATI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati attesi?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabili
- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Insignificanti

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

### **CERTEZZA NELLE PROVE**

**Qual è la certezza complessiva nelle prove sugli effetti?**

#### **Giudizio**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

### **VALORI**

**Esiste un'incertezza importante, o variabilità, rispetto al valore che le persone attribuiscono agli esiti principali?**

#### **Giudizio**

- Incertezza o variabilità importante
- Possibile incertezza o variabilità importante
- Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante
- Nessuna incertezza o variabilità importante

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

L'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* e gli effetti collaterali dovuti agli antibiotici sono gli esiti più importanti per i pazienti. E' opinione del panel che probabilmente non vi è incertezza che l'efficacia del trattamento nell'eradicazione dell' *H. pylori*, con il suo impatto positivo sulla stato salute, sia più importante del rischio legato agli eventi avversi legati al trattamento.

### **EQUILIBRIO NEGLI EFFETTI DEI TRATTAMENTI**

**L'equilibrio tra gli effetti benefici e quelli indesiderati favorisce l'opzione o il confronto?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- Non favorisce né l'opzione né il confronto
- Probabilmente favorisce l'opzione
- Favorisce l'opzione

#### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

### **RISORSE NECESSARIE**

**Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Grandi costi
- Costi moderati
- Costi trascurabili o risparmi
- Risparmi moderati
- Grandi risparmi

#### **Ricerca delle prove**

Il costo della terapia sequenziale per paziente è molto basso poiché i farmaci che la compongono, cioè inibitore di pompa protonica, amoxicillina, claritromicina e metronidazolo hanno un costo molto basso e la durata della terapia è di soli 10 giorni. La terapia sequenziale consiste nella somministrazione di un inibitore della pompa protonica a dosaggio standard (omeprazolo 20 mg, esomeprazolo 40 mg, pantoprazolo 40 mg, rabeprazolo 20 mg e lansoprazolo 30 mg) per 2 volte al giorno per 10 giorni in associazione ad amoxicillina 1000 mg per os per 2 volte al giorno nei primi 5 giorni sostituita con claritromicina 500 mg per os e metronidazolo 500 mg per os per 2 volte al giorno nei successivi 5 giorni. E' stato calcolato che il costo della terapia sequenziale per paziente è di euro 24,86 (costi dei singoli farmaci equivalenti: omeprazolo= euro 11,26 + claritromicina= euro 8,01 + amoxicillina = euro 3,27 + metronidazolo = euro 2,32) per paziente.

### **CERTEZZA NELLE PROVE DELLE RISORSE NECESSARIE**

**Qual è la certezza nelle prove relative alle risorse necessarie (costi)?**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta

### **Ricerca delle prove**

I costi degli inibitori di pompa protonica e degli antibiotici usati nella terapia sequenziale sono riportati sul sito web delle aziende produttrici.

### **COSTO-EFFICACIA**

**L'analisi costo-efficacia favorisce l'opzione o il confronto?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- Non favorisce né l'opzione né il confronto
- Probabilmente favorisce l'opzione
- Favorisce l'opzione

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

La terapia sequenziale è più efficace della triplice terapia con claritromicina nell'eradicazione dell'*H. pylori*, ha un simile profilo di tollerabilità ed ha un basso costo. La maggiore efficacia della terapia sequenziale ha inevitabilmente un impatto positivo sulla prevenzione e cura delle numerose patologie gastro-duodenali causate dall'*H. pylori*. Considerato tutto ciò è opinione del Panel che la terapia sequenziale è probabilmente più costo-efficace della triplice terapia standard con claritromicina.

### **EQUITÀ**

Quale sarebbe l'impatto sull'equità in sanità?

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Ridotta
- Probabilmente ridotta
- Probabilmente nessun impatto
- Probabilmente aumentata
- Aumentata

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

La terapia sequenziale ha un costo molto basso ed è accessibile a tutti i pazienti essendo i farmaci che la compongono largamente disponibili e dispensati dal Servizio Sanitario Nazionale. E' opinione del panel che l'uso della terapia sequenziale ha un impatto aumentato sull'equità in sanità.

### **ACCETTABILITÀ**

L'intervento/opzione è accettabile per i principali portatori di interessi?

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- No
- Probabilmente no
- Probabilmente sì
- Sì

### **Ricerca delle prove**

La terapia sequenziale sembra essere una terapia ben accettata dal paziente poichè che è stata assunta in maniera completa in oltre il 90% dei casi.<sup>1</sup> Questa terapia è ben accettata anche dai medici specialisti. Una recente survey ha riportato che in Italia la terapia sequenziale è una delle terapie preferite da gastroenterologi nel trattamento di prima di prima linea dell'infezione da *H. pylori*.<sup>3</sup> Non vi sono dati sull'accettabilità della terapia da parte dei medici di medicina generale in Italia.

### **FATTIBILITÀ**

L'opzione è possibile da implementare?

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- No
- Probabilmente no
- Probabilmente sì
- Sì

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

L'efficacia e la buona tollerabilità della terapia sequenziale potrebbero favorire la sua diffusione nel trattamento di prima linea dell'infezione da *H. pylori*. Tuttavia, e' opinione del Panel che la disponibilità di una regime antibiotico, come la quadruplica terapia con bismuto, che ha lo stesso profilo di efficacia e tollerabilità della terapia sequenziale e un minore impatto sull'aumento dell'antibiotico resistenza nella popolazione generale, per il minor numero di antibiotici usati, potrebbe rappresentare una barriera alla diffusione della terapia concomitante.

-----

## **CONCLUSIONI**

### **Tipo di raccomandazione**

- Raccomandazione forte contro l'opzione

- Raccomandazione condizionata contro l'opzione
- Raccomandazione condizionale per l'intervento o per il confronto
- Raccomandazione condizionata a favore dell'opzione
- Raccomandazione forte a favore dell'opzione

### **Raccomandazione**

La terapia sequenziale è raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* in Italia.

### **Giustificazione**

La terapia sequenziale si è dimostrata una terapia più efficace della triplice terapia standard senza essere gravata da una maggiore frequenza di eventi avversi. Considerando anche il basso costo della terapia, la buona accettabilità da parte del paziente e l'impatto positivo sull'equità in sanità, il Panel ha concluso per una raccomandazione forte a favore dell'uso della terapia sequenziale nel trattamento di prima linea dei pazienti con infezione da *H. pylori*.

### **Giustificazione dettagliata**

*Effetti benefici:* La terapia sequenziale è più efficace della triplice terapia standard con claritromicina nell'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

*Effetti indesiderati:* la percentuale di pazienti con eventi avversi legati alla terapia sequenziale non è diversa da quella della triplice terapia con claritromicina.

*Certezza nelle prove:* Vi è una certezza moderata nelle stime di efficacia dovuta all'alto rischio di bias in oltre il 50% degli studi randomizzati.

*Valori:* non esiste probabilmente incertezza sul fatto che le persone attribuiscono all'efficacia del trattamento un valore più importante del rischio di eventi avversi.

*Equilibrio degli effetti:* la terapia sequenziale è più efficace della triplice terapia standard con claritromicina senza essere gravata da una maggiore frequenza di eventi avversi. E' opinione del Panel che i benefici della terapia superano gli effetti indesiderati.

### **Considerazioni sui sottogruppi**

La terapia sequenziale è raccomandata nei pazienti che non hanno mai ricevuto un trattamento di eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

### **Considerazioni circa l'implementazione**

Per favorire l'uso della terapia sequenziale nella pratica clinica dovrebbero essere implementati corsi di aggiornamento ed altri interventi formativi per informare i medici di medicina generale e gli specialisti dell'efficacia e buona tollerabilità di questa terapia.

### **Monitoraggio e valutazione**

E' necessario monitorare nel tempo l'efficacia della terapia sequenziale creando "Registri" nazionali che raccolgano dati sulle percentuali di eradicazione ottenute nelle diverse regioni in Italia nei prossimi anni. Il report spontaneo di reazioni avverse severe al farmaco dovrebbe comunque essere rafforzato a livello nazionale.

### **Priorità di ricerca**

- Trial clinici su un largo campione di pazienti che valutino l'efficacia della terapia sequenziale nei soggetti con ceppi di *H. pylori* resistenti a più antibiotici, per esempio con resistenza a claritromicina e metronidazolo, in Italia.

- Trial clinici che confrontino l'efficacia della terapia sequenziale con quella di una terapia antibiotica basata sulla suscettibilità dell'*H. pylori* agli antibiotici.
- Trial clinici che confrontino la terapia sequenziale con la quadruplice terapia con bismuto e la terapia concomitante in pazienti di cui si conosce la suscettibilità agli antibiotici del ceppo di *H. pylori*.

## **Bibliografia**

1. Zagari RM, Frazzoni L, Marasco G, Fuccio L, Bazzoli F. Treatment of Helicobacter pylori infection: a clinical practice update. *Minerva Med.* 2021;12:281-287.
2. Eusebi HL, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2014; 19:1-5.
3. Zagari RM, Romano M, Frazzoni L, et al. Adherence to international guidelines for the management of Helicobacter pylori infection among gastroenterologists and gastroenterology fellows in Italy: A Survey of the Italian Federation of Digestive Diseases – FISMAD. *Helicobacter* 2022; 27:e12862.

## Tabella delle evidenze

**Quesito 3:** La terapia sequenziale può essere raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* in Italia?

| N. di studi  | Valutazione della qualità |                    |   |                               |              |                          | N. Pazienti                      |  | Effetto             |                    | Qualità  | Importanza |
|--|---------------------------|--------------------|---|-------------------------------|--------------|--------------------------|----------------------------------|--|---------------------|--------------------|----------|------------|
|  | Disegno dello studio      | Rischio di bias    | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Terapia sequenziale <sup>d</sup> | Triplice con claritromicina <sup>e</sup> | Relativo RR (95%CI) | Absolute           |          |            |
| <b>Soggetti trattati con successo con terapia concomitante (ITT)</b> |                           |                    |   |                               |              |                          |                                  |  |                     |                    |          |            |
| 27   | Studi randomizzati        | Serio <sup>a</sup> | Non serio <sup>b</sup>                    | Non serio <sup>c</sup>        | Non serio    | Nessuna                  | 2492/3174 (78.5%)                | 2204/3190 (69.1%)                        | 1.07 (1.03-1.12)    | 18 in più per 100. | Moderata | CRITICA    |
| <b>Eventi avversi durante il trattamento</b>                         |                           |                    |   |                               |              |                          |                                  |  |                     |                    |          |            |
| 24   | Studi randomizzati        | Serio <sup>a</sup> | Non serio <sup>b</sup>                    | Non serio <sup>c</sup>        | Non serio    | Nessuna                  | 807/2889 (27.9%)                 | 767/2899 (26.4%)                         | 1.04 (0.96-1.14)    | 1 in più per 100   | Moderata | CRITICA    |

ITT: analisi Intention-to-Treat; CI: intervallo di confidenza; RR: rischio relativo

### Spiegazioni

- a.** Oltre il 50% degli studi randomizzati è stato valutato ad altro rischio di bias. Il rischio di bias è stato valutato mediante la Versione 2 del Cochrane risk-of-bias (RoB-2) per studi randomizzati (Referenza: Sterne J, Savović J, Page M, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898). In particolare, è stata valutata la presenza di potenziali bias nei seguenti 5 domini: processo di randomizzazione, deviazioni dall'intervento, missing data per l'outcome, misurazione dell'outcome e selezione dei risultati riportati. Il giudizio finale per ogni dominio è "basso rischio di bias", "some concern" o "alto rischio di bias" ed è basato sulle risposte ad una serie di domande, secondo un algoritmo che dalle risposte porta al giudizio finale. Per ogni studio, il rischio di bias complessivo si basa sui seguenti criteri: "basso rischio di bias" se lo studio è giudicato a "basso rischio di bias" in tutti i domini; "some concern" se lo studio è giudicato "some concerns" in almeno un dominio, ma non ad "alto rischio di bias" negli altri domini; "alto rischio di bias" se lo studio è giudicato ad "alto rischio di bias" in almeno un dominio o vi sono "some concerns" in più di un dominio.

- b. L'eterogeneità statistica tra gli studi inclusi nella meta-analisi è assente ( $I^2=0\%$ ). La eterogeneità tra gli studi è stata valutata calcolando la  $I^2$ . La eterogeneità è stata definita bassa ( $I^2 < 25\%$ ), moderata ( $I^2 = 25-50\%$ ) ed alta ( $I^2 > 50\%$ ) (referenza: Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J*. 2003;327(7414):557-560).
- c. Campioni di pazienti di grandi dimensioni e stretti intervalli di confidenza non limitano la precisione dei risultati.
- d. La terapia sequenziale consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica e amoxicillina per 5 giorni seguiti da inibitore di pompa protonica, claritromicina, metronidazolo/tinidazolo per altri 5 giorni.
- e. La triplice terapia con claritromicina consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica, claritromicina, amoxicillina e metronidazolo/tinidazolo ed è somministrata per 7 o 10 giorni.

## Referenze

1. Lahbabi M, Alaoui S, El Rhazi K, El Abkari M, Nejari C, Amarti A, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: result of the HPFEZ randomised study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37:416-21.
2. Seddik H, Ahid S, El Adioui T, El Hamdi FZ, Hassar M, Abouqal R, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a prospective randomized study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1709-15.
3. Zhou L, Zhang J, Chen M, Hou X, Li Z, Song Z, et al. A comparative study of sequential therapy and standard triple therapy for Helicobacter pylori infection: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:535-41.
4. Zhou Y-Q, Xu L, Wang B-F, Fan X-M, Wu J-Y, Wang C-Y, et al. Modified sequential therapy regimen versus conventional triple therapy for Helicobacter pylori eradication in duodenal ulcer patients in China: a multicenter clinical comparative study. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:405425.
5. Javid G, Zargar SA, Bhat K, Khan BA, Yattoo GN, Gulzar GM, et al. Efficacy and safety of sequential therapy versus standard triple therapy in Helicobacter pylori eradication in Kashmir India: a randomized comparative trial. *Indian J Gastroenterol*. 2013;32:190-4.
6. Choi HS, Chun HJ, Park SH, Keum B, Seo YS, Kim YS, et al. Comparison of sequential and 7-, 10-, 14-d triple therapy for Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol*. 2012;18:2377
7. Chung JW, Jung YK, Kim YJ, Kwon KA, Kim JH, Lee JJ, et al. Ten-day sequential versus triple therapy for Helicobacter pylori eradication: A prospective, open label, randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1675-80.
8. Kim BJ, Lee H, Lee YC, Jeon SW, Kim GH, Kim H-S, et al. Ten-day concomitant, 10-day sequential, and 7-day triple therapy as first-line treatment for Helicobacter pylori infection: a nationwide randomized trial in Korea. *Gut and liver*. 2019;13:531-40.
9. Kim JS, Kim B-W, Hong SJ, Kim JI, Shim K-N, Kim J-H, et al. Sequential therapy versus triple therapy for the first line treatment of Helicobacter pylori in Korea: a nationwide randomized trial. *Gut and liver*. 2016;10(4):556-61.
10. Lee HJ, Kim JI, Lee JS, Jun EJ, Oh J-H, Cheung DY, et al. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for Helicobacter pylori

among various treatment strategies. *World J Gastroenterol.* 2015;21:351–9.

11. Lee JW, Kim N, Kim JM, Nam RH, Kim JY, Lee JY, et al. A comparison between 15-day sequential, 10-day sequential and proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:917-24.
12. Oh HS, Lee DH, Seo JY, Cho YR, Kim N, Jeoung SH, et al. Ten-day sequential therapy is more effective than proton pump inhibitor-based therapy in Korea: a prospective, randomized study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:504-9.
13. Park HG, Jung MK, Jung JT, Kwon JG, Kim EY, Seo HE, et al. Randomised clinical trial: a comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naïve patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:56-65.
14. Byambajav T-O, Bira N, Chojamts G, Davaadorj D, Gantuya B, Sarantuya T, et al. Initial Trials With Susceptibility-Based and Empiric Anti-*H. pylori* Therapies in Mongolia. *Front Pharmacol.* 2019;10:394-8.
15. Ennkaa A, Shaath N, Salam A, Mohammad RM. Comparison of 10 and 14 days of triple therapy versus 10 days of sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A prospective randomized study. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29:549-54.
16. Ang TL, Fock KM, Song M, Ang D, Kwek AB, Ong J, et al. Ten-day triple therapy versus sequential therapy versus concomitant therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:1134-9.
17. Hsu P-I, Wu D-C, Chen W-C, Tseng H-H, Yu H-C, Wang H-M, et al. Randomized controlled trial comparing 7-day triple, 10-day sequential, and 7-day concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:5936-47.
18. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, Chen JD, Kao JY, Shun CT, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2015;13:895-905.e5.
19. Auesomwang C, Maneerattanaporn M, Chey WD, Kiratisin P, Leelakusolwong S, Tanwandee T. Ten-day high-dose proton pump inhibitor triple therapy versus sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33:1822-8.
20. Ozturk O, Doganay L, Colak Y, Enc FY, Ulasoglu C, Ozdil K, et al. Therapeutic success with bismuth-containing sequential and quadruple regimens in *Helicobacter pylori* eradication. *Arab J Gastroenterol.* 2017;18:62-7.
21. Haider RB, Brennan DE, Omorogbe J, Holleran G, Hall B, O’Morain C, et al. A randomized– controlled study to compare the efficacy of sequential therapy with standard triple therapy for *Helicobacter 86 pylori* eradication in an Irish population. *Eur J Gastroenterol Hepatology.* 2015;27(11):1265-9.
22. Tepes B, Vujasinović M, Šeruga M, Stefanović M, Forte A, Jeverica S. Randomized clinical trial comparing 10-day sequential, 7-day concomitant and 7-day standard triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:676-83.
23. Preda CM, Proca D, Sandra I, Fulger LE, Horeanga BC, Manuc M, et al. A comparative study of efficacy and safety of two eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Maedica.* 2017;12:157.

24. Morse AL, Goodman KJ, Munday R, Chang H-J, Morse JW, Keelan M, et al. A randomized controlled trial comparing sequential with triple therapy for *Helicobacter pylori* in an Aboriginal community in the Canadian North. *Canadian Journal Gastroenterol.* 2013;27:701-6.
25. Gómez Zuleta M, Melgar Burbano C, Otero Regino W. Comparison of sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori* with standard triple therapy. *Revista Colombiana de Gastroenterologia.* 2011;26:171-7.
26. Alonso Soto J, Rojas Guerrero M, Díaz Rondón B, Arocha Stalella K, Manzano Carbonell T, Chao González L. Classical therapy versus sequential therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Revista Cubana de Medicina.* 2016;55:211-23.
27. Eisig JN, Navarro-Rodriguez T, Teixeira ACS, Silva FM, Mattar R, Chinzon D, et al. Standard Triple Therapy versus Sequential Therapy in *Helicobacter pylori* Eradication: A Double-Blind, Randomized, and Controlled Trial. *Gastroenterol Res and Pract.* 2015;2015:818043.

## EtD QUESITO 4

**La triplice terapia con claritromicina della durata di 14 giorni può essere raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* nelle regioni con documentata bassa resistenza alla claritromicina (< 15%) in Italia?**

### Dettagli sul quesito

**Popolazione:** soggetti con infezione da *Helicobacter (H.) pylori* che non hanno ricevuto precedenti trattamenti antibiotici di eradicazione.

**Intervento:** triplice terapia con claritromicina della durata di 14 giorni in aree con bassa prevalenza (< 15%) di ceppi resistenti alla claritromicina.

**Confronto:** triplice terapia con claritromicina della durata di 14 giorni in aree con alta prevalenza (> 15%) di ceppi resistenti alla claritromicina.

**Esiti principali:** pazienti con eradicazione dell'infezione da *H. pylori* ed eventi avversi alla terapia.

**Contesto:** globale, medicina generale e medicina specialistica.

**Prospettiva:** popolazione generale.

**Conflitti di interesse:** il Panel riporta che tutti i membri hanno dichiarato nessun conflitto di interessi.

### Background

L'efficacia della triplice terapia standard con claritromicina, che consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica con due antibiotici, claritromicina ed amoxicillina o metronidazolo/tinidazolo, è sub-ottimale nelle regioni con alta prevalenza (> 15%) di ceppi di *H. pylori* resistenti alla claritromicina.<sup>1</sup> Tuttavia, la triplice terapia con claritromicina somministrata per 14 giorni sembra avere una buona efficacia nelle regioni con documentata bassa prevalenza (< 15%) di resistenza alla claritromicina,<sup>1</sup> ed in queste regioni l'uso di questo regime terapeutico per 14 giorni è suggerito nel trattamento di prima linea dell'infezione da *H. pylori*.<sup>2</sup>

---

## VALUTAZIONE

### Problema

**Il problema è da considerare una priorità?**

#### Giudizio

Non so

Variabile

No

Probabilmente no

Probabilmente sì

Sì

### Ricerca delle prove

La larga diffusione dell'infezione da *H. pylori* nella popolazione generale<sup>3</sup> e il suo rapporto causale con numerose patologie benigne e maligne del tratto digestivo superiore<sup>2</sup> rende prioritaria la ricerca di un trattamento antibiotico di prima linea altamente efficace, ma anche semplice e sicuro per l'eradicazione di questo batterio. La triplice terapia standard con claritromicina della durata di 14 giorni ha il vantaggio di utilizzare un antibiotico in meno rispetto delle quadruplici terapie, con conseguente minor impatto sull'emergente problema dell'antibiotico resistenza e sugli eventi avversi alla terapia.

## EFFETTI BENEFICI

**Quanto sono sostanziali gli effetti benefici attesi?**

#### Giudizio

Non so

- Variabile
- Insignificanti
- Modesti
- Moderati
- Grandi

#### **Ricerca delle prove**

Riassunto dei risultati: la triplice terapia con claritromicina si è dimostrata significativamente più efficace nelle aree con bassa prevalenza (<15%) di resistenza alla claritromicina che in quelle con alta prevalenza (>15%) di resistenza alla claritromicina con percentuali di eradicazione **dell'84.6% (95% Intervallo di confidenza: 82.9-86.7) e 73.5% (95% Intervallo di confidenza: 53.5-87)**, rispettivamente.

#### **EFFETTI INDESIDERATI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati attesi?**

##### **Giudizio**

- Non so
- Variabili
- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Insignificanti

#### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

#### **CERTEZZA NELLE PROVE**

**Qual è la certezza complessiva nelle prove sugli effetti?**

##### **Giudizio**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta

#### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

#### **VALORI**

**Esiste un'incertezza importante, o variabilità, rispetto al valore che le persone attribuiscono agli esiti principali?**

##### **Giudizio**

- Incertezza o variabilità importante
- Possibile incertezza o variabilità importante
- Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante
- Nessuna incertezza o variabilità importante

#### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

#### **Considerazioni aggiuntive**

L'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* e gli eventi avversi sono gli esiti più importanti per i pazienti. E' opinione del panel che probabilmente non vi è incertezza che l'efficacia del trattamento nell'eradicare l' *H.*

*pylori*, con il suo impatto positivo sulla stato salute, sia più importante del rischio, peraltro basso, legato agli eventi avversi correlati al trattamento.

## **EQUILIBRIO NEGLI EFFETTI DEI TRATTAMENTI**

**L'equilibrio tra gli effetti benefici e quelli indesiderati favorisce l'opzione o il confronto?**

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- Non favorisce né l'opzione né il confronto
- Probabilmente favorisce l'opzione
- Favorisce l'opzione

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

## **RISORSE NECESSARIE**

**Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?**

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Grandi costi
- Costi moderati
- Costi trascurabili o risparmi
- Risparmi moderati
- Grandi risparmi

### **Ricerca delle prove**

Il costo della triplice terapia con claritromicina per paziente è molto basso poiché i farmaci che la compongono, cioè inibitore di pompa protonica, claritromicina ed amoxicillina o metronidazolo/tinidazolo, hanno un costo molto basso e la durata della terapia è di soli 14 giorni. La terapia consiste nella somministrazione per bocca di un inibitore della pompa protonica a dosaggio standard (omeprazolo 20 mg, esomeprazolo 40 mg, pantoprazolo 40 mg, rabeprazolo 20 mg e lansoprazolo 30 mg) in associazione con claritromicina 500 mg, amoxicillina 1000 mg o metronidazolo/tinidazolo 500 mg per 2 volte al giorno. È stato calcolato che il costo per paziente della triplice terapia di 14 giorni è di euro 37.09 se si usa l'amoxicillina (costi dei singoli farmaci equivalenti: omeprazolo= euro 11,26 + claritromicina= euro 16,02 + amoxicillina = euro 9,81) e di euro 34.19 se si usa il metronidazolo (costi dei singoli farmaci equivalenti: omeprazolo= euro 11,26 + claritromicina= euro 16,02 + metronidazolo = euro 6,96).

## **CERTEZZA NELLE PROVE DELLE RISORSE NECESSARIE**

**Qual è la certezza nelle prove relative alle risorse necessarie (costi)?**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta

### **Ricerca delle prove**

I costi degli inibitori di pompa protonica e degli antibiotici usati nella terapia concomitante sono riportati sul sito web delle aziende produttrici dei singoli farmaci.

## **COSTO-EFFICACIA**

**L'analisi costo-efficacia favorisce l'opzione o il confronto?**

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- Non favorisce né l'opzione né il confronto
- Probabilmente favorisce l'opzione
- Favorisce l'opzione

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

La triplice terapia con claritromicina permette di ottenere percentuali di eradicazione maggiori e clinicamente significative nelle aree a bassa resistenza (< 15%) di claritromicina rispetto ad aree ad alta prevalenza (>15%) di claritromicina, con conseguenti maggiori vantaggi sulla salute del paziente, con una simile percentuale di eventi avversi; queste considerazioni fanno propendere il panel a considerare questa terapia probabilmente costo-efficace se usata nelle aree a bassa resistenza di claritromicina.

### **EQUITÀ**

Quale sarebbe l'impatto sull'equità in sanità?

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Ridotta
- Probabilmente ridotta
- Probabilmente nessun impatto
- Probabilmente aumentata
- Aumentata

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

La triplice terapia con claritromicina della durata di 14 giorni ha un costo molto basso ed è accessibile a tutti i pazienti essendo i farmaci che la compongono largamente disponibili e dispensati dal Servizio Sanitario Nazionale. E' opinione del panel che l'uso di questa terapia ha un impatto aumentato sull'equità in sanità.

### **ACCETTABILITÀ**

L'intervento/opzione è accettabile per i principali portatori di interessi?

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- No
- Probabilmente no
- Probabilmente sì

Sì

### Ricerca delle prove

La triplice terapia con claritromicina di 14 giorni sembra essere ben accettata dal paziente poiché viene assunta in maniera completa da oltre il 90% dei pazienti.<sup>4</sup> (**cambiare REf**) D'altra parte, la triplice terapia con claritromicina di 14 giorni non sembra essere ben accettata dagli specialisti, che continuano a preferire la durata di 7 o 10 giorni. Infatti, una recente survey ha riportato che in Italia soltanto l'8.4% dei gastroenterologi preferisce la triplice terapia con claritromicina di 14 giorni nel trattamento di prima di prima linea dell'infezione da *H. pylori*.<sup>5</sup> Non vi sono dati sull'accettabilità della terapia da parte dei medici di medicina generale in Italia.

### FATTIBILITÀ

L'opzione è possibile da implementare?

#### Giudizio

Non so

Variabile

No

Probabilmente no

X Probabilmente sì

Sì

### Ricerca delle prove

Nessuna prova è stata identificata.

### Considerazioni aggiuntive

La buona efficacia della triplice terapia con claritromicina nelle aree con bassa prevalenza (<15%) di ceppi di *H. pylori* resistenti alla claritromicina potrebbe favorire la diffusione di questo regime terapeutico in tali regioni, considerando che tale terapia ha il vantaggio di includere un antibiotico in meno delle quadruplici terapie. Tuttavia, è opinione del Panel che la mancanza di dati sulla prevalenza dei ceppi di *H. pylori* resistenti alla claritromicina nella maggior parte delle regioni potrebbe rappresentare una barriera alla diffusione di questo regime terapeutico in Italia.

-----

### CONCLUSIONI

#### Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'opzione

Raccomandazione condizionata contro l'opzione

Raccomandazione condizionale per l'intervento o per il confronto

Raccomandazione condizionata a favore dell'opzione

X Raccomandazione forte a favore dell'opzione

#### Raccomandazione

La triplice terapia con claritromicina di 14 giorni è raccomandata come terapia di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* solo in aree con documentata bassa prevalenza (< 15%) di ceppi di *H. pylori* resistenti alla claritromicina.

## **Giustificazione**

La triplice terapia con claritromicina si è dimostrata una terapia altamente efficace nelle aree a bassa (<15%) resistenza di claritromicina permettendo di ottenere percentuali di eradicazione superiori all'80%. La triplice terapia con claritromicina include un antibiotico in meno rispetto alle quadruplici terapie con e senza bismuto (concomitante) ed alla terapia sequenziale, e quindi, ha un minore impatto sul crescente aumento dell'antibiotico resistenza. Considerando anche il basso costo della terapia, la buona accettabilità da parte del paziente e l'impatto positivo sull'equità in sanità, il Panel ha concluso per una raccomandazione forte a favore dell'uso della triplice terapia con claritromicina nel trattamento di prima linea dei pazienti con infezione da *H. pylori* nelle aree a bassa resistenza di claritromicina.

