

## Helicobacter pylori Infektion: Grundlagen für eine rationale Therapie

Rainer Weber <sup>1,2</sup>, Jan Borovicka <sup>3</sup>, Stephan Bosshard <sup>4</sup>, Silvio D. Brugger <sup>2</sup>, Eugénie Colin-Benoit <sup>5</sup>, Adrian Egli <sup>6</sup>, Frank Imkamp <sup>6</sup>, Peter M. Keller <sup>7</sup>, Beat Müllhaupt <sup>8</sup>, Andreas Plate <sup>9</sup>, Corinne Chmiel <sup>10</sup>, Stefan P. Kuster <sup>11</sup>, und Guidelines Committee of the Swiss Society for Infectious Diseases \*

<sup>1</sup> mediX Praxis Altstetten, Zürich

<sup>2</sup> Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital und Universität Zürich

<sup>3</sup> Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Kantonsspital St. Gallen

<sup>4</sup> Central-Praxis AG, Zürich

<sup>5</sup> Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern

<sup>6</sup> Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Zürich

<sup>7</sup> Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern

<sup>8</sup> Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital und Universität Zürich

<sup>9</sup> Institut für Hausarztmedizin, Universitätsspital und Universität Zürich

<sup>10</sup> mediX Praxis Friesenberg, Zürich; und Leitung Wissenschaft mediX Schweiz

<sup>11</sup> Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen

\* **Unterstützt durch die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie**

### Korrespondenz:

Prof. em. Dr. med. Rainer Weber  
mediX Praxis Altstetten  
Hohlstrasse 556  
8048 Zürich  
[rainer.weber@uzh.ch](mailto:rainer.weber@uzh.ch)

## Inhalt

Zusammenfassung .....	4
Key Points.....	4
Einleitung.....	5
Antibiotic Stewardship Prinzipien .....	5
Herausforderungen .....	5
Steigende <i>H. pylori</i> Antibiotikaresistenz.....	5
Ungenügendes Therapieansprechen.....	5
Problematisches Design von Therapiestudien .....	6
Komplexe mikrobiologische Diagnostik.....	6
Kombinationstherapien .....	6
Empirische <i>versus</i> optimierte (resistenzgerechte) Therapie .....	6
<i>H. pylori</i> ist kanzerogen.....	6
Notwendigkeit einer neuen Strategie.....	7
Mikrobiologie .....	7
<i>Helicobacter pylori</i> .....	7
Antimikrobielle Empfindlichkeit .....	7
pH und Wirkung der Antibiotika.....	8
Antibiotikaresistenz .....	8
Breakpoints.....	8
Epidemiologie .....	8
Prävalenz und Risikofaktoren .....	8
Schweiz .....	9
Klinik.....	9
<i>H. pylori</i> -assoziierte Krankheitsbilder .....	9
Magenkarzinom.....	9
Magenkarzinom in der Schweiz.....	10
Kann <i>H. pylori</i> auch nützlich sein? .....	11
Diagnostik.....	11
Indikation zur Testung .....	11
Nachweismethoden.....	11
Endoskopie .....	12
Alarmzeichen («Red Flags»).....	12
Resistenztestung.....	12
Kulturelle Resistenzprüfung aus Magenbiopsie .....	12
Molekulare Resistenzprüfung in Biopsiematerial und Stuhlproben .....	13
Screening und Prävention.....	13
Epidemiologie der Antibiotikaresistenz .....	13

Therapie .....	13
Internationale Guidelines .....	13
Deutschland, 7/2022 [1] .....	13
Maastricht/Florence VI Consensus, 9/2022 [3].....	14
Neue Empfehlungen zur rationalen <i>H. pylori</i> Therapie in der Schweiz.....	14
Indikation .....	14
Grundsätze .....	14
Dauer.....	15
Therapiekontrolle .....	15
Wahl und Dosierung der PPI.....	15
Optimierte resistenzgerechte Therapie.....	16
Penicillin-Allergie.....	17
Empirische Antibiotikawahl ohne Resistenzprüfung bei erstmaliger Therapie.....	17
Therapie nach vorherigem Therapieversagen .....	18
Probiotika.....	18
Zurückhaltender Antibiotika-Einsatz bei Dyspepsie .....	18
Häufige dyspeptische Beschwerden.....	18
Definition .....	19
Ursachen .....	19
Diagnostisches Vorgehen .....	19
Medikamentöse Therapie.....	20
Konklusionen .....	20
Praktisches Vorgehen zur Wahl einer resistenzgerechten <i>H. pylori</i> Therapie .....	21
Dank.....	21
Tabellen und Abbildungen.....	22
Tabelle 1. Indikationen zur Testung auf eine <i>H. pylori</i> Infektion .....	22
Tabelle 2. Tests zum Nachweis von <i>H. pylori</i> .....	23
Tabelle 3. Resistenzraten von <i>H. pylori</i> .....	24
Tabelle 4. Therapie der <i>H. pylori</i> Infektion.....	25
Abbildung 1. Algorithmus der Resistenztestung .....	26
Abbildung 2. Algorithmus Dyspepsie.....	27
Referenzen .....	28

## ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegenden Empfehlungen zur optimalen Behandlung der *Helicobacter pylori* Infektion berücksichtigen die individuellen und gesellschaftlichen Gefahren der Antibiotikaresistenz.

*H. pylori* führt zu chronischer Gastritis, welche zu 80% asymptomatisch bleibt, ist assoziiert mit gastroduodenalen peptischen Ulzera und ist eine der Hauptursachen des «non-cardia» gastrischen Adenokarzinoms sowie des MALT («Mucosa Associated Lymphoid Tissue»)-Lymphoms. Insgesamt 1-3% der *H. pylori* Infizierten entwickeln im Verlaufe von Jahrzehnten ein Magenkarzinom, zu dem weitere Risikofaktoren beitragen.

Die bisherigen Behandlungsoptionen umfassten die empirische Wahl, ohne vorherige Resistenztestung, von Tripel- oder Quadrupel-Kombinationen eines Protonenpumpen-Inhibitors (PPI) plus zwei oder drei Antibiotika. Dieses Vorgehen ist problematisch aufgrund der zunehmenden Resistenzentwicklung von *H. pylori* gegenüber Antibiotika und in der Folge häufigerem Therapieversagen. Die aktuelle Ansprechrate auf eine Ersttherapie beträgt 70-90% und ist deutlich schlechter bei Behandlung nach Therapieversagen. Therapieversagen führen zu vermehrter Antibiotikaexposition, mit dem Risiko einer weiteren Resistenzentwicklung von *H. pylori* wie auch der Bakterien der normalen Flora.

Zur Vermeidung einer unnötigen Belastung mit multiplen oder unwirksamen Behandlungen und zur Prävention der Antibiotikaresistenz ist eine Ansprechrate auf eine *H. pylori* Therapie von über 90%, idealerweise von über 95%, anzustreben.

Deshalb ist künftig auch für eine Ersttherapie eine resistenz-gerechte Behandlung zu empfehlen. Nach Therapieversagen ist eine empirische Therapie kontraindiziert und es ist immer eine kulturelle oder genotypische Resistenzprüfung nötig.

Die *H. pylori* Kultur und die phänotypische Resistenztestung auf sechs Antibiotika aus endoskopisch entnommenen Biopsien ist zurzeit der Goldstandard; die Kultur des Erregers ist allerdings anspruchsvoll und gelingt nur in etwa 70%. Falls bei mikroskopischem *H. pylori* Nachweis in den Gewebsschnitten aus Biopsiematerial kein kulturelles Wachstum von *H. pylori* gelingt, kann eine molekulare genotypische Resistenztestung mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) durchgeführt werden. Aus Magenbiopsien und aus Stuhlproben ist zurzeit eine genotypische Resistenztestung von Clarithromycin und Levofloxacin möglich. Verbesserte molekulare Tests sind in Entwicklung.

Die systematische Anwendung der Clarithromycin-Resistenztestung würde es erlauben, rund 70% der Patientinnen und Patienten mit einer Tripel-Kombination zu behandeln und die negativen Konsequenzen einer häufigen Quadrupel-Therapie zu vermindern.

### Key Points

- Häufige Ursachen eines Versagens der *Helicobacter pylori* Therapie sind: Resistenz von *H. pylori* gegenüber Antibiotika, mangelnde Säureblockade und ungenügende Therapieadhärenz.
- Die Resistenz von *H. pylori* gegenüber Antibiotika hat in den letzten Jahren stark zugenommen und in der Folge verschlechterte sich das Therapieansprechen auf eine empirische Kombinationstherapie.
- Deshalb wird auch für die Ersttherapie eine resistenzgerechte Therapie anhand der Resultate der Resistenzprüfung empfohlen.
- Nach Therapieversagen ist die empirische Wahl von Antibiotika ohne Resistenzprüfung kontraindiziert.
- Empirische Dreierkombinationen eines Protonenpumpenblockers (PPI) plus zwei Antibiotika ohne Resistenzprüfung sind obsolet.
- Die oftmals vorgeschlagene empirische Viererkombination mit einem PPI, Bismut plus zwei Antibiotika stellt aufgrund der viermal täglichen Dosierung, der hohen Tablettenzahl (14/Tag) und der häufigen und z.T. starken unerwünschten Wirkungen hohe Anforderungen an die Therapieadhärenz und soll nur erwogen werden, wenn eine hohe Therapieadhärenz mit hoher Wahrscheinlichkeit möglich erscheint.
- Bei Anwendung der antibiotischen Resistenzprüfung dürften rund 70% der Patientinnen und Patienten noch mit einer Dreierkombination behandelt werden können.

## EINLEITUNG

Im Rahmen der «*National Strategy against Antimicrobial Resistance (StAR)*» des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) erarbeitete die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie - in Zusammenarbeit mit Vertretungen der Gastroenterologie, Mikrobiologie und Hausarztmedizin/Allgemeiner Innerer Medizin - erstmals Empfehlungen zur Diagnostik und rationalen Therapie der *Helicobacter pylori* Infektion.

Grundlagen sind die Deutschen Leitlinien 7/2022 [1, 2], der Maastricht/Florence VI Consensus 9/2022 [3], internationale Guidelines und Consensus Reports der letzten Jahre [4-11] sowie internationale Guidelines zur Dyspepsie [12-14].

Eine Kurzfassung der Empfehlungen findet sich auf der Homepage der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie: <https://ssi.guidelines.ch/>.

## Antibiotic Stewardship Prinzipien

Die *H. pylori* Infektion ist eine häufige und bedeutsame bakterielle Infektionskrankheit, bei welcher bisher die Prinzipien des rationalen Gebrauchs von Antibiotika («*Antibiotic Stewardship*») nicht angewendet werden, d.h.

- die Wahl der Antibiotika erfolgt meist empirisch und basiert nicht auf einer Resistenztestung von *H. pylori* und einer optimierten resistenz-gerechten Therapie;
- Resistenztestungen werden meist erst nach Therapieversagen, oftmals sogar erst nach mehreren Therapieversagen, durchgeführt;
- es findet keine strukturierte Surveillance der Resistenzdaten statt und die Resistenzraten bei Therapie naiven Personen sind weitgehend unbekannt.

## Herausforderungen

### Steigende *H. pylori* Antibiotikaresistenz

Die *H. pylori* Resistenzraten gegen Clarithromycin, Levofloxacin und Metronidazol sind stark steigend, betragen in Europa meist über 15% - und sind in vielen Ländern oftmals noch viel höher [3, 15-44] (Tab. 3). *H. pylori* befindet sich auf einer Liste von 16 Bakterien, deren Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika von der WHO im Jahre 2017 als grosse Bedrohung für die Gesundheit deklariert wurde [18].

Eine Metaanalyse von randomisierten Therapiestudien fand eine *H. pylori* Eradikationsrate von empirischen Clarithromycin Tripel-Kombinationen bei Clarithromycin-Empfindlichkeit von 90%, bei Resistenz von nur noch 46% [45].

Zwar unterscheiden Therapieempfehlungen heutzutage, ob die Rate der *H. pylori* Resistenz gegenüber Clarithromycin in einer Population unter oder über 15% beträgt. Leider liegen aber nur wenige gesicherte Daten zur Antibiotikaresistenz bei Therapie naiven Personen vor. Vorhandene Resistenzdaten sind oftmals Durchschnittswerte von Proben, die mehrheitlich nach Therapieversagen und seltener vor einer Ersttherapie gewonnen wurden. Aufgrund des anderweitigen Antibiotikagebrauchs sind Resistenzen auch bei bisher nie gegen *H. pylori* behandelten Personen häufiger.

### Ungenügendes Therapieansprechen

Der Therapieerfolg, auch bei einer Ersttherapie, ist inzwischen oftmals unbefriedigend und liegt bei lediglich 70-90%; das Ansprechen auf eine erneute empirische Therapie nach Therapieversagen ist noch schlechter [3, 17, 26, 32, 33, 46-53]. Wiederholte empirische Therapiezyklen führen zur weiteren Resistenzentwicklung.

Ein Europäisches Registry zur *H. pylori* Behandlung ergab für die empirische Ersttherapie zwischen 2013 und 2018 folgende Ansprechraten: Intent-to-treat (ITT) 70.1% (Jahr 2013) bis 77.3% (2018), per Protocol (PP) 84.5 / 88.1%; modified ITT 83.9 / 87.8% [26] und kam zur Schlussfolgerung: «*The results of this study indicate that the management of H. pylori infection by European gastroenterologists is heterogeneous, frequently suboptimal and discrepant with current recommendations*» [26, 54]. Weitere Analysen des Registry zeigen schlechtere Therapieresultate bei empirischer Therapie nach Therapieversagen [17, 46, 55-58].

In der Schweiz ist die Situation nicht besser. So findet die 2023 publizierte retrospektive Analyse von 1721 Patientinnen und Patienten, die zwischen 2004-2018 an einem universitären Zentrum behandelt wurden, ein Therapieansprechen von 71% (Ersttherapie), 61% (zweite Therapie) und 47% (dritte Therapie) [50].

### Problematisches Design von Therapiestudien

Randomisierte klinische Studien verglichen meist fixe Therapieschemata - und nicht optimierte Antibiotikakombinationen, die aufgrund von Resistenztestungen oder aufgrund der lokal bekannten Epidemiologie der Resistenzlage zusammengestellt wurden [33, 59]. Als Studienendpunkt wurde zudem oftmals nicht die Heilungsrate, sondern der Unterschied in der Ansprechrates der untersuchten Therapieschemata berichtet. Zur Prävention einer Antibiotikaresistenz sind aber hohe Heilungsraten nötig und eine relative Verbesserung bei insgesamt tiefer Ansprechrates ist klinisch irrelevant.

Mikrobiologische und phylo-geografische Unterschiede der *H. pylori* Stämme sowie die Heterogenität von ethnischen, genetischen, phänotypischen und sozioökonomischen Charakteristika der Studienpopulation wurden oft nicht mitberücksichtigt. So bestehen zwischen einer «westlichen» und einer «asiatischen» Bevölkerung grosse Differenzen im Therapieansprechen, das in Asien deutlich besser ist aufgrund einer höheren Rate von «*slow proton pump inhibitor metabolizers*» [60-62], einer geringeren Parietalzellmasse und einer höheren Rate einer Korpus Gastritis [33, 63, 64].

### Komplexe mikrobiologische Diagnostik

Die Kultivierung von *H. pylori* aus gastrointestinalen Biopsien und die kulturbasierten phänotypischen Resistenztestungen sind anspruchsvoll; eine Kultur aus Stuhlproben ist nicht möglich unter Routinebedingungen. Bis vor Kurzem waren genotypische Resistenztestungen nicht verfügbar und eine molekulare Diagnostik und genotypische Resistenzprüfungen aus Stuhlproben waren nur in spezialisierten Labors möglich.

Inzwischen sind die mikrobiologischen Methoden für die Unterstützung einer rationalen Antibiotikawahl vorhanden und sollten angesichts der zunehmenden Resistenzproblematik routinemässig eingesetzt werden [43, 44, 65, 66].

### Kombinationstherapien

Die *in vitro* Empfindlichkeit des Erregers gegenüber Antibiotika korreliert nicht mit der klinischen Wirksamkeit [67-70]. Ähnlich wie bei der Tuberkulose sind einzelne Antibiotika – auch wenn in der mikrobiologischen Resistenzprüfung eine Empfindlichkeit gefunden wird – alleine klinisch nicht wirksam oder führen zu einer hohen Rezidivrate und rascher Resistenzentwicklung. Das meist hohe Inokulum von *H. pylori*, dessen Persistenzmechanismen und die intragastrische Säure erschweren die Behandlung [71-76]. Verschiedene Antibiotika wirken nur bei erhöhtem pH, weswegen eine Säureblockade nötig ist [74].

### Empirische versus optimierte (resistenzgerechte) Therapie

Wegen steigender Resistenzraten und verschlechterter Therapieantwort auf empirische Tripel-Kombinationen wird neuerdings vielerorts - auch in neueren internationalen Guidelines - eine empirische Quadrupel-Kombination als Ersttherapie empfohlen, die aber wegen der hohen Tablettenzahl, viermal täglicher Dosierung und häufiger Nebenwirkungen bezüglich Therapieadhärenz, Akzeptanz und Verträglichkeit problematisch ist.

Randomisierte Studien [77-79] und Metaanalysen von randomisierten Studien [3, 80-82] zeigen, dass (i) das Therapieansprechen bei Vorliegen einer Antibiotikaresistenz schlechter ist und dass (ii) eine resistenzgerechte Therapie («*susceptibility-guided*», «*resistance-guided*», «*tailored*») gegenüber einer empirischen Therapie (ohne Resistenztestung) ein verbessertes Therapieansprechen zeigt.

### *H. pylori* ist kanzerogen

Zwar verlaufen über 80% der *H. pylori* Infektionen asymptomatisch, aber es entwickelt sich immer eine chronische Gastritis. Diese chronische Entzündung ist, neben anderen Risiken, ein unabhängiger Risikofaktor für ein Magenkarzinom [83-85], das sich bei 1-3% der *H. pylori* Infizierten im Verlaufe von Jahrzehnten entwickelt [86]. Die Eradikation von *H. pylori* kann zur Reduktion des Krebsrisikos beitragen; der Effekt ist aber moderat

und primär in Asien nachweisbar [87]. Somit ist die Balance zwischen Krebsprävention und der Prävention der Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika noch zu finden.

### Notwendigkeit einer neuen Strategie

Eine empirische «*Test-and-Treat*» Strategie der *H. pylori* Infektion – ohne Resistenzprüfung - mag ökonomisch gesehen effektiv und individualmedizinisch «einfach» sein. Sie berücksichtigt aber nicht die gesellschaftlichen Kosten der zunehmenden Antibiotikaresistenz und ebenso nicht die Schädigung des individuellen und kollektiven Mikrobioms durch falsche, unnötige oder nicht erfolgreiche Antibiotikabehandlungen.

Die Anwendung von empirischen *H. pylori* Kombinationstherapien wird nun aufgrund der zunehmenden Antibiotikaresistenz und des ungenügenden Therapieansprechens zunehmend hinterfragt [3, 33, 44, 88-90].

Künftig soll auch die *H. pylori* Infektion gemäss den Prinzipien eines rationalen Gebrauchs von Antibiotika («*Antibiotic Stewardship*») behandelt werden und Antibiotika nur noch resistenz-gerecht eingesetzt werden.

Zur Prävention der Antibiotikaresistenz und zur Vermeidung einer unnötigen Belastung des Individuums und der Bevölkerung mit multiplen oder unwirksamen Antibiotikabehandlungen ist ein Ansprechen auf eine *H. pylori* Behandlung von über 90%, idealerweise von über 95% anzustreben [33, 88, 90].

## MIKROBIOLOGIE

### *Helicobacter pylori*

*H. pylori*, erstmals 1984 beschrieben [91], sind spiralförmige Gram-negative, mikro-aerophile Bakterien, die den menschlichen Magen infizieren können [67]. Erreger und Wirt haben im Verlaufe der Geschichte der Menschheit eine Koevolution durchgemacht und durch die Ausbreitung der Menschen über den Globus haben sich geografisch lokalisierte Subpopulationen von *H. pylori* gebildet [92].

*H. pylori* Isolate sind genetisch heterogen und die Pathogenitätsfaktoren, welche zu einer aberrierenden Zellmotilität, Zellproliferation, Entzündung und zum erhöhten Risiko von Magenkrebs führen können, sind nicht in jedem *H. pylori* Stamm vorhanden [93]. Weltweit existieren sechs Hauptgenotypen von *H. pylori*, welche sich genomisch und im Vorhandensein von *cagA* und *vacA* Virulenzfaktoren unterscheiden. *CagA*- und *VacA*-produzierende Stämme sind mit einer höheren Morbidität assoziiert [94]. Trotzdem eignet sich die Bestimmung von Pathogenitätsfaktoren zurzeit nicht für die Diagnostik oder zur Entscheidungsfindung für die Therapieindikation der *H. pylori* Infektion.

### Antimikrobielle Empfindlichkeit

*In vitro* ist *H. pylori* empfindlich gegenüber Penicillinen, einigen - aber nicht allen - Cephalosporinen, Makroliden, Tetracyclinen, Nitroimidazolen, Nitrofuranen, Chinolonen, Bismut Salzen, und PPI. Demgegenüber ist *H. pylori* resistent gegenüber H<sub>2</sub>-Rezeptor Blockern (Cimetidin, Ranitidin), Polymyxin und Trimethoprim [67, 95].

Die *in vitro* Empfindlichkeit korreliert aufgrund einer zum Teil raschen Resistenzentwicklung, pharmakodynamischer Parameter (wie der Konzentration der Antibiotika in der gastrischen Mukosa), der pH-abhängigen Wirkung von Antibiotika sowie anderer Faktoren nicht mit der klinischen Wirksamkeit [68-70]. Die Verdopplungszeit von *H. pylori* ist *in vivo* wesentlich länger als in Laborkulturen; das langsame Wachstum scheint einen Einfluss auf die antimikrobielle Empfindlichkeit *in vivo* zu haben, weshalb die Voraussagekraft von Empfindlichkeitsprüfungen auf eine klinische Wirksamkeit limitiert ist [96].

Obwohl Amoxicillin rasch zu negativen *H. pylori* Kulturen führt, ist klinisch ein Rezidiv häufig. Erythromycin, Ciprofloxacin und Ofloxacin haben ebenso eine ausgezeichnete *in vitro* Aktivität, sind aber *in vivo* unwirksam. Diese Diskrepanz zwischen *in vitro* und *in vivo* Aktivität wurde u.a. mit einer schlechten Verfügbarkeit der Medikamente in der gastrischen Mukosa erklärt [95]. Mittels «*time-kill kinetic*» Methoden wurde versucht, die *in vitro* Wirksamkeit von antibiotischen Kombinationstherapien zu messen. Dabei wurde gefunden, dass

die Kombination von Metronidazol, Bismut und Tetracyclinen einen maximalen «killing» Effekt hat; dies aber nur bei empfindlichen Keimen [97].

## pH und Wirkung der Antibiotika

*H. pylori* überlebt bei einem pH zwischen 4 und 8, vermehrt sich nicht bei pH zwischen 4 und 6 und die Proteinsynthese findet bei pH zwischen 6 und 8 statt [74]. Clarithromycin und Amoxicillin wirken nur, wenn sich *H. pylori* in einer Teilungsphase befinden und so ist die Erhöhung des pH im Magen essentiell für deren Wirkung. Protonpumpeninhibitoren (PPI) wirken bei neutralem pH selber antibakteriell sowie synergistisch mit diesen Antibiotika. Metronidazol wirkt unabhängig von der bakteriellen Zellteilung und ist nicht synergistisch mit PPI [74].

## Antibiotikaresistenz

Bezüglich Resistenzmechanismen und Resistenztestung wird auf die Spezialliteratur verwiesen [41, 42, 44, 98-102]. Es können drei Arten von Resistenzprofilen bestehen:

- Resistenz gegenüber einer einzelnen Substanz;
- Multiresistenz (mehrere Resistenzen gegenüber Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen);
- Heteroresistenz (eine oder mehrere Subpopulationen können im Vergleich mit der Hauptpopulation von *H. pylori* eine erhöhte Empfindlichkeit oder Resistenz aufweisen).

Weiterhin finden sich im Magen an unterschiedlichen Orten unterschiedliche Resistenzmuster [103, 104]. *H. pylori* kann zudem im Magen migrieren [94].

## Breakpoints

Das «European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing» (EUCAST) hat Methoden und Breakpoints der Resistenz publiziert [105]. Die Verwendung eines Rifampicin E-Tests zur Vorhersage einer Empfindlichkeit gegenüber Rifabutin ist ungeeignet, da klinische und Labordaten zeigen, dass es keine Kreuzresistenz zwischen Rifabutin und anderen Rifamycinen (inkl. Rifampicin) gibt; da die Resistenz gegenüber Rifampicin erheblich ist während dem die Resistenz gegenüber Rifabutin zurzeit selten ist - und da Rifabutin und nicht Rifampicin zur Behandlung von *H. pylori* eingesetzt wird [106].

## EPIDEMIOLOGIE

### Prävalenz und Risikofaktoren

Die Prävalenz der *H. pylori* Infektion beträgt in Ländern des «globalen Südens»<sup>1</sup> 60-85%; in Ländern des «globalen Nordens» 20-30%, wo allerdings die Prävalenz in Bevölkerungsgruppen mit tieferem sozioökonomischem Status oder nach Migration aus Hochprävalenzländern höher sein kann [5, 107-114]. Im 21. Jahrhundert nimmt die Prävalenz der *H. pylori* Infektion in industrialisierten Ländern ab, während dem sie in weiniger oder neu industrialisierten Ländern aktuell stagniert [5, 107-111]

Risikofaktoren für die Ansteckung mit *H. pylori* sind zwar gut bekannt, aber der Übertragungsweg ist nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, dass die Ansteckung mit *H. pylori* in der (frühen) Kindheit durch Kontakt mit *H. pylori* Infizierten, vor allem innerhalb der Familie, geschieht und abhängig ist vom sozioökonomischen Status und den sanitären Verhältnissen [5, 107-109, 112-122]. Eine spontane Elimination von *H. pylori* kann bei Kleinkindern vorkommen, aber ab dem Vorschulalter kaum noch. Die Übertragung bei und unter Erwachsenen ist selten; eine Reinfektion bei Erwachsenen nach erfolgreicher Therapie ist ebenso selten (<1%), aber bei tiefem sozioökonomischem Status und schlechten sanitären Verhältnissen doch relevant (5-10%) [5, 107, 115-127].

<sup>1</sup> Der Begriff «globaler Süden» ersetzt politisch nicht korrekte Beschreibungen wie: «Entwicklungsländer», «nicht industrialisierte Länder», «Ressourcen-arme Länder», «Dritte Welt».

## Schweiz

Für die Schweiz existieren nur wenige epidemiologische Daten; die Prävalenz von rund 19% gehört im globalen Vergleich zu den tiefsten und korreliert mit der Herkunft, d.h. nicht in der Schweiz geborene Personen und deren Kinder haben eine höhere *H. pylori* Infektionsrate [107].

Eine Untersuchung fand bei in der Schweiz geborenen Personen eine *H. pylori* Prävalenz von 11.9% versus 26.6% bei nicht in der Schweiz Geborenen; die *H. pylori* Rate bei Personen mit oder ohne frühere Eradikationstherapie war identisch, wie auch identisch bei Personen mit oder ohne dyspeptische Beschwerden (18.0% versus 23.3%,  $p$ =nicht signifikant) [128]. Bei in der Schweiz geborenen Adoleszenten war die Prävalenz 7.3% versus 30% bei Adoleszenten mit Migration und korrelierte ausschliesslich mit der Herkunft und nicht mit sozioökonomischen Faktoren [129]. Die Prävalenz von *H. pylori* bei asymptomatischen 5-7-jährigen Kindern im Kanton St. Gallen war 3.9% bei Schweizer Kindern, 19.2% bei in der Schweiz geborenen Kindern von Eltern mit Migration (aus Ländern mit hoher *H. pylori* Prävalenz) und 70% bei im Ausland geborenen Kindern [130].

## KLINIK

### *H. pylori*-assoziierte Krankheitsbilder

Trotz langjähriger Koevolution von *H. pylori* mit dem Menschen [92, 131, 132] verursacht *H. pylori* immer eine chronische Gastritis, allerdings von unterschiedlichem Schweregrad und mit unterschiedlichem Outcome, abhängig vom Bakterienstamm, von Wirts- und von Umweltfaktoren [3, 8, 34, 84-86, 91, 113, 133-137].

Nach einer Infektion persistiert *H. pylori* in der Regel lebenslang [113]. Eine spontane Clearance kann bei Kindern in bis zu 16% vorkommen [112] und kann selten auch bei fortgeschrittener atropher Gastritis beobachtet werden [138].

Über 80% der Infektionen verlaufen asymptomatisch. Die klinischen Auswirkungen werden durch die Lokalisation der Infektion im Magen und den Schweregrad der *H. pylori*-induzierten Gastritis beeinflusst [34, 139]:

- Die «milde Gastritis» (>80%) bei normaler Säuresekretion kann den ganzen Magen betreffen, verläuft meist asymptomatisch und verursacht keine Komplikationen.
- Der «Ulcus duodeni Phänotyp» (10–15%) betrifft meist das Magen-Antrum, geht mit hoher Gastrin- und Säuresekretion einher, manifestiert sich mit dyspeptischen Symptomen und kann zu duodenalen Ulzera führen.
- Beim «Magenkarzinom Phänotyp» (~1%) findet sich prädominant eine Corpus-Gastritis, die Säuresekretion ist tief oder fehlend, die Gastrin Sekretion variabel und die Komplikationen umfassen eine schwere atrophe Gastritis, intestinale Metaplasie und Magenkarzinom [34].

Ein weiteres *H. pylori* assoziiertes Malignom ist das seltene MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue)-Lymphom des Magens [140]. Hypothetisch ist die Assoziation mit dem Kolonkarzinom [141-143].

Tierexperimentelle Daten und klinische Studien weisen darauf hin, dass die *H. pylori* Infektion mit einem schlechteren Ansprechen auf verschiedene Immuntherapien bei der Behandlung von Krebs assoziiert ist [144, 145].

Mögliche Assoziationen einer *H. pylori* Infektion mit anderweitig ungeklärter Eisenmangelanämie [146]; anderweitig ungeklärte ITP (Immunthrombozytopenie) [147], Vitamin B12-Mangel [148] oder anderen extragastrischen Manifestationen (nicht-alkoholischen Fettleber [149, 150], Hautmanifestationen) sind kontrovers und eine kausale Verbindung ist unbewiesen [3, 151-154].

### Magenkarzinom

Das Magenkarzinome ist in 80-90% mit *H. pylori* assoziiert und für rund 15% der globalen Krebsmorbidity verantwortlich. Insgesamt 1-3% der *H. pylori* Infizierten entwickeln aufgrund der persistierenden Entzündung im Verlaufe von Jahrzehnten ein Karzinom [5, 84-87, 113, 137, 155-167].

*H. pylori* ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Magenkarzinom [109, 156, 158, 168, 169] – aber verschiedene weitere Risiken und Kofaktoren beeinflussen die Krebsentwicklung [5, 84-86, 109, 113, 157, 161-165, 170, 171]. Die geographisch unterschiedliche Verteilung des Magenkarzinoms (gehäuft in Asien und Osteuropa) ist durch folgende Kofaktoren erklärt: Genetik, Umweltfaktoren (Toxine), Lifestyle Faktoren wie Rauchen, Ernährungsgewohnheiten wie übermässiger Salzkonsum [166] und sozioökonomische Faktoren [170, 171]. Rauchen korreliert nicht mit der Häufigkeit einer *H. pylori* Infektion, ist aber per se ein relevanter Risikofaktor des Magenkarzinoms [172, 173]. Daten zur Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Magenkrebs sind kontrovers [167, 171]; aber hoher Alkoholkonsum ist möglicherweise ein Risikofaktor [172, 174]. Chronischer PPI-Gebrauch wird zunehmend ebenfalls mit einem möglichen Risiko für Magenkarzinome assoziiert [175-177], auch wenn nicht alle Studien eine Korrelation bestätigen [178].

Die Genetik scheint eine viel wichtigere Rolle zu spielen als bisher angenommen: So betrug das *lifetime* Magenkrebsrisiko bei Personen mit pathogenen Varianten in 9 Genen (APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, und PALB2) plus einer *H. pylori* Infektion = 45.5% versus 14.4% bei Nicht-Infizierten Trägern versus 5% bei *H. pylori*-infizierten Noncarriers [166, 167].

Die Prävalenz des Magenkarzinoms ist in den letzten Jahren rückläufig, ist global sehr unterschiedlich und bei Männern häufiger als bei Frauen [179]: Zwei Drittel der Magenkarzinome treten in Asien auf, v.a. in Japan und China. Die globale Inzidenz variiert um über das 10-fache mit einer Inzidenz von 60/100'000 Einwohner in Japan und 5 bis 7/100'000 in Afrika und USA [179].

Aktuelle Inzidenzzahlen sind: Westeuropa (Männer 8.2/100'000; Frauen 3.8/100'000), Nordeuropa (6.2; 3.1), Südeuropa (10.2; 5.0) und Osteuropa (17.4; 7.1) [180], wobei sich in verschiedenen Bevölkerungsgruppen dieser Gebiete durch die Migration unterschiedliche Häufigkeiten zeigen. In allen Populationen in allen Ländern ist das Magenkarzinom bei unter 50-jährigen Personen sehr selten und die mit dem Alter steigende Inzidenz erreicht ein Plateau zwischen 55 und 80 Jahren [181].

Die Eradikation von *H. pylori* kann zur Reduktion des Krebsrisikos beitragen [3, 5, 34, 87, 159, 182-187]; der Effekt ist aber moderat und primär in Asien nachweisbar, wie folgende Schlussfolgerung feststellt: «Our updated systematic review and meta-analysis provides moderate quality evidence that searching for and eradicating *H. pylori* can reduce the incidence of gastric cancer in healthy infected individuals, and in patients with gastric neoplasia. The NNT in these two groups were 72 and 21, respectively, but these should not be extrapolated to populations outside East Asia» [87]. Eine ganz neue retrospektive Studie aus USA, die sich «in press» befindet, weist nun auch ausserhalb Asiens, nämlich in USA, darauf hin, dass mit einer *H. pylori* Therapie das Magenkrebsrisiko vermindert werden kann bei genügend langer Beobachtungszeit von über 8 Jahren [187].<sup>2</sup>

Frühere Daten wiesen darauf hin, dass *H. pylori* zwar mit der Mortalität des Magenkarzinoms assoziiert ist, aber nicht mit der Gesamtmortalität einer Bevölkerung zu korrelieren scheine [188].

### Magenkarzinom in der Schweiz

In der Schweiz wurden zwischen 2013-2017 rund 950 Fälle von Magenkrebs pro Jahr diagnostiziert [189], was 2.7% aller Krebserkrankungen bei Männern und 1.7% bei Frauen entsprach. Es wird davon ausgegangen, dass *H. pylori* für 75-90% der Fälle mitverantwortlich war. Das Risiko, im Laufe des Lebens Magenkrebs zu entwickeln, betrug 1.3% für Männer und 0.6% für Frauen. Im gleichen Zeitraum führte Magenkrebs jährlich durchschnittlich zu rund 550 Todesfällen. Das Risiko, an Magenkrebs zu sterben, betrug für Männer 0.7% und für Frauen 0.4%. Das mittlere Erkrankungs- und Sterbealter betrug bei Männern 71 und 73 Jahre, bei Frauen 74 und 78 Jahre. Die Neuerkrankungs- und Sterberaten für Magenkrebs lagen bis zum 30. Lebensjahr unter 1 pro 100'000 Personen und stiegen mit zunehmendem Alter. Auch in der Schweiz war ein Rückgang der Neuerkrankungen und der Sterberate zu beobachten [189].

---

<sup>2</sup> “NEW FINDINGS. In a large, diverse, community-based population in Northern California, eradication therapy for individuals infected with *Helicobacter pylori* resulted in a significant reduction in the incidence of noncardia gastric adenocarcinoma after 8 years compared with no treatment. The risk of noncardia gastric adenocarcinoma in treated individuals fell below the risk in the general population after 7 to 10 years. LIMITATIONS. This was a retrospective cohort study. The outcome of individuals who developed noncardia gastric adenocarcinoma after exiting the Kaiser Permanente Health Plan could not be analyzed.”

## Kann *H. pylori* auch nützlich sein?

Da weit über 50% der Weltbevölkerung mit *H. pylori* infiziert sind und eine über Millionen von Jahren dauernde Koevolution von *H. pylori* und dem Menschen stattfand [190], wurde auch die Frage gestellt, ob *H. pylori* zum menschlichen Mikrobiom gehöre.

So werden mögliche schützende Effekte von *H. pylori* mit verschiedenen Erkrankungen postuliert, darunter Erkrankungen des Ösophagus, Asthma und Allergien, entzündliche Darmerkrankungen, Durchfallerkrankungen, metabolische Erkrankungen und Adipositas, Zöliakie und Morbus Basedow [191, 192]. Solche Assoziationen werden jedoch kontrovers beurteilt und einige dieser in den letzten Jahrzehnten zunehmenden Erkrankungen werden eher mit dem zunehmenden Antibiotikagebrauch in der Bevölkerung in Verbindung gebracht [191-196].

## DIAGNOSTIK

### Indikation zur Testung

Die Indikationen zur Testung [3, 140, 197-201] sind in **Tab. 1** zusammengefasst. Etwa 1/3 der Ulzera sind asymptomatisch, 40–80 % der blutenden Ulzera haben keine vorausgehenden dyspeptischen Beschwerden („Silent Ulcus“). Aufgrund der Seltenheit von Komplikationen bei Kindern ist die Suche nach *H. pylori* nur bei Verdacht auf eine Ulkuserkrankung indiziert [197, 198].

Eine *H. pylori* Infektion erhöht zwar das Blutungsrisiko bei Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika inklusive der Einnahme von Acetylsalicylsäure bei kardiologischer Indikation (niedrig dosiertes Aspirin). Trotzdem werden ein Screening und ggf. eine Therapie nicht empfohlen. Zur Verhütung einer Blutung bei niedrig dosiertem Aspirin, die zur Hospitalisation führt, wäre die NNT (*Number Needed to Treat*) = 238 (95% CI 184-1661) [201].

Das mögliche Vorgehen bei Dyspepsie wird im Kapitel «Zurückhaltender Antibiotika-Einsatz bei Dyspepsie» diskutiert.

### Nachweismethoden

Zum Nachweis von *H. pylori* stehen nicht-invasive und invasive Tests zur Verfügung, deren Vor- und Nachteile in **Tab. 2** dargestellt sind [4, 99, 202, 203].

- Der Antigentest aus frischem Stuhl ermöglicht eine einfache, verlässliche nicht-invasive Diagnose einer *H. pylori* Infektion und erlaubt auch eine Therapiekontrolle 6 Wochen nach Abschluss einer Therapie, ergibt aber keine Information zur Antibiotikaresistenz. Vor Durchführung des Tests müssen Antibiotika und Bismut<sup>3</sup> (4 Wochen) sowie PPI (2 Wochen) abgesetzt werden, da diese Substanzen die Sensitivität des Tests stark vermindern.
- Der <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest ist teurer und aufwändiger und muss unter Anleitung einer geschulten Fachperson durchgeführt werden. Auch vor Durchführung dieses Tests müssen Antibiotika und Bismut (4 Wochen) sowie PPI (2 Wochen) abgesetzt werden.
- Falsch negative diagnostische Ergebnisse können auftreten bei Testung unter PPI (oder Stoppen derselben weniger als 2 Wochen vor Test) und unter Antibiotika (innerhalb von 4 Wochen nach Absetzen); auch manifeste gastrointestinale Blutung, Magenteilresektion, Mukosaatrophie, intestinale Metaplasie, Neoplasie reduzieren die Sensitivität aller Methoden.
- Die Serologie kann nicht zwischen aktiver und früherer Infektion unterscheiden und ist somit weder geeignet für die Akut-Diagnostik noch für eine Therapiekontrolle. Die Serologie eignet sich für epidemiologische Studien und kann die Differenzialdiagnose einer *H. pylori* Infektion bei blutenden Magenläsionen unterstützen, wenn bereits eine PPI-Therapie eingeleitet wurde und wenn nicht biopsiert werden kann.

<sup>3</sup> Schreibweise auf Deutsch: Bismut (auch: Bismuth, Wismut oder Wismuth)

- Die Bestimmung von Pathogenitätsfaktoren von *H. pylori* für die Entscheidungsfindung einer Therapie ist nicht hilfreich; und es existieren zurzeit keine Biomarker zur Vorhersage des Risikos für nicht-hereditäre Magenkarzinome.

## Endoskopie

Mittels einer Endoskopie können adäquate Proben zur mikrobiologischen Diagnostik und Resistenzprüfung von *H. pylori* gewonnen wie auch andere Pathologien, zusätzlich zu einer *H. pylori* Infektion, entdeckt werden.

Obwohl molekulare Methoden aus dem Stuhl sowohl die Infektion wie die Resistenzsituation diagnostizieren können, ist zurzeit die Kultur aus Biopsiematerial der Goldstandard, deren Sensitivität mit rund 70% - auch abhängig von der Expertise des Labors – aber eingeschränkt ist [35, 203-205].

Es ist breit akzeptiert, dass eine Endoskopie indiziert ist bei klinischen «Alarmzeichen»/«Red Flags» (siehe unten); bei einem erhöhten Risiko für ein Magenkarzinom; nach Versagen einer antisekretorischen Therapie mit PPI; oder bei Versagen der sog. «Test-and-Treat»-Strategie von *H. pylori*.

Ob eine niederschwellige Anwendung der Endoskopie als Prävention der Antibiotikaresistenz, d.h. zur fundierteren Indikation und resistenz-gerechten Wahl einer antibiotischen *H. pylori* Therapie effektiv ist, ist unbewiesen. Metaanalysen von globalen Daten ergaben eine Prävalenz des mittels Endoskopie diagnostizierten Magenkarzinoms bei Personen unter 55 Jahren von 0.4%; diese Rate dürfte in Regionen mit niedriger *H. pylori* Prävalenz noch tiefer sein [206, 207].

### Alarmzeichen («Red Flags»)

- Gastrointestinale Blutung, insbesondere Hämatemesis;
- ungeklärte Eisenmangelanämie
- fortschreitender unbeabsichtigter Gewichtsverlust plus Dyspepsie (oder epigastrische Schmerzen oder Refluxsymptome)
- therapieresistente Dyspepsie, insbesondere bei Personen über 55 Jahre
- Dysphagie, Odynophagie
- persistierendes Erbrechen
- palpable epigastrische Masse
- erhöhte Risikofaktoren für gastrointestinalen Tumor aufgrund Familienanamnese, Genetik oder Ethnie
- vorhergehendes Ulcusleiden
- vorhergehender chirurgischer Eingriff am Magen oder Duodenum
- bekannter Barrett Ösophagus
- bekannte intestinale Metaplasie oder bekannte atrophische Gastritis

Für eine vertiefte Diskussion der Indikationen für eine Endoskopie, die Befundung bei endoskopischer Diagnostik sowie dem Follow-up von Magenpathologien sei auf die Spezialliteratur verwiesen [9].

## Resistenztestung

Folgende Methoden und Vorgehensweisen für die Resistenztestung sind möglich (**Abb. 1**) [3, 15, 21-23, 25, 26, 28, 33-44, 100, 102, 203, 208, 209].

### Kulturelle Resistenzprüfung aus Magenbiopsie

Die Kultivierung von *H. pylori* aus Magenbiopsien ist anspruchsvoll und gelingt nur in ca. 70% der Fälle. Bei positiver Kultur kann die phänotypische Empfindlichkeit auf Clarithromycin, Levofloxacin, Metronidazol, Amoxicillin, Tetracyclin und Rifabutin getestet werden.

Aus Stuhlproben kann *H. pylori* im Routinelabor nicht kultiviert werden.

## Molekulare Resistenzprüfung in Biopsiematerial und Stuhlproben

Molekulare Test aus Magenbiopsien oder nativen Stuhlproben zum Nachweis von *H. pylori* und zur Resistenztestung sind möglich, aber Polymerasekettenreaktion (PCR)-basierte Tests sind noch nicht breit verfügbar. Die genotypische Resistenztestung mittels PCR kann zurzeit nur Mutationen nachweisen, die mit Clarithromycin- oder Levofloxacin-Resistenz assoziiert sind.

Erste Arbeiten zum *Next-Generation Sequencing* aus Stuhlproben zeigen eine hohe Übereinstimmung von genotypischen und phänotypischen Resistenzprüfungen aus Biopsiematerial [41, 44, 102, 210-214].

Bei *H. pylori* positiver Histologie in der Magenbiopsie - aber negativer Kultur - kann eine genotypische Resistenztestung aus Biopsiematerial mittels PCR auf Clarithromycin und Levofloxacin durchgeführt werden [42]. Ein solcher Algorithmus, dargestellt in **Abb. 1**, erfordert die Kommunikation zwischen betreuenden Ärztinnen/Ärzten, Endoskopie, Pathologie und Mikrobiologie.

## SCREENING UND PRÄVENTION

Ein Screening auf *H. pylori* bei asymptomatischen Personen wird zurzeit weder international noch national empfohlen. Eine globale Eradikation von *H. pylori* ist aktuell unrealistisch und würde zu massiven negativen Folgen des Antibiotikagebrauchs – wie Resistenzentwicklung und Schädigung des individuellen und kollektiven Mikrobioms – führen [3]. In Magenkarzinom-Hochprävalenzländern wie Japan oder Südkorea werden aber die Effekte von Screening Programmen untersucht.

Eine Impfung zur Prävention einer *H. pylori* Infektion steht zurzeit nicht zur Verfügung.

## EPIDEMIOLOGIE DER ANTIBIOTIKARESISTENZ

Die globale Entwicklung zeigt steigende und zum Teil hohe *H. pylori* Resistenzraten (**Tab. 3**) [3, 15, 17, 20-23, 25-44, 215]

In der Schweiz liegen zurzeit keine Surveillance Daten von Therapie naiven Personen mit *H. pylori* Infektion vor. Die Daten des Schweizerischen Zentrums für Antibiotikaresistenzen ([www.anresis.ch](http://www.anresis.ch)) zeigen – ausser gegen Amoxicillin und Tetracyclin – hohe Resistenzraten und stammen wahrscheinlich überwiegend von Patientinnen und Patienten nach Therapieversagen. Die geschätzten – und unpublizierten - Daten für Therapie naive Personen beruhen auf Analysen von zwei universitären mikrobiologischen Laboratorien.

## THERAPIE

Die vorliegenden Empfehlungen unterscheiden sich von anderen Guidelines dadurch, dass eine rigorosere Anwendung der Prinzipien eines rationalen Antibiotikagebrauchs als «*State-of-the-Art*» gefordert wird. Die langfristigen Gefahren und Kosten der Antibiotikaresistenz für die moderne Medizin und die sozialen Kosten der Resistenzentwicklung werden höher gewichtet als individuelle ökonomische Überlegungen oder die «Einfachheit» eines empirischen Therapiekonzepts.

## Internationale Guidelines

Während dem Expert Opinions vehementer eine resistenzgerechte Therapie fordern [33, 34, 44, 71, 72, 88-90, 216], berücksichtigten viele Guidelines bis in jüngste Zeit die *Antibiotic Stewardship* gar nicht oder relativieren diese aus Gründen der Machbarkeit, «Komplexität» der Umsetzung oder der Kosten [1, 3-14, 217].

### Deutschland, 7/2022 [1]

In den aktuellen Deutschen Leitlinien von 2022 wird die Ersttherapie einer *H. pylori* Infektion mit einer empirischen Quadrupel-Therapie für mindestens 10 Tagen empfohlen. Erst bei Therapieversagen soll eine Resistenzprüfung durchgeführt werden und, falls nach erneutem Therapieversagen eine dritte Therapie erwogen wird, soll Expertenwissen eingeholt werden. Von Tripel-Kombinationen ohne vorherige Resistenzprüfung

wird abgeraten, da die Resistenzrate von Clarithromycin, Metronidazol und Levofloxacin über 15% beträgt [1].

Zwar ist eine Quadrupel-Therapie bei korrekter Anwendung erfolgreich mit Ansprechraten um 80-90%, stellt aber aufgrund der 4 x täglichen Einnahme, der hohen Tablettenzahl und der häufigen unerwünschten Wirkungen höchste Anforderungen an die Therapieadhärenz. Therapieabbrüche können zur Resistenzentwicklung, Therapieversagen und dadurch wiederholten Therapiezyklen und erhöhter Antibiotikaexposition führen. Weiterhin weisen viele Daten daraufhin, dass eine 10tägige Therapie ein schlechteres Therapieansprechen hat als eine 14-tägige. Der vorgeschlagene viel häufigere Gebrauch der Quadrupel-Therapie (mit drei Antibiotika gegenüber zwei in Tripel-Kombinationen) als initial primäre und einzige Wahl kann zu mehr unerwünschten Kollateralschäden der normalen bakteriellen Flora führen [218]. Zudem ist es unbefriedigend, primär nur eine einzige Therapieoption zu haben.

### Maastricht/Florence VI Consensus, 9/2022 [3]

Das europäische/internationale Konsenspapier empfiehlt die initiale Resistenzprüfung, insbesondere die initiale Prüfung der Clarithromycin-Empfindlichkeit [3], relativiert dies aber mit der Diskussion der Verfügbarkeit der Resistenztestung, der Kosten, und der komplexeren Algorithmen der Therapieentscheidung. Der Consensus Report weist aber auch daraufhin, dass molekulare Techniken zur Diagnostik und Resistenzprüfung seit der Covid-19 Pandemie doch global vorhanden und millionenfach in der Routinediagnostik angewendet worden seien.

«Key Statements» des Consensus Reports zur Resistenzprüfung sind:

- «The goal of any antimicrobial therapy is to cure reliably *H. pylori* infection in the majority (e.g.  $\geq 90\%$ ) of patients».
- «Clarithromycin susceptibility testing, if available through molecular techniques or culture, is recommended before prescribing any clarithromycin containing therapy».
- «It is reasonable to recommend that susceptibility tests (molecular or after culture) are routinely performed, even before prescribing first-line treatment, in respect to antibiotic stewardship. However, the generalized use of such a susceptibility-guided strategy in routine clinical practice remains to be established».

Die Autoren weisen darauf hin, dass es die systematische Anwendung der Clarithromycin-Resistenztestung erlauben würde, 60-90% der Patientinnen und Patienten mit einer Tripel-Kombination zu behandeln und somit die negativen Konsequenzen einer häufigen Quadrupel-Therapie limitieren würde.

Der Maastricht/Florence VI Consensus stellt zwar mit einer umfassenden Analyse von klinischen Daten die Grundlagen für einen rationalen Einsatz von Antibiotika klar dar, zögert aber mit einer starken Empfehlung zur konsequenten Umsetzung einer resistenzgerechten Therapie. So diskutiert das Consensus Papier auch sehr ausführlich die Resultate verschiedenster empirischer Therapieschemata nach Therapieversagen. Nach Therapieversagen ist aber der empirische Einsatz von Antibiotika ohne Resistenzprüfung absolut kontraindiziert.

## Neue Empfehlungen zur rationalen *H. pylori* Therapie in der Schweiz

### Indikation

Grundsätzlich bedeutet der Nachweis von *H. pylori* eine Therapieindikation, dies insbesondere, da *H. pylori* immer zu einer chronischen Gastritis führt, auch bei asymptomatisch Infizierten, und potenziell karzinogen ist [1, 3].

### Grundsätze

Die *H. pylori* Behandlung benötigt eine Kombination einer Säureblockade plus eine Antibiotikakombination [219, 220].

Die häufigsten Gründe für ein Therapieversagen sind: Antibiotikaresistenz [3, 32, 33], mangelnde Therapieadhärenz [221, 222] und ungenügende Säureblockade.

Die *H. pylori* Therapie bedarf einer sorgfältigen Anamnese (frühere Exposition gegenüber Antibiotika, Allergien, Unverträglichkeiten) und einer vertieften Information der Patientinnen und Patienten [221-223], da die Therapieadhärenz eine entscheidende Variable für den Therapieerfolg ist [26] und die Behandlungsschemen komplex sind. Alle Schemen beinhalten mehrere Medikamente, mehrere Einnahmezeitpunkte, z.T. eine hohe Anzahl Tabletten, können in 30-70% milde bis mittelschwere unerwünschte Wirkungen verursachen, inkl. Dysgeusie, Nausea, Kopfschmerzen, Diarrhoe, unspezifische gastrointestinale Symptome, oder den Stuhl schwarz verfärben (Bismut) [29, 34, 127, 224-226].

Die meisten Optionen der *H. pylori* Therapie enthalten Amoxicillin. Anamnestische Angaben zur Penicillin Allergie sollen hinterfragt werden, da eine immun-vermittelte Hypersensitivität selten ist. Bei unklaren anamnestischen Angaben sollen Allergietestungen erwogen werden [227].

Die bisher verwendeten empirischen Dreierkombinationen (PPI plus 2 Antibiotika) haben heutzutage wegen der zunehmenden Antibiotikaresistenz ein schlechtes Therapieansprechen und dürfen nur nach einer Resistenztestung angewendet werden [4, 28].

Rund 70% der Patientinnen und Patienten können mit einer Dreierkombination behandelt werden, wenn eine Resistenzprüfung durchgeführt wird [3, 44].

Deshalb wird auch für eine Ersttherapie eine resistenz-gerechte Behandlung bevorzugt [43, 44, 79, 82, 89, 90, 228]. Nach Therapieversagen ist eine empirische Therapie kontraindiziert und es ist immer eine kulturelle oder genotypische Resistenzprüfung nötig [58].

## Dauer

Eine Therapiedauer von 14 Tagen ist aktuell der Therapiestandard, da kürzere Therapien mit erhöhtem Therapieversagen und Resistenzentwicklung assoziiert sind [3, 18, 27, 32, 71, 72, 76, 89, 229-233].

Während die Therapiedauer von 14 Tagen für die Tripel-Kombinationen unbestritten ist [1, 3], beruht die Empfehlung für die Quadrupel Therapie auf Consensus Empfehlungen [3, 4, 32]<sup>4</sup>, retrospektiven Analysen [234] und Review-Arbeiten [235], deren Analysen v.a. bei hohen Metronidazol-Resistenzraten bei einer kürzeren Therapiedauer ein schlechteres Outcome fanden [233].

## Therapiekontrolle

Nach antibiotischer Therapie von *H. pylori* ist eine Therapiekontrolle 6 Wochen nach Ende der Therapie indiziert, entweder mittels Stuhl-Antigentest oder <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest. Für die Durchführung der Tests müssen Antibiotika oder Bismut seit 4 Wochen und die PPI seit 2 Wochen abgesetzt sein.

## Wahl und Dosierung der PPI

Die Säurehemmung ist abhängig von der Auswahl, Dosierung und Einnahmefrequenz des PPI sowie vom genetischen Polymorphismus des Cytochrom-P450 2C19. Bei verminderter Nieren- und Leberfunktion oder älteren Personen können höhere Medikamentenspiegel bei gleicher Dosis resultieren [1, 3, 236-239]. PPI sollen eine halbe bis eine Stunde vor dem Essen oder 2 Stunden danach eingenommen werden. Zudem sind mögliche medikamentöse Interaktionen zu beachten.

Therapieempfehlungen unterscheiden die «Standard» Dosierung und die «doppelte» Dosierung. Für die Amoxicillin-PPI Zweierkombination ist eine noch höhere Dosierung, die sog. «high dose», nötig.

Die zweimal tägliche Anwendung der PPI verbessert das Therapieansprechen von Tripel-Kombinationen [17, 26, 240].

Äquivalenzdosen bezogen auf die pH Senkung [236, 238] sind Esomeprazol (20 mg); Pantoprazol (40-80 [bis 160] mg); Omeprazol (40 mg); Lansoprazol (30 mg); Rabeprazol (20 mg). Vonoprazan, ein Kalium-kompetitiver Säureblocker mit stärkerer Wirkung als die PPI, wird unabhängig von Mahlzeiten eingenommen

<sup>4</sup> Im Maastricht VI/Florence Consensus 2022, der aktuellsten und umfassendsten Analyse der *H. pylori* Therapie, wird die Empfehlung abgegeben: «The treatment duration of bismuth quadruple therapy should be 14 days, unless 10-days effective therapies are available.»

und ist ein Substrat von CYP450-Isoenzymen [241]. Das Medikament ist in der Schweiz noch nicht zugelassen.

Für die *H. pylori* Behandlung sollen bevorzugt PPI der zweiten Generation, Esomeprazol oder Rabeprazol, mit einer Mindestdosierung von zweimal täglich 20 mg, besser in der doppelten Dosierung von zweimal täglich 40 mg, 30 Minuten vor einer Mahlzeit, verwendet werden [72, 202, 236, 242]. Die «high» PPI-Dosierung ist dreimal täglich 40 mg.

### Optimierte resistenzgerechte Therapie

Nach Resistenztestung und Nachweis der Empfindlichkeit kommen folgende Therapieoptionen in Frage (Tab. 4):

#### Tripel Kombinationen (PPI + 2 Antibiotika)

- **Clarithromycin Tripel-Therapie:** 2 x täglich PPI + Clarithromycin 2 x 500 mg + Amoxicillin 2 x 1 g x 14 Tage [1, 3, 243].  
**Cave:** Die Clarithromycin-Resistenz ist höher als 15% -> Einsatz nur nach vorgängiger Resistenzprüfung sowie bei Penicillin Verträglichkeit.
- **Metronidazol Tripel-Therapie:** 2 x täglich PPI + Metronidazol 2 x 500 mg + Amoxicillin 2 x 1 g x 14 [1, 3, 244-246].  
**Cave:** Die Metronidazol-Resistenz ist hoch -> Einsatz nur nach vorgängiger Resistenzprüfung sowie bei Penicillin Verträglichkeit.
- **Levofloxacin Tripel-Therapie:** 2 x täglich PPI + Levofloxacin 2 x 250 mg oder 1 x 500 + Amoxicillin 2 x 1 g x 14 Tage [1, 3, 247, 248].  
**Cave:** Die Levofloxacin-Resistenz ist höher als 15% -> Einsatz nur nach vorgängiger Resistenzprüfung sowie bei Penicillin Verträglichkeit.  
**Warnhinweis:** Gesundheitsbehörden wie EMA (*European Medicines Agency*) oder FDA (*Amerikanische Food and Drug Administration*) warnen vor dem Gebrauch von Chinolonen wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen: Assoziation mit Aortenaneurysmen, Hypoglykämie, zentralnervösen Störungen, peripherer Neuropathie, Tendinopathien, Achillessehnenrupturen und muskulären Pathologien [249]. Chinolone sollen nur noch bei lebensbedrohlichen Situationen verordnet werden oder wenn es keine Alternativen gibt.

#### Quadrupel-Kombination

- > Bei Resistenzen oder Unverträglichkeit gegenüber Clarithromycin oder Levofloxacin oder bei Penicillinallergie [1, 3, 27, 29, 55, 235, 250, 251]:
- **«Bismut Quadrupel»-Therapie:** 2 x täglich PPI + 4 x 3 Kapseln Pylera® (= Bismut + Tetracyclin + Metronidazol) x 14 Tage.  
**Cave:** 4 x tägliche Dosierung, hohe Tablettenzahl (14/Tag), hohe Rate von unerwünschten Wirkungen  
-> Therapietreue, Medikamenteneinnahme, Akzeptanz!

Die Quadrupel-Therapie mit PPI plus einer Kombinationskapsel von Bismut, Tetracyclin und Metronidazol (Pylera®) ist bei empirischer Anwendung und konsequenter Einnahme bei rund 80-90% der Behandelten erfolgreich [26, 29, 46, 55, 224]; benötigt aber die Einnahme von 4 x 3 Kapseln täglich plus den PPI 2 x täglich (=14 Tabletten, verteilt auf 4 Einnahmezeitpunkte), was einen hohen Anspruch an die Medikamenteneinnahme, Therapietreue und Akzeptanz darstellt.

In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Zahlen zu unerwünschten Wirkungen und oftmals sind sie schwer aus Publikationen herauszulesen: so wurde in retrospektiven Analysen über Nebenwirkungsraten von 28.8% [55] und 27.2% [225] berichtet. In randomisierten Studien waren die Nebenwirkungsraten demgegenüber deutlich höher, nämlich 47% [29] und 67% [224]. Nebenwirkungen und Therapieabbrüche sind auch in der Erfahrung von Grundversorgern sehr häufig.

Zudem schneidet die bisher durchgeführte 10-tägige Therapie schlechter ab als eine 14-tägige Therapie [235], insbesondere in Populationen mit erhöhter Rate von Metronidazol-Resistenz.

Die Packungsgrösse in der Schweiz ist aber auf eine 10-tägige Therapie ausgelegt. Bismut als Einzelsubstanz ist in der Schweiz nicht erhältlich.

### Rifabutin-Kombination

- ► Reserveoption bei Resistenzen obiger Antibiotika oder Unverträglichkeit gegenüber Tetracyclin:
- **Rifabutin-basierte Tripel-Therapie:** 2 x täglich PPI + Rifabutin 2 x 150 mg oder 1 x 300 mg + Amoxicillin 2 x 1 g oder 3 x 1 g x 14 Tage [30, 31, 252].  
**Cave:** Limitierte Therapieerfahrungen, potentiell relevante unerwünschte Wirkungen!

Kombinationskapseln (Talicia® = Omeprazol 10 mg, Amoxicillin 250 mg und Rifabutin 12.5 mg / Kapsel; 3 x 4 Kapseln x 14 Tage) sind in den USA erhältlich, in der Schweiz aber noch nicht zugelassen, weshalb für Rifabutin-basierte Behandlungen die Einzelsubstanzen kombiniert werden müssten. In USA ist zudem die Kombination Rifabutin 2 x 150 mg, Amoxicillin 3 x 1 g plus 2 x 40 mg Esomeprazol oder Rabeprazol zugelassen. Rifabutin ist in der Schweiz zur Behandlung von nichttuberkulösen Mykobakterien registriert.

Das Therapieansprechen war bei empirischer Ersttherapie lediglich 84% [31], bei Anwendung nach Therapieversagen tiefer. Die Therapieerfahrungen sind noch limitiert [252]. Eine Anwendung soll nur nach Resistenzprüfung durch Fachpersonen erwogen werden. Relevant sind – reversible – hämatotoxische Nebenwirkungen. Outcome Daten weisen darauf hin, dass Rifabutin 150 mg möglicherweise höhere Ansprechraten zeigt als Rifabutin 300 mg. Amoxicillin 3 g/Tag war in der Kombination mit Rifabutin mit einer höheren Ansprechraten assoziiert als 2 g/Tag, aber auch mit mehr unerwünschten Wirkungen.

### Weitere Therapieoptionen

- Empirische Therapien mit Moxifloxacin resultierten in schlechtem Therapieansprechen und sollten ohne Resistenztestung nicht eingesetzt werden [253, 254].
- Kombinationen mit Furazolidon enthielten oftmals Bismut und führten zu akzeptablem Therapieansprechen [255]; beide Substanzen sind aber in der Schweiz nicht verfügbar.
- Amoxicillin/Tetracyclin-Kombinationen wiesen eine hohe Versagerrate auf [256].
- Tetracyclin kann aufgrund schlechter Therapieresultate nicht mit Doxycyclin ersetzt werden.
- Andere Kombinationen mit Bismut sind nicht möglich, da Bismut als Einzelsubstanz in der Schweiz nicht erhältlich ist.
- «High Dose Amoxicillin + High Dose PPI» zeigt in Asien oftmals gute Ansprechraten bei Ersttherapie [257]; in einer «westlichen» Bevölkerung ist die Ansprechraten oftmals tiefer und z.T. unbefriedigend [52, 72, 241, 257-262].

### Penicillin-Allergie

- **«Bismut Quadrupel»-Therapie:** 2 x täglich PPI + 4 x 3 Kapseln Pylera® (= Bismut + Tetracyclin + Metronidazol) x 14 Tage [56].  
**Cave:** 4 x tägliche Dosierung, hohe Tablettenzahl (14/Tag) -► Therapietreue, Medikamenteneinnahme, Akzeptanz!
- **Dreifachkombinationen ohne Bismut** (z.B. PPI, Tetracyclin, Metronidazol) haben ein schlechteres Therapieansprechen als die Quadrupel-Therapie [263].

### Empirische Antibiotikawahl ohne Resistenzprüfung bei erstmaliger Therapie

Eine empirische Quadrupel-Kombination kann bei erstmaliger *H. pylori* Therapie erwogen werden (**Tab. 4**). Aufgrund der viermal täglichen Dosierung, der hohen Tablettenzahl (14/Tag) und der häufigen unerwünschten Wirkungen stellt die Bismut Quadrupel-Therapie aber hohe Anforderungen an die Therapieadhärenz und soll nur erwogen werden, wenn eine hohe Therapieadhärenz mit hoher Wahrscheinlichkeit möglich ist. Die «Concomitant Quadrupel» («Non-Bismuth Quadrupel»)-Therapie hat aufgrund der erhöhten Belastung durch Antibiotika eine erhöhte Rate von unerwünschten Wirkungen, beinhaltet zwei Antibiotika mit hoher Prävalenz von Resistenz und wird nicht empfohlen.

Die empirische Wahl von Antibiotika ist immer mit Unsicherheit verbunden, da anamnestisch und klinisch eine *H. pylori* Resistenz nie ausgeschlossen werden kann. Eine *H. pylori* Resistenz kann übertragen werden

sein und auch ohne vorgängige Behandlung einer *H. pylori* Infektion und ohne vorangegangene Antibiotikagabe gegen andere Infektionen vorliegen.

Von einer empirischen Therapie von Personen aus Süd- und Ost-Europa oder aus Asien ist klar abzuraten: in diesen geografischen Gebieten sind die Resistenzraten von *H. pylori* und anderen Bakterien oftmals höher als in der Schweiz. Da die Ansteckung von *H. pylori* meist während der Kindheit erfolgt und da auch die Übertragung von resistenten *H. pylori* stattfinden kann, haben Personen mit Migration aus diesen Gebieten, sowie deren Kinder – auch wenn sie in der Schweiz geboren sind – eine erhöhte Rate von resistenten *H. pylori* oder resistenten Bakterien in der normalen bakteriellen Flora.

#### Quadrupel-Kombinationen

- **«Bismut Quadrupel»-Therapie:** 2 x täglich PPI + 4 x 3 Kapseln Pylera® (= Bismut + Tetracyclin + Metronidazol) x 14 Tage [1, 3, 27, 29, 55, 250, 251, 264]  
**Cave:** 4 x tägliche Dosierung, hohe Tablettenzahl (14/Tag), häufig Nebenwirkungen -► Therapietreue, Medikamenteneinnahme, Akzeptanz!  
**Siehe auch Kommentare oben unter «Bismut Quadrupel»-Therapie.**
- **«Concomitant Quadrupel» («Non-Bismuth Quadrupel»)-Therapie:** PPI + Clarithromycin + Amoxicillin + Metronidazol [1, 3, 265].  
**Cave:** Hohe Tablettenzahl, erhöhte Rate unerwünschter Wirkungen sowie stärkere Schädigung der normalen bakteriellen Flora durch hohe Antibiotikaexposition! Nicht empfohlen.

#### Duale high dose PPI-Amoxicillin Kombination

- **high dose Amoxicillin + high dose PPI:** 3 x täglich PPI + Amoxicillin 3 x 1 g x 14 Tage.  
**Cave:** 3 x tägliche Einnahme, unerwünschte Wirkungen durch hohe Amoxicillin Dosis, Therapieansprechen zum Teil nicht optimal!

Die Therapieresultate zeigen in Asien gute Ansprechraten bei Ersttherapie [257]; in einer «westlichen» Bevölkerung ist die Ansprechrate oftmals tiefer und z.T. unbefriedigend [52, 72, 241, 257-262]. Neuere Studien mit dieser dualen Therapie wurden mit Vonoprazan, einem neuartigen Kalium-kompetitiven Säureblocker, durchgeführt, der in der Schweiz noch nicht erhältlich ist. Die Kombination kann aufgrund der hohen Amoxicillin-Dosis häufiger zu unerwünschten Wirkungen führen.

#### Therapie nach vorherigem Therapieversagen

Eine empirische Therapie – ohne Resistenzprüfung – ist nach Therapieversagen absolut kontraindiziert [1, 89].

#### Probiotika

Die *H. pylori* Behandlung kann nicht nur zur Resistenzentwicklung gegenüber *H. pylori*, sondern auch zum Kollateralschaden mit Resistenzentwicklung anderer Bakterien führen sowie kurz- und langfristige Änderungen des Mikrobioms zur Folge haben [24, 127, 144, 193, 218, 266-276]. Deshalb wurden Probiotika zur Minderung von unerwünschten Wirkungen der Antibiotikatherapie sowie zum Schutz des Mikrobioms vorgeschlagen.

Obwohl das Rationale für Probiotika sehr plausibel ist, bleiben deren Effekte zurzeit unklar und werden kontrovers beurteilt [277-291]. Konkrete Therapieempfehlungen lassen sich aus den Resultaten nicht ableiten.

#### Zurückhaltender Antibiotika-Einsatz bei Dyspepsie

##### Häufige dyspeptische Beschwerden

Die Dyspepsie ist häufig und kann zahlreiche somatische und funktionelle Ursachen haben wie auch *H. pylori*-assoziiert sein. In den Abklärungsalgorithmen der Dyspepsie wird oftmals eine «Test-and-Treat» Strategie empfohlen, d.h. eine initiale nicht-invasive *H. pylori* Diagnostik und - bei positivem Befund - eine empirische Therapie ohne vorherige Resistenztestung [12-14, 292]. Dieses Vorgehen kann einerseits zur Resistenzproblematik von *H. pylori* und anderer Bakterien der normalen Flora und zu Veränderungen des Mikrobioms

beitragen [127, 218, 272, 273, 277, 293-296]. Andererseits ist der klinische Nutzen moderat: bei über der Hälfte der antibiotisch Behandelten persistieren die dyspeptischen Beschwerden trotz Eradikation von *H. pylori* [182, 297-302].

### Definition

Mit Dyspepsie werden Beschwerden im mittleren Oberbauch wie: epigastrische Schmerzen oder Brennen, postprandiales Völlegefühl und/oder frühzeitiges Sättigungsgefühl bezeichnet, welche vor mindestens 6 Monaten begonnen hatten und an drei oder mehr Tagen pro Woche über mindestens 3 Monate anhaltend waren.

Die Rom IV Kriterien [292] unterscheiden: (1) Organische, systemische oder metabolische Ursachen: die dyspeptischen Beschwerden verschwinden, wenn die Ursache behandelt ist; und (2) die «funktionelle» Dyspepsie»: keine identifizierbare Erklärung der Beschwerden mit traditionellen diagnostischen Verfahren.

Die funktionelle Dyspepsie umfasst zwei Kategorien, die auch «überlappen» können und im klinischen Alltag oftmals nicht wirklich unterschieden werden können [292]: (a) Postprandiales Distress Syndrom (PDS) mit Beschwerden, die durch die Aufnahme von Nahrung ausgelöst werden; (b) Epigastrisches Schmerz (Pain) Syndrom (EPS), welches nicht ausschliesslich postprandial auftritt.

### Ursachen

Die *H. pylori* Gastritis ist eine mögliche Ursache von Dyspepsie und die «*H. pylori*-associated dyspepsia» wurde als eigene Entität in die ICD-11 Klassifizierung aufgenommen [8].

Zahlreiche andere Ursachen führen aber häufiger zu einer Dyspepsie als eine *H. pylori* Infektion: Nichtsteroidale Antirheumatika, Nikotin, pathologische Magen-Darmmotilität, viszerale Hypersensitivität, genetische, infektiöse, post-infektiöse und psychosoziale Faktoren.

### Diagnostisches Vorgehen

Einfache Abklärungsalgorithmen werden der Komplexität der Dyspepsie und der breiten Differenzialdiagnose kaum gerecht. Die Abklärung und Behandlung der funktionellen Dyspepsie [12, 13, 303] beruhen unter anderem auf dem Ausschluss einer *H. pylori* Infektion (**Abb. 2**).

Aktuelle Europäische Guidelines favorisieren zur Etablierung der Diagnose einer funktionellen Dyspepsie die Endoskopie, relativieren dieses Statement aber für die Grundversorgung [14], während dem die 2022 «British Society of Gastroenterology Guidelines» und andere internationale Guidelines eine primäre «*Test-and-Treat*» Strategie betreffend *H. pylori* vorschlagen [1, 3, 12-14, 292]. In allen aktuellen internationalen Guidelines zum Management der Dyspepsie wird das Stichwort *H. pylori* Antibiotikaresistenz nicht erwähnt und dementsprechend ein mögliches Vorgehen zur Verhütung der Resistenz oder zur optimierten Therapie bei Resistenz nicht diskutiert.

Wohl ist eine *H. pylori* Infektion potenziell kanzerogen. Trotzdem wird bei dyspeptischen Beschwerden keine generelle initiale Diagnostik auf *H. pylori* empfohlen – ausser bei erhöhtem Risiko auf Magenkrebs – aufgrund der folgenden Überlegungen:

- zahlreiche andere Gründe führen – in unseren geografischen Breitengraden – viel häufiger zu einer Dyspepsie als eine *H. pylori* Infektion;
- das Risiko für ein Magenkarzinom ist bei jüngeren Personen unter 55 Jahren und in unseren Breitengraden sehr klein;
- **der klinische Nutzen einer antibiotischen Therapie ist sehr moderat [182, 297-302], d.h. die antibiotische Behandlung einer *H. pylori*-assoziierten Dyspepsie führt nur bei ca. 1/3 der Behandelten zu einer Besserung der Symptomatik, da andere Gründe als *H. pylori* – auch wenn nachgewiesen – die Dyspepsie verursachen;**
- **der Kollateralschaden einer empirischen «*Test-and-Treat*» Strategie, ohne Resistenztestung, mit zum Teil unnötigen oder falschen – nicht resistenzgerechten Antibiotika – ist hoch.**

Eine initiale oder frühzeitige *H. pylori* Diagnostik kann bei Personen mit Migration aus Magenkarzinom-Hochprävalenzländern (Osteuropa, Asien, Mittel- und Südamerika) indiziert sein, sofern die Be-

reitschaft besteht, bei positivem Befund eine Antibiotikatherapie konsequent – und resistenzgerecht - durchzuführen.

### Medikamentöse Therapie

Bei Dyspepsie (ohne Alarmzeichen) ist primär der pragmatische Einsatz - ohne endoskopische Diagnostik - von PPI oder Prokinetika über einen begrenzten Beobachtungszeitraum in der Grundversorgung plausibel [304]. Sodbrennen kann ein Symptom einer funktionellen Dyspepsie sein. Überlappung mit gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) und Reizdarmsyndrom sind häufig.

Demgegenüber wird aufgrund der zunehmenden Antibiotikaresistenz eine empirische antibiotische Behandlung einer *H. pylori* Infektion ohne Resistenztestung zunehmend hinterfragt und der Einsatz von Antibiotika gar ohne Nachweis von *H. pylori* ist kontraindiziert.

«*Test-and-Treat*» unter Anwendung der Prinzipien der *Antibiotic Stewardship* bedeutet somit: Der Nachweis von *H. pylori* führt zu einer antibiotischen Behandlung. Vor einer Behandlung sollte aber *H. pylori* nicht nur nachgewiesen, sondern bei Nachweis immer auch eine Resistenzprüfung durchgeführt werden.

## KONKLUSIONEN

Die zunehmende Entwicklung von Resistenzen gegenüber Antibiotika bedroht die Fortschritte der modernen Medizin.

Unnötiger oder falscher Antibiotikagebrauch führt zur Resistenzentwicklung, verändert das individuelle und kollektive Mikrobiom und ist assoziiert mit Morbidität und Sterblichkeit [305, 306].

Die *H. pylori* Infektion soll künftig gemäss den Prinzipien eines rationalen Gebrauchs von Antibiotika («*Antibiotic Stewardship*») behandelt und Antibiotika nur noch resistenz-gerecht eingesetzt werden. Die dazu notwendigen mikrobiologischen Methoden sind vorhanden und weitere Fortschritte der Diagnostik sind zu erwarten.

Die Balance zwischen nötigen und effektiven Interventionen zur Prävention des *H. pylori* Magenkarzinoms und der Prävention der Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika ist noch zu finden.

## Praktisches Vorgehen zur Wahl einer resistenzgerechten *H. pylori* Therapie

### A. Endoskopische Abklärung indiziert

z.B. bei Alarmzeichen, bei Personen aus Magenkarzinom-Hochprävalenzländern (Asien, Osteuropa) oder nach PPI Therapieversagen

1. Urease-Schnelltest (aus gastroskopisch entnommener Biopsie)
2. Urease-Schnelltest **positiv** → Biopsie für *H. pylori* Kultur
3. *H. pylori* Kultur **positiv** → **mikrobiologische Resistenzprüfung** von 6 Antibiotika (Clarithromycin, Levofloxacin, Metronidazol, Amoxicillin, Tetracyclin und Rifabutin) aus Biopsiematerial
4. Antibiotikawahl bzw. Kombination entsprechend kultureller Resistenzprüfung, siehe Tab. 4
5. Kultur **negativ** (aber Urease-Schnelltest und/oder Histologie *H. pylori* positiv → **molekulare Resistenzprüfung von Clarithromycin**)
6. Je nach Befund weiter wie unten ab Punkt 3

### B. Nicht-invasives Vorgehen indiziert oder gewünscht

1. *H. pylori* **Stuhl**-Antigentest
2. Antigentest **positiv** → *H. pylori* PCR und **molekulare Resistenzprüfung von Clarithromycin** aus nativer Stuhlprobe
3. Clarithromycin PCR **empfindlich** → **Clarithromycin Dreierkombination**, siehe Tab. 4
4. Clarithromycin PCR **resistent** → molekulare Resistenzprüfung von Levofloxacin-Resistenz
5. Levofloxacin PCR **empfindlich** → **Levofloxacin Dreierkombination**, siehe Tab. 4
6. Levofloxacin PCR **resistent**
  - entweder **Bismut-haltige Vierfachtherapie**, siehe Tab. 4
  - oder **Gastroskopie** erwägen und **kulturelle-mikrobiologische Resistenzprüfung** von 6 Antibiotika (Clarithromycin, Levofloxacin, Metronidazol, Amoxicillin, Tetracyclin und Rifabutin) aus Biopsiematerial
7. Antibiotikawahl bzw. Kombination entsprechend kultureller Resistenzprüfung, ggf. mit Unterstützung Facharzt/ärztin, siehe Tab. 4

## DANK

Für wichtige Diskussionen zu wissenschaftlichen, inhaltlichen und formalen Aspekten bedanke ich mich bei Reinhard Zbinden (Mikrobiologie UZH), Kolleginnen und Kollegen des mediX Netzwerks sowie Pietro Vernazza (Infektiologie St. Gallen).

## TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Tabelle 1. Indikationen zur Testung auf eine *H. pylori* Infektion

Diagnostisch	Präventiv
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni</li> <li>- Bei oberer Gastrointestinalblutung</li> <li>- Neoplastische Magenerkrankungen (Adenom, MALT-Lymphom, Karzinom)</li> <li>- Atrophe Gastritis</li> <li>- Nach <i>H. pylori</i> Therapie (Therapiekontrolle)</li> <li>- Nach endoskopischer Resektion von Präkanzerosen oder Frühkarzinom im Magen</li> <li>- (Funktionelle) Dyspepsie, die auf PPI nicht anspricht, insbesondere bei Personen aus geographischen Gebieten mit hoher Prävalenz der <i>H. pylori</i> Infektion und Magenkarzinom (Asien, Osteuropa)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Karzinomprophylaxe bei Risiko <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ positive Familienanamnese</li> <li>▪ Ursprung aus Ländern mit hoher Prävalenz des Magenkarzinoms (Osteuropa, Asien)</li> </ul> </li> <li>- Ein generelles Screening auf <i>H. pylori</i> bei asymptomatischen Personen wird zurzeit <u>nicht</u> empfohlen.</li> <li>- <i>H. pylori</i> erhöht zwar das Blutungsrisiko bei Einnahme von Acetylsalicylsäure bei kardiologischer Indikation, aber Screening <u>nicht</u> empfohlen: NNT zur Verhütung einer Blutung bei niedrig dosiertem Aspirin, die zur Hospitalisation führt = 238 (95% CI 184-1661) [201]</li> </ul>

Tabelle 2. Tests zum Nachweis von *H. pylori*

Test	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Empfehlungen, Vor- und Nachteile
<b>Nicht-invasiv</b>			
Stuhlprobe: <i>Helicobacter pylori</i> Antigen-Nachweis (40.5 TP gemäss AL)	93-95	96-98	<ul style="list-style-type: none"> <li>- einfacher verlässlicher Nachweis einer Infektion</li> <li>- keine Information zur Antibiotikaresistenz</li> <li>- geeignet für Therapiekontrolle</li> <li>- Absetzen von Antibiotika [4 Wochen] und PPI [2 Wochen] nötig</li> </ul>
<sup>13</sup> C-Harnstoff-Atemtest: <i>Helicobacter pylori</i> , inkl. <sup>13</sup> C-Harnstoff (99.0 TP)	90-95	90-95	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Probengewinnung muss unter Anleitung einer geschulten Fachperson erfolgen, i.d.R. in ausgerüstetem Labor</li> <li>- keine Information zur Antibiotikaresistenz</li> <li>- geeignet für Therapiekontrolle</li> <li>- Absetzen von Antibiotika [4 Wochen] und PPI [2 Wochen] nötig</li> </ul>
Genotypische Resistenz aus Stuhlprobe (PCR): Nachweis <i>H. pylori</i> (119.7 TP) + Clarithromycin-Resistenz (47.7 TP) +/- Levofloxacin-Resistenz (47.7 TP)	>95	>95	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aktuell nur Clarithromycin- und Levofloxacin-Resistenz verfügbar</li> <li>- Verfügbarkeit limitiert</li> </ul>
Serologie: <i>Helicobacter pylori</i> IgG (37.8 TP)	80-95	80-95	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aktive versus frühere Infektion nicht unterscheidbar</li> <li>- nicht geeignet für Diagnostik, Therapieindikation oder Therapiekontrolle</li> <li>- nicht empfohlen</li> </ul> <p><i>Ausnahme:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei blutenden Magenläsionen (wenn bereits eine PPI-Therapie eingeleitet wurde) und nicht biopsiert werden kann, kann die Serologie die Differenzialdiagnose unterstützen</li> </ul>
<b>Invasiv</b>			
Schnelltest aus Biopsie: <i>Helicobacter pylori</i> , Urease-Test (8.4 TP)	80-100	95-100	<ul style="list-style-type: none"> <li>- während Endoskopie aus Biopsiematerial möglich</li> <li>- schnell, billig, gute Performance</li> <li>- Absetzen von Antibiotika und PPI nötig</li> <li>- Nach Durchführung des Urease Schnelltests kann die Probe für molekulare Tests nochmals verwendet werden.</li> </ul>
Histologie	91-100	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zeigt den Grad der Entzündung und erlaubt die Diagnose anderer Pathologien</li> </ul>
Kultur und phänotypische Resistenzprüfung (Kultur negativ 64.80 TP, positiv 72.00 TP; kulturelle Resistenzprüfung mit minimaler Hemmkonzentration pro Antibiotikum 23.4 TP, für 6 Antibiotika 140.40 TP)	70-80	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Goldstandard. Resistenztestung von 6 Antibiotika <sup>1</sup></li> <li>- Limitiert durch anspruchsvolle Kultur (in 70% erfolgreich)</li> <li>- Kultur benötigt einen zeitkritischen Transport über Nacht in Spezialmedien (z.B. «Portagerm Pylori», von Laboratorien gratis zur Verfügung gestellt)</li> </ul>
Genotypische Resistenz aus Biopsie (PCR): Nachweis <i>H. pylori</i> (119.7 TP) + Clarithromycin-Resistenz (47.7 TP) +/- Levofloxacin-Resistenz (47.7 TP)	>95	>95	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aktuell nur Clarithromycin- und Levofloxacin-Resistenz verfügbar</li> <li>- Verfügbarkeit limitiert</li> </ul>

**Abkürzungen**

AL, Analysenliste des Eidgenössischen Departement des Innern, Januar 2023; PCR, Polymerasekettenreaktion; PPI, Protonenpumpenhemmer; TP, Taxpunkte

**Fussnoten:**

<sup>1</sup> Amoxicillin, Clarithromycin, Levofloxacin, Metronidazol, Tetracyclin und Rifabutin

Tabelle 3. Resistenzraten von *H. pylori*

Antibiotikum	China <sup>1</sup>		USA <sup>2</sup>		Europa <sup>3</sup>		Schweiz		
	Naiv	Folge	Naiv	Mix	Naiv	Folge	Mix <sup>4</sup>	Naiv <sup>5</sup>	Folge <sup>5</sup>
Amoxicillin	3 / 0.7	3.2	2.1	2.6	0 / 0.4 / 0.2	0.7	7	1-3	>3
Clarithromycin	34 / 55.2	96.7	21.8	31.5	18 / 25 / 21.4	66	41	>15	>30
Levofloxacin	35 / 49.7	93.1	nv	37.6	24 / 20 / 15.8	28	24	>15	>20
Metronidazol	78 / 68.0	90.7	65.4	42.1	52 / 30 / 38.9	54	41	>40	>50
Rifabutin <sup>6</sup>	nv / nv	nv	nv	0.17	nv / nv / 0.9	nv	11	<10	>10
Tetracyclin	2 / 0	0	nv	0.87	0 / 0.2 / 0	0	0	<1	>2

**Legende:**

«Naiv» = Ersttherapie (Therapie naiv)

«Folge» = Therapie nach Therapieversagen (Zweit-, Dritt-, Folge-Therapie)

«Mix» = Durchschnittswerte von Resistenzraten bei Therapie naiven Personen oder nach Therapieversagen

/ = die Resultate verschiedener Studien in der gleichen Spalte sind durch / getrennt

nv = nicht verfügbar.

<sup>1</sup> China, Therapie naiv, 2016-2022 [307] / China, Therapie naiv versus nach Therapieversagen [308] (Moxifloxacin Resistenz bei Therapie naiven Personen, 64.5% und nach Therapieversagen, 80%).

<sup>2</sup> USA, Therapie naiv, 2022 [23]; USA, 2011-2021, Therapie naiv plus nach Therapieversagen plus unbekannte Therapiesanamnese [19].

<sup>3</sup> Belgien 2021 [309] / Europa, Therapie naiv 2013-2020 [17] / Europa, Therapie naiv 2018 [22]; Europa, Therapieversagen 2013-2020 [17]. Geografische Unterschiede in Europa: Süd- versus Nord-Europa: Clarithromycin 28% versus 7%; Metronidazol 30.5% versus 26%; Levofloxacin 23.5% versus 2.5%; Amoxicillin 0.2% versus 0%; Tetracyclin 0.1% versus 0.3% [17].

<sup>4</sup> abgerufen 9.11.2022 bei *infect by anresis*: <https://infect.info/> (Schweizerisches Zentrum für Antibiotikaresistenzen, [www.anresis.ch](http://www.anresis.ch)); anstelle von Rifabutin wurde Rifampicin und anstelle von Tetracyclin wurde Doxycyclin getestet.

<sup>5</sup> In der Schweiz existieren keine Daten, welche Therapie naive Personen von Patientinnen und Patienten nach Therapieversagen unterscheiden. Die aufgeführten Zahlen sind Schätzungen anhand Daten von zwei universitären Laboratorien; Schätzungen deshalb, da Angaben zum Therapiestatus oftmals fehlen.

<sup>6</sup> Metaanalyse aus verschiedenen Ländern: mittlere *H. pylori* Rifabutin Resistenzrate = 0.13%; Therapie naive Personen = 0.07% [30].

Tabelle 4. Therapie der *H. pylori* Infektion

1. Optimierte Therapie nach Resistenztestung («Resistenz-gerechte» Therapie)							Therapie	Substanz, Dosierung, x 14 Tage Therapiedauer	Bemerkungen
Antibiotika Empfindlichkeit									
AMX	CLR	LVX	MTZ	RFB	TET				
<b>Phänotypische Resistenztestung auf 6 Antibiotika nach Kultur von <i>H. pylori</i></b>									
<b>Keine Penicillin Allergie</b>									
●	●	●	●	●	●	CLR Tripel	PPI 2x * mg + CLR 2x500 mg + AMX 2x1 g		
●	●	●	●	●	●	LVX Tripel	PPI 2x * mg + LVX 2x250 mg (oder 1x500 mg) + AMX 2x1 g	Warnhinweis EMA, FDA: unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Chinolonen	
●	●	●	●	●	●	MTZ Tripel	PPI 2x * mg + MTZ 2x500 mg + AMX 2x1 g		
●	●	●	●	●	●	Bismut Quadrupel	PPI 2x * mg + Pylera® 4x3 Kapseln (Bi+MZT +TET) x <b>10 Tage</b> wenn MTZ empfindlich. x <b>14 Tage</b> Therapiedauer bei MTZ Resistenz. <b>Cave:</b> Packungsgrösse nur für 10 Tage	4 x täglich, hohe Anzahl (4 x 3) Kapseln + PPI 2x1 = <b>14 Tabletten-Kapseln/Tag</b> ► hoher Anspruch an Adhärenz und Akzeptanz; viele Nebenwirkungen	
●	●	●	●	●	●	RFB-basiert	PPI 2x * mg + RFB 2x150 mg (oder 1x300 mg) + AMX 2x1g oder 3x1 g	Nur als letzte Möglichkeit erwägen, da schlechtere Outcome-Daten	
<b>Penicillin Allergie</b>									
●	●	●	●	●	●	Bismut Quadrupel			
<b>Molekulare genotypische Resistenztestung auf CLR</b>									
	●					CLR Tripel	PPI 2x * mg + CLR 2x500 mg + AMX 2x1 g		
	●					Bismut Quadrupel	PPI 2x * mg + Pylera® 4x3 (Bi+MZT+TET)	Siehe Kommentar oben	
<b>Molekulare genotypische Resistenztestung auf CLR und LVX</b>									
	●	●				LVX Tripel	PPI 2x * mg + LVX 2x250 mg (oder 1x500) + AMX 2x1 g		
	●	●				Bismut Quadrupel	PPI 2x * mg + Pylera® 4x3 (Bi+MZT+TET)	Siehe Kommentar oben	
<b>2. Empirische Therapie ohne Resistenztestung</b>									
<b>Erstmalige Therapie Keine Resistenztestung durchgeführt oder Empfindlichkeit unbekannt</b>						Bismut Quadrupel	Dosierung s. oben. Schlechteres Outcome einer 10 versus 14 Tage Therapiedauer. <b>Cave:</b> Packungsgrösse nur für 10 Tage	Siehe Kommentar oben. ► hoher Anspruch an Einnahme, Adhärenz und Akzeptanz; viele Nebenwirkungen.	
						Concomitant Quadrupel	PPI 2x * mg + CLR 2x500 mg + AMX 2x1 g + MTZ 2x500 mg	<b>Nicht empfohlen:</b> mehr unerwünschte Wirkungen, hohe Antibiotikabelastung	
						«high dose» AMX + PPI	«high» PPI 3x * mg + «high» AMX 3x1 g	Nebenwirkungen bei hoher Amoxicillin-Dosis, tiefere Ansprechrate	
<b>Nach Therapieversagen</b>						Eine empirische Therapie nach Therapieversagen ist kontraindiziert: eine <b>Resistenztestung ist absolut notwendig!</b>			

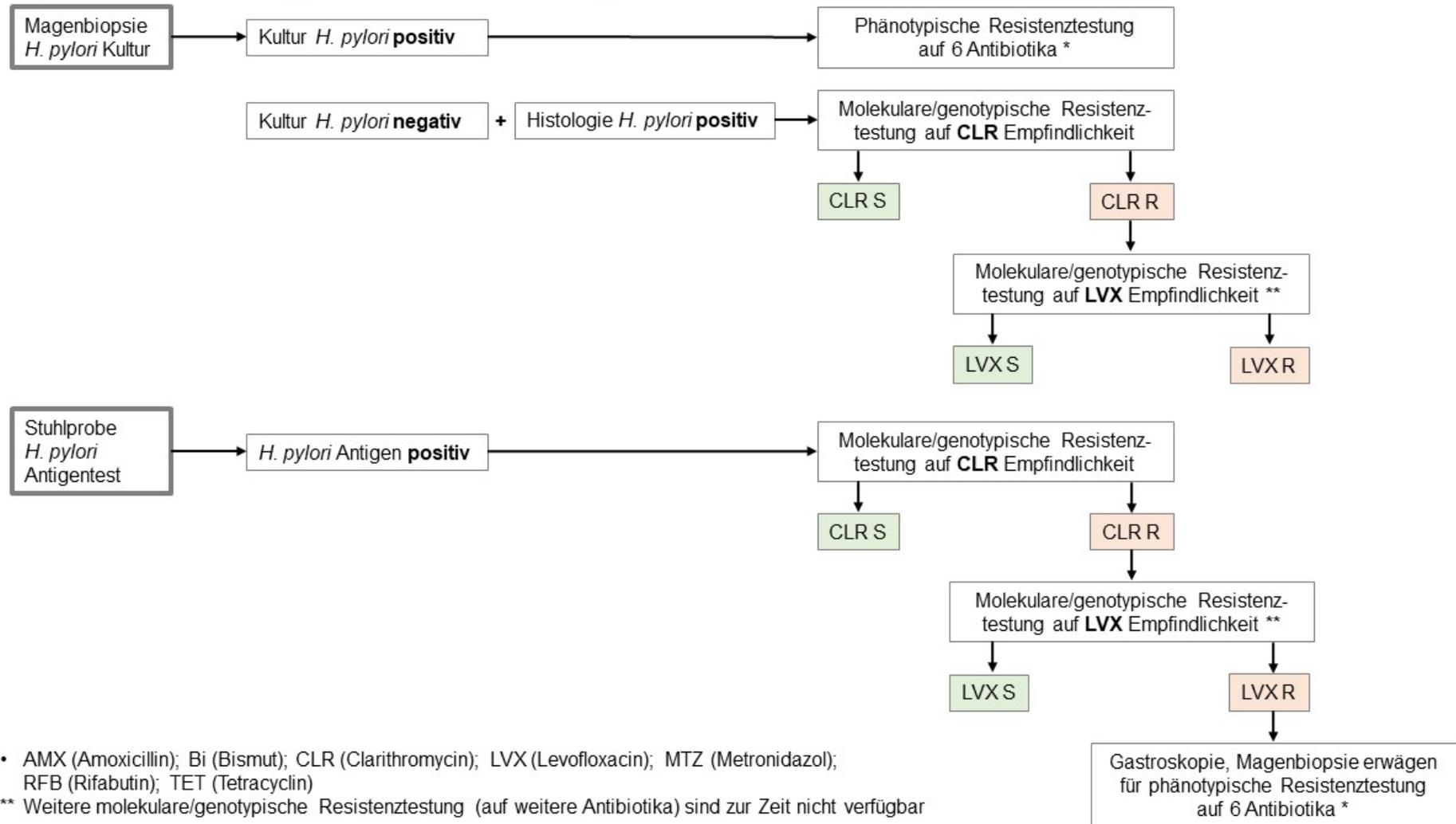
**Legende**

● = empfindlich ● = resistent ● = empfindlich oder resistent

AMX, Amoxicillin; Bi, Bismut, in der Kombinationskapsel Pylera® (Bi + MZT + TET); CLR, Clarithromycin; LVX, Levofloxacin; MTZ, Metronidazol; PPI, Protonenpumpeninhibitor (\*2 x täglich «doppelte Standarddosierung» eines PPI, bevorzugt der «zweiten» Generation, Esomeprazol oder Rabeprazol 2 x 40 mg, 30 Min. vor Mahlzeit oder 2 h nach Mahlzeit; «high» PPI = dreimal täglich «doppelte Standarddosierung». Siehe auch Abschnitt «Wahl und Dosierung der PPI»); RFB, Rifabutin; TET, Tetracyclin, in der Kombinationskapsel Pylera® (Bi + MZT + TET).

Abbildung 1. Algorithmus der Resistenztestung

### Algorithmus der *H. pylori* Resistenztestung

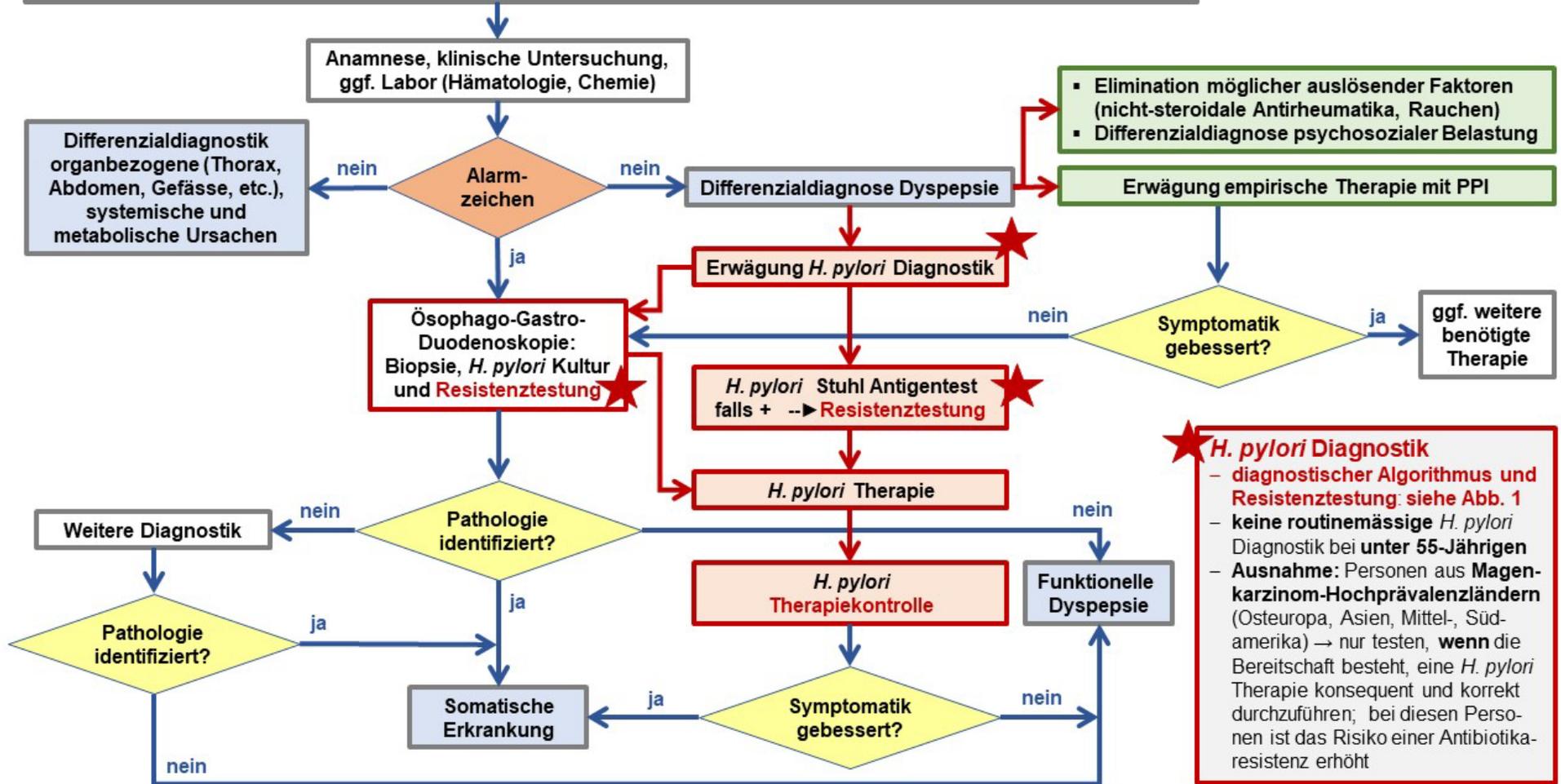


## Abbildung 2. Algorithmus Dyspepsie

(modifiziert nach [292])

### Dyspepsie: *H. pylori* Diagnostik und Therapie bei der Abklärung von Oberbauchbeschwerden

**Dyspepsie:** epigastrische Schmerzen oder Brennen, postprandiales Völlegefühl und/oder frühzeitiges Sättigungsgefühl; vor mindestens 6 Monaten begonnen; an 3 oder mehr Tagen/Woche und über mindestens 3 Monate anhaltend



## REFERENZEN

1. Fischbach, W., et al., *Aktualisierte S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuserkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Juli 2022: AWMF-Registernummer: 021 - 001*. AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin, 2022: p. 1-129.
2. Fischbach, W., et al., *Aktualisierte S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuserkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – Juli 2022 – AWMF-Registernummer: 021–001*. Z Gastroenterol, 2023. **61**(5): p. 544-606.
3. Malfertheiner, P., et al., *Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report*. Gut, 2022.
4. El-Serag, H.B., et al., *Houston Consensus Conference on Testing for Helicobacter pylori Infection in the United States*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018. **16**(7): p. 992-1002 e6.
5. Liou, J.M., et al., *Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus*. Gut, 2020. **69**(12): p. 2093-2112.
6. Shah, S.C., P.G. Iyer, and S.F. Moss, *AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory Helicobacter pylori Infection: Expert Review*. Gastroenterology, 2021. **160**(5): p. 1831-1841.
7. Shah, S.C., et al., *AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review*. Gastroenterology, 2021. **161**(4): p. 1325-1332 e7.
8. Sugano, K., et al., *Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis*. Gut, 2015. **64**(9): p. 1353-67.
9. Banks, M., et al., *British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma*. Gut, 2019. **68**(9): p. 1545-1575.
10. Chey, W.D., et al., *ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection*. Am J Gastroenterol, 2017. **112**(2): p. 212-239.
11. Katelaris, P., et al., *Helicobacter pylori World Gastroenterology Organization Global Guideline*. J Clin Gastroenterol, 2023. **57**(2): p. 111-126.
12. Black, C.J., et al., *British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia*. Gut, 2022. **71**(9): p. 1697-1723.
13. Moayyedi, P., et al., *ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia*. Am J Gastroenterol, 2017. **112**(7): p. 988-1013.
14. Wauters, L., et al., *United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia*. Neurogastroenterol Motil, 2021. **33**(9): p. e14238.
15. Argueta, E.A., et al., *Impact of Antimicrobial Resistance Rates on Eradication of Helicobacter pylori in a US Population*. Gastroenterology, 2021. **160**(6): p. 2181-2183 e1.
16. Bluemel, B., et al., *Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Germany, 2015 to 2018*. Clin Microbiol Infect, 2020. **26**(2): p. 235-239.
17. Bujanda, L., et al., *Antibiotic Resistance Prevalence and Trends in Patients Infected with Helicobacter pylori in the Period 2013-2020: Results of the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg)*. Antibiotics (Basel), 2021. **10**(9).
18. Dang, B.N. and D.Y. Graham, *Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance: a WHO high priority?* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017. **14**(7): p. 383-384.
19. Ho, J.J.C., et al., *Helicobacter pylori Antibiotic Resistance in the United States Between 2011 and 2021: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Am J Gastroenterol, 2022. **117**(8): p. 1221-1230.
20. Hulten, K.G., et al., *National and Regional US Antibiotic Resistance to Helicobacter pylori: Lessons From a Clinical Trial*. Gastroenterology, 2021. **161**(1): p. 342-344 e1.
21. Megraud, F., *Antibiotic Resistance Is the Key Element in Treatment of Helicobacter pylori Infection*. Gastroenterology, 2018. **155**(5): p. 1300-1302.
22. Megraud, F., et al., *Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community*. Gut, 2021. **70**(10): p. 1815-1822.
23. Megraud, F., et al., *Rates of Antimicrobial Resistance in Helicobacter pylori Isolates from Clinical Trial Patients Across the US and Europe*. Am J Gastroenterol, 2022.
24. Wang, L., et al., *Dynamic changes in antibiotic resistance genes and gut microbiota after Helicobacter pylori eradication therapies*. Helicobacter, 2022. **27**(2): p. e12871.

25. Megraud, F., et al., *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*, 2013. **62**(1): p. 34-42.
26. Nyssen, O.P., et al., *European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients*. *Gut*, 2021. **70**(1): p. 40-54.
27. Fallone, C.A., S.F. Moss, and P. Malfertheiner, *Reconciliation of Recent Helicobacter pylori Treatment Guidelines in a Time of Increasing Resistance to Antibiotics*. *Gastroenterology*, 2019. **157**(1): p. 44-53.
28. Savoldi, A., et al., *Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions*. *Gastroenterology*, 2018. **155**(5): p. 1372-1382 e17.
29. Malfertheiner, P., 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**(9769): p. 905-13.
30. Gisbert, J.P., *Rifabutin for the Treatment of Helicobacter Pylori Infection: A Review*. *Pathogens*, 2020. **10**(1).
31. Graham, D.Y., et al., *Rifabutin-Based Triple Therapy (RHB-105) for Helicobacter pylori Eradication: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial*. *Ann Intern Med*, 2020. **172**(12): p. 795-802.
32. Fallone, C.A., et al., *The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults*. *Gastroenterology*, 2016. **151**(1): p. 51-69 e14.
33. Graham, D.Y., R. Hernaez, and T. Rokkas, *Cross-roads for meta-analysis and network meta-analysis of H. pylori therapy*. *Gut*, 2022. **71**(3): p. 643-650.
34. Malfertheiner, P., et al., *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Dis Primers*, 2023. **9**(1).
35. Megraud, F., *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Gut*, 2007. **56**(11): p. 1502.
36. Megraud, F., *Epidemiology and mechanism of antibiotic resistance in Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 1998. **115**(5): p. 1278-82.
37. Megraud, F., *Antibiotic resistance in Helicobacter pylori* infection. *Br Med Bull*, 1998. **54**(1): p. 207-16.
38. Megraud, F., *[Problems caused by antibiotic resistance of Helicobacter pylori]*. *Presse Med*, 1997. **26**(37): p. 1775-80.
39. Megraud, F., S. Hazell, and Y. Glupczynski, *Antibiotic Susceptibility and Resistance, in Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*, H.L.T. Mobley, G.L. Mendz, and S.L. Hazell, Editors. 2001: Washington (DC).
40. Megraud, F. and P. Lehours, *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*, 2007. **20**(2): p. 280-322.
41. Moss, S.F., et al., *Comparable Results of Helicobacter pylori Antibiotic Resistance Testing of Stools vs Gastric Biopsies Using Next-Generation Sequencing*. *Gastroenterology*, 2022. **162**(7): p. 2095-2097 e2.
42. Hulten, K.G., et al., *Comparison of Culture With Antibigram to Next-Generation Sequencing Using Bacterial Isolates and Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Gastric Biopsies*. *Gastroenterology*, 2021. **161**(5): p. 1433-1442 e2.
43. Graham, D.Y., *Molecular-based Helicobacter pylori Susceptibility Testing Is Almost Ready for Prime Time*. *Gastroenterology*, 2021. **160**(6): p. 1936-1937.
44. Graham, D.Y. and S.F. Moss, *Antimicrobial Susceptibility Testing for Helicobacter pylori Is Now Widely Available: When, How, Why*. *Am J Gastroenterol*, 2022. **117**(4): p. 524-528.
45. Shih, C.A., C.B. Shie, and P.I. Hsu, *Update on the first-line treatment of Helicobacter pylori infection in areas with high and low clarithromycin resistances*. *Therap Adv Gastroenterol*, 2022. **15**: p. 17562848221138168.
46. Nyssen, O.P., et al., *Empirical Second-Line Therapy in 5000 Patients of the European Registry on Helicobacter pylori Management (Hp-EuReg)*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021.
47. Yeo, Y.H., et al., *Systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of therapies for second-line Helicobacter pylori eradication*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019. **34**(1): p. 59-67.
48. Yeo, Y.H., et al., *First-line Helicobacter pylori eradication therapies in countries with high and low clarithromycin resistance: a systematic review and network meta-analysis*. *Gut*, 2017. **67**(1): p. 20-27.
49. Rokkas, T., et al., *Comparative Effectiveness of Multiple Different First-Line Treatment Regimens for Helicobacter pylori Infection: A Network Meta-analysis*. *Gastroenterology*, 2021. **161**(2): p. 495-507 e4.
50. Braendli, T., et al., *Clarithromycin-based Helicobacter pylori eradication therapy is not associated with higher treatment failure compared with non-clarithromycin-based regimens in a tertiary referral hospital in Switzerland*. *Swiss Med Wkly*, 2023. **153**: p. 40024.
51. Boyanova, L., et al., *Evolution of Helicobacter pylori Resistance to Antibiotics: A Topic of Increasing Concern*. *Antibiotics (Basel)*, 2023. **12**(2).

52. Furuta, T., et al., *Dual Therapy with Vonoprazan and Amoxicillin Is as Effective as Triple Therapy with Vonoprazan, Amoxicillin and Clarithromycin for Eradication of Helicobacter pylori*. Digestion, 2020. **101**(6): p. 743-751.
53. Lima, J.J., et al., *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing*. Clin Pharmacol Ther, 2021. **109**(6): p. 1417-1423.
54. Graham, D.Y. and H.B. El-Serag, *European Registry on Helicobacter pylori management shows that gastroenterology has largely failed in its efforts to guide practitioners*. Gut, 2021. **70**(1): p. 1-2.
55. Nyssen, O.P., 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**(1): p. 38-46.
56. Nyssen, O.P., et al., *Helicobacter pylori first-line and rescue treatments in patients allergic to penicillin: Experience from the European Registry on H pylori management (Hp-EuReg)*. Helicobacter, 2020. **25**(3): p. e12686.
57. Nyssen, O.P., et al., *Experience with Rifabutin-Containing Therapy in 500 Patients from the European Registry on Helicobacter pylori Management (Hp-EuReg)*. J Clin Med, 2022. **11**(6).
58. Burgos-Santamaria, D., et al., *Empirical rescue treatment of Helicobacter pylori infection in third and subsequent lines: 8-year experience in 2144 patients from the European Registry on H. pylori management (Hp-EuReg)*. Gut, 2022.
59. Graham, D.Y., *It Is Time for a Paradigm Shift in Design, Execution, and Publishing of Comparative Helicobacter pylori Treatment Trials*. Am J Gastroenterol, 2023.
60. Shah, S.C., et al., *Host Genetic Determinants Associated With Helicobacter pylori Eradication Treatment Failure: A Systematic Review and Meta-analysis*. Gastroenterology, 2021. **161**(5): p. 1443-1459.
61. Morino, Y., et al., *Influence of Cytochrome P450 2C19 Genotype on Helicobacter pylori Proton Pump Inhibitor-Amoxicillin-Clarithromycin Eradication Therapy: A Meta-Analysis*. Front Pharmacol, 2021. **12**: p. 759249.
62. Sugimoto, M., et al., *Treatment strategy to eradicate Helicobacter pylori infection: impact of pharmacogenomics-based acid inhibition regimen and alternative antibiotics*. Expert Opin Pharmacother, 2007. **8**(16): p. 2701-17.
63. Abdullahi, M., et al., *The eradication of Helicobacter pylori is affected by body mass index (BMI)*. Obes Surg, 2008. **18**(11): p. 1450-4.
64. Eto, H., et al., *Impact of body size on first-line Helicobacter pylori eradication success using vonoprazan and amoxicillin dual therapy*. Helicobacter, 2021. **26**(2): p. e12788.
65. O'Morain, C. and S.M. Smith, *Antimicrobial susceptibility testing for Helicobacter pylori comes of age*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023.
66. Chen, M.J., et al., *Molecular testing-guided therapy versus susceptibility testing-guided therapy in first-line and third-line Helicobacter pylori eradication: two multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trials*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023.
67. Dunn, B.E., H. Cohen, and M.J. Blaser, *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev, 1997. **10**(4): p. 720-41.
68. Simor, A.E., S. Ferro, and D.E. Low, *Comparative in vitro activities of six new fluoroquinolones and other oral antimicrobial agents against Campylobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother, 1989. **33**(1): p. 108-9.
69. Glupczynski, Y., et al., *Treatment failure of ofloxacin in Campylobacter pylori infection*. Lancet, 1987. **1**(8541): p. 1096.
70. Stone, J.W., et al., *Failure of ciprofloxacin to eradicate Campylobacter pylori from the stomach*. J Antimicrob Chemother, 1988. **22**(1): p. 92-3.
71. Shiotani, A., et al., *Treating Helicobacter pylori effectively while minimizing misuse of antibiotics*. Cleve Clin J Med, 2017. **84**(4): p. 310-318.
72. Shiotani, A., et al., *Helicobacter pylori diagnosis and therapy in the era of antimicrobial stewardship*. Therap Adv Gastroenterol, 2021. **14**: p. 17562848211064080.
73. Graham, D.Y. and A. Shiotani, *New concepts of resistance in the treatment of Helicobacter pylori infections*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2008. **5**(6): p. 321-31.
74. Scott, D., et al., *The life and death of Helicobacter pylori*. Gut, 1998. **43 Suppl 1**: p. S56-60.
75. Sachs, G., et al., *The gastric biology of Helicobacter pylori*. Annu Rev Physiol, 2003. **65**: p. 349-69.
76. Graham, D.Y., *Antibiotic resistance in Helicobacter pylori: implications for therapy*. Gastroenterology, 1998. **115**(5): p. 1272-7.
77. Liou, J.M., et al., *Efficacies of Genotypic Resistance-Guided vs Empirical Therapy for Refractory Helicobacter pylori Infection*. Gastroenterology, 2018. **155**(4): p. 1109-1119.
78. Pan, J., et al., *Is tailored therapy based on antibiotic susceptibility effective ? a multicenter, open-label, randomized trial*. Front Med, 2020. **14**(1): p. 43-50.

79. Cummings, L.C., et al., *Tailored Treatment Based on Helicobacter pylori Genetic Markers of Resistance Is Associated With Higher Eradication Success*. Am J Gastroenterol, 2023. **118**(2): p. 360-363.
80. Lopez-Gongora, S., et al., *Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for Helicobacter pylori infection*. J Antimicrob Chemother, 2015. **70**(9): p. 2447-55.
81. Ma, Q., et al., *Tailored therapy for Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis*. Front Pharmacol, 2022. **13**: p. 908202.
82. Rokkas, T., K. Ekmektzoglou, and D.Y. Graham, *Current role of tailored therapy in treating Helicobacter pylori infections. A systematic review, meta-analysis and critical analysis*. Helicobacter, 2023. **28**(1): p. e12936.
83. *IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1–241.
84. Correa, P., *Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention*. Cancer Res, 1992. **52**(24): p. 6735-40.
85. Correa, P., *A human model of gastric carcinogenesis*. Cancer Res, 1988. **48**(13): p. 3554-60.
86. Moss, S.F., *The Clinical Evidence Linking Helicobacter pylori to Gastric Cancer*. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017. **3**(2): p. 183-191.
87. Ford, A.C., Y. Yuan, and P. Moayyedi, *Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis*. Gut, 2020. **69**(12): p. 2113-2121.
88. Graham, D.Y. and J.M. Liou, *Primer for Development of Guidelines for Helicobacter pylori Therapy Using Antimicrobial Stewardship*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022. **20**(5): p. 973-983 e1.
89. Graham, D.Y., *Transitioning of Helicobacter pylori Therapy from Trial and Error to Antimicrobial Stewardship*. Antibiotics (Basel), 2020. **9**(10).
90. Graham, D.Y. and M.P. Dore, *Helicobacter pylori therapy: a paradigm shift*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016. **14**(6): p. 577-85.
91. Marshall, B.J. and J.R. Warren, *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration*. Lancet, 1984. **1**(8390): p. 1311-5.
92. Munoz-Ramirez, Z.Y., et al., *A 500-year tale of co-evolution, adaptation, and virulence: Helicobacter pylori in the Americas*. ISME J, 2021. **15**(1): p. 78-92.
93. FitzGerald, R. and S.M. Smith, *An Overview of Helicobacter pylori Infection*, in *Helicobacter pylori*, S.M. Smith, Editor. 2021, Humana Press: New York. p. 1-14.
94. Ailloud, F., et al., *Within-host evolution of Helicobacter pylori shaped by niche-specific adaptation, intragastric migrations and selective sweeps*. Nat Commun, 2019. **10**(1): p. 2273.
95. McNulty, C.A., et al., *Inhibitory antimicrobial concentrations against Campylobacter pylori in gastric mucosa*. J Antimicrob Chemother, 1988. **22**(5): p. 729-38.
96. Millar, M.R. and J. Pike, *Bactericidal activity of antimicrobial agents against slowly growing Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother, 1992. **36**(1): p. 185-7.
97. Coudron, P.E. and C.W. Stratton, *Use of time-kill methodology to assess antimicrobial combinations against metronidazole-susceptible and metronidazole-resistant strains of Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother, 1995. **39**(12): p. 2641-4.
98. Tshibangu-Kabamba, E. and Y. Yamaoka, *Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021. **18**(9): p. 613-629.
99. Cho, J., et al., *Helicobacter pylori Infection*. Gastroenterol Clin North Am, 2021. **50**(2): p. 261-282.
100. Marrero Rolon, R., et al., *Clinical Evaluation of a Real-Time PCR Assay for Simultaneous Detection of Helicobacter pylori and Genotypic Markers of Clarithromycin Resistance Directly from Stool*. J Clin Microbiol, 2021. **59**(5).
101. Gerrits, M.M., et al., *Helicobacter pylori and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications*. Lancet Infect Dis, 2006. **6**(11): p. 699-709.
102. Saracino, I.M., et al., *Next Generation Sequencing for the Prediction of the Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Literature Review*. Antibiotics (Basel), 2021. **10**(4).
103. Kim, J.J., J.G. Kim, and D.H. Kwon, *Mixed-infection of antibiotic susceptible and resistant Helicobacter pylori isolates in a single patient and underestimation of antimicrobial susceptibility testing*. Helicobacter, 2003. **8**(3): p. 202-6.
104. Selgrad, M., et al., *Different antibiotic susceptibility between antrum and corpus of the stomach, a possible reason for treatment failure of Helicobacter pylori infection*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(43): p. 16245-51.
105. EUCAST. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 12.0, valid from 2022-01-01*. 2022; Available from: <http://www.eucast.org>.

106. Yang, T., et al., *The Inappropriateness of Using Rifampicin E-Test to Predict Rifabutin Resistance in Helicobacter pylori*. J Infect Dis, 2022. **226**(Suppl 5): p. S479-S485.
107. Hooi, J.K.Y., et al., *Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis*. Gastroenterology, 2017. **153**(2): p. 420-429.
108. Li, Y., et al., *Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023.
109. Parsonnet, J., et al., *Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma*. N Engl J Med, 1991. **325**(16): p. 1127-31.
110. Eusebi, L.H., R.M. Zagari, and F. Bazzoli, *Epidemiology of Helicobacter pylori infection*. Helicobacter, 2014. **19 Suppl 1**: p. 1-5.
111. Park, J.S., et al., *Changing prevalence of Helicobacter pylori infection in children and adolescents*. Clin Exp Pediatr, 2021. **64**(1): p. 21-25.
112. Malaty, H.M., et al., *Age at acquisition of Helicobacter pylori infection: a follow-up study from infancy to adulthood*. Lancet, 2002. **359**(9310): p. 931-5.
113. Suerbaum, S. and P. Michetti, *Helicobacter pylori infection*. N Engl J Med, 2002. **347**(15): p. 1175-86.
114. Yuan, C., et al., *The global prevalence of and factors associated with Helicobacter pylori infection in children: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Child Adolesc Health, 2022. **6**(3): p. 185-194.
115. Kayali, S., et al., *Helicobacter pylori, transmission routes and recurrence of infection: state of the art*. Acta Biomed, 2018. **89**(8-S): p. 72-76.
116. Brown, L.M., *Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission*. Epidemiol Rev, 2000. **22**(2): p. 283-97.
117. Fox, J.G., *Non-human reservoirs of Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther, 1995. **9 Suppl 2**: p. 93-103.
118. Parsonnet, J., H. Shmueli, and T. Haggerty, *Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults*. JAMA, 1999. **282**(23): p. 2240-5.
119. Weyermann, M., D. Rothenbacher, and H. Brenner, *Acquisition of Helicobacter pylori infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(1): p. 182-9.
120. Kivi, M., et al., *Concordance of Helicobacter pylori strains within families*. J Clin Microbiol, 2003. **41**(12): p. 5604-8.
121. Georgopoulos, S.D., et al., *Helicobacter pylori infection in spouses of patients with duodenal ulcers and comparison of ribosomal RNA gene patterns*. Gut, 1996. **39**(5): p. 634-8.
122. Luman, W., et al., *Helicobacter pylori infection is unlikely to be transmitted between partners: evidence from genotypic study in partners of infected patients*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002. **14**(5): p. 521-8.
123. Duan, M., et al., *Transmission routes and patterns of helicobacter pylori*. Helicobacter, 2023. **28**(1): p. e12945.
124. Yokota, S., et al., *Intrafamilial, Preferentially Mother-to-Child and Intraspousal, Helicobacter pylori Infection in Japan Determined by Multilocus Sequence Typing and Random Amplified Polymorphic DNA Fingerprinting*. Helicobacter, 2015. **20**(5): p. 334-42.
125. Hu, Y., et al., *Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther, 2017. **46**(9): p. 773-779.
126. Bamford, K.B., et al., *Helicobacter pylori: comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection*. Gut, 1993. **34**(10): p. 1348-50.
127. Liou, J.M., et al., *Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after Helicobacter pylori eradication: a multicentre, open-label, randomised trial*. Lancet Infect Dis, 2019. **19**(10): p. 1109-1120.
128. Gruber, D., et al., *Swiss tertiary care center experience challenges the age-cohort effect in Helicobacter pylori infection*. J Gastrointest Liver Dis, 2008. **17**(4): p. 373-7.
129. Heuberger, F., et al., *Helicobacter pylori infection in Swiss adolescents: prevalence and risk factors*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003. **15**(2): p. 179-83.
130. Boltshauser, S. and D. Herzog, *[Prevalence of Helicobacter pylori infection in asymptomatic 5-7-year-old children of St. Gallen canton]*. Schweiz Med Wochenschr, 1999. **129**(15): p. 579-84.
131. Falush, D., et al., *Traces of human migrations in Helicobacter pylori populations*. Science, 2003. **299**(5612): p. 1582-5.
132. Linz, B., et al., *An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori*. Nature, 2007. **445**(7130): p. 915-918.
133. Marshall, B.J., et al., *Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter*. Med J Aust, 1985. **142**(8): p. 436-9.

134. Cook, K.W., et al., *CCL20/CCR6-mediated migration of regulatory T cells to the Helicobacter pylori-infected human gastric mucosa*. Gut, 2014. **63**(10): p. 1550-9.
135. Robinson, K., et al., *Helicobacter pylori-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses*. Gut, 2008. **57**(10): p. 1375-85.
136. Crowe, S.E., *Helicobacter pylori Infection*. N Engl J Med, 2019. **380**(12): p. 1158-1165.
137. de Martel, C., et al., *Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis*. Lancet Glob Health, 2020. **8**(2): p. e180-e190.
138. Gao, L., et al., *Inverse association between a pro-inflammatory genetic profile and Helicobacter pylori seropositivity among patients with chronic atrophic gastritis: enhanced elimination of the infection during disease progression?* Eur J Cancer, 2009. **45**(16): p. 2860-6.
139. Hunt, R.H., et al., *The stomach in health and disease*. Gut, 2015. **64**(10): p. 1650-68.
140. Raderer, M., B. Kiesewetter, and A.J. Ferreri, *Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)*. CA Cancer J Clin, 2016. **66**(2): p. 153-71.
141. Ralser, A., et al., *Helicobacter pylori promotes colorectal carcinogenesis by deregulating intestinal immunity and inducing a mucus-degrading microbiota signature*. Gut, 2023.
142. Boustany, A., et al., *Epidemiology and risk of colorectal cancer in patients with a history of Helicobacter pylori infection: a population-based study*. Ann Gastroenterol, 2023. **36**(2): p. 203-207.
143. Zuo, Y., et al., *Association between Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2020. **99**(37): p. e21832.
144. Oster, P., et al., *Helicobacter pylori infection has a detrimental impact on the efficacy of cancer immunotherapies*. Gut, 2022. **71**(3): p. 457-466.
145. Gopalakrishnan, V., et al., *The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy*. Cancer Cell, 2018. **33**(4): p. 570-580.
146. Goddard, A.F., et al., *Guidelines for the management of iron deficiency anaemia*. Gut, 2011. **60**(10): p. 1309-16.
147. Neunert, C., et al., *American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia*. Blood Adv, 2019. **3**(23): p. 3829-3866.
148. Andres, E., *Cobalamin deficiency as an extra intestinal manifestation of Helicobacter pylori infection*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(11): p. 3447-8.
149. Wei, L. and H.G. Ding, *Relationship between Helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease: What should we expect from a meta-analysis?* Medicine (Baltimore), 2021. **100**(31): p. e26706.
150. Xu, G., et al., *Relationship of Helicobacter pylori Infection with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis*. Can J Gastroenterol Hepatol, 2023. **2023**: p. 5521239.
151. Franceschi, F., et al., *Clinical effects of Helicobacter pylori outside the stomach*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014. **11**(4): p. 234-42.
152. Cremonini, F., et al., *Helicobacter pylori: a culprit in extraintestinal diseases?* Minerva Gastroenterol Dietol, 2001. **47**(3): p. 129-35.
153. Marginean, C.D., C.O. Marginean, and L.E. Melit, *Helicobacter pylori-Related Extraintestinal Manifestations-Myth or Reality*. Children (Basel), 2022. **9**(9).
154. Wong, F., E. Rayner-Hartley, and M.F. Byrne, *Extraintestinal manifestations of Helicobacter pylori: a concise review*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(34): p. 11950-61.
155. Uemura, N., et al., *Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer*. N Engl J Med, 2001. **345**(11): p. 784-9.
156. Plummer, M., et al., *Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori*. Int J Cancer, 2015. **136**(2): p. 487-90.
157. Fann, J.C., et al., *Personalized risk assessment for dynamic transition of gastric neoplasms*. J Biomed Sci, 2018. **25**(1): p. 84.
158. Yang, L., et al., *The relative and attributable risks of cardia and non-cardia gastric cancer associated with Helicobacter pylori infection in China: a case-cohort study*. Lancet Public Health, 2021. **6**(12): p. e888-e896.
159. Ford, A.C., et al., *Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia*. Cochrane Database Syst Rev, 2020. **7**: p. CD005583.
160. Lee, Y.C., et al., *Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis*. Gastroenterology, 2016. **150**(5): p. 1113-1124 e5.
161. Ferreira, R.M., et al., *Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota*. Gut, 2018. **67**(2): p. 226-236.

162. Guo, Y., et al., *Effect of Helicobacter pylori on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqu, a high-risk area of gastric cancer*. Gut, 2020. **69**(9): p. 1598-1607.
163. Kwon, S.K., et al., *Human gastric microbiota transplantation recapitulates premalignant lesions in germ-free mice*. Gut, 2022. **71**(7): p. 1266-1276.
164. Pereira-Marques, J., et al., *The influence of the gastric microbiota in gastric cancer development*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2021. **50-51**: p. 101734.
165. Graham, D.Y., *Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits*. Gastroenterology, 2015. **148**(4): p. 719-31 e3.
166. Usui, Y., et al., *Helicobacter pylori, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer*. N Engl J Med, 2023. **388**(13): p. 1181-1190.
167. Muller, A. and J. He, *A Double Whammy on Gastric Cancer Risk*. N Engl J Med, 2023. **388**(13): p. 1225-1229.
168. Helicobacter and G. Cancer Collaborative, *Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts*. Gut, 2001. **49**(3): p. 347-53.
169. Gonzalez, C.A., et al., *Helicobacter pylori infection assessed by ELISA and by immunoblot and noncardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project*. Ann Oncol, 2012. **23**(5): p. 1320-1324.
170. Gonzalez, C.A. and L. Lopez-Carrillo, *Helicobacter pylori, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis*. Scand J Gastroenterol, 2010. **45**(1): p. 6-14.
171. Venneman, K., et al., *The epidemiology of Helicobacter pylori infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review*. Helicobacter, 2018. **23**(3): p. e12483.
172. WHO International Agency for Research on Cancer (IARC). *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2004;8:1-1452.
173. Kumar, S., et al., *Risk Factors and Incidence of Gastric Cancer After Detection of Helicobacter pylori Infection: A Large Cohort Study*. Gastroenterology, 2020. **158**(3): p. 527-536 e7.
174. Rota, M., et al., *Alcohol consumption and gastric cancer risk-A pooled analysis within the StoP project consortium*. Int J Cancer, 2017. **141**(10): p. 1950-1962.
175. Seo, S.I., et al., *Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea*. Gut, 2021. **70**(11): p. 2066-2075.
176. Abrahami, D., et al., *Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study*. Gut, 2022. **71**(1): p. 16-24.
177. Segna, D., et al., *Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review with meta-analysis*. Therap Adv Gastroenterol, 2021. **14**: p. 17562848211051463.
178. Shin, G.Y., et al., *Use of Proton Pump Inhibitors vs Histamine 2 Receptor Antagonists for the Risk of Gastric Cancer: Population-Based Cohort Study*. Am J Gastroenterol, 2021. **116**(6): p. 1211-1219.
179. Luo, G., et al., *Global patterns and trends in stomach cancer incidence: Age, period and birth cohort analysis*. Int J Cancer, 2017. **141**(7): p. 1333-1344.
180. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
181. Thrift, A.P. and H.B. El-Serag, *Burden of Gastric Cancer*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020. **18**(3): p. 534-542.
182. Ford, A.C., et al., *Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: updated systematic review and meta-analysis*. Gut, 2022.
183. Rokkas, T., A. Rokka, and P. Portincasa, *A systematic review and meta-analysis of the role of Helicobacter pylori eradication in preventing gastric cancer*. Ann Gastroenterol, 2017. **30**(4): p. 414-423.
184. Khan, M.Y., et al., *Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in preventing metachronous gastric cancer and preneoplastic lesions. A systematic review and meta-analysis*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020. **32**(6): p. 686-694.
185. Zhao, B., et al., *Does Helicobacter pylori Eradication Reduce the Incidence of Metachronous Gastric Cancer After Curative Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Clin Gastroenterol, 2020. **54**(3): p. 235-241.
186. Fan, F., et al., *Effects of eradicating Helicobacter pylori on metachronous gastric cancer prevention: A systematic review and meta-analysis*. J Eval Clin Pract, 2020. **26**(1): p. 308-315.
187. Li, D., et al., *Effect of Helicobacter pylori Eradication Therapy on the Incidence of Noncardia Gastric Adenocarcinoma in a Large Diverse Population in the United States*. Gastroenterology, 2023.
188. Chen, Y., S. Segers, and M.J. Blaser, *Association between Helicobacter pylori and mortality in the NHANES III study*. Gut, 2013. **62**(9): p. 1262-9.

