

Diagnosi e gestione dell'infezione da *Helicobacter pylori* nel bambino: le indicazioni "evidence based" delle Linee guida ESPGHAN e NASPGHAN

Evidence based guidelines for diagnosis and management of Helicobacter pylori infection in children



Teresa Capriati

UOS di Nutrizione artificiale, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma

Key words

Infezione da *Helicobacter pylori* • Test invasivi e non invasivi • Resistenza alla claritromicina

Abstract

In this review we summarize the main recommendations for diagnosis and management of Helicobacter pylori infection in children formulated in ESPGHAN and NASPGHAN evidence-based guidelines. Grades of evidence were reported for each recommendation based on the GRADE system. The comment of an expert reviewer explicates the applicability of these recommendations to daily clinical practice.

Indirizzo per la corrispondenza

Teresa Capriati
piazza Sant'Onofrio 4, 00165 Roma
E-mail: teresa.capriati@gmail.com

RACCOMANDAZIONI

Nel 2011 la Società Pediatrica Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione (ESPGHAN) e la Società Pediatrica Americana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione (NASPGHAN) hanno sviluppato, con l'aiuto di un panel internazionale di esperti (11 gastroenterologi pediatri, 2 epidemiologi, 1 microbiologo e 1 patologo) le Linee guida (LG) "evidence-based" riguardanti diagnosi e trattamento della infezione da *Helicobacter pylori* (HP) in età pediatrica¹.

Tali LG si basano su una ricerca bibliografica sistematica di tutte le pubblicazioni relative all'argomento uscite da gennaio 2000 a dicembre 2009 (sono state riviste 738 su 2290 pubblicazioni selezionate) e condotta su 8 banche dati. L'intento è stato quello di rispondere a 4 domande fondamentali: quali soggetti sottoporre a indagini per l'infezione da HP, qual è l'indagine diagnostica più adatta, chi trattare e con quale schema di terapia. La LG presenta 21 raccomandazioni (divise per aree tematiche) classificate in base alla forza della raccomandazione prodotta e al suo grado di evidenza (Sistema GRADE) e un algoritmo "evidence based" relativo agli step di diagnosi e trattamento della infezione da HP in età pediatrica.

Queste LG sono pensate e studiate per i bambini e gli adolescenti che vivono in Europa e in Nord America, e potrebbero non essere applicabili a coloro che vivono in paesi in via di sviluppo che presentano un alto tasso di infezione da HP e risorse sanitarie limitate.

Nelle tabelle I, II e III abbiamo riassunto le principali raccomandazioni relative all'approccio diagnostico e terapeutico all'infezione da HP, in base alla percentuale di accordo e grado di evidenza della raccomandazione. Nella tabella IV vengono elencati i test diagnostici disponibili allo stato attuale, suddivisi per categorie (test invasivi e test non invasivi).

Gli schemi di terapia proposti dalla LG sono riassunti in tabella V. Nei casi di resistenza secondaria agli antibiotici (evento comune nei bambini) la LG offre delle alternative terapeutiche e/o procedurali (vedi raccomandazione 21).

COMMENTI

Le LG ESPGHAN/NASPGHAN¹ sono sviluppate su 4 domande chiave: 1. Chi deve essere testato per l'infezione da HP? 2. Quali test dovrebbero essere usati per questo scopo? 3. Chi dovrebbe essere trattato? 4. Quali regimi terapeutici sono più appropriati?

La prima domanda è la più importante che le LG pongono (chi deve essere testato per l'infezione da HP?) e non può non tenere conto di 2 aspetti fondamentali: l'epidemiologia dell'infezione e le differenze esistenti fra adulto e bambino in merito all'evoluitività clinica della stessa. L'infezione da HP, in effetti, non è sempre patogena anzi, sotto molteplici aspetti, rappresenta un esempio tipico di malattia ospite-parassita, in cui è possibile un vasto spettro di manifestazioni cliniche che vanno dalla possibile risoluzione spontanea nei primi 2 anni di vita all'evoluzione (> 90%) in gastrite cronica antrale non attiva (una sorta di adattamento simbiotico), o più raramente, attiva; ancora più sporadicamente, poi, l'infezione da HP determina lo sviluppo di quadri clinici patologici specifici ed età-dipendenti quali la malattia ulcero-peptica (7-8%), l'atrofia gastrica, il carcinoma (CR) gastrico (< 1%) e il B-Linfoma gastrico a bassa malignità (Maltoma). Questa progressiva evoluitività è rara nell'età pediatrica, età in cui la manifestazione clinica al massimo si limita alla patologia peptica (raramente ulcerosa e più comunemente infiammatoria antrale)². Alla base di questo polimorfismo clinico ci sono non solo le specificità del batterio (attività citotossiche più o meno marcate e ceppo-dipendente), ma anche alcune caratteristiche dell'ospite³.

Proprio alla luce di questo dato (bassa ricaduta clinica dell'infezione da HP in età pediatrica) ci si deve chiedere innanzitutto se sia utile ai fini della salute del bambino diagnosticare l'infezione da HP, dato che in questo caso "infezione" raramente vuol dire "malattia". Nei bambini, inoltre, i sintomi legati alla malattia peptica associata all'infezione da HP sono assolutamente aspecifici e possono includere dolore epigastrico, soprattutto dopo i pasti, con risveglio notturno, nausea e/o vomito, anoressia, ematemesi e anemia da carenza di ferro (multifattoriale). Questo dato spiega una delle prime precisazioni delle raccomandazioni, ossia che l'obiettivo primario dell'indagine clinica dei sintomi gastrointestinali deve essere quello di determinare la causa sottostante i sintomi e non solamente la presenza o meno della infezione da HP (Tab. I). Ne consegue che, in presenza di un sintomo di allarme di patologia del tratto digestivo superiore, quale dolore persistente ai quadranti addominali superiori, vomito persistente, sanguinamento gastrointestinale, perdita di peso involontaria, andranno eseguiti accertamenti appropriati, tra i quali vi è anche una esofagogastro-

Costantino De Giacomo

SC di Pediatria, ASST Grande
Ospedale Metropolitano Niguarda,
Milano



Indirizzo per la corrispondenza

Costantino De Giacomo
piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano
E-mail: costantino.degiacomo@ospedaleniguarda.it

duodenoscopia (EGDS) con annessa ricerca dell'HP. In presenza invece di sintomi funzionali, come il dolore addominale senza alcun segno di allarme, la ricerca dell'infezione da HP non è indicata.

Le LG contemplano un'unica eccezione alla regola, secondo la quale la diagnosi di infezione da HP sia basata solo sui test invasivi: questa eccezione è il caso dei bambini asintomatici che hanno parenti di primo grado con carcinoma gastrico. In questo caso la ricerca dell'HP, in qualunque modo sia condotta (quindi sia con test invasivo che con l'istologia), se risulta positiva, autorizza a prendere in considerazione un atteggiamento del tipo " sottopongo a test e tratto". Più ambigua invece appare la raccomandazione di valutare per l'infezione da HP i bambini con anemia sideropenica refrattaria ai trattamenti, in cui siano state escluse altre cause di anemia sideropenica. Nella raccomandazione infatti non viene precisato con quale tipo di test valutare questi pazienti (test non invasivo o invasivo?) e soprattutto non è chiaro se a una diagnosi positiva debba seguire un trattamento specifico o meno. La terapia eradicante aumenta i livelli di emoglobina anche senza terapia sostitutiva, a differenza di quanto accade facendo solo terapia marziale. Viene comunque ribadito che, nel caso in cui i test non invasivi per la ricerca delle cause dell'anemia sideropenica non siano conclusivi e nel caso in cui l'anemia sia refrattaria alla terapia con il ferro per os, l'EGDS con biopsie è indicata.

In merito al possibile ruolo patogenetico dell'infezione da HP in patologie extra-digestive, le LG, sulla base degli studi analizzati⁴, sottolineano come

TABELLA I.

Raccomandazioni relative all'approccio clinico e diagnostico all'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) secondo il grado di evidenza e la forza della raccomandazione.

Strategia di approccio clinico all'infezione da HP	Accordo	Grado di evidenza
L'obiettivo primario dell'indagine clinica in caso di infezione da HP è soprattutto quello di determinare la causa dei sintomi e non solo di accertare la presenza di infezione da HP (raccomandazione 1).	100%	Non applicabile
I test diagnostici per l'infezione da HP:		
non sono raccomandati nei bambini con dolore addominale funzionale (raccomandazione 2);	92%	Alto
possono essere presi in considerazione in bambini con parenti di primo grado affetti da carcinoma gastrico (raccomandazione 3) e nei bambini con anemia sideropenica refrattaria ,	93%	Basso
in cui siano state escluse altre cause (raccomandazione 4).	100%	Basso
Non ci sono evidenze sufficienti che l'infezione da HP possa essere causalmente correlata a otiti medie, infezioni del tratto respiratorio superiore, malattia parodontale, allergie alimentari, sindrome della morte improvvisa nel lattante (SIDS), porpora trombocitopenica idiopatica e bassa statura (raccomandazione 5).	100%	Basso
La diagnosi si basa su indagini effettuate su biopsie gastriche ottenute durante esofagogastroduodenoscopia (EGDS)	Accordo	Grado di evidenza
Per la diagnosi di infezione da HP durante la EGDS, si raccomanda di ottenere biopsie gastriche (antro e corpo) da sottoporre a esame istopatologico (raccomandazione 6).	93%	Moderato
Si raccomanda che la diagnosi iniziale di infezione da HP sia basata su almeno 2 test ottenuti su biopsie: esame istopatologico positivo e test rapido positivo o cultura positiva (raccomandazione 7).	100%	Moderato

non vi siano allo stato attuale prove sufficienti per stabilire e sostenere una correlazione causale e come esse non rappresentino un'indicazione alla ricerca della infezione da HP.

In merito alla seconda domanda posta dalle LG (quali test dovrebbero essere usati per diagnosticare l'infezione da HP) il corretto percorso diagnostico prevede l'utilizzo solo dei test invasivi in ambito clinico (mentre in ambito epidemiologico i test non invasivi sono gli unici a dover essere utilizzati). I test invasivi sono quelli basati sull'istologia, sul test all'ureasi e sulla coltura della biopsia da EGDS. Tali test sono i soli ad avere una sufficiente predittività diagnostica e le LG sottolineano come per la diagnosi sia richiesta la positività della ricerca microscopica sulla biopsia (antro e corpo) associata alla positività di un secondo test (ureasi o coltura mi-

crobiologica). La coltura, inoltre, dovrebbe essere eseguita sempre in caso di persistenza/reinfezione allo scopo di definire con l'antibiogramma la terapia più adeguata ed evitare terapie inappropriate, soprattutto in caso di elevata antibiotico-resistenza. In merito ai test non invasivi, quali il 13C-Urea breath test e la ricerca dell'antigene fecale, è importante sapere che hanno un valore analogo ai fini della verifica dell'avvenuta eradicazione dell'infezione da HP (Tabb. III e IV). È importante, per garantire l'attendibilità dei test (sia invasivi che non invasivi), rispettare una precisa tempistica diagnostica e far trascorrere almeno 2 settimane dalla sospensione dei farmaci inibitori di pompa protonica e 4 settimane dalla sospensione degli antibiotici prima della loro esecuzione.

La terza domanda (chi deve essere trattato?) è altrettanto fonamen-

tale, in quanto sottintende che l'infezione non deve essere sempre trattata (Tab. II). Le LG, infatti, sottolineano che tutti i casi con ulcera e infezione da HP vanno di regola trattati con terapia eradicante, tenendo però ben presente che in età pediatrica l'associazione tra ulcera, erosioni e infezione è molto meno stretta che nell'adulto. Un recente studio europeo prospettico e multicentrico ha mostrato che su 244 casi di lesioni gastroduodenali solo il 27% dei bambini con ulcera gastrica e il 53% con ulcera duodenale avevano un'infezione da HP⁵. In merito poi ai bambini con infezione da HP ma senza malattia ulcero-peptica (che costituiscono in realtà la maggior parte dei bambini sottoposti a EGDS) le LG sottolineano come essi rappresentino di fatto un dilemma e lasciano in questo caso ampio spazio al giudizio del medico, suggerendo anche la possibilità di argomentare

TABELLA II.

Raccomandazioni relative alla strategia e agli schemi terapeutici consigliati nell'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) secondo il grado di evidenza e la forza della raccomandazione.

Strategia di approccio alla terapia dell'infezione di HP	Accordo	Grado di evidenza
Una strategia "sottopongo a test e tratto" (diagnosi di infezione da HP con l'uso di un test non invasivo e a seguire terapia) non è raccomandata nei bambini (raccomandazione 14).	80%	Moderato
In presenza di ulcera peptica HP positiva (PUD), si raccomanda l'eradicazione dell'HP (raccomandazione 12)	100%	Alto
Quando il rilevamento dell'HP non si associa a PUD, il trattamento per HP può essere preso in considerazione (raccomandazione 13).	79%	Basso
Nei bambini con infezione da HP e con parente di I grado con carcinoma gastrico si può avviare la terapia (raccomandazione 15).	93%	Basso
Terapia dell'infezione da HP	Accordo	Grado di evidenza
Le terapie di prima scelta per l'eradicazione sono le seguenti (raccomandazione 17): 1) terapia triplice: inibitore di pompa protonica (IPP) + amoxicillina + claritromicina oppure IPP + amoxicillina + imidazolo oppure sali di bismuto + amoxicillina + imidazolo; 2) terapia sequenziale.	100%	Moderato
Si raccomanda che la durata della terapia tripla sia da 7 a 14 giorni. Bisogna considerare costi, compliance, ed effetti collaterali (raccomandazione 19).	93%	Moderato
Si raccomanda l'esecuzione dell'antibiogramma per la claritromicina prima di iniziare una tripla terapia con claritromicina in quelle aree/popolazioni con ceppi di HP con un tasso di resistenza alla claritromicina notoriamente alto (> 20%) (raccomandazione 18).	93%	Moderato
Si raccomanda la sorveglianza dei tassi di resistenza agli antibiotici dei ceppi di HP in bambini e adolescenti nei diversi paesi e aree geografiche (raccomandazione 16).	100%	Non applicabile

TABELLA III.

Raccomandazioni relative all'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (HP) e alle strategie in caso di fallimento della terapia di prima linea secondo il grado di evidenza e la forza della raccomandazione.

Verifica dell'eradicazione	Accordo	Grado di evidenza
Il breath test all'urea (13C-UBT) e il test immunoenzimatico (ELISA) che ricerca l'antigene dell'HP su feci sono due test non invasivi affidabili nel determinare l'eradicazione dell'HP (raccomandazioni 8 e 9).	94%	Alto
Si raccomanda l'esecuzione di un test affidabile non invasivo per verificare l'eradicazione almeno 4-8 settimane dopo completamento della terapia (raccomandazione 20).	86%	Moderato
Si raccomanda di attendere almeno 2 settimane dopo la sospensione della terapia con IPP e 4 settimane dopo la sospensione degli antibiotici prima di eseguire biopsia e test non invasivi (13C-UBT, ELISA su feci) per HP (raccomandazione 11).	93%	Basso
Si raccomanda di attendere almeno 2 settimane dopo la sospensione della terapia con IPP e 4 settimane dopo la sospensione degli antibiotici prima di eseguire biopsia e test non invasivi (13C-UBT, ELISA su feci) per HP (raccomandazione 11).	100%	Alto
I test che si basano sulla ricerca nel siero, nelle urine e nella saliva degli anticorpi (IgG, IgA) contro HP non sono affidabili per l'uso in ambito clinico (raccomandazione 10).	87%	Alto
Se la terapia di prima scelta fallisce (raccomandazione 21)	Accordo	Grado di evidenza
Si consigliano 3 opzioni: 1) esecuzione di EGDS, con coltura e antibiogramma per antibiotici alternativi (se non effettuato prima a guida della terapia); 2) fluorescenza in ibridazione in situ (FISH) su biopsie sospese in paraffina, se il test di sensibilità alla claritromicina non è stato eseguito prima di avviare la terapia; In caso sia impossibile eseguire una coltura: 3) modifica della terapia con aggiunta di un antibiotico, usando diversi antibiotici, aggiungendo bismuto, e/o aumentando la dose e/o la durata della terapia.	100%	Non applicabile
TERAPIE QUADRUPLE: IPP + metronidazolo + amoxicillina + bismuto TERAPIE TRIPLE: IPP + levofloxacina (moxifloxacina) + amoxicillina		

TABELLA IV.Test per indagare l'infezione da *Helicobacter pylori* (HP).

Test invasivi (richiedenti l'endoscopia)				
Metodo	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Vantaggi	Svantaggi
Biopsie e istologia	> 95%	> 95%	Ampiamente disponibile; Valuta il danno mucosale sottostante	Costoso; Richieste 3 biopsie; Recente uso di AB o PPI → FN
Test rapido all'ureasi	95%	85%	Risultato rapido; Facile da eseguire; Meno costoso di istologia e coltura	Uso di formalina, AB, bismuto o PPI → FN; La tecnica o il trattamento possono influenzare il risultato
Coltura del germe	64%	100%	Determinazione dell'antibiotico resistenza	Costosa; Richiede tecniche specifiche di trasferimento e di coltura; Richiede più di 1 settimana per i risultati; Recente uso di AB o PPI → FN
Test non invasivi (non richiedenti l'endoscopia)				
Metodo	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Vantaggi	Svantaggi
13C-UBT	> 95%	> 95%	Economico	Recente uso di PPI → FN; Non raccomandato per bambini < 3 anni
Ag HP su feci Monoclonale Policlonale	> 90%	> 90%	Economico	Necessità di raccogliere campione fecale
Sierologia (ELISA) siero e sangue intero	85%	79%	Ampiamente disponibile; Economico	Non raccomandato nella pratica clinica
Sierologia su urine	85%	79%	Rapido risultato; Facile da eseguire	Bassa sensibilità; Non raccomandato per documentare l'eradicazione
Sierologia su saliva	71-93%	82-92%	Facile da raccogliere; Economico	Bassa sensibilità; Non raccomandato per la diagnosi

Legenda. AB: antibiotici; PPI: inibitori di pompa protonica; FN: falsi negativi, Ag: antigene; HP: *Helicobacter pylori*

con la famiglia del paziente i pro e i contro di un eventuale trattamento e la necessità di avvisarli che la sintomatologia potrebbe verosimilmente non essere dipendente dall'infezione e quindi non risolversi con l'eradicazione della infezione stessa.

Il trattamento suggerito dalle LG è quello della terapia sequenziale per 10 gg o della tripla terapia per 7-14 gg (Tab. V). La terapia sequenziale, nonostante sia più

difficile da spiegare ai genitori e necessiti di particolare attenzione, sembrerebbe presentare un trend di efficacia terapeutica leggermente superiore nei casi claritromicina-resistenti. Questo è ancora più importante se pensiamo che in Europa il tasso di claritromicina-resistenza è in incremento e oscilla tra il 10 e il 30%³. Bisogna sempre tenere presente che lo sviluppo di una resistenza secondaria agli antibiotici

può essere un evento comune nei bambini. In questi casi la LG offre delle alternative di comportamento (vedi raccomandazione 21 in tabella III). Oggi sappiamo che alla base dell'antibiotico-resistenza di alcuni ceppi sta una particolare specificità nei fattori di virulenza ceppo-specifici. Dati più recenti suggeriscono che i risultati migliori della tripla terapia si ottengono con almeno 10 gg di trattamento. In sintesi, riteniamo le LG ancora

TABELLA V.

Schemi terapeutici di prima scelta per eradicazione di infezione da *Helicobacter pylori* (HP).

Trattamenti di prima linea per l'eradicazione dell' <i>H. pylori</i> nel bambino		
Tripla terapia	Assumere per 7-14 giorni 3 farmaci contemporaneamente, secondo uno dei 3 schemi sottostanti	
IPP	1-2 mg/kg/die in 1-2 dosi	Schema 1
Amoxicillina	50 mg/kg/die (max, 2 g/die) in 2 dosi	
Claritromicina	20 mg/kg/die (max, 1 g/die) in 2 dosi	
IPP	1-2 mg/kg/die	Schema 2
Amoxicillina	50 mg/kg/die (max, 2 g/die) in 2 dosi	
Metronidazolo	20 mg/kg/die (max, 1 g/die) in 2 dosi	
Sali di Bismuto	8 mg/kg/die (max 480 mg/die) in 2 dosi	Schema 3
Amoxicillina	50 mg/kg/die (max, 2 g/die) in 2 dosi	
Metro/tinidazolo	20 mg/kg/die (max, 1 g/die) in 2 dosi	
Terapia sequenziale	In alternativa a precedente assumere per totali 10 giorni di terapia IPP (per 10 giorni) + nei primi 5 giorni amoxicillina e nei restanti 5 giorni claritromicina + metro/tinidazolo	
IPP	1-2 mg/kg/die	10 gg
Amoxicillina	50 mg/kg/die (max, 2 g/die) in 2 dosi	Primi 5 giorni
Claritromicina	20 mg/kg/die (max, 1 g/die) in 2 dosi	Successivi 5 giorni
Metro/tinidazolo	20 mg/kg/die (max, 1 g/die) in 2 dosi	

applicabili nei principi generali e nei percorsi diagnostico-terapeutici proposti, ma nel contempo facciamo notare come la loro attualità confermi purtroppo la mancanza di risposte ai numerosi quesiti sull'argomento esistenti già al momento della loro formulazione.

Bibliografia

- Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. *H. pylori Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53:230-43.
- Yucel O. *Prevention of Helicobacter pylori infection in childhood.* World J Gastroenterol 2014;20:10348-54.
- Roma E, Miele E. *Helicobacter pylori Infection in Pediatrics.* Helicobacter 2015;20 (Suppl. S1):47-53.
- Pacifico L, Osborn JF, Tromba V, et al. *Helicobacter pylori infection and extragastric disorders in children: a critical update.* World J Gastroenterol 2014;20:1379-401.
- Bontems P, Kalach N, Vanderpas J, et al. *Helicobacter pylori infection in european children with gastro-duodenal ulcers and erosions.* Pediatr Infect Dis J 2013;32:1324-9.
- Kutluk G, Tutar E, Bayrak A, et Al. *Sequential therapy versus standard triple therapy for Helicobacter pylori eradication in children: any advantage in clarithromycin-resistant strains?* Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:1202-8.

KEY POINTS

- Nei bambini, a differenza di quanto accade per gli adulti, una strategia “sottopongo a test e tratto” non è raccomandata e il gold standard per la diagnosi di infezione in età pediatrica è sempre la biopsia ottenuta durante esofagogastroduodenoscopia (EGDS).
- Per la diagnosi di infezione da HP è necessario avere la concordanza di almeno 2 test invasivi basati su biopsie (ad esempio istopatologia compatibile + test rapido all'ureasi positivo o coltura positiva). Al contrario lo stato di negatività per infezione da HP è dato dalla concordanza negativa di tutti e 2 o 3 i metodi invasivi usati. Si può fare diagnosi con un solo test invasivo solo nel caso di coltura da biopsia positiva per HP (questo metodo ha una specificità del 100% e sensibilità bassa) e nel caso in cui all'analisi macroscopica sia presente un'ulcera sanguinante.
- Nel caso in cui non si abbia a disposizione la coltura o si verifichi una discordanza tra gli altri 2 test (test rapido all'ureasi e istologia) a completamento della diagnosi può essere usato un test non invasivo affidabile, ossia il 13C urea breath test (13C UBT) o la ricerca dell'antigene (Ag) per HP su feci.
- Tutti i test per HP invasivi e non (biopsia, UBT e ricerca Ag su feci) devono essere effettuati dopo almeno 2 settimane dalla sospensione di un inibitore della pompa protonica terapia (IPP) e 4 settimane dopo la sospensione degli antibiotici.
- Gli schemi terapeutici di prima scelta prevedono l'adozione di un regime triplice continuativo (3 farmaci contemporaneamente di cui un IPP per 7-14 giorni) o un regime di terapia sequenziale, in cui nei 10 giorni di terapia (interamente coperti da un IPP) si preveda l'utilizzo di amoxicillina nei primi 5 giorni e di claritromicina e imidazolico nei successivi 5 giorni.
- Gli schemi terapeutici di seconda linea dovrebbero essere sempre guidati da un antibiogramma specifico ottenuto dalle colture delle biopsie ottenute da EGDS e in ogni caso non dovrebbero far uso di farmaci già usati nella terapia di prima linea.