## **Giustificazione dettagliata**

*Effetti benefici:* La triplice terapia con claritromicina è altamente efficace nelle aree a bassa (< 15%) prevalenza di resistenza alla claritromicina permettendo di ottenere percentuali di eradicazione dell' *H. pylori* superiori all'80% (84.6%, 95%IC: 82.2-86.7).

*Effetti indesiderati:* la triplice terapia con claritromicina è ben tollerata con una bassa incidenza, stimata intorno al 20%, di eventi avversi correlati al trattamento.

*Certezza nelle prove:* Vi è una certezza bassa nelle stime di efficacia dovuta all'alto rischio di bias negli studi ed alla presenza di una sostanziale eterogeneità tra gli studi.

*Valori:* non esiste probabilmente incertezza sul fatto che le persone attribuiscono all'efficacia del trattamento un valore più importante del rischio di eventi avversi, poiché questi sono infrequenti ed in genere di grado lieve o moderato.

*Equilibrio degli effetti:* la triplice terapia con claritromicina è altamente efficace nelle aree a bassa prevalenza di resistenza alla claritromicina ed un trattamento ben tollerato. Pertanto, è opinione del Panel che i benefici della terapia superano gli effetti indesiderati.

## **Considerazioni sui sottogruppi**

La triplice terapia con claritromicina è raccomandata nei pazienti che non hanno mai ricevuto un trattamento di eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

## **Considerazioni circa l'implementazione**

Per favorire l'uso della triplice terapia con claritromicina dovrebbero essere effettuati studi epidemiologici per identificare le aree geografiche o le regioni in cui vi è una prevalenza di ceppi di *H. pylori* resistenti alla claritromicina < 15%. Inoltre, bisognerà implementare corsi di aggiornamento per informare i medici di medicina generale e gli specialisti dell'elevata efficacia e buona tollerabilità di questa terapia nelle regioni a bassa prevalenza di resistenza alla claritromicina.

## **Monitoraggio e valutazione**

E' necessario monitorare nel tempo l'efficacia della triplice terapia con claritromicina creando "Registri" nazionali che raccolgano dati nelle diverse regioni in Italia nei prossimi anni. Il report spontaneo di reazioni avverse severe al farmaco dovrebbe comunque essere rafforzato a livello nazionale.

## **Priorità di ricerca**

- Trial clinici su un largo campione di pazienti che valutino l'efficacia della triplice terapia con claritromicina usando alti dosaggi di inibitori di pompa protonica anche in pazienti con ceppi resistenti alla claritromicina.
- Trial clinici che confrontino la triplice terapia con claritromicina con la duplice terapia con amoxicillina ad alte dosi, che significa somministrazione di inibitori di pompa protonica ed amoxicillina almeno 3 volte al giorno.

## **Bibliografia**

1. Zagari RM, Frazzoni L, Marasco G, Fuccio L, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a clinical practice update. *Minerva Med.* 2021;12:281-287.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *GUT* 2017;66:6-30.
3. Eusebi HL, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2014; 19:1-5.
4. Romano M, Gravina AG, Nardone G, et al. Non-bismuth and bismuth quadruple therapies based on previous clarithromycin exposure are as effective and safe in an area of high clarithromycin resistance: A real-life study. *Helicobacter* 2020; 25: e12694.
5. Zagari RM, Romano M, Frazzoni L, et al. Adherence to international guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and gastroenterology fellows in Italy: A Survey of the Italian Federation of Digestive Diseases – FISMAD. *Helicobacter* 2022; 27:e12862.

**Quesito 4:** La terapia tripla con claritromicina di 14 giorni può essere raccomandata come terapia di prima linea in Italia?

| N° di studi  | Valutazione della qualità |                 |   |                               |                        |                          | Nr. pazienti                                   |   | Effetto              |                   | Qualità | Importanza |
|--|---------------------------|-----------------|---|-------------------------------|------------------------|--------------------------|--|---|----------------------|-------------------|---------|------------|
|  | Disegno dello studio      | Rischio di bias | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione           | Ulteriori considerazioni | <i>H. pylori</i> sensibile alla claritromicina | <i>H. pylori</i> resistente alla claritromicina | Relativo RR (95% IC) | Assoluto (95% IC) |         |            |
| <b>Soggetti trattati con successo con terapia tripla con claritromicina<sup>d</sup> di 14 giorni (ITT)</b> |                           |                 |   |                               |                        |                          |  |   |                      |                   |         |            |
| 4  | Studi randomizzati        | Non serio       | Non serio <sup>b</sup>                    | Non serio                     | Non serio <sup>c</sup> | Nessuna                  | 744/830 (89.6%)                                | 48/107 (44.9%)                                  | 1.52 (1.19-1.93)     | 45 in più per 100 | Alta    | CRITICA    |

ITT: analisi intention to treat; CI: intervallo di confidenza; RR: rischio relativo

Spiegazioni

- a. Tre studi a basso rischio di bias e uno studio (Ref. 1) ad alto rischio di bias. Il rischio di bias è stato valutato mediante la Versione 2 del Cochrane risk-of-bias (RoB-2) per studi randomizzati (Referenza: Sterne J, Savović J, Page M, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898). In particolare, è stata valutata la presenza di potenziali bias nei seguenti 5 domini: processo di randomizzazione, deviazioni dall'intervento, missing data per l'outcome, misurazione dell'outcome e selezione dei risultati riportati. Il giudizio finale per ogni dominio è "basso rischio di bias", "some concern" o "alto rischio di bias" ed è basato sulle risposte ad una serie di domande, secondo un algoritmo che dalle risposte porta al giudizio finale. Per ogni studio, il rischio di bias complessivo si basa sui seguenti criteri: "basso rischio di bias" se lo studio è giudicato a "basso rischio di bias" in tutti i domini; "some concern" se lo studio è giudicato "some concerns" in almeno un dominio, ma non ad "alto rischio di bias" negli altri domini; "alto rischio di bias" se lo studio è giudicato ad "alto rischio di bias" in almeno un dominio o vi sono "some concerns" in più di un dominio.
- b. L'eterogeneità statistica tra gli studi inclusi nella meta-analisi è assente ( $I^2=0\%$ ). La eterogeneità tra gli studi è stata valutata calcolando la  $I^2$ . La eterogeneità è stata definita bassa ( $I^2 < 25\%$ ), moderata ( $I^2 = 25-50\%$ ) ed alta ( $I^2 > 50\%$ ) (referenza: Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J*. 2003;327(7414):557-560).
- c. Campioni di pazienti di grandi dimensioni e stretti intervalli di confidenza non limitano la precisione dei risultati.
- d. La tripla terapia con claritromicina consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica, claritromicina, amoxicillina e metronidazolo/tinidazolo ed è somministrata per 7 o 10 giorni.

## Referenze

1. Alsohaibani F, Al Ashgar H, Al Kahtani K, Kagevi I, Peedikayil M, Alfadda A, et al. Prospective trial in Saudi Arabia comparing the 14-day standard triple therapy with the 10-day sequential therapy for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2015;21:220-5.
2. Liou JM, Fang YJ, Chen CC, Bair MJ, Chang CY, Lee YC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2016;388:2355-65.
3. Liou JM, Chen CC, Chang CY, Chen MJ, Chen CC, Fang YJ, et al. Sequential therapy for 10 days versus triple therapy for 14 days in the eradication of *Helicobacter pylori* in the community and hospital populations: a randomised trial. *Gut*. 2016;65:1784-92.
4. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, Chen CC, Chang CY, Fang YJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381:205-13.

## **EtD QUESITO 5**

**Dopo insuccesso di una terapia di prima linea contenente claritromicina (triplice terapia con claritromicina, concomitante o sequenziale), la quadruplica terapia con bismuto può essere raccomandata come terapia di seconda linea?**

### **Dettagli sul quesito**

**Popolazione:** soggetti con infezione da *Helicobacter (H.) pylori* in cui è fallita una terapia di prima linea contenente claritromicina (triplice terapia con claritromicina, terapia concomitante o terapia sequenziale).

**Intervento:** quadruplica terapia con bismuto.

**Esiti principali:** soggetti con eradicazione dell'infezione da *H. pylori* ed eventi avversi alla terapia

**Contesto:** globale, medicina generale e medicina specialistica

**Prospettiva:** popolazione generale.

**Conflitti di interesse:** il Panel riporta che tutti i membri hanno dichiarato nessun conflitto di interessi.

### **Background**

Un trattamento di prima linea per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* con una terapia contenente claritromicina (triplice terapia in aree a bassa resistenza alla claritromicina, terapia concomitante o sequenziale) fallisce in circa il 10-20% dei casi.<sup>1</sup> La quadruplica terapia con bismuto è stata suggerita come terapia di seconda linea dopo il fallimento di una terapia contenente claritromicina. Questa terapia sembra essere più efficace di altri trattamenti poiché non è influenzata dalla resistenza alla claritromicina e metronidazolo sia singola che combinata.<sup>1</sup>

---

## **VALUTAZIONE**

### **PROBLEMA**

**Il problema è da considerare una priorità?**

#### **Giudizio**

Non so

Variabile

No

Probabilmente no

Probabilmente sì

Sì

### **Ricerca delle prove**

Dopo il fallimento di una terapia di I linea è prioritario identificare un trattamento di seconda linea efficace e sicuro per l'eradicazione di questo batterio. L'eradicazione dell' *H. pylori* porta alla cura di diverse patologie gastroduodenali, come la dispepsia, l'ulcera peptica, l'adenocarcinoma gastrico e il MALT-linfoma.<sup>1</sup> Tuttavia, questo non è facile per l'aumentata probabilità di trovarsi di fronte ad un ceppo di *H. pylori* resistente a più antibiotici.

## **EFFETTI BENEFICI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti benefici attesi?**

**Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Insignificanti
- Modesti
- Moderati
- Grandi

### **Ricerca delle prove**

Riassunto dei risultati: la quadruplica terapia con bismuto ha dimostrato di avere una buona efficacia dopo fallimento di una terapia di prima linea contenente claritromicina con una percentuale di eradicazione di circa il 90%.

## **EFFETTI INDESIDERATI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati attesi?**

**Giudizio**

- Non so
- Variabili
- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Insignificanti

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

## **CERTEZZA NELLE PROVE**

**Qual è la certezza complessiva nelle prove sugli effetti?**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

## **VALORI**

**Esiste un'incertezza importante, o variabilità, rispetto al valore che le persone attribuiscono agli esiti principali?**

**Giudizio**

- Incertezza o variabilità importante
- Possibile incertezza o variabilità importante
- Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante
- Nessuna incertezza o variabilità importante

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

Anche dopo il fallimento di una terapia di prima linea contenente claritromicina, l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* e gli effetti collaterali dovuti agli antibiotici sono gli esiti più importanti per i pazienti. E' opinione del panel che probabilmente non vi è incertezza che l'efficacia del trattamento di seconda linea nell'eradicare l'*H. pylori*, con il suo impatto positivo sulla stato salute, sia più importante del rischio legato agli eventi avversi.

### **EQUILIBRIO NEGLI EFFETTI DEI TRATTAMENTI**

**L'equilibrio tra gli effetti benefici e quelli indesiderati favorisce l'opzione o il confronto?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- Non favorisce né l'opzione né il confronto
- Probabilmente favorisce l'opzione
- Favorisce l'opzione

#### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

### **RISORSE NECESSARIE**

**Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?**

#### **Giudizi**

- Non so
- Variabile
- Grandi costi
- Costi moderati
- Costi trascurabili o risparmi
- Risparmi moderati
- Grandi risparmi

#### **Ricerca delle prove**

Il costo della quadruplica terapia con bismuto per un caso è basso poiché i farmaci che la compongono, cioè inibitore di pompa protonica, sale di bismuto, tetraciclina e metronidazolo hanno un costo basso e la durata della terapia è di soli 10 giorni. In Italia, la quadruplica terapia con bismuto deve essere prescritta usando una formulazione galenica cosiddetta "3-in-1" in cui subcitrato di bismuto, tetraciclina e metronidazolo sono contenuti in un'unica capsula. Questa formulazione galenica è in commercio con il nome di Pylera® (Allergan Pharmaceuticals International Limited, Dublin) ed ha un costo di euro 67.41 per paziente. E' stato calcolato che il costo della terapia per 10 giorni è di euro 78.67 (Omeprazolo= euro 11,26 + Pylera = euro 67.41) per paziente.

### **CERTEZZA NELLE PROVE DELLE RISORSE NECESSARIE**

**Qual è la certezza nelle prove relative alle risorse necessarie (costi)?**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta

### **Ricerca delle prove**

I costi degli inibitori di pompa protonica e della quadruplica terapia nella formulazione galenica Pylera® sono riportati sul sito web delle aziende produttrici.

### **COSTO-EFFICACIA**

**L'analisi costo-efficacia favorisce l'opzione o il confronto?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- Non favorisce né l'opzione né il confronto
- Probabilmente favorisce l'opzione
- Favorisce l'opzione

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

Dopo il fallimento di una terapia di prima linea contenente claritromicina, la quadruplica terapia con bismuto ha una buona efficacia ed un basso costo, oltre ad essere associata con una moderata frequenza di effetti collaterali. La buona efficacia della quadruplica terapia con bismuto ha inevitabilmente un impatto positivo sulla prevenzione e cura delle numerose patologie gastro-duodenali causate dall'*H. pylori*. Considerato tutto ciò, è opinione del Panel che dopo il fallimento di un trattamento di I linea con triplice terapia con claritromicina, terapia concomitante o sequenziale, la quadruplica terapia con bismuto è probabilmente un trattamento costo-efficace.

### **EQUITÀ**

Quale sarebbe l'impatto sull'equità in sanità?

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Ridotta
- Probabilmente ridotta
- Probabilmente nessun impatto
- Probabilmente aumentata
- Aumentata

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova di evidenza è stata identificata

### **Considerazioni aggiuntive**

La quadruplica terapia con bismuto ha un basso costo ed è accessibile a tutti i pazienti. In Italia, la quadruplica terapia con bismuto esiste in commercio nella formulazione galenica cosiddetta "3-in-1" con il nome di Pylera® (Allergan Pharmaceuticals International Limited, Dublin) che è largamente disponibile e dispensata dal Servizio Sanitario Nazionale. E' opinione del panel che in Italia l'uso della quadruplica terapia con bismuto ha un impatto aumentato sull'equità in sanità.

## ACCETTABILITÀ

L'intervento/opzione è accettabile per i principali portatori di interessi?