189. Bundesamt für Statistik, Nationale Krebsregistrierungsstelle, Kinderkrebsregister. Schweizerischer Krebsbericht 2021 ([www.krebs.bfs.admin.ch](http://www.krebs.bfs.admin.ch), [www.nkrs.ch](http://www.nkrs.ch), [www.kinderkrebsregister.ch](http://www.kinderkrebsregister.ch)). Neuchâtel 2021.
190. Maixner, F., et al., *The 5300-year-old Helicobacter pylori genome of the Iceman*. Science, 2016. **351**(6269): p. 162-165.
191. Miller, A.K. and S.M. Williams, *Helicobacter pylori infection causes both protective and deleterious effects in human health and disease*. Genes Immun, 2021. **22**(4): p. 218-226.
192. Mizukami, K., et al., *Disease trends after Helicobacter pylori eradication based on Japanese nationwide claims and the health check-up database*. World J Gastroenterol, 2023. **29**(4): p. 692-705.
193. Blaser, M.J., *Missing Microbes. How the overuse of antibiotics is fueling our modern plagues*. Picador, New York 2014 2014, New York: Picador.
194. Blaser, M.J., *Our missing microbes: Short-term antibiotic courses have long-term consequences*. Cleve Clin J Med, 2018. **85**(12): p. 928-930.
195. Blaser, M.J., *The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases*. Nat Rev Immunol, 2017. **17**(8): p. 461-463.
196. Blaser, M.J., *Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome*. Science, 2016. **352**(6285): p. 544-5.
197. Jones, N.L., et al., *Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016)*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017. **64**(6): p. 991-1003.
198. Kato, S., et al., *The updated JSPGHAN guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in childhood*. Pediatr Int, 2020. **62**(12): p. 1315-1331.
199. Choi, I.J., et al., *Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer*. N Engl J Med, 2018. **378**(12): p. 1085-1095.
200. Choi, I.J., et al., *Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment*. N Engl J Med, 2020. **382**(5): p. 427-436.
201. Hawkey, C., et al., *Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2022. **400**(10363): p. 1597-1606.
202. Lee, Y.C., M.P. Dore, and D.Y. Graham, *Diagnosis and Treatment of Helicobacter pylori Infection*. Annu Rev Med, 2022. **73**: p. 183-195.
203. Ansari, S. and Y. Yamaoka, *Helicobacter pylori Infection, Its Laboratory Diagnosis, and Antimicrobial Resistance: a Perspective of Clinical Relevance*. Clin Microbiol Rev, 2022: p. e0025821.
204. Yuen, B., et al., *Cultural recovery and determination of antimicrobial susceptibility in Helicobacter pylori by using commercial transport and isolation media*. Infection, 2005. **33**(2): p. 77-81.
205. Glupczynski, Y., et al., *Comparison of the E test and agar dilution method for antimicrobial susceptibility testing of Helicobacter pylori*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2002. **21**(7): p. 549-52.
206. Ford, A.C., et al., *What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010. **8**(10): p. 830-7, 837 e1-2.
207. Nasseri-Moghaddam, S., et al., *What is the Prevalence of Clinically Significant Endoscopic Findings in Subjects With Dyspepsia? Updated Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022.
208. Redondo, J.J., et al., *A novel RT-PCR for the detection of Helicobacter pylori and identification of clarithromycin resistance mediated by mutations in the 23S rRNA gene*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018. **90**(1): p. 1-6.
209. Kim, I., et al., *Quantitative multiplex real-time polymerase chain reaction assay for the detection of Helicobacter pylori and clarithromycin resistance*. BMC Microbiol, 2023. **23**(1): p. 155.
210. Zhou, Y., et al., *A Survey of Helicobacter pylori Antibiotic-Resistant Genotypes and Strain Lineages by Whole-Genome Sequencing in China*. Antimicrob Agents Chemother, 2022. **66**(6): p. e0218821.
211. Saranathan, R., et al., *Helicobacter pylori Infections in the Bronx, New York: Surveying Antibiotic Susceptibility and Strain Lineage by Whole-Genome Sequencing*. J Clin Microbiol, 2020. **58**(3).
212. Lauener, F.N., et al., *Genetic Determinants and Prediction of Antibiotic Resistance Phenotypes in Helicobacter pylori*. J Clin Med, 2019. **8**(1).
213. Ren, X., et al., *Individualized diagnosis and eradication therapy for Helicobacter pylori infection based on gene detection of clarithromycin resistance in stool specimens: A systematic review and meta-analysis*. Helicobacter, 2023: p. e12958.
214. Kakiuchi, T., et al., *Smart Gene as an effective non-invasive point-of-care test to detect Helicobacter pylori clarithromycin-resistant mutation*. J Gastroenterol Hepatol, 2022. **37**(9): p. 1719-1725.
215. Thung, I., et al., *Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance*. Aliment Pharmacol Ther, 2016. **43**(4): p. 514-33.

216. Graham, D.Y., *Implications of the paradigm shift in management of Helicobacter pylori infections*. Therap Adv Gastroenterol, 2023. **16**: p. 17562848231160858.
217. Collin, A., et al., *Critical appraisal of international guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in case of dyspepsia*. Helicobacter, 2023. **28**(2): p. e12952.
218. Liou, J.M., Y.C. Lee, and M.S. Wu, *Treatment of Helicobacter pylori infection and its long-term impacts on gut microbiota*. J Gastroenterol Hepatol, 2020. **35**(7): p. 1107-1116.
219. George, L.L., et al., *Cure of duodenal ulcer after eradication of Helicobacter pylori*. Med J Aust, 1990. **153**(3): p. 145-9.
220. Graham, D.Y., et al., *Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study*. Ann Intern Med, 1992. **116**(9): p. 705-8.
221. Graham, D.Y., et al., *Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy*. Gastroenterology, 1992. **102**(2): p. 493-6.
222. Zhou, B.G., et al., *Effect of enhanced patient instructions on Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Helicobacter, 2022. **27**(2): p. e12869.
223. Zeng, R., et al., *Reinforced medication adherence improves Helicobacter pylori eradication rate in developing countries: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Helicobacter, 2023: p. e12989.
224. Liou, J.M., 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**(10058): p. 2355-2365.
225. Ford, A.C., et al., *Adverse events with bismuth salts for Helicobacter pylori eradication: systematic review and meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(48): p. 7361-70.
226. Guillemard, E., et al., *A Randomised, Controlled Trial: Effect of a Multi-Strain Fermented Milk on the Gut Microbiota Recovery after Helicobacter pylori Therapy*. Nutrients, 2021. **13**(9).
227. Castells, M., D.A. Khan, and E.J. Phillips, *Penicillin Allergy*. N Engl J Med, 2019. **381**(24): p. 2338-2351.
228. Losurdo, G., E. Ierardi, and A. Di Leo, *Helicobacter pylori Antibiotic Resistance: Stewardship, Tailored Therapies, and Future Perspectives*. Gastroenterology, 2021. **161**(3): p. 1071-1072.
229. Graham, D.Y., Y.C. Lee, and M.S. Wu, *Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014. **12**(2): p. 177-86 e3; Discussion e12-3.
230. Liou, J.M., et al., *Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of Helicobacter pylori: a multicentre, open-label, randomised trial*. Lancet, 2013. **381**(9862): p. 205-13.
231. Yuan, Y., et al., *Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(12): p. CD008337.
232. Michiels, J.E., et al., *Molecular mechanisms and clinical implications of bacterial persistence*. Drug Resist Updat, 2016. **29**: p. 76-89.
233. Salazar, C.O., et al., *Greater than 95% success with 14-day bismuth quadruple anti- Helicobacter pylori therapy: a pilot study in US Hispanics*. Helicobacter, 2012. **17**(5): p. 382-90.
234. Alsamman, M.A., et al., *Retrospective Analysis Confirms Tetracycline Quadruple as Best Helicobacter pylori Regimen in the USA*. Dig Dis Sci, 2019. **64**(10): p. 2893-2898.
235. Graham, D.J. and S. Lee, *How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy: The Good, the Bad, and the Ugly*. Gastroenterol Clin North Am, 2015. **44**(3): p. 537-563.
236. Graham, D.Y., H. Lu, and M.P. Dore, *Relative potency of proton-pump inhibitors, Helicobacter pylori therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI*. Helicobacter, 2019. **24**(1): p. e12554.
237. Graham, D.Y. and A. Tansel, *Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018. **16**(6): p. 800-808 e7.
238. Kirchheiner, J., et al., *Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH*. Eur J Clin Pharmacol, 2009. **65**(1): p. 19-31.
239. Vormfelde, S.V., et al., *Relative impact of genotype and enzyme induction on the metabolic capacity of CYP2C9 in healthy volunteers*. Clin Pharmacol Ther, 2009. **86**(1): p. 54-61.
240. Villoria, A., et al., *Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication*. Aliment Pharmacol Ther, 2008. **28**(7): p. 868-77.
241. Graham, D.Y. and M.P. Dore, *Update on the Use of Vonoprazan: A Competitive Acid Blocker*. Gastroenterology, 2018. **154**(3): p. 462-466.
242. Wang, Y., et al., *Network meta-analysis of different dosages of esomeprazole and rabeprazole for the treatment of Helicobacter pylori*. Helicobacter, 2023: p. e12948.

243. al-Assi, M.T., et al., *Clarithromycin-amoxicillin therapy for Helicobacter pylori infection*. Aliment Pharmacol Ther, 1994. **8**(4): p. 453-6.
244. Nishikawa, K., et al., *Eradication of Helicobacter pylori using 30 mg or 60 mg lansoprazole combined with amoxicillin and metronidazole: one and two weeks of a new triple therapy*. J Gastroenterol, 1999. **34 Suppl 11**: p. 72-5.
245. Nishizawa, T., et al., *Clarithromycin Versus Metronidazole as First-line Helicobacter pylori Eradication: A Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Study in Japan*. J Clin Gastroenterol, 2015. **49**(6): p. 468-71.
246. Nishizawa, T., et al., *Proton pump inhibitor-amoxicillin-clarithromycin versus proton pump inhibitor-amoxicillin-metronidazole as first-line Helicobacter pylori eradication therapy*. J Clin Biochem Nutr, 2012. **51**(2): p. 114-6.
247. Saad, R.J., et al., *Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent Helicobacter pylori infection: a meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(3): p. 488-96.
248. Antos, D., et al., *7-day triple therapy of Helicobacter pylori infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity*. Helicobacter, 2006. **11**(1): p. 39-45.
249. Food and Drug Administration. *FDA Drug Safety Communication [12-20-2018]*. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics>.
250. Malfertheiner, P., *Infection: Bismuth improves PPI-based triple therapy for H. pylori eradication*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010. **7**(10): p. 538-9.
251. Chen, Q., et al., *Rescue Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Randomized Non-Inferiority Trial of Amoxicillin or Tetracycline in Bismuth Quadruple Therapy*. Am J Gastroenterol, 2016. **111**(12): p. 1736-1742.
252. Gingold-Belfer, R., et al., *Rifabutin triple therapy for first-line and rescue treatment of Helicobacter pylori infection: A systematic review and meta-analysis*. J Gastroenterol Hepatol, 2021. **36**(6): p. 1392-1402.
253. An, Y., et al., *Fourth-generation quinolones in the treatment of Helicobacter pylori infection: A meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2018. **24**(29): p. 3302-3312.
254. Miehke, S., et al., *Randomized trial on 14 versus 7 days of esomeprazole, moxifloxacin, and amoxicillin for second-line or rescue treatment of Helicobacter pylori infection*. Helicobacter, 2011. **16**(6): p. 420-6.
255. Zhuge, L., et al., *Furazolidone treatment for Helicobacter Pylori infection: A systematic review and meta-analysis*. Helicobacter, 2018. **23**(2): p. e12468.
256. Perri, F., et al., *Amoxicillin/tetracycline combinations are inadequate as alternative therapies for Helicobacter pylori infection*. Helicobacter, 2002. **7**(2): p. 99-104.
257. Qian, H.S., et al., *Ten-Day Vonoprazan-Amoxicillin Dual Therapy as a First-Line Treatment of Helicobacter pylori Infection Compared With Bismuth-Containing Quadruple Therapy*. Am J Gastroenterol, 2023. **118**(4): p. 627-634.
258. Yang, 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**(7): p. e14396.
259. Gao, C.P., et al., *PPI-amoxicillin dual therapy for Helicobacter pylori infection: An update based on a systematic review and meta-analysis*. Helicobacter, 2020. **25**(4): p. e12692.
260. Dore, M.P., H. Lu, and D.Y. Graham, *Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy*. Gut, 2016. **65**(5): p. 870-8.
261. Unge, P., et al., *Does omeprazole improve antimicrobial therapy directed towards gastric Campylobacter pylori in patients with antral gastritis? A pilot study*. Scand J Gastroenterol Suppl, 1989. **167**: p. 49-54.
262. Graham, D.Y., *Why the Vonoprazan Helicobacter pylori Therapies in the US-European Trial Produced Unacceptable Cure Rates*. Dig Dis Sci, 2023.
263. Rodriguez-Torres, M., et al., *High eradication rates of Helicobacter pylori infection with first- and second-line combination of esomeprazole, tetracycline, and metronidazole in patients allergic to penicillin*. Dig Dis Sci, 2005. **50**(4): p. 634-9.
264. Hsu, P.I., et al., *Hybrid, High-Dose Dual and Bismuth Quadruple Therapies for First-Line Treatment of Helicobacter pylori Infection in Taiwan: A Multicenter, Open-Label, Randomized Trial*. Am J Gastroenterol, 2023.
265. Treiber, G., et al., *Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication*. Helicobacter, 1998. **3**(1): p. 54-8.
266. Jakobsson, H., et al., *Macrolide resistance in the normal microbiota after Helicobacter pylori treatment*. Scand J Infect Dis, 2007. **39**(9): p. 757-63.
267. Olekhnovich, E.I., et al., *Shifts in the Human Gut Microbiota Structure Caused by Quadruple Helicobacter pylori Eradication Therapy*. Front Microbiol, 2019. **10**: p. 1902.
268. Dash, N.R., et al., *Exploring the impact of Helicobacter pylori on gut microbiome composition*. PLoS One, 2019. **14**(6): p. e0218274.

269. Frost, F., et al., *Helicobacter pylori* infection associates with fecal microbiota composition and diversity. *Sci Rep*, 2019. **9**(1): p. 20100.
270. Hsu, P.I., et al., *Helicobacter pylori* eradication with bismuth quadruple therapy leads to dysbiosis of gut microbiota with an increased relative abundance of Proteobacteria and decreased relative abundances of Bacteroidetes and Actinobacteria. *Helicobacter*, 2018. **23**(4): p. e12498.
271. Mao, L.Q., et al., *Impact of Helicobacter pylori* eradication on the gastric microbiome. *Gut Pathog*, 2021. **13**(1): p. 60.
272. Martin-Nunez, G.M., et al., *H. pylori* eradication with antibiotic treatment causes changes in glucose homeostasis related to modifications in the gut microbiota. *PLoS One*, 2019. **14**(3): p. e0213548.
273. Martin-Nunez, G.M., et al., *H. pylori* Eradication Treatment Causes Alterations in the Gut Microbiota and Blood Lipid Levels. *Front Med (Lausanne)*, 2020. **7**: p. 417.
274. Yap, T.W., et al., *Helicobacter pylori* Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults. *PLoS One*, 2016. **11**(3): p. e0151893.
275. Rice, L.B., *Collateral damage*. *Ann Intern Med*, 2003. **139**(6): p. 523-4.
276. Sjolund, M., et al., *Long-term persistence of resistant Enterococcus species after antibiotics to eradicate Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med*, 2003. **139**(6): p. 483-7.
277. Chen, L., et al., *The impact of Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. *EBioMedicine*, 2018. **35**: p. 87-96.
278. Chen, M.J., et al., *The efficacy of Lactobacillus acidophilus and rhamnosus in the reduction of bacterial load of Helicobacter pylori and modification of gut microbiota-a double-blind, placebo-controlled, randomized trial*. *Helicobacter*, 2021. **26**(6): p. e12857.
279. Li, S., et al., *Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy in children*. *Eur J Pediatr*, 2014. **173**(2): p. 153-61.
280. Lv, Z., et al., *Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*, 2015. **9**(3): p. 707-716.
281. Ma, F., et al., *Probiotics in the treatment of peptic ulcer infected by helicobacter pylory and its safety*. *Pak J Pharm Sci*, 2015. **28**(3 Suppl): p. 1087-90.
282. Malfertheiner, P., et al., *Management of Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*, 2012. **61**(5): p. 646-64.
283. McFarland, L.V., 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**(4): p. 546-61.
284. Myllyluoma, E., et al., *Effects of anti-Helicobacter pylori* treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota. *Int J Antimicrob Agents*, 2007. **29**(1): p. 66-72.
285. Oh, B., et al., *The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the Helicobacter pylori* Eradication: Randomized Controlled Trial. *Helicobacter*, 2016. **21**(3): p. 165-74.
286. Tang, B., et al., *The Effect of Probiotics Supplementation on Gut Microbiota After Helicobacter pylori* Eradication: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Infect Dis Ther*, 2021. **10**(1): p. 317-333.
287. Wang, F., et al., *Probiotics in Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017. **41**(4): p. 466-475.
288. Wu, L., et al., *Effects of anti-H. pylori* triple therapy and a probiotic complex on intestinal microbiota in duodenal ulcer. *Sci Rep*, 2019. **9**(1): p. 12874.
289. Yuan, Z., et al., *The impact of Helicobacter pylori* infection, eradication therapy, and probiotics intervention on gastric microbiota in young adults. *Helicobacter*, 2021. **26**(6): p. e12848.
290. Zhu, R., et al., *Meta-analysis of the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(47): p. 18013-21.
291. Wang, Q., et al., *Effect of polyphenol compounds on Helicobacter pylori* eradication: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*, 2023. **13**(1): p. e062932.
292. Stanghellini, V., et al., *Gastrointestinal Disorders*. *Gastroenterology*, 2016. **150**(6): p. 1380-92.
293. Cornejo-Pareja, I., et al., *H. pylori* Eradication Treatment Alters Gut Microbiota and GLP-1 Secretion in Humans. *J Clin Med*, 2019. **8**(4).
294. Marchesi, J.R., et al., *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier*. *Gut*, 2016. **65**(2): p. 330-9.
295. Martin-Nunez, G.M., et al., *Helicobacter pylori* Eradication Therapy Affect the Gut Microbiota and Ghrelin Levels. *Front Med (Lausanne)*, 2021. **8**: p. 712908.

296. Wang, L., et al., *Altered human gut virome in patients undergoing antibiotics therapy for Helicobacter pylori*. Nat Commun, 2023. **14**(1): p. 2196.
297. Du, L.J., et al., *Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(12): p. 3486-95.
298. Wildner-Christensen, M., J.M. Hansen, and O.B. De Muckadell, *Risk factors for dyspepsia in a general population: non-steroidal anti-inflammatory drugs, cigarette smoking and unemployment are more important than Helicobacter pylori infection*. Scand J Gastroenterol, 2006. **41**(2): p. 149-54.
299. Wildner-Christensen, M., J. Moller Hansen, and O.B. Schaffalitzky De Muckadell, *Rates of dyspepsia one year after Helicobacter pylori screening and eradication in a Danish population*. Gastroenterology, 2003. **125**(2): p. 372-9.
300. McColl, K., et al., *Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia*. N Engl J Med, 1998. **339**(26): p. 1869-74.
301. Talley, N.J., et al., *Absence of benefit of eradicating Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia*. N Engl J Med, 1999. **341**(15): p. 1106-11.
302. Blum, A.L., et al., *Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group*. N Engl J Med, 1998. **339**(26): p. 1875-81.
303. Eusebi, L.H., et al., *Effectiveness of management strategies for uninvestigated dyspepsia: systematic review and network meta-analysis*. BMJ, 2019. **367**: p. 16483.
304. Delaney, B.C., et al., *Helicobacter pylori test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial)*. BMJ, 2008. **336**(7645): p. 651-4.
305. Cassini, A., et al., *Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis*. Lancet Infect Dis, 2019. **19**(1): p. 56-66.
306. Gasser, M., et al., *Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in Switzerland*. Lancet Infect Dis, 2019. **19**(1): p. 17-18.
307. Chen, J., et al., *Primary Antibiotic Resistance of Helicobacter pylori in Different Regions of China: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Pathogens, 2022. **11**(7).
308. Li, S.Y., et al., *The effect of previous eradication failure on antibiotic resistance of Helicobacter pylori: A retrospective study over 8 years in Beijing*. Helicobacter, 2021. **26**(4): p. e12804.
309. Miendje Deyi, V.Y., et al., *Primary Helicobacter pylori resistance to antimicrobials in the Brussels area in 2021*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2023. **105**(2): p. 115855.