

**HRVATSKI POSTUPNIK ZA DIJAGNOSTIKU I TERAPIJU
INFEKCIJE *HELICOBACTEROM PYLORI***

**CROATIAN GUIDELINES FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENTS
OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION**

MIROSLAVA KATIČIĆ, MARKO DUVNJAK, TAJANA FILIPEC KANIŽAJ, ŽELJKO KRZNARIĆ,
MARINKO MARUŠIĆ, SILVIJO MIHALJEVIĆ, VANDA PLEČKO, ROLAND PULANIĆ,
MIROSLAV ŠIMUNIĆ, ANTE TONKIĆ*

Deskriptori: *Helicobacter pylori*, infekcije – dijagnoza, farmakoterapija, komplikacije; *Helicobacter pylori* – izolacija, patogenost, djelovanje lijeka; Antimikrobni lijekovi – terapijska primjena; Inhibitori protonske pumpe – terapijska primjena; Bizmut – terapijska primjena; Kombinirana farmakoterapija; Postupnici; Hrvatska

Sažetak. Dosadašnjim 30-godišnjim istraživanjima potvrđena je temeljna uloga bakterije *Helicobacter pylori* pri razvoju kroničnoga gastritisa, želučanog i duodenalnog ulkusa, a potom i njegova etiološka uloga u patogenezi želučanog karcinoma i MALT limfoma. Godine 1996. održan je prvi sastanak Europske grupe za istraživanje infekcije *Helicobacterom pylori* i publicirane prve smjernice za dijagnostiku i terapiju te infekcije, revidirane 2000., 2007. i 2010. godine. Već 1998. godine održan je i prvi sastanak hrvatskih liječnika s istim ciljem – stvaranja hrvatskih preporuka za dijagnostiku i terapiju infekcije *Helicobacterom pylori* u našoj zemlji. Posljednjih se godina nametnula potreba za revizijom starih smjernica. Godine 2012. osnovana je ekspertna grupa gastroenterologa koja je u prosincu 2012. godine održala u Zagrebu Konsenzusnu konferenciju za donošenje novog postupnika za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s infekcijom *Helicobacterom pylori* u Hrvatskoj. Obradene su ove teme iz problematike infekcije *Helicobacterom pylori*: 1. indikacije i kontraindikacije za dijagnostiku i liječenje, 2. dijagnostičke metode i 3. terapija primjerena za našu zemlju.

Descriptors: *Helicobacter* infections – diagnosis, drug therapy, complications; *Helicobacter pylori* – isolation and purifications, pathogenicity, drug effects; Anti-bacterial agents – therapeutic use; Proton pump inhibitors – therapeutic use; Bismuth – therapeutic use; Drug therapy, combination; Algorithms; Croatia

Summary. In the past 30-year period of investigations, the crucial role of *Helicobacter pylori* in chronic gastritis, gastric and duodenal ulcer development, and subsequently in gastric cancer and MALT lymphoma pathogenesis, has been recognized. During the first meeting of European *Helicobacter* Study Group in 1996 in Maastricht, the first recommendations for diagnostics and treatments of *Helicobacter pylori* infection were published, later reviewed in 2000, 2007 and 2010. The first meeting of Croatian doctors focusing on the same topics, but suitable to specific national circumstances, was held as early as 1998. The need for updating the old guidelines has emerged during the last years. The working expert group of gastroenterologists was formed and gathered on Consensus Conference in December 2012 in Zagreb, to arrive to current guidelines for the clinical management of *Helicobacter pylori* infection in Croatia. The following topics relating to *Helicobacter pylori* infection were examined: 1. indications and contraindications for diagnostics and treatments; 2. diagnostic methods and 3. treatments applicable in our country.