### Giudizio

- Non so
- Variabile
- No
- Probabilmente no
- Probabilmente sì
- Sì

### Ricerca delle prove

La quadruplica terapia con bismuto sembra essere una terapia ben accettata dal paziente, che la assume in maniera completa in oltre il 90% dei casi.<sup>2</sup> Questa terapia è ben accettata anche dai medici specialisti. Una recente survey ha riportato che la quadruplica terapia con bismuto nella sua nuova formulazione galenica è la terapia preferita dai gastroenterologi italiani nel trattamento di seconda linea dell'infezione da *H. pylori*.<sup>3</sup> Non vi sono dati sull'accettabilità della terapia da parte dei medici di medicina generale in Italia.

## FATTIBILITÀ

L'opzione è possibile da implementare?

### Giudizio

- Non so
- Variabile
- No
- Probabilmente no
- Probabilmente sì
- Sì

### Ricerca delle prove

Nessuna prova è stata identificata.

### Considerazioni aggiuntive

L'elevata efficacia e la buona tollerabilità della quadruplica terapia con bismuto nel trattamento di seconda linea dell'infezione da *H. pylori* potrebbero favorire la diffusione di questa terapia in Italia. Il Panel sottolinea che questa terapia ha anche altri due importanti vantaggi che potrebbero favorire la sua diffusione nella pratica clinica: a) ha un minor impatto sull'aumento dell'antibiotico resistenza nella popolazione poiché non contiene la claritromicina e b) è efficace anche contro i ceppi di *H. pylori* con la doppia resistenza a claritromicina e metronidazolo.

## CONCLUSIONI

### Tipo di raccomandazione

- Raccomandazione forte contro l'opzione
- Raccomandazione condizionata contro l'opzione

Raccomandazione condizionale per l'intervento o per il confronto

Raccomandazione condizionata a favore dell'opzione

Raccomandazione forte a favore dell'opzione

### **Raccomandazione**

Dopo insuccesso di una terapia di prima linea contenente claritromicina (triplice terapia con claritromicina, concomitante o sequenziale), la quadruplica terapia con bismuto può essere suggerita in maniera condizionata come terapia di seconda linea per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

### **Giustificazione**

La quadruplica terapia con bismuto ha dimostrato buona efficacia e tollerabilità ed, inoltre, ha un basso costo, buona accettabilità da parte del paziente e dello specialista, ed un impatto positivo sull'equità in Sanità. Tuttavia la certezza nelle prove di efficacia è molto bassa. Pertanto, il Panel ha concluso per una raccomandazione condizionata a favore dell'uso della quadruplica terapia con bismuto nel trattamento di seconda linea dei pazienti con infezione da *H. pylori* dopo il fallimento di una terapia contenente claritromicina.

### **Giustificazione dettagliata**

*Effetti benefici:* la quadruplica terapia con bismuto ha una buona efficacia in seconda linea dopo il fallimento di una terapia contenente claritromicina (triplice terapia con claritromicina, concomitante o sequenziale, concomitante o sequenziale) fornendo percentuali di eradicazione di circa il 90%.

*Effetti indesiderati:* la quadruplica terapia con bismuto è associata ad un moderato tasso di eventi avversi, che sono presenti in circa un terzo dei pazienti trattati.

*Certezza nelle prove:* La certezza nelle prove di efficacia è molto bassa poiché si basa su una meta-analisi di studi molto eterogenei tra di loro che riportano dati di serie di casi.

*Valori:* non esiste probabilmente incertezza sul fatto che le persone attribuiscono all'efficacia del trattamento un valore più importante del rischio di eventi avversi.

*Equilibrio degli effetti:* la quadruplica terapia con bismuto ha una buona efficacia ed una moderata incidenza di effetti collaterali. E' opinione del Panel che i benefici della terapia superano gli effetti indesiderati.

### **Considerazioni sui sottogruppi**

La quadruplica terapia con bismuto è raccomandata nei pazienti in cui è fallito un trattamento di prima linea con terapia contenente claritromicina (triplice terapia con claritromicina, concomitante o sequenziale).

### **Considerazioni circa l'implementazione**

Per favorire l'uso della quadruplica terapia con bismuto dopo fallimento di una terapia di prima linea con claritromicina (triplice, concomitante o sequenziale) nella pratica clinica è necessario implementare corsi di aggiornamento ed interventi formativi per medici di medicina generale e specialisti.

### **Monitoraggio e valutazione**

È necessario monitorare nel tempo l'efficacia della quadruplica terapia con bismuto come terapia di seconda linea dopo fallimento di terapia di prima linea contenente claritromicina creando "Registri" nazionali che raccolgano dati di efficacia e tollerabilità nelle diverse regioni in Italia nei prossimi anni.

### **Priorità di ricerca**

- Studi randomizzati che paragonino la quadruplica terapia con bismuto con una terapia basata sulla suscettibilità dell'*H. pylori* agli antibiotici nel trattamento di II linea dell'infezione da *H. pylori* dopo fallimento di una terapia di I linea contenente claritromicina.
- Studi randomizzati che paragonino su un largo campione di paziente la quadruplica terapia con bismuto con altre terapie, come la triplice terapia con levofloxacina e la duplice terapia ad alte dosi con inibitore di pompa protonica ed amoxicillina, nel trattamento di II linea dell'infezione da *H. pylori* dopo fallimento di una terapia di I linea contenente claritromicina.

### **Bibliografia**

1. Zagari RM, Frazzoni L, Marasco G, Fuccio L, Bazzoli F. Treatment of Helicobacter pylori infection: a clinical practice update. *Minerva Med.* 2021;12:281-287.
2. Romano M, Gravina AG, Nardone G, et al. Non-bismuth and bismuth quadruple therapies based on previous clarithromycin exposure are as effective and safe in an area of high clarithromycin resistance: A real-life study. *Helicobacter* 2020; 25: e12694.
3. Zagari RM, Romano M, Frazzoni L, et al. Adherence to international guidelines for the management of Helicobacter pylori infection among gastroenterologists and gastroenterology fellows in Italy: A Survey of the Italian Federation of Digestive Diseases – FISMAD. *Helicobacter* 2022; 27:e12862.

**Quesito 5: Dopo insuccesso di una terapia di prima linea contenente claritromicina (triplice terapia con claritromicina, concomitante o sequenziale), la quadruplica terapia con bismuto può essere raccomandata come terapia di seconda linea ?**

**Tabella delle evidenze**

| N. di studi   | Valutazione della qualità   |                        |   |                               |                        |                          | N. pazienti              | Qualità     | Importanza |
|---|-----------------------------|------------------------|---|-------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|------------|
|   | Disegno dello studio        | Rischio di bias        | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione           | Ulteriori considerazioni |                          |             |            |
| <b>Soggetti trattati con successo con quadruplica terapia con bismuto (ITT analisi)</b> |                             |                        |   |                               |                        |                          |                          |             |            |
| 12 (ref 1)  | Metanalisi di serie di casi | Non serio <sup>a</sup> | Serio <sup>b</sup>                        | Non serio                     | Non serio <sup>c</sup> | Nessuna                  | 1183/1315<br>89% (86-93) | Molto bassa | CRITICA    |
| <b>Eventi avversi durante il trattamento</b>  |                             |                        |   |                               |                        |                          |                          |             |            |
| 2 (ref 1)   | Metanalisi di serie di casi | Non serio <sup>a</sup> | Serio <sup>b</sup>                        | Non serio                     | Non serio <sup>c</sup> | Nessuna                  | 34/90<br>37.8% (28-49)   | Molto bassa | CRITICA    |

ITT, intention-to-treat; CI, intervallo di confidenza; RR: rischio relativo.

**Spiegazioni**

- Tutti gli studi inclusi nella metanalisi, tranne uno, sono stati valutati a basso rischio di bias con uno score di 8 o 9. Il rischio di bias è stato valutato mediante lo score di Newcastle-Ottawa (NOS) per studi osservazionali (score massimo= 9). (Referenza: Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25:603-5).
- L'eterogeneità statistica tra gli studi inclusi nella meta-analisi è alta ( $I^2=74.8\%$ ). La eterogeneità tra gli studi è stata valutata calcolando la  $I^2$ . La eterogeneità è stata definita bassa ( $I^2 < 25\%$ ), moderata ( $I^2 = 25-50\%$ ) ed alta ( $I^2 > 50\%$ ) (referenza: Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J.* 2003;327(7414):557-560).
- Campioni di pazienti di grandi dimensioni e stretti intervalli di confidenza non limitano la precisione dei risultati.
- La quadruplica terapia con bismuto consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica con la formulazione galenica di 3 farmaci (sale di bismuto, tetraciclina e metronidazolo) in una pillola ed è somministrata per 10 giorni.

## **Bibliografia**

1. Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP et al. Meta-analysis of three-in-one single capsule bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2019 Apr;24(2):e12570.

## **EtD UESITO 6**

**Dopo insuccesso di un trattamento di prima linea con quadruplica terapia con bismuto, la triplice terapia con levofloxacina può essere considerata come terapia di seconda linea per l'infezione da *H. pylori*?**

### **Dettagli sul quesito**

**Popolazione:** soggetti con infezione da *Helicobacter (H.) pylori* in cui è fallito un trattamento di prima linea con quadruplica terapia con bismuto per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

**Intervento:** triplice terapia contenente levofloxacina.

**Confronto:** altre terapie antibiotiche.

**Esiti principali:** pazienti con eradicazione dell'infezione da *H. pylori* ed eventi avversi alla terapia.

**Contesto:** globale, medicina generale e medicina specialistica.

**Prospettiva:** popolazione generale.

**Conflitti di interesse:** il Panel riporta che tutti i membri hanno dichiarato nessun conflitto di interessi.

### **Background**

La quadruplica terapia con bismuto fallisce in circa 5-10% dei pazienti trattati con questo regime terapeutico per l'eradicazione dell'*H. pylori* in prima linea.<sup>1</sup> La triplice terapia con levofloxacina, che consiste nell'associazione di un inibitore di pompa con amoxicillina e levofloxacina per 10-14 giorni, sembra essere un trattamento efficace nell'eradicazione dell'*H. pylori* in questi pazienti.

---

## **VALUTAZIONE**

### **Problema**

**Il problema è da considerare una priorità?**

### **Giudizio**

Non so

Variabile

No

Probabilmente no

Probabilmente sì

Sì

### **Ricerca delle prove**

Il rapporto causale tra l'infezione da *H. pylori* con numerose patologie benigne e maligne del tratto digestivo superiore rende prioritaria la ricerca di un trattamento antibiotico di seconda linea altamente efficace e sicuro per l'eradicazione di questo batterio<sup>1</sup>.

## **EFFETTI BENEFICI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti benefici attesi?**

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Insignificanti
- Modesti
- Moderati
- Grandi

### **Ricerca delle prove**

Riassunto dei risultati: la triplice terapia con levofloxacina ha dimostrato una buona efficacia dopo il fallimento della quadruplice terapia con bismuto, con un'eradicazione dell' *H. pylori* di circa l'80%.

## **EFFETTI INDESIDERATI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati attesi?**

### **Giudizio**

- Non so
- Variabili
- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Insignificanti

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

## **CERTEZZA NELLE PROVE**

**Qual è la certezza complessiva nelle prove sugli effetti?**

### **Giudizio**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

### **VALORI**

**Esiste un'incertezza importante, o variabilità, rispetto al valore che le persone attribuiscono agli esiti principali?**

#### **Giudizio**

- Incertezza o variabilità importante
- Possibile incertezza o variabilità importante
- Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante
- Nessuna incertezza o variabilità importante

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

L'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* e gli eventi avversi sono gli esiti più importanti per i pazienti. E' opinione del panel che probabilmente non vi è incertezza che l'efficacia del trattamento nell'eradicare l'*H. pylori*, con il suo impatto positivo sulla stato salute, sia più importante del rischio legato agli eventi avversi legati al trattamento.

### **EQUILIBRIO NEGLI EFFETTI DEI TRATTAMENTI**

**L'equilibrio tra gli effetti benefici e quelli indesiderati favorisce l'opzione o il confronto?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- Non favorisce né l'opzione né il confronto
- Probabilmente favorisce l'opzione
- Favorisce l'opzione

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

### **Considerazioni aggiuntive**

Vi sono stati recenti "warning" della Food and Drug Administration sulla possibile comparsa di eventi avversi severi associati all'uso dei fluorochinoloni. Pertanto, vi è indicazione a restringere l'uso di fluorochinoloni ai casi in cui il beneficio terapeutico legato all'eradicazione dell'infezione supera i

rischi legati a possibili, anche se rari, seri eventi avversi. Il Panel ritiene che l'eradicazione da *H. pylori* rientra in uno di questi casi.

## **RISORSE NECESSARIE**

**Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?**

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Grandi costi
- Costi moderati
- Costi trascurabili o risparmi
- Risparmi moderati
- Grandi risparmi

### **Ricerca delle prove**

Il costo della triplice terapia con levofloxacina per un caso è molto basso poiché i farmaci che la compongono, cioè inibitore di pompa protonica, levofloxacina e amoxicillina, hanno un costo molto basso e la durata della terapia è di soli 10-14 giorni. La triplice terapia con levofloxacina consiste nella somministrazione per os di un inibitore di pompa protonica (omeprazolo 20 mg, esomeprazolo 40 mg, pantoprazolo 40 mg, rabeprazolo 20 mg e lansoprazolo 30 mg), in associazione a levofloxacina 250 mg e amoxicillina 1000 mg per due volte al giorno. È stato calcolato che il costo della triplice terapia con levofloxacina per un massimo 14 giorni è di euro 44,47 (costi dei singoli farmaci equivalenti: omeprazolo 11,26 euro; amoxicillina euro 9,81; levofloxacina euro 23,4) per paziente.

## **CERTEZZA NELLE PROVE DELLE RISORSE NECESSARIE**

**Qual è la certezza nelle prove relative alle risorse necessarie (costi)?**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta

### **Ricerca delle prove**

I costi degli inibitori di pompa protonica e degli antibiotici usati nella triplice terapia con levofloxacina sono riportati sul sito web delle aziende produttrici.

## **COSTO-EFFICACIA**

**L'analisi costo-efficacia favorisce l'opzione o il confronto?**

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- Non favorisce né l'opzione né il confronto
- Probabilmente favorisce l'opzione
- Favorisce l'opzione

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

La triplice terapia con levofloxacina sembra avere una buona efficacia come terapia di seconda linea nel trattamento dell'infezione da *H. pylori* ed ha un basso costo. Inoltre, l'eradicazione dell'*H. pylori* favorisce la prevenzione e cura di numerose patologie gastro-duodenali in quei pazienti infettati da ceppi verosimilmente resistenti a diversi antibiotici. Considerato tutto ciò è opinione del Panel che la triplice terapia con levofloxacina è probabilmente una terapia costo-efficace per l'eradicazione dell'*H. pylori* dopo il fallimento della quadruplica terapia con bismuto.

## **EQUITÀ**

Quale sarebbe l'impatto sull'equità in sanità?

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Ridotta
- Probabilmente ridotta
- Probabilmente nessun impatto
- Probabilmente aumentata
- Aumentata

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

La triplice terapia con levofloxacina ha un costo molto basso ed è accessibile a tutti i pazienti essendo i farmaci che la compongono largamente disponibili e dispensati dal Servizio Sanitario Nazionale. È

opinione del panel che l'uso della triplice terapia con levofloxacina ha un impatto aumentato sull'equità in sanità.

### **ACCETTABILITÀ**

L'intervento/opzione è accettabile per i principali portatori di interessi?

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- No
- Probabilmente no
- Probabilmente sì
- Sì

#### **Ricerca delle prove**

La triplice terapia con levofloxacina sembra essere una terapia ben accettata dal paziente poiché si è associata ad una ottima aderenza terapeutica.<sup>2</sup> In una recente survey condotta in Italia, quasi un terzo (31,4%) dei gastroenterologi preferisse tale regime in seconda linea.<sup>3</sup> Non vi sono dati sull'accettabilità della triplice terapia con levofloxacina come trattamento di seconda linea da parte dei medici di medicina generale.

### **FATTIBILITÀ**

L'opzione è possibile da implementare?

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- No
- Probabilmente no
- Probabilmente sì
- Sì

#### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

#### **Considerazioni aggiuntive**

L'elevata efficacia e la buona tollerabilità della triplice terapia con levofloxacina potrebbero favorire la diffusione della triplice terapia con levofloxacina nel trattamento di seconda linea dell'infezione da *H. pylori*.

---

## CONCLUSIONI

### Tipo di raccomandazione

- Raccomandazione forte contro l'opzione
- Raccomandazione condizionata contro l'opzione
- Raccomandazione condizionale per l'intervento o per il confronto
- Raccomandazione condizionata a favore dell'opzione
- Raccomandazione forte a favore dell'opzione

### Raccomandazione

Dopo insuccesso di un trattamento di prima linea con quadruplica terapia con bismuto, la triplice terapia con levofloxacina di 14 giorni è suggerita in maniera condizionata come terapia di seconda linea per l'infezione da *H. pylori*.

### Giustificazione

La triplice terapia con levofloxacina si è dimostrata una terapia con buona efficacia, permettendo di ottenere una percentuale di eradicazione di circa 80%, e buona tollerabilità. Considerando anche il basso costo della terapia, la buona accettabilità da parte del paziente e l'impatto positivo sull'equità in sanità, il Panel ha concluso per una raccomandazione forte a favore dell'uso della triplice terapia con levofloxacina nel trattamento di seconda linea dei pazienti con infezione da *H. pylori*.

### Giustificazione dettagliata

*Effetti benefici:* Dopo il fallimento di un trattamento di prima linea con quadruplica terapia con bismuto, la triplice terapia con levofloxacina è più efficace di altre terapie nell'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* permettendo di ottenere una percentuale di eradicazione di circa 80%.

*Effetti indesiderati:* La triplice terapia con levofloxacina ha mostrato un buon profilo di sicurezza (Eventi avversi=16.6%).

*Certeza nelle prove:* Vi è una certezza bassa nelle stime di efficacia dovuta all'alto rischio di bias negli studi randomizzati ed alla presenza di una sostanziale eterogeneità tra gli studi.

*Valori:* non esiste probabilmente incertezza sul fatto che le persone attribuiscono all'efficacia del trattamento un valore più importante del rischio di eventi avversi, poiché questi sono in genere di grado lieve o moderato.

*Equilibrio degli effetti:* la triplice terapia con levofloxacina ha mostrato un buon profilo di efficacia ed una buona tollerabilità. Pertanto, è opinione del Panel che i benefici della terapia superano il rischio di effetti indesiderati.

### Considerazioni sui sottogruppi

La triplice terapia con levofloxacina è raccomandata nei pazienti in cui è fallito un trattamento di prima linea con quadruplica terapia con bismuto per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

### Considerazioni circa l'implementazione

Per favorire l'uso della triplice terapia con levofloxacina come terapia di seconda linea, dovrebbero essere effettuati corsi di aggiornamento ed altri interventi formativi sul trattamento dell'infezione da *H. pylori* in Italia dedicati ai medici di medicina generale ed agli specialisti.

### **Monitoraggio e valutazione**

E' necessario monitorare nel tempo l'efficacia e tollerabilità della triplice terapia con levofloxacina nel trattamento di seconda linea dopo il fallimento della quadruplica terapia con bismuto creando "Registri" nazionali che raccolgano dati sulle percentuali di eradicazione ed incidenza degli effetti nelle diverse regioni in Italia nei prossimi anni. Il report spontaneo di reazioni avverse severe al farmaco dovrebbe comunque essere rafforzato a livello nazionale.

### **Priorità di ricerca**

- Trial clinici che confrontino, in pazienti in cui è fallito un trattamento di prima linea con quadruplica terapia con bismuto, l'efficacia della triplice terapia con levofloxacina con quella di una terapia antibiotica basata sulla suscettibilità dell'*H. pylori* agli antibiotici.
- Trial clinici su un largo campione di pazienti che valutino l'efficacia della triplice terapia con levofloxacina nei soggetti con ceppi di *H. pylori* resistenti a più antibiotici, per esempio con doppia resistenza a claritromicina e metronidazolo.

### **Bibliografia**

1. Zagari RM, Frazzoni L, Marasco G, Fuccio L, Bazzoli F. Treatment of Helicobacter pylori infection: a clinical practice update. *Minerva Med.* 2021;12:281-287.
2. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two Helicobacter pylori treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1469-1474.
3. Zagari RM, Romano M, Frazzoni L, Marasco G, Dajti E, Arcidiacono PG, Armuzzi A, Biagi F, Cannizzaro R, Cavestro GM, Ciacci C, Monica F, Peralta S, Radaelli F, Bazzoli F. Adherence to international guidelines for the management of Helicobacter pylori infection among gastroenterologists and gastroenterology fellows in Italy: A Survey of the Italian Federation of Digestive Diseases - FISMAD. *Helicobacter.* 2022;27:e12862.

**Quesito 6:** Dopo insuccesso di un trattamento di prima linea con quadruplica terapia con bismuto, la terapia triplice con levofloxacina può essere considerata come terapia di seconda linea per l'infezione da *H. pylori* ?

### Tabella delle evidenze

| N° di studi  | Valutazione della qualità |                    |   |                               |              |                          | Nr. Pazienti                                    |                            | Effetto              |                         | Qualità | Importanza |
|--|---------------------------|--------------------|---|-------------------------------|--------------|--------------------------|---|----------------------------|----------------------|-------------------------|---------|------------|
|  | Disegno dello studio      | Rischio di bias    | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Triplice terapia con levofloxacina <sup>c</sup> | Altre terapie antibiotiche | Relativo RR (95%-CI) | Assoluto (95%-CI)       |         |            |
| <b>Soggetti trattati con successo con terapia triplice con levofloxacina (ITT)</b> |                           |                    |   |                               |              |                          |   |                            |                      |                         |         |            |
| 8 (ref 1-8)  | Studi randomizzati        | Serio <sup>a</sup> | Serio <sup>b</sup>                        | Non serio                     | Non serio    | Nessuna                  | 448/568 (78.9%)                                 | 375/491 (76.3%)            | 1.92 (1.19-3.09)     | 3 in più per 100 casi   | Bassa   | CRITICA    |
| <b>Eventi avversi durante il trattamento</b>                                       |                           |                    |   |                               |              |                          |   |                            |                      |                         |         |            |
| 7 (ref 2-8)  | Studi randomizzati        | Serio <sup>a</sup> | Serio <sup>b</sup>                        | Non serio                     | Non serio    | Nessuna                  | 88/529 (16.6%)                                  | 193/453 (42.6%)            | 1.62 (1.13-2.33)     | 26 in meno per 100 casi | Bassa   | CRITICA    |

ITT: analisi Intention-to-Treat; CI: intervallo di confidenza; RR: rischio relativo

### Spiegazioni

- a. Tutti gli studi sono stati valutati ad alto rischio di bias. Il rischio di bias è stato valutato mediante la Versione 2 del Cochrane risk-of-bias (RoB-2) per studi randomizzati (Referenza: Sterne J, Savović J, Page M, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898). In particolare, è stata valutata la presenza di potenziali bias nei seguenti 5 domini: processo di randomizzazione, deviazioni dall'intervento, missing data per l'outcome, misurazione dell'outcome e selezione dei risultati riportati. Il giudizio finale per ogni dominio è "basso rischio di bias", "some concern" o "alto rischio di bias" ed è basato sulle risposte ad una serie di domande, secondo un algoritmo che dalle risposte porta al giudizio finale. Per ogni studio, il rischio di bias

complessivo si basa sui seguenti criteri: “basso rischio di bias” se lo studio è giudicato a “basso rischio di bias” in tutti i domini; "some concern " se lo studio è giudicato “some concerns” in almeno un dominio, ma non ad “alto rischio di bias” negli altri domini; "alto rischio di bias” se lo studio è giudicato ad “alto rischio di bias” in almeno un dominio o vi sono “some concerns” in più di un dominio.

- b. L’eterogeneità statistica tra gli studi inclusi nella meta-analisi è alta ( $I^2 > 50\%$ ). La eterogeneità tra gli studi è stata valutata calcolando la  $I^2$ . La eterogeneità è stata definita bassa ( $I^2 < 25\%$ ), moderata ( $I^2 = 25-50\%$ ) ed alta ( $I^2 > 50\%$ ) (referenza: Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J*. 2003;327(7414):557-560).
- c. La triplice terapia con levofloxacina consiste nell’associazione di un inibitore di pompa protonica, levofloxacina e amoxicillina per 14 giorni.

## Bibliografia

1. Kwon YH, Kim N, Lee JY, et al. Comparison of the efficacy of culture- based tailored therapy for *Helicobacter pylori* eradication with that of the traditional second-line rescue therapy in Korean patients: A prospective single tertiary center study. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:270-276.
2. Moon JY, Kim GH, You HS, et al. Levofloxacin, metronidazole, and lansoprazole triple therapy compared to quadruple therapy as a second- line treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Gut Liver* 2013;7:406-410.
3. Chuah SK, Tai WC, Hsu PI, et al. The efficacy of second-line anti- *Helicobacter pylori* therapy using an extended 14-day levofloxacin/amoxicillin/proton-pump inhibitor treatment: A pilot study. *Helicobacter* 2012;17:374-381.
4. Karatapanis S, Skorda L, Georgopoulos S, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy as a second line treatment for the eradication of *H. pylori* infection. *Annals of Gastroenterology* 2009;22:263-267.
5. Tran TT, Quach DT, Ly HK. The effectiveness of EAL and EBMT regimens as the second-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009;24:A1.
6. Sanches B, Coelho L, Moretzsohn L, Vieira G Jr. Failure of *Helicobacter pylori* treatment after regimes containing clarithromycin: New practical therapeutic options. *Helicobacter* 2008;13:572-576.
7. Kang JM, Kim N, Lee DH, et al. Second- line treatment for *Helicobacter pylori* infection: 10- day moxifloxacin- based triple therapy versus 2- week quadruple therapy. *Helicobacter* 2007;12:623-628.
8. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment: A randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:627-633.

## **EtD QUESITO 7**

**In caso di fallimento di una terapia di seconda linea, può essere raccomandato un trattamento di terza linea con triplice terapia con levofloxacina, se non già usata, per l'eradicazione dell' *H. pylori* ?**

### **Dettagli sul quesito**

**Popolazione:** soggetti con infezione da *Helicobacter (H.) pylori* in cui sono falliti due trattamenti antibiotici per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* e che non hanno precedentemente ricevuto un triplice terapia con levofloxacina.

**Intervento:** Triplice terapia contenente levofloxacina per 10-14 giorni.

**Confronto:** Triplice terapia con rifabutina.

**Esiti principali:** Eradicazione dell'infezione da *H. pylori* ed eventi avversi correlati alla terapia.

**Contesto:** globale, medicina generale e medicina specialistica.

**Prospettiva:** popolazione generale.

**Conflitti di interesse:** il Panel riporta che tutti i membri hanno dichiarato nessun conflitto di interessi.

### **Background**

Una piccola percentuale di soggetti non risponde a due linee di trattamento per eradicazione dell'*H. pylori*.<sup>1</sup> La triplice terapia con levofloxacina, che consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica con amoxicillina e levofloxacina per una durata di 10-14 giorni, sembra esser efficace nel trattamento di terza linea dell'eradicazione di *H. pylori*.<sup>2</sup>

---

## **VALUTAZIONE**

### **Problema**

**Il problema è da considerare una priorità?**

### **Giudizio**

Non so

Variabile

No

Probabilmente no

Probabilmente sì

Sì

### **Ricerca delle prove**

In una piccola percentuale di pazienti, che si aggira intorno al 10%, l'infezione da *H. pylori* può persistere anche dopo due trattamenti antibiotici di eradicazione.<sup>1</sup> Il rapporto causale dell' *H. pylori* con numerose patologie benigne e maligne del tratto digestivo superiore rende prioritaria la ricerca

di un trattamento antibiotico di terza linea altamente efficace e sicuro per l'eradicazione di questo batterio.<sup>1</sup>

## **EFFETTI BENEFICI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti benefici attesi?**

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Insignificanti
- Modesti
- Moderati
- Grandi

### **Ricerca delle prove**

Riassunto dei risultati: la triplice terapia con levofloxacina si è dimostrata una terapia con una buona efficacia nel trattamento di terza linea dell'infezione da *H. pylori* con una eradicazione dell'*H. pylori* superiore all'80%.

## **EFFETTI INDESIDERATI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati attesi?**

### **Giudizio**

- Non so
- Variabili
- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Insignificanti

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

## **CERTEZZA NELLE PROVE**

**Qual è la certezza complessiva nelle prove sugli effetti?**

### **Giudizio**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa

- Bassa
- Moderata
- Alta

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

### **VALORI**

**Esiste un'incertezza importante, o variabilità, rispetto al valore che le persone attribuiscono agli esiti principali ?**

#### **Giudizio**

- Incertezza o variabilità importante
- Possibile incertezza o variabilità importante
- Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante
- Nessuna incertezza o variabilità importante

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

L'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* e gli eventi avversi sono gli esiti più importanti per i pazienti. E' opinione del panel che probabilmente non vi è incertezza che l'efficacia del trattamento nell'eradicare l'*H. pylori*, con il suo impatto positivo sulla stato salute, sia più importante del rischio legato agli eventi avversi legati al trattamento.

### **EQUILIBRIO NEGLI EFFETTI DEI TRATTAMENTI**

**L'equilibrio tra gli effetti benefici e quelli indesiderati favorisce l'opzione o il confronto ?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- Non favorisce né l'opzione né il confronto
- Probabilmente favorisce l'opzione
- Favorisce l'opzione

## Ricerca delle prove

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

## Considerazioni aggiuntive

Vi sono recenti “warning” della Food and Drug Administration sulla possibilità di seri eventi avversi associati all’uso di fluorochinolonici. Pertanto, vi è indicazione a restringere l’uso di fluorochinolonici ai casi in cui il beneficio terapeutico legato all’eradicazione dell’infezione supera i rischi legati ad eventi avversi seri; l’eradicazione da *H. pylori* rientra in uno di questi casi.

## RISORSE NECESSARIE

**Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?**

### Giudizio

- Non so
- Variabile
- Grandi costi
- Costi moderati
- Costi trascurabili o risparmi
- Risparmi moderati
- Grandi risparmi

## Ricerca delle prove

Il costo della triplice terapia con levofloxacina per un caso è molto basso poiché i farmaci che la compongono, cioè inibitore di pompa protonica, levofloxacina e amoxicillina, hanno un costo molto basso e la durata della terapia è di soli 10-14 giorni. La triplice terapia con levofloxacina consiste nella somministrazione per os di un inibitore di pompa protonica (omeprazolo 20 mg, esomeprazolo 40 mg, pantoprazolo 40 mg, rabeprazolo 20 mg e lansoprazolo 30 mg), in associazione a levofloxacina 250 mg e amoxicillina 1000 mg per due volte al giorno. È stato calcolato che il costo della triplice terapia con levofloxacina per un massimo 14 giorni è di euro 44,47 (costi dei singoli farmaci equivalenti: omeprazolo 11,26 euro; amoxicillina euro 9,81; levofloxacina euro 23,4) per paziente.

## CERTEZZA NELLE PROVE DELLE RISORSE NECESSARIE

**Qual è la certezza nelle prove relative alle risorse necessarie (costi)?**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta

### **Ricerca delle prove**

I costi degli inibitori di pompa protonica e degli antibiotici usati nella triplice terapia con levofloxacina sono riportati nel sito web delle aziende produttrici.

### **COSTO-EFFICACIA**

#### **L'analisi costo-efficacia favorisce l'opzione o il confronto?**

##### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- Non favorisce né l'opzione né il confronto
- Probabilmente favorisce l'opzione
- Favorisce l'opzione

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

La triplice terapia con levofloxacina sembra avere una buona efficacia come terapia di terza linea nel trattamento dell'infezione da *H. pylori* ed ha un basso costo. Inoltre, l'eradicazione dell' *H. pylori* favorisce la prevenzione e cura delle numerose patologie gastro-duodenali che possono essere causate da questo batterio in quei pazienti infettati da ceppi verosimilmente resistenti a diversi antibiotici. Considerato tutto ciò, è opinione del Panel che la triplice terapia con levofloxacina è probabilmente una terapia costo-efficace per l'eradicazione dell' *H. pylori* dopo il fallimento di due linee di trattamento. Sono tuttavia necessarie ulteriori evidenze che approfondiscano la costo-efficacia della triplice terapia con levofloxacina, in particolare in Italia.

### **EQUITÀ**

#### **Quale sarebbe l'impatto sull'equità in sanità?**

##### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Ridotta
- Probabilmente ridotta
- Probabilmente nessun impatto
- Probabilmente aumentata
- Aumentata

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

La triplice terapia con levofloxacina ha un costo molto basso ed è accessibile a tutti i pazienti essendo i farmaci che la compongono largamente disponibili e dispensati dal Servizio Sanitario Nazionale. È opinione del panel che l'uso della triplice terapia con levofloxacina ha un impatto aumentato sull'equità in sanità.

### **ACCETTABILITÀ**

**L'intervento/opzione è accettabile per i principali portatori di interessi?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- No
- Probabilmente no
- Probabilmente sì
- Sì

### **Ricerca delle prove**

La triplice terapia con levofloxacina sembra essere ben accettata dal paziente poiché è associata ad una compliance da parte del paziente di almeno l'80%.<sup>3,4</sup> Una recente survey ha riportato una sufficiente accettabilità anche da parte degli specialisti, considerando che questo regime terapeutico è quello preferito da quasi la metà dei gastroenterologi nel trattamento di terza linea dell'infezione da *H. pylori*.<sup>5</sup> Non vi sono dati sull'uso della triplice terapia con levofloxacina come trattamento di terza linea da parte dei medici di medicina generale.

### **FATTIBILITÀ**

**L'opzione è possibile da implementare?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- No
- Probabilmente no
- Probabilmente sì
- Sì

## Ricerca delle prove

Nessuna prova è stata identificata.

## Considerazioni aggiuntive

L'elevata efficacia e la buona tollerabilità della triplice terapia con levofloxacina potrebbero favorire la diffusione della triplice terapia con levofloxacina nel trattamento di terza linea dell'infezione da *H. pylori*.

---

## CONCLUSIONI

### Tipo di raccomandazione

- Raccomandazione forte contro l'opzione
- Raccomandazione condizionata contro l'opzione
- Raccomandazione condizionale per l'intervento o per il confronto
- Raccomandazione condizionata a favore dell'opzione
- Raccomandazione forte a favore dell'opzione

### Raccomandazione

La triplice terapia con levofloxacina è suggerita in maniera condizionata come terapia di terza linea in pazienti con infezione da *H. pylori* che hanno registrato un insuccesso di due linee di trattamento, se non già usata.

### Giustificazione

La triplice terapia con levofloxacina si è dimostrata una terapia con una buona efficacia nel trattamento di terza linea dell'infezione da *H. pylori*, permettendo di ottenere percentuali di eradicazione di circa l'80%. Tuttavia vi è molta incertezza nelle prove di efficacia. Considerando il basso costo della terapia, la buona accettabilità da parte del paziente e l'impatto positivo sull'equità in sanità, il Panel ha concluso per una raccomandazione condizionata a favore dell'uso della triplice terapia con levofloxacina nel trattamento di terza linea dei pazienti con infezione da *H. pylori*.

### Giustificazione dettagliata

*Effetti benefici:* La triplice terapia con levofloxacina ha una buona efficacia come terapia di terza linea nell'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* con percentuali di eradicazione dell'80%.

*Effetti indesiderati:* La triplice terapia con levofloxacina ha mostrato una moderata incidenza di effetti collaterali, per la maggior parte di severità lieve-moderata.

*Certezza nelle prove:* Vi è una grande incertezza nella stima di efficacia dovuta all'alto rischio di bias ed al piccolo campione di pazienti arruolati nello studio.

*Valori:* non esiste probabilmente incertezza sul fatto che le persone attribuiscono all'efficacia del trattamento un valore più importante del rischio di eventi avversi, poiché questi sono in genere di grado lieve o moderato.

*Equilibrio degli effetti:* la triplice terapia con levofloxacina ha mostrato un buon profilo di efficacia, con un tasso di eradicazione dell'*H. pylori* dell'85% ed è gravata da una sostenibile percentuale di eventi avversi. Pertanto, è opinione del Panel che i benefici della terapia superano gli effetti indesiderati.

### **Considerazioni sui sottogruppi**

La triplice terapia con levofloxacina è raccomandata nei pazienti in cui sono falliti due trattamenti di eradicazione dell'infezione da *H. pylori* e non hanno mai ricevuto la triplice terapia con levofloxacina.

### **Considerazioni circa l'implementazione**

Per favorire l'uso della triplice terapia con levofloxacina come terapia di terza nella pratica clinica dovrebbero essere implementati corsi di aggiornamento ed altri interventi formativi dedicati ai medici di medicina generale e gli specialisti sul trattamento dell'infezione da *H. pylori*.

### **Monitoraggio e valutazione**

E' necessario monitorare nel tempo l'efficacia della triplice terapia con levofloxacina creando "Registri" nazionali che raccolgano dati sulle percentuali di eradicazione ottenute nelle diverse regioni in Italia nei prossimi anni. Il report spontaneo di reazioni avverse severe al farmaco dovrebbe comunque essere rafforzato a livello nazionale.

### **Priorità di ricerca**

- Studi randomizzati su un largo campione di pazienti che valutino l'efficacia della triplice terapia con levofloxacina nei soggetti con ceppi di *H. pylori* resistenti a più antibiotici, per esempio con doppia resistenza a claritromicina e metronidazolo.
- Studi randomizzati su un largo campione di pazienti che confrontino l'efficacia della triplice terapia con levofloxacina con quella di altre terapie antibiotiche, sia empiriche sia basate sulla suscettibilità agli antibiotici, nel trattamento di terza linea dell'infezione da *H. pylori*.

### **Bibliografia**

1. Zagari RM, Frazzoni L, Marasco G, Fuccio L, Bazzoli F. Treatment of Helicobacter pylori infection: a clinical practice update. *Minerva Med.* 2021;12:281-287.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht VI/Florence Consensus Report. *GUT* 2022;71:1724-62.
3. Katelaris PH, Katelaris AL. A prospective evaluation of levofloxacin-based triple therapy for refractory Helicobacter pylori infection in Australia. *Intern Med J.* 2017 Jul;47(7):761-766.
4. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two Helicobacter pylori treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24:1469-74.
5. Zagari RM, Romano M, Frazzoni L, Marasco G, Dajti E, Arcidiacono PG, Armuzzi A, Biagi F, Cannizzaro R, Cavestro GM, Ciacci C, Monica F, Peralta S, Radaelli F, Bazzoli F. Adherence to international guidelines for the management of Helicobacter pylori infection among gastroenterologists and gastroenterology fellows in Italy: A Survey of the Italian Federation of Digestive Diseases - FISMAD. *Helicobacter.* 2022 ;27:e12862.

**Quesito 7: In caso di fallimento di una terapia di seconda linea, può essere raccomandato un trattamento di terza linea con triplice terapia contenente levofloxacinina per l'eradicazione dell' *H. pylori* ?**

**Tabella delle evidenze**

| N° di studi  | Valutazione della qualità           |                    |   |                               |                    |                          | Nr. Pazienti                                      |  | Effetto              |                         | Qualità     | Importanza |
|--|-------------------------------------|--------------------|---|-------------------------------|--------------------|--------------------------|---|--|----------------------|-------------------------|-------------|------------|
|  | Disegno dello studio                | Rischio di bias    | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione       | Ulteriori considerazioni | Triplice terapia con levofloxacinina <sup>c</sup> | Triplice terapia con rifabutina <sup>d</sup> | Relativo RR (95% CI) | Absolute (95% CI)       |             |            |
| <b>Soggetti trattati con successo con triplice terapia con levofloxacinina (ITT)</b> |                                     |                    |   |                               |                    |                          |   |  |                      |                         |             |            |
| 1 (ref 1)  | Studio controllato non randomizzato | Serio <sup>a</sup> | Non serio                                 | Non serio                     | Serio <sup>b</sup> | Nessuna                  | 17/20 (85%)                                       | 9/20 (45%)                                   | 1.89 (1.12-3.17)     | 40 in più per 100 casi  | Molto bassa | CRITICA    |
| <b>Eventi avversi durante il trattamento</b>   |                                     |                    |   |                               |                    |                          |   |  |                      |                         |             |            |
| 1 (ref 1)  | Studio controllato non randomizzato | Serio <sup>a</sup> | Non serio                                 | Non serio                     | Serio <sup>b</sup> | Nessuna                  | 10/20 (50%)                                       | 12/20 (60%)                                  | 0.83 (0.47-1.47)     | 10 in meno per 100 casi | Molto bassa | CRITICA    |

ITT: analisi Intention-to-Treat; CI: intervallo di confidenza; RR: rischio relativo

**Spiegazioni**

- Lo studio è stato valutato ad alto rischio di bias poiché è uno studio controllato non randomizzato; i risultati dello studio possono essere influenzati dall'effetto di numerosi fattori confondenti noti, come la suscettibilità dell' *H. pylori* agli antibiotici usati nei due trattamenti, e non noti.
- Campioni di piccole dimensioni ed ampi intervalli di confidenza limitano la precisione dei risultati.
- La triplice terapia con levofloxacinina consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica con levofloxacinina e amoxicillina per 10 giorni.
- La triplice terapia con rifabutina consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica con rifabutina ed amoxicillina per 10 giorni.

## **Bibliografia**

1. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1469-74.

## **EtD QUESITO 8**

**Dopo multipli fallimenti terapeutici, può essere raccomandata come terapia di salvataggio la triplice terapia con rifabutina o la duplice terapia ad alte dosi con inibitore di pompa protonica ed amoxicillina?**

### **Dettagli sul quesito**

**Popolazione:** soggetti con infezione da *Helicobacter (H.) pylori* in cui sono falliti numerosi trattamenti antibiotici per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

**Intervento:** Triplice terapia contenente rifabutina per almeno 7 giorni.

**Confronto:** Duplice terapia con alte dosi di inibitore di pompa protonica ed amoxicillina per 14 giorni.

**Esiti principali:** Eradicazione dell'infezione da *H. pylori* ed eventi avversi correlati alla terapia.

**Contesto:** globale, medicina generale e medicina specialistica.

**Prospettiva:** popolazione generale.

**Conflitti di interesse:** il Panel riporta che tutti i membri hanno dichiarato nessun conflitto di interessi.

### **Background**

L'eradicazione dell'*H. pylori* dopo il fallimento di multipli regimi terapeutici, tra cui quadruplici terapie con o senza bismuto e triplice terapia con levofloxacina, è un importante problema nella pratica clinica.<sup>1</sup> La triplice terapia con rifabutina, che consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica con rifabutina ed amoxicillina per almeno 7 giorni e la duplice terapia con alte dosi di inibitore di pompa protonica ed amoxicillina per 14 giorni sembrano essere trattamenti con una buona efficacia e sicurezza dopo multipli fallimenti terapeutici.<sup>2</sup>

## **VALUTAZIONE**

### **Problema**

**Il problema è da considerare una priorità?**

### **Giudizio**

Non so

Variabile

No

Probabilmente no

Probabilmente sì

Sì

### **Ricerca delle prove**

In una piccola percentuale di pazienti, che si aggira intorno al 10%, l'infezione da *H. pylori* può persistere anche dopo due o tre trattamenti antibiotici di eradicazione.<sup>1</sup> Il rapporto causale dell'*H.*

*pylori* con numerose patologie benigne e maligne del tratto digestivo superiore rende prioritaria la ricerca di un trattamento antibiotico di salvataggio efficace e sicuro per l'eradicazione di questo batterio.<sup>1</sup>

## **EFFETTI BENEFICI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti benefici attesi?**

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Insignificanti
- Modesti
- Moderati
- Grandi

### **Ricerca delle prove**

Riassunto dei risultati: dopo multipli fallimenti terapeutici, la triplice terapia con rifabutina e la duplice terapia con alte dosi di inibitore di pompa protonica ed amoxicillina sembrano essere trattamenti ugualmente efficaci per l' eradicazione dell'*H. pylori* ( $\geq 70\%$ ).

## **EFFETTI INDESIDERATI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati attesi?**

### **Giudizio**

- Non so
- Variabili
- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Insignificanti

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati.

## **CERTEZZA NELLE PROVE**

**Qual è la certezza complessiva nelle prove sugli effetti?**

### **Giudizio**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa

Bassa

Moderata

Alta

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

### **VALORI**

**Esiste un'incertezza importante, o variabilità, rispetto al valore che le persone attribuiscono agli esiti principali?**

#### **Giudizio**

Incertezza o variabilità importante

Possibile incertezza o variabilità importante

Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante

Nessuna incertezza o variabilità importante

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

L'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* e gli eventi avversi sono gli esiti più importanti per i pazienti anche dopo multipli fallimenti terapeutici. E' opinione del panel che probabilmente non vi è incertezza che l'efficacia del trattamento di eradicazione l'*H. pylori*, con il suo impatto positivo sulla stato salute, sia più importante del rischio legato agli eventi avversi.

### **EQUILIBRIO NEGLI EFFETTI DEI TRATTAMENTI**

**L'equilibrio tra gli effetti benefici e quelli indesiderati favorisce l'opzione o il confronto ?**

#### **Giudizio**

Non so

Variabile

Favorisce il confronto

Probabilmente favorisce il confronto

Non favorisce né l'opzione né il confronto

Probabilmente favorisce l'opzione

Favorisce l'opzione

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

### **RISORSE NECESSARIE**

**Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Grandi costi
- Costi moderati
- Costi trascurabili o risparmi
- Risparmi moderati
- Grandi risparmi

### **Ricerca delle prove**

Il costo della triplice terapia con rifabutina è moderato. La triplice terapia con rifabutina consiste nella somministrazione per os di un inibitore di pompa protonica (omeprazolo 20 mg, esomeprazolo 40 mg, pantoprazolo 40 mg, rabeprazolo 20 mg e lansoprazolo 30 mg), in associazione con rifabutina 150 mg e amoxicillina 1000 mg per due volte al giorno. È stato calcolato che il costo della triplice terapia con rifabutina per una durata di 10 giorni è di euro 97,06 per paziente (costi dei singoli farmaci equivalenti: omeprazolo =11,26 ; rifabutina= 78.8; amoxicillina = 7). D'altra parte, il costo della duplice terapia con amoxicillina ad alte dosi è molto basso. Questa consiste nella somministrazione per os di un inibitore di pompa protonica (omeprazolo 20 mg, esomeprazolo 40 mg, pantoprazolo 40 mg, rabeprazolo 20 mg e lansoprazolo 30 mg) in associazione con amoxicillina 1000 mg per 3 volte al giorno. Il costo di questa terapia per una durata di 14 giorni è di euro 31,6 per paziente (costi dei singoli farmaci equivalenti: omeprazolo =16,89; amoxicillina = 14.71).

### **CERTEZZA NELLE PROVE DELLE RISORSE NECESSARIE**

**Qual è la certezza nelle prove relative alle risorse necessarie (costi)?**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta

### **Ricerca delle prove**

I costi degli inibitori di pompa protonica e degli antibiotici usati nella triplice terapia con rifabutina e nella duplice terapia ad alte dosi con amoxicillina sono riportati nel sito web delle aziende produttrici dei farmaci.

## **COSTO-EFFICACIA**

**L'analisi costo-efficacia favorisce l'opzione o il confronto?**

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- Non favorisce né l'opzione né il confronto
- Probabilmente favorisce l'opzione
- Favorisce l'opzione

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

Dopo multipli fallimenti terapeutici, la tripla terapia con rifabutina e la duplice terapia ad alte dosi con amoxicillina hanno una buona efficacia per l'eradicazione dell'*H. pylori* ed hanno un costo basso o moderato. Inoltre, bisogna considerare i benefici che derivano dall'eradicazione dell'*H. pylori*, che includono prevenzione e cura di numerose patologie gastro-duodenali che possono essere causate da questo batterio. Considerato tutto ciò, è opinione del Panel che la tripla terapia con rifabutina e la duplice terapia ad alte dosi con amoxicillina sono probabilmente terapie costo-eficaci per l'eradicazione dell'*H. pylori* dopo il fallimento di diverse linee di trattamento. Sono tuttavia necessari ulteriori studi che valutino la costo-efficacia di questi due trattamenti in Italia.

## **EQUITÀ**

**Quale sarebbe l'impatto sull'equità in sanità?**

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Ridotta
- Probabilmente ridotta
- Probabilmente nessun impatto
- Probabilmente aumentata
- Aumentata

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

La triplice terapia con rifabutina ha un costo moderato, mentre la duplice terapia ad alte dosi con amoxicillina ha un costo molto basso. Queste due terapie sono comunque accessibili a tutti i pazienti poiché i farmaci che le compongono sono largamente disponibili e dispensati dal Servizio Sanitario Nazionale in Italia. È opinione del panel che sia l'uso della triplice terapia con rifabutina sia l'uso della duplice terapia ad alte dosi con amoxicillina hanno un impatto aumentato sull'equità in sanità.

### **ACCETTABILITÀ**

**L'intervento/opzione è accettabile per i principali portatori di interessi?**

#### **Giudizio**

Non so

Variabile

No

Probabilmente no

Probabilmente sì

Sì

#### **Ricerca delle prove**

La triplice terapia con rifabutina e la duplice terapia ad alte dosi con amoxicillina sono regimi terapeutici ben accettati dal paziente come dimostrato dall'elevata compliance del paziente con entrambi i trattamenti.<sup>2</sup> Tuttavia, una recente survey ha riportato che soltanto circa il 20% dei gastroenterologi italiani prescrive la triplice terapia con rifabutina dopo multipli fallimenti terapeutici.<sup>3</sup> Non vi sono dati sull'uso da parte dei medici della duplice terapia ad alte dosi con amoxicillina in Italia.

### **FATTIBILITÀ**

**L'opzione è possibile da implementare?**

#### **Giudizio**

Non so

Variabile

No

Probabilmente no

Probabilmente sì

Sì

#### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

L'efficacia e la buona tollerabilità della triplice terapia con rifabutina e della duplice terapia ad alte dosi con amoxicillina dovrebbero favorire l'uso di questi regimi terapeutici nei soggetti in cui sono falliti multipli trattamenti di eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

---

## **CONCLUSIONI**

### **Tipo di raccomandazione**

- Raccomandazione forte contro l'opzione
- Raccomandazione condizionata contro l'opzione
- Raccomandazione condizionale per l'intervento o per il confronto
- Raccomandazione condizionata a favore dell'opzione
- Raccomandazione forte a favore dell'opzione

### **Raccomandazione**

Dopo multipli fallimenti terapeutici, la triplice terapia con rifabutina può essere suggerita in maniera condizionata come terapia di salvataggio. Anche la duplice terapia ad alte dosi con inibitore di pompa protonica ed amoxicillina può essere suggerita in maniera condizionata.

### **Giustificazione**

La triplice terapia con rifabutina e la duplice terapia ad alte dosi con inibitore di pompa protonica ed amoxicillina si sono dimostrati trattamenti ugualmente efficaci per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* dopo multipli fallimenti terapeutici. Tuttavia vi è molta incertezza nelle prove di efficacia. Considerando il costo basso o moderato, la buona accettabilità da parte del paziente e l'impatto positivo sull'equità in sanità, il Panel ha concluso per una raccomandazione condizionata a favore dell'uso di questi regimi terapeutici nel trattamento dell'infezione da *H. pylori* dopo multipli fallimenti terapeutici.

### **Giustificazione dettagliata**

*Effetti benefici:* Dopo multipli fallimenti terapeutici, la triplice terapia con rifabutina e la duplice terapia ad alte dosi con inibitore di pompa protonica ed amoxicillina hanno una simile buona efficacia nell'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* permettendo di ottenere percentuali di eradicazione di circa il 70%.

*Effetti indesiderati:* La triplice terapia con rifabutina e la duplice terapia ad alte dosi con inibitore di pompa protonica ed amoxicillina hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza, con una moderata incidenza di effetti collaterali, per la maggior parte di severità lieve-moderata.

*Certezza nelle prove:* Vi è una moderata certezza nella stima di efficacia dovuta al piccolo campione di pazienti arruolati nello studio.

*Valori:* Non esiste probabilmente incertezza sul fatto che le persone attribuiscono all'efficacia del trattamento un valore più importante del rischio di eventi avversi, poiché questi sono in genere di grado lieve o moderato.

*Equilibrio degli effetti:* La triplice terapia con rifabutina e la duplice terapia con alte dosi di inibitore di pompa protonica ed amoxicillina hanno una buona efficacia e tollerabilità. Pertanto, è opinione del Panel che con entrambi le terapie i benefici superano gli effetti indesiderati.

### **Considerazioni sui sottogruppi**

La triplice terapia con rifabutina e la duplice terapia con alte dosi di inibitore di pompa protonica ed amoxicillina sono raccomandati per i pazienti in cui sono falliti diversi trattamenti di eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

### **Considerazioni circa l'implementazione**

Per favorire l'uso della triplice terapia con rifabutina o della duplice terapia con alte dosi di inibitore di pompa protonica ed amoxicillina dopo multipli fallimenti terapeutici nella pratica clinica in Italia è necessario promuovere corsi educazionali e formativi rivolti ai medici di medicina generale ed agli specialisti sul trattamento dell'infezione da *H. pylori*.

### **Monitoraggio e valutazione**

E' necessario monitorare nel tempo l'efficacia e la tollerabilità della triplice terapia con rifabutina e della duplice terapia con alte dosi di inibitore di pompa protonica ed amoxicillina dopo multipli fallimenti terapeutici creando "Registri" nazionali che raccolgano dati sulle percentuali di eradicazione dell'*H. pylori* ed eventi avversi in "real life" nella pratica clinica in Italia. Il report spontaneo di reazioni avverse severe al farmaco dovrebbe comunque essere rafforzato a livello nazionale.

### **Priorità di ricerca**

- Studi randomizzati su un largo campione di pazienti che valutino l'efficacia e la tollerabilità della triplice terapia con rifabutina e della duplice terapia con alte dosi di inibitore di pompa protonica ed amoxicillina dopo multipli fallimenti terapeutici.
- Studi randomizzati su un largo campione di pazienti che confrontino la triplice terapia con rifabutina con una terapia antibiotica basata sulla suscettibilità dell'*H. pylori* agli antibiotici mediante test fenotipici (coltura) o molecolari (genetici) in pazienti con multipli fallimenti terapeutici per l'eradicazione dell' *H. pylori*.

### **Bibliografia**

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht VI/Florence Consensus Report. *GUT* 2022;71:1724-62.
2. Miehle S, Hansky K, Schneider-Brachert W, Kirsch C, Morgner A, Madisch A et al. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of Helicobacter pylori resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Alimentary Pharmacology & therapeutics* 2006; 24: 395–403.
1. Zagari RM, Romano M, Frazzoni L, Marasco G, Dajti E, Arcidiacono PG, Armuzzi A, Biagi F, Cannizzaro R, Cavestro GM, Ciacci C, Monica F, Peralta S, Radaelli F, Bazzoli F. Adherence to international guidelines for the management of Helicobacter pylori infection among gastroenterologists and gastroenterology fellows in Italy: A Survey of the Italian Federation of Digestive Diseases - FISMAD. *Helicobacter*. 2022 ;27:e12862.

**Quesito 8:** Dopo multipli fallimenti terapeutici, può essere raccomandata come terapia di salvataggio la triplice terapia con rifabutina o la duplice terapia ad alte dosi con inibitore di pompa protonica ed amoxicillina?

### Tabella delle evidenze

| N. di studi  | Valutazione della qualità |                        |   |                               |                    |                          | N. Pazienti                                |  | Effetto             |                   | Qualità  | Importanza |
|--|---------------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------------|--------------------------|--|--|---------------------|-------------------|----------|------------|
|  | Disegno dello studio      | Rischi o di bias       | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione       | Ulteriori considerazioni | Triple Terapia con rifabutina <sup>c</sup> | Duplice terapie ad alte dosi con amoxicillina <sup>d</sup> | Relativo RR (95%IC) | Absolute          |          |            |
| <b>Soggetti trattati con successo con triplice terapia con rifabutina vs duplice terapia ad alte dosi con amoxicillina (ITT)</b> |                           |                        |   |                               |                    |                          |  |  |                     |                   |          |            |
| 1  | Studio randomizzato       | Non serio <sup>a</sup> | Non serio                                 | Non serio                     | Serio <sup>b</sup> | Nessuna                  | 54/73 (74%)                                | 50/72 (69.4%)  | 1.07 (0.87-1.31)    | 5 in più per 100  | Moderata | CRITICA    |
| <b>Eventi avversi durante il trattamento</b>   |                           |                        |   |                               |                    |                          |  |  |                     |                   |          |            |
| 1  | Studi randomizzati        | Non serio <sup>a</sup> | Non serio                                 | Non serio                     | Serio <sup>b</sup> | Nessuna                  | 32/73 <sup>e</sup> (43.8%)                 | 21/72 <sup>e</sup> (29.2%)                                 | 1.5 (0.96-2.34)     | 11 in più per 100 | Moderata | CRITICA    |

ITT: analisi Intention-to-Treat; CI: intervallo di confidenza; RR: rischio relativo.

### Spiegazioni

- Lo studio è stato valutato a basso rischio di bias mediante la Versione 2 del Cochrane risk-of-bias (RoB-2) per studi randomizzati (Referenza: Sterne J, Savović J, Page M, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366:14898). In particolare, è stata valutata la presenza di potenziali bias nei seguenti 5 domini: processo di randomizzazione, deviazioni dall'intervento, missing data per l'outcome, misurazione dell'outcome e selezione dei risultati riportati. Il giudizio finale per ogni dominio è "basso rischio di bias", "some concern" o "alto rischio di bias" ed è basato sulle risposte ad una serie di domande, secondo un algoritmo che dalle risposte porta al giudizio finale. Per ogni studio, il rischio di bias complessivo si basa sui seguenti criteri: "basso rischio di bias" se lo studio è giudicato a "basso rischio di bias" in tutti i domini; "some concern" se lo studio è giudicato "some concerns" in almeno un dominio, ma non ad "alto rischio di bias" negli altri domini; "alto rischio di bias" se lo studio è giudicato ad "alto rischio di bias" in almeno un dominio o vi sono "some concerns" in più di un dominio.
- Campioni di piccole dimensioni ed ampi intervalli di confidenza limitano la precisione dei risultati.
- La triplice terapia con rifabutina consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica con rifabutina 150 mg compresse ed amoxicillina 1grammo compresse somministrati per 2 volte al giorno per 7 giorni
- La duplice terapia ad alte dosi con amoxicillina consiste nell'associazione di un inibitore di pompa protonica con amoxicillina 1 gr compresse somministrati 3 volte al giorno per 14 giorni.
- Eventi avversi severi che hanno portato all'interruzione della terapia sono stati riportati solo da 2 pazienti nel gruppo della triplice terapia con rifabutina e 4 pazienti nel gruppo della duplice terapia con alte dosi di inibitore di pompa protonica ed amoxicillina.

## **Bibliografia**

1. Mielke S, Hansky K, Schneider-Brachert W, Kirsch C, Morgner A, Madisch A et al. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Alimentary Pharmacology & therapeutics* 2006; 24: 395–403.

## **EtD QUESITO 9**

**La supplementazione con probiotici riduce gli effetti collaterali correlati alla terapia di eradicazione dell'*H. pylori*?**

### **Dettagli sul quesito**

**Popolazione:** soggetti con infezione da *Helicobacter (H.) pylori* che ricevono un terapia antibiotica per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

**Intervento:** supplementazione con probiotici.

**Confronto:** nessuna supplementazione con probiotici.

**Esiti principali:** soggetti con eventi avversi alla terapia.

**Contesto:** globale, medicina generale e medicina specialistica.

**Prospettiva:** popolazione generale.

**Conflitti di interesse:** il Panel riporta che tutti i membri hanno dichiarato nessun conflitto di interessi.

### **Background**

I trattamenti antibiotici per l'eradicazione dell'*H. pylori* sono associati a una percentuale variabile dal 20 al 50% di effetti collaterali, che possono ridurre la compliance del paziente al trattamento e di conseguenza la sua efficacia.<sup>1</sup> La supplementazione con probiotici potrebbe ridurre l'incidenza di effetti collaterali nei pazienti trattati per l'eradicazione di *H. pylori* e migliorare la tollerabilità al trattamento.

---

## **VALUTAZIONE**

### **Problema**

**Il problema è da considerare una priorità?**

### **Giudizio**

Non so

Variabile

No

Probabilmente no

Probabilmente sì

Sì

### **Ricerca delle prove**

La compliance del paziente ai trattamenti per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* è influenzata dalla tollerabilità degli antibiotici usati. I trattamenti più usati nella pratica clinica includono almeno tre antibiotici e questo aumenta la frequenza di effetti collaterali correlati al trattamento. La riduzione degli effetti collaterali nei pazienti per l'infezione da *H. pylori* può migliorare la compliance del paziente e l'accettabilità della terapia.<sup>1</sup>

## **EFFETTI BENEFICI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti benefici attesi?**

### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Insignificanti
- Modesti
- Moderati
- Grandi

### **Ricerca delle prove**

Riassunto dei risultati: la supplementazione con probiotici si è dimostrata significativamente efficace nel ridurre gli effetti collaterali nei pazienti trattati con antibiotici per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

## **EFFETTI INDESIDERATI**

**Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati attesi?**

### **Giudizio**

- Non so
- Variabili
- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Insignificanti

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazione aggiuntive**

L'uso di probiotici non è in genere associato ad effetti collaterali. In un piccolo sottogruppo di pazienti trattati con probiotici sono stati riportati sintomi gastrointestinali, come gonfiore addominale e diarrea, lievi e transitori.<sup>2</sup>

## **CERTEZZA NELLE PROVE**

**Qual è la certezza complessiva nelle prove sugli effetti?**

### **Giudizio**

- Nessuno studio incluso
- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta

### **Ricerca delle prove**

Vedi di seguito la tabella riassuntiva dei risultati

### **VALORI**

**Esiste un'incertezza importante, o variabilità, rispetto al valore che le persone attribuiscono agli esiti principali?**

#### **Giudizio**

- Incertezza o variabilità importante
- Possibile incertezza o variabilità importante
- Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante
- Nessuna incertezza o variabilità importante

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

#### **Considerazioni aggiuntive**

L'incidenza di eventi avversi correlati al trattamento dell'*H. pylori* è uno tra gli esiti più importanti per i pazienti. È opinione del panel che probabilmente non vi è incertezza che la tollerabilità del trattamento di eradicazione dell'*H. pylori*, con il suo impatto positivo sullo stato salute, sia più importante del rischio legato agli eventi avversi legati all'uso di probiotici.

### **EQUILIBRIO NEGLI EFFETTI DEI TRATTAMENTI**

**L'equilibrio tra gli effetti benefici e quelli indesiderati favorisce l'opzione o il confronto?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Favorisce il confronto
- Probabilmente favorisce il confronto
- Non favorisce né l'opzione né il confronto
- Probabilmente favorisce l'opzione
- Favorisce l'opzione

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata

#### **Considerazione aggiuntive**

L'effetto benefico della supplementazione con probiotici prevale in maniera sostanziale sugli effetti eventi collaterali legati all'uso di probiotici poiché questi sono infrequenti, lievi e transitori.<sup>2</sup>

### **RISORSE NECESSARIE**

**Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?**

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- Grandi costi
- Costi moderati
- Costi trascurabili o risparmi
- Risparmi moderati

Grandi risparmi

### **Ricerca delle prove**

I probiotici sono degli integratori e quindi il loro costo per ogni caso trattato è in genere molto basso.<sup>2</sup>

### **CERTEZZA NELLE PROVE DELLE RISORSE NECESSARIE**

**Qual è la certezza nelle prove relative alle risorse necessarie (costi)?**

Nessuno studio incluso

Molto bassa

Bassa

Moderata

Alta

### **Ricerca delle prove**

Il costo dei probiotici è riportato sul sito web delle aziende produttrici.

### **COSTO-EFFICACIA**

**L'analisi costo-efficacia favorisce l'opzione o il confronto?**

**Giudizio**

Non so

Variabile

Favorisce il confronto

Probabilmente favorisce il confronto

Non favorisce né l'opzione né il confronto

Probabilmente favorisce l'opzione

Favorisce l'opzione

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

La supplementazione con probiotici è efficace nel ridurre gli effetti collaterali nei pazienti trattati per l'eradicazione di *H. pylori* ed ha un basso costo. E' opinione del Panel che la supplementazione con probiotici è una strategia costo-efficace.

### **EQUITÀ**

Quale sarebbe l'impatto sull'equità in sanità?

**Giudizio**

Non so

Variabile

Ridotta

Probabilmente ridotta

Probabilmente nessun impatto

Probabilmente aumentata

Aumentata

### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

### **Considerazioni aggiuntive**

Il costo dei probiotici è a carico del paziente in quanto i probiotici in Italia non sono dispensati dal Sistema Sanitario Nazionale. Poichè il costo dei probiotici è molto basso, è opinione del Panel che l'uso dei probiotici in associazione al trattamento eradicante per *H. pylori* può avere un impatto lievemente ridotto sull'equità in sanità.

### **ACCETTABILITÀ**

L'intervento/opzione è accettabile per i principali portatori di interessi?

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- No
- Probabilmente no
- Probabilmente sì
- Sì

#### **Ricerca delle prove**

L'uso dei probiotici è in genere ben accettato dal paziente. D'altra parte, però la supplementazione con probiotici sembra non essere ancora largamente accettata dagli specialisti. Una recente studio ha riportato che in Italia soltanto la metà dei gastroenterologi prescrive probiotici in aggiunta alla terapia eradicante per dell'infezione da *H. pylori*.<sup>2</sup> Non vi sono dati sull'accettabilità della supplementazione con probiotici da parte dei medici di medicina generale in Italia.

### **FATTIBILITÀ**

L'opzione è possibile da implementare?

#### **Giudizio**

- Non so
- Variabile
- No
- Probabilmente no
- Probabilmente sì
- Sì

#### **Ricerca delle prove**

Nessuna prova è stata identificata.

#### **Considerazioni aggiuntive**

L'efficacia della supplementazione con probiotici nel ridurre gli effetti collaterali e il basso costo dei probiotici potrebbero favorire l'uso dei probiotici nei pazienti trattati per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* nella pratica clinica.

---

## **CONCLUSIONI**

#### **Tipo di raccomandazione**

- Raccomandazione forte contro l'opzione
- Raccomandazione condizionata contro l'opzione
- Raccomandazione condizionale per l'intervento o per il confronto
- Raccomandazione condizionata a favore dell'opzione
- Raccomandazione forte a favore dell'opzione

## **Raccomandazione**

La supplementazione con probiotici è suggerita in maniera condizionata nel trattamento di eradicazione dell'infezione da *H. pylori* allo scopo di ridurre gli effetti collaterali.

## **Giustificazione**

La supplementazione con probiotici sembra essere efficace nel ridurre gli effetti collaterali nei pazienti trattati con antibiotici per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*. Considerando la moderata qualità delle evidenze e l'impatto lievemente negativo sull'equità in sanità, il Panel ha concluso per una raccomandazione condizionata a favore della supplementazione con probiotici nel trattamento antibiotico di eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

## **Giustificazione dettagliata**

*Effetti benefici:* La supplementazione con probiotici è efficace nel ridurre gli effetti collaterali nei soggetti che ricevono un trattamento eradicante dell'infezione da *H. pylori* (34.7% vs 43.7%).

*Effetti indesiderati:* L'uso di probiotici non è in genere associato a effetti collaterali.

*Certezza nelle prove:* Vi è una certezza moderata nelle stime di efficacia dovuta alla elevata eterogeneità tra i risultati degli studi. .

*Valori:* non esiste probabilmente incertezza sul fatto che le persone attribuiscono un valore importante alla tollerabilità del trattamento per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

*Equilibrio degli effetti:* L'effetto benefico della supplementazione con probiotici nel ridurre gli effetti collaterali del trattamento antibiotico per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* prevale in maniera sostanziale sugli eventi avversi legati all'uso dei probiotici, che sono infrequenti ed in genere lievi e transitori.

## **Considerazioni sui sottogruppi**

La supplementazione con probiotici è raccomandata nei pazienti che ricevono un trattamento di eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

## **Considerazioni circa l'implementazione**

Per favorire l'uso della supplementazione con probiotici nel trattamento antibiotico dell' *H. pylori* dovrebbero essere implementati corsi di aggiornamento ed altri interventi formativi per medici di medicina generale e specialisti sul gestione dell'infezione da *H. pylori*.

## **Monitoraggio e valutazione**

E' necessario creare "Registri" nazionali per monitorare l'efficacia della supplementazione con probiotici nel migliorare la tollerabilità dei diversi trattamenti antibiotici di eradicazione dell'*H. pylori*.

## **Priorità di ricerca**

- Trial clinici di alta qualità e su un largo campione di pazienti che valutino l'effetto della supplementazione con probiotici nel ridurre gli effetti collaterali in pazienti che ricevono diversi regimi antibiotici di eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.
- Trial clinici di alta qualità e su un largo campione di pazienti che valutino l'effetto della supplementazione con diversi ceppi di probiotici nel ridurre gli effetti collaterali in pazienti che ricevono un trattamento di eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

## **Bibliografia**

1. Zagari RM, Frazzoni L, Marasco G, Fuccio L, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a clinical practice update. *Minerva Med.* 2021;12:281-287.
2. Gibson, G., Hutkins, R., Sanders, M. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 491–502 .
3. Zagari RM, Romiti A, Ierardi E, et al. The "three-in-one" formulation of bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication with or without probiotics supplementation: Efficacy and safety in daily clinical practice. *Helicobacter* 2018 Aug;23:e12502.

**Quesito 9:** La supplementazione con probiotici riduce gli effetti collaterali correlati alla terapia di eradicazione dell'*H. pylori*?

### Tabella delle evidenze

| N° di studi   | Valutazione della qualità        |                        |   |                               |                        |                          | Nr. Pazienti     |                  |
|---|----------------------------------|------------------------|---|-------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------|------------------|
|   | Disegno dello studio             | Rischio di bias        | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione           | Ulteriori considerazioni | Probiotici       | No probiotici    |
| <b>Soggetti con eventi avversi dopo supplementazione con probiotici in aggiunta alla terapia eradicante (ITT)</b> |                                  |                        |   |                               |                        |                          |                  |                  |
| 1 (ref 1)   | Metanalisi di studi randomizzati | Non serio <sup>a</sup> | Serio <sup>b</sup>                        | Non serio                     | Non serio <sup>c</sup> | Nessuna                  | 400/1152 (34.7%) | 508/1152 (43.7%) |

ITT: intention-to-treat, IC: intervallo di confidenza; RR: rischio relativo.

#### Spiegazioni

- Dei 16 studi randomizzati controllati inclusi, 15 sono stati valutati a basso rischio di bias. Il rischio di bias è stato valutato mediante la Versione 2 del Cochrane risk-of-bias (RoB-2) per studi randomizzati (Referenza: Sterne J, Savović J, Page M, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898). In particolare, è stata valutata la presenza di potenziali bias nei seguenti 5 domini: processo di randomizzazione, deviazioni dall'intervento, missing data per l'outcome, misurazione dell'outcome e selezione dei risultati riportati. Il giudizio finale per ogni dominio è "basso rischio di bias", "some concern" o "alto rischio di bias" ed è basato sulle risposte ad una serie di domande, secondo un algoritmo che dalle risposte porta al giudizio finale. Per ogni studio, il rischio di bias complessivo si basa sui seguenti criteri: "basso rischio di bias" se lo studio è giudicato a "basso rischio di bias" in tutti i domini; "some concern" se lo studio è giudicato "some concerns" in almeno un dominio, ma non ad "alto rischio di bias" negli altri domini; "alto rischio di bias" se lo studio è giudicato ad "alto rischio di bias" in almeno un dominio o vi sono "some concerns" in più di un dominio.
- L'eterogeneità statistica tra gli studi inclusi nella meta-analisi è alta ( $I^2 = 75\%$ ). L'eterogeneità tra gli studi è stata valutata calcolando la  $I^2$ . L'eterogeneità è stata definita bassa ( $I^2 < 25\%$ ), moderata ( $I^2 = 25-50\%$ ) ed alta ( $I^2 > 50\%$ ) (referenza: Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J*. 2003;327(7414):557-560).
- Campioni di pazienti di grandi dimensioni e stretti intervalli di confidenza non limitano la precisione dei risultati.

#### Bibliografia

- Zhang M et al, Meta-analysis of the efficacy of probiotic-supplemented therapy on the eradication of *H. pylori* and incidence of therapy-associated side effects, *Microb Pathog*, 2020;147:104403.