Liječ Vjesn 2014;136:1–17

Saznanja o dijagnostici i terapiji infekcije *Helicobacterom pylori* (u daljnjem tekstu *H. pylori*) znatno su se mijenjala tijekom posljednja tri desetljeća. Godine 1983. Barry

J. Marshall i J. Robin Warren objavili su svoj poznati rad o identifikaciji te bakterije kao uzročnika gastritisa i peptičke ulkusne bolesti,¹ za koji su 2005. godine primili i Nobe-

* Hrvatsko gastroenterološko društvo, Klinička bolnica Merkur (prof. dr. sc. Miroslava Katičić, dr. med.; doc. dr. sc. Tajana Filipec Kanižaj, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, KBC »Sestre milosrdnice« (prof. dr. sc. Marko Duvnjak, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (prof. dr. sc. Miroslav Šimunić, dr. med.; prof. dr. sc. Ante Tonkić, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek (prof. dr. sc. Silvijo Mihaljević, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Klinička bolnica »Sveti Duh« (doc. dr. sc. Marinko Marušić, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Roland Pulanić, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.), Hrvatsko društvo za imunologiju sluznice HLZ-a, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Vanda Plečko, dr. med.), Ostali sudionici Konsenzusne konferencije: Hrvatsko društvo za imunologiju

sluznice HLZ-a, Klinička bolnica Dubrava (prof. dr. sc. Marko Banić, dr. med.; prim. dr. sc. Marija Prskalo, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (dr. sc. Marija Crnčević Urek, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Vucelić, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Klinička bolnica Merkur (prof. dr. sc. Slavko Gašparov, dr. med.; doc. dr. sc. Anita Škrtić, dr. med.), KBC »Sestre milosrdnice« (Ivan Lerotić, dr. med.; Sanja Stojšavljević, dr. med.; Vedran Tomašić, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (Ivana Mikolašević, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (Marija Tonkić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Katičić, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb

Primljeno 4. studenoga 2013., prihvaćeno 11. studenoga 2013.

lovu nagradu za medicinu. Važnost ovoga otkrića potaknula je izuzetno veliko zanimanje brojnih istraživača i kliničara iz cijeloga svijeta. Opsežna istraživanja rezultirala su poplavom publikacija iz različitih područja: epidemiologije, dijagnostike i kliničke prezentacije, s posebnim interesom prema definiranju terapijskih mogućnosti te najčešće svjetske infekcije.

Na osnovi zaključaka tadašnjih istraživanja potvrđena je temeljna uloga *H. pylori* pri razvoju kroničnoga gastritisa, želučanog i duodenalnog ulkusa, a potom i njegova etiološka uloga u patogenezi želučanog karcinoma. Zbog toga je već 1994. godine svrstan u karcinogene prvog reda (definitivne karcinogene).² Prema nalazima više radova ubrzo je postalo očito da infekcija *H. pylori* ima i ključnu ulogu u nastanku niskomalignih MALT limfoma. Zbirni su rezultati pokazali da je oko 50% svjetske populacije inficirano *H. pylori*. Infekcija neizbježno rezultira razvojem različitih stupnjeva gastritisa u 80–100% osoba, među kojima će oko 80% tijekom života biti bez znatnijih gastrointestinalnih tegoba. U oko 10% inficiranih osoba razvit će se peptički ulkus, u oko 1% karcinom želuca, a u manje od 0,1% MALT limfom.³ Novije spoznaje o povišenoj seroprevalenciji ove infekcije među bolesnicima koji boluju od različitih drugih bolesti izvan probavnog sustava, nekih kožnih bolesti te imunskih i vaskularnih poremećaja upućuju na potrebu istraživanja njezine moguće uloge i u etiologiji tih stanja.

Prevalencija infekcije izrazito je varijabilna u različitim dijelovima svijeta, ovisno o etničkoj pripadnosti, dobi i socioekonomskim čimbenicima i kreće se od 35% u razvijenima do više od 90% u zemljama u razvoju. Prema rezultatima iz 1997. godine prosječna je prevalencija u Hrvatskoj bila 67%; najviša u sjevernim područjima – 72,9%, niža u priobalnim područjima – 66,0%.⁴

Činjenica da se posljednjih godina velikom brzinom povećava broj novih spoznaja dovela je do potrebe formiranja različitih grupa stručnjaka, koje periodično daju određene smjernice za dijagnostiku i liječenje ove infekcije. Europsko društvo za proučavanje *Helicobacter* (The European Helicobacter Study Group – EHS) osnovano je 1987. godine u Maastrichtu u Nizozemskoj, s ciljem promocije multidisciplinarnih istraživanja patogeneze infekcije *H. pylori*, organiziranjem europskih sastanaka svake godine, kao i konsenzusnih konferencija radi obnavljanja uputa za dijagnostiku i liječenje infekcije *H. pylori* svake 4–5 godina.

Godine 1998. održan je prvi sastanak hrvatskih liječnika s ciljem stvaranja hrvatskih preporuka za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori* u našoj zemlji. U to su vrijeme prihvaćene sve smjernice preporučene od Mastrihtskoga I. konsenzusa. Međutim, zbog znatnih promjena u učestalosti peptičkih bolesti tijekom posljednjih 20 godina u Hrvatskoj, kao i zbog znatne promjene u učestalosti infekcije *H. pylori* kod različitih peptičkih bolesti (tablice 1. i 2.), posljednjih se godina nametnula potreba za revizijom smjernica za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori* i u Hrvatskoj. Stoga je, uz inicijativu Referentnog centra Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za infekciju *H. pylori*, osnovana ekspertna grupa sastavljena od 15 liječnika iz Zagreba, Splita, Rijeke i Osijeka koja je dana 15. prosinca 2012. godine održala u Zagrebu Konsenzusnu konferenciju za donošenje postupnika za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s infekcijom *Helicobacter pylori*. Svaki je sudionik zamoljen da pripremi i prikaže najnovija saznanja iz pojedinih područja tematike infekcije *H. pylori* služeći se tzv. mastrihtskom metodologijom (tablica 3.) i da na zajedničkom sastanku sugerira prijedlog smjernica u čijoj bi pripremi i izradi sudjelovala ekspertna stručna društva: Hrvat-

Tablica 1. Nalazi endoskopskih pretraga dispeptičnih bolesnika (1994.–2011.)

Table 1. Results of endoscopic examinations of dyspeptic patients (1994–2011.)

Endoskopski nalaz Endoscopic finding	Broj/Number		p
	1994.–1998.	2006.–2010.	
Ca ventriculi	116	97	0,67
Ulcus duodeni (DU)	532	275	< 0,001
Cicatrix duodeni	120	95	0,91
DU – Ukupno /DU – Total	652	370	< 0,001
Ulcus ventriculi (VU)	359	221	< 0,001
Cicatrix ventriculi	55	24	0,01
VU – Ukupno /VU – Total	414	245	< 0,001
VU + DU	79	43	0,04
NUD / GERD	278	459	< 0,001
MALT	8	10	0,32
HP pylori naivni /HP pylori naive	1547	1224	< 0,001
Ukupno/Total	18.147	18.529	

Rezultati Referentnog centra Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za infekciju *Helicobacter pylori* – Klinička bolnica Merkur/Results of Referral Center Ministry of Health Republic of Croatia for *Helicobacter pylori* infection – University Hospital Merkur

Tablica 2. Prevalencija infekcije *Helicobacter pylori* u dispeptičnih bolesnika (1994.–2011.)

Table 2. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic population (1994–2011.)

Endoskopski nalaz Endoscopic finding	HP-pozitivni/HP-positive		p
	1994.–1998.	2006.–2010.	
Ca ventriculi	53 (45,7%)	36 (37,1%)	0,2
Ulcus duodeni (DU)	460 (86,5%)	115 (41,8%)	< 0,001
Cicatrix duodeni	92 (76,7%)	45 (47,4%)	< 0,001
DU – Ukupno /DU – Total	552 (84,7%)	160 (43,2%)	< 0,001
Ulcus ventriculi (VU)	296 (82,5%)	73 (33,0%)	< 0,001
Cicatrix ventriculi	38 (69,1%)	4 (16,7%)	< 0,001
VU – Ukupno /VU – Total	334 (80,7%)	77 (31,4%)	< 0,001
VU + DU	62 (78,5%)	14 (32,6%)	< 0,001
NUD / GERB	170 (61,2%)	179 (39,0%)	< 0,001
MALT	8 (100%)	8 (80%)	0,18
HP pylori naivni /HP pylori naive	1179 (76,2%)	474 (38,7%)	< 0,001

Rezultati Referentnog centra Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za infekciju *Helicobacter pylori* – Klinička bolnica Merkur/Results of Referral Center Ministry of Health Republic of Croatia for *Helicobacter pylori* infection – University Hospital Merkur

ske gastroenterološko društvo i Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatsko društvo za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora te bi tako bile primjenjive za svakodnevnu praksu u našoj zemlji.

Sudionici Hrvatske konferencije dobili su zadatak da pripreme ova područja iz problematike infekcije *H. pylori*: 1. indikacije i kontraindikacije za dijagnostiku i liječenje, 2. dijagnostičke metode, 3. terapija primjerena za našu zemlju, 4. hrvatske smjernice za prevenciju malignih želučanih bolesti i drugih komplikacija.

Tablica 3. Metodologija ocjene stupnja važnosti preporuka i znanstvenih dokaza za dijagnostiku i liječenje infekcije *Helicobacter pylori*
 Table 3. Methodology for grades of recommendation and evidence levels for *Helicobacter pylori* infection detection and treatment.

Razina preporuke Grades of recommendation	Znanstveni dokazi Evidence levels	Vrste studija (istraživanja) Types of studies (research)
A	1	1a Sistematski pregledi randomiziranih kontrolnih studija visoke kvalitete /Systematic review of high quality randomized controlled studies
		1b Pojedinačne randomizirane kontrolne studije /Single randomized controlled studies
	2	2a Sistematski pregledi kohortnih studija /Systematic review of cohort studies
		2b Pojedinačne kohortne studije /Single cohort studies
B	2	2c Nekomolirane kohortne studije /Noncontrolled cohort studies
		3a Sistematski pregledi studija istraživanja parova (case-control) /Systematic review of case-control studies
	3	3b Pojedinačna istraživanja parova (case-control studies) /Single case-control studies
C	4	Prikazi slučajeva, kohortne studije ili studije istraživanja parova slabije kvalitete /Case reports, cohort studies or case-control studies of lesser quality
D	5	Ekspertna mišljenja/Expert opinions

Tijekom 2013. godine održano je nekoliko stručnih sastanaka predstavnika stručnih društava i sudionika konsenzusne konferencije na kojima se raspravljalo o problematici infekcije *H. pylori* kao što su: indikacije i kontraindikacije za dijagnostiku i liječenje, dijagnostičke metode i terapija primjerena za našu zemlju. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu te medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanaka na temelju medicinskih dokaza komplikacija napravljen je postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori*.

Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

Indikacije i kontraindikacije za dijagnostiku i liječenje

Strategije dijagnostike infekcije *H. pylori*

Pitanje razine liječnika koji treba provesti primarnu dijagnostiku infekcije *H. pylori* bilo je jedan od glavnih predmeta rasprave europskih stručnjaka na sve četiri dosadašnje konsenzusne konferencije, održane 1996. i 2000. godine u Maastrichtu^{5,6} te 2006. i 2010. godine u Firenci u Italiji.^{7,8} I prva je preporuka dana u tom smislu; izbor dijagnostičkih postupaka za infekciju *H. pylori* u dispeptičnih bolesnika, a pri prvom posjetu liječniku opće medicine, ovisit će o intenzitetu simptoma i o bolesnikovoj dobi. Prema smjernicama iz Maastrichta I-III., predlaže se različit dijagnostički pristup u bolesnika mlađih i starijih od 45 godina. U grupaciji mlađih od 45 godina, bez tzv. alarmantnih simptoma (mršavljenje, disfagija, znakovi gastrointestinalnog krvarenja, palpatorna rezistencija u trbuhu, sideropenična anemija) dijagnostički se postupak može provesti već u ambulanti opće medicine jednom od neinvazivnih dijagnostičkih metoda: urejnim izdisajnim testom, određivanjem antigena *H. pylori*

u stolici ili serološkom kvantitativnom laboratorijskom analizom – kratko nazvanom »testiranje i liječenje« (engl. *Test and treat*). U slučaju pozitivnog nalaza preporučuje se provesti eradikacijsku terapiju. Ako se uspjeh terapije kontrolira, tada također valja postupiti neinvazivno, ponajprije primjenjujući urejni izdisajni test ili antigen *H. pylori* u stolici. Sve bolesnike starije od 45 godina, a i sve one s prisutnim alarmantnim simptomima neovisno o dobi, preporučuje se uputiti na specijalističku gastroenterološku obradu zbog potrebe endoskopskog pregleda: »endoskopirati i liječiti« (engl. *Scope and treat*). Smjernice s posljednje Konsenzusne konferencije (Maastricht IV)⁸ nisu se bitno mijenjale za sve populacije s prevalencijom infekcije *H. pylori* iznad 20%, a što je slučaj u Hrvatskoj. Sugerirano je da se dozna granica između neinvazivne i invazivne dijagnostike infekcije *H. pylori* odredi prema prevalenciji karcinoma želuca u određenoj populaciji.

Stoga je preporuka i hrvatskih sudionika:

Tvrđnja br. 1: Strategija »testiraj i liječi«. Bolesnike s dispeptičkim tegobama mlađe od 50 godina i bez alarmantnih simptoma potrebno je neinvazivno testirati na infekciju *H. pylori*. U svih pozitivnih bolesnika potrebno je provesti liječenje infekcije *H. pylori*.

Znanstveni dokaz: 1a

Razina preporuke: A

Tvrđnja br. 2: Preporučeni neinvazivni testovi za strategiju »testiraj i liječi« jesu urejni izdisajni test (UIT) i monoklonski test antigena u stolici. Određivanje titra protutijela na *H. pylori* u serumu može se također rabiti u bolesnika koji dosada nikada nisu bili liječeni zbog infekcije *H. pylori*.

Znanstveni dokaz: 2a

Razina preporuke: B

Tvrđnja br. 3: U svih bolesnika starijih od 50 godina, kao i u svih onih s alarmantnim simptomima neovisno o dobi, potrebno je postupiti prema strategiji »endoskopirati i liječi«, što znači uputiti ih na gastroenterološki pregled radi endoskopskog pregleda jednjaka, želuca i dvanaesnika. Tijekom pregleda obavezno je uzimanje biopsijskih uzoraka želučane sluznice zbog testiranja infekcije *H. pylori*. U svih pozitivnih bolesnika potrebno je provesti liječenje infekcije *H. pylori*.

Znanstveni dokaz: 1a

Razina preporuke: A

Svi su se sudionici složili s indikacijama za obavezno provođenje eradikacije infekcije *H. pylori* predloženim prema smjernicama iz Maastrichta II-IV. (tablica 4.).

H. pylori i peptički ulkus (aktivni ulkus i ulkusni ožiljci)

Brojne studije dokazale su povezanost infekcije *H. pylori* i peptičkog ulkusa (vrijeda), ali sa znatnim epidemiološkim i patogenetskim razlikama između duodenalnog i želučanog ulkusa. U razvijenim zemljama, gdje je prevalencija infekcije u općoj populaciji oko 35%, duodenalni je ulkus *H. pylori*-pozitivan u 70% bolesnika, dok je u nerazvijenim zemljama s prevalencijom infekcije oko 70% on pozitivan u 90% bolesnika, tj. uvijek je prevalencija infekcije veća u bolesnika s duodenalnim vrijedom.⁹ Uspješna eradikacija *H. pylori* najčešće dovodi do brze remisije kliničkih simptoma i endoskopskog nalaza i s vrlo rijetkim recidivima.¹⁰⁻¹² Posebno je važno smanjenje broja recidiva krvarenja kao najčešće komplikacije peptičkog ulkusa.¹³ Ove su činjenice

Tablica 4. Najvažnije indikacije za dijagnostiku i eradikaciju infekcije *Helicobacter pylori* (Maastricht II–IV. konsenzus)
Table 4. Strong recommendations for diagnosis and eradication of *Helicobacter pylori* infection (Maastricht II/IV Consensus)

Indikacija (<i>H. pylori</i> -pozitivna) Indication (<i>H. pylori</i> -positive)	Razina znanstvenih dokaza Evidence level	Razina preporuke Grade of recommendation
Duodenalni/želučani ulkus (ulkusi i/ili ožiljci uključujući i komplicirani peptički ulkus) /Duodenal/gastric ulcer (ulcers and/or scars including complicated peptic ulcer)	1a	A
Nisko maligni želučani MALT limfom /Low grade gastric MALT lymphoma	1a	A
Gastritis s teškim histološkim promjenama (atrofični gastritis) /Gastritis with severe histological abnormalities (atrophic gastritis)	2a	B
Nakon djelomične resekcije želuca zbog želučanog karcinoma /After partial gastric resection because of gastric cancer	3b	B
Obiteljska anamneza za karcinom želuca (u bliskih rođaka) /Family history of gastric cancer (first degree relatives)	3b	B
Prema želji bolesnika (nakon konzultacije s liječnikom) /According to patient's wish (after consulting a physician)	5	A

najbolja potvrda uske povezanosti peptičkog ulkusa i infekcije *H. pylori* i potrebe za provođenjem eradikacijske terapije na razini preporuke A/1a.

H. pylori i ektranodalni limfom marginalne zone (MALT) želuca

Stalna prenapregnutost imunskog sustava uzrokovana kontinuiranom infekcijom želučane sluznice *H. pylori* do vodi već pri gastritisu do opsežnog nagomilavanja limfoidnih stanica u lamini propriji želučane sluznice. Mogu se naći čak i limfatični folikuli, koji inače nisu prisutni u zdravoj želučanoj sluznici. No, ova uobičajena poliklonska proliferacija može zbog niza razloga, a ponajprije pod utjecajem *H. pylori*, prijeći u monoklonsku i stvoriti predujete za razvoj niskomalignih, a vjerojatno i visokomalignih, B-staničnih MALT limfoma (MALT: engl. *mucosa-associated lymphoid tissue*).¹⁴

U bolesnika s lokaliziranim oblikom limfoma nakon eradikacije *H. pylori* dolazi do kompletne remisije limfoma u 60 – 90% slučajeva, pri čemu je najveći udio bolesnika u kliničkom stadiju IE, a manjim dijelom u stadiju IIE (78,4% prema 55,6%).^{15–17}

Dobar terapijski učinak eradikacijom *H. pylori* ne očekuje se u bolesnika s ektranodalnim MALT limfomom želuca s dokazanom translokacijom t(11;18)(q21;q21),^{18,19} u onih u kojih je bolest proširena na regionalne limfne čvorove te u bolesnika u kojih nije dokazana infekcija *H. pylori*. Perzistirajuća lezija u želucu, loš terapijski odgovor na antibiotsku terapiju te diseminacija bolesti upućuju na potrebu dodatne lokalne i sistemske terapije (kemoterapija ili radioterapija).²⁰

Tvrđnja br. 4: Eradikacija infekcije *H. pylori* prva je linija liječenja bolesnika s ektranodalnim limfomom marginalne zone (MALT) želuca, bez obzira na klinički stadij bolesti. Prije početka liječenja potrebno je odrediti klinički stadij bolesti. U bolesnika koji imaju dobar terapijski odgovor (regresija limfoma) nije potrebna dodatna terapija.

Znanstveni dokaz: 1a	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

H. pylori i gastritis s teškim histološkim promjenama

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji *H. pylori* je karcinogen tipa 1.² Postoje nastojanja da se u dobro definiranom slijedu događaja u razvoju karcinoma želuca (upala-metaplazija-displazija-adenokarcinom)²¹ pravodobnom dijagnozom, praćenjem i liječenjem preneoplastičnih lezija pokuša prevenirati razvoj karcinoma želuca. Više randomiziranih studija pokazalo je učinak eradikacije *H. pylori* na smanjenje pojavnosti karcinoma želuca u bolesnika s kroničnim neatrofičnim i atrofičnim gastritisom,²² posebno ako još nije prisutna intestinalna metaplazija.^{23,24} Izgleda da postoji razlika u učinku eradikacije prema lokalizaciji atrofičnih promjena; metaanalizom 12 studija s 2658 bolesnika vidljivo je da eradikacija infekcije *H. pylori* dovodi do znatnog oporavka atrofične sluznice korpusa, ali ne antruma, a nema nikakav utjecaj na nestanak intestinalne metaplazije.²⁵

Prema rezultatima nekoliko studija lokalizacija i proširenost intestinalne metaplazije u želucu rizični su čimbenik u razvoju karcinoma želuca – rizik je najveći u bolesnika s ekstenzivnom intestinalnom metaplazijom želuca.^{26,27} Nasuprot dobrom učinku eradikacije *H. pylori* na kronični gastritis i atrofičnu želučane sluznice, rezultati su u slučaju intestinalne metaplazije prijeporni.²⁸ Pojedine studije upućuju čak i na regresije svih preneoplastičnih lezija/stanja uključujući i intestinalnu metaplaziju nakon eradikacije *H. pylori*.²³

Tvrđnja br. 5: Eradikacijom *H. pylori* može se postići dobar terapijski učinak u slučajevima neatrofičnoga kroničnoga gastritisa te djelomično dobar terapijski učinak u slučajevima atrofičnoga gastritisa.

Znanstveni dokaz: 2a	Razina preporuke: B
-----------------------------	----------------------------

Tvrđnja br. 6: Eradikacija *H. pylori* nema učinka na regresiju intestinalne metaplazije, ali može usporiti razvoj displazije/karcinoma te se prema tome preporučuje kao izbor liječenja.

Znanstveni dokaz: 2a	Razina preporuke: B
-----------------------------	----------------------------

H. pylori i funkcijska dispepsija

Kada endoskopski kod bolesnika nije verificiran strukturalni ili organski uzrok koji bi objasnio simptome dispepsije, onda govorimo o funkcijskoj dispepsiji (stari naziv: neulku-sna dispepsija) čija se prevalencija u populaciji kreće od 5 do 12%.²⁹ Odnos funkcijske dispepsije i infekcije *H. pylori* složen je i nije još potpuno razjašnjen. Nije nedvojbeno utvrđena povezanost infekcije *H. pylori* s pojavom i intenzitetom dispeptičkih tegoba.^{30–32}

Eradikacija infekcije *H. pylori*, iako u nekim slučajevima umjereno uspješna, ipak dovodi do trajnog rješenja dispeptičkih tegoba kod dijela bolesnika, posebice u populacijama s visokom prevalencijom infekcije.³³ Eradicirani dispeptični

bolesnici imaju skromno, ali ipak statistički značajno subjektivno poboljšanje i nakon godine dana.³⁴ Smatra se da će kod jednog bolesnika od 12 do 15 uspješno eradikiranih doći do dugotrajne rezolucije dispeptičkih simptoma.

Kako je u hrvatskoj populaciji (posebice među bolesnicima starije životne dobi) prevalencija infekcije *H. pylori* i dalje visoka, smatramo da je provođenje dijagnostike i liječenja bolesnika pozitivnih na *H. pylori* ispravan i opravdan put.

Tvrđnja br. 7: Eradikacija infekcije *H. pylori* dovodi kod bolesnika s funkcijskom dispepsijom do dugotrajnog poboljšanja u približno 10% bolesnika i bolji je način liječenja od svih ostalih.

Znanstveni dokaz: 1a **Razina preporuke: A**

H. pylori i GERB

Uspješno liječenje infekcije *H. pylori* može višestruko utjecati na želučanu sekreciju. Katkad je ne mijenja, ali može je i povećati i smanjiti. Ovaj utjecaj ovisi o stupnju gastritisa i veličini površine želučane sluznice koja je zahvaćena. Bolesnici s dominantno antralnim, neatrofičnim gastritisom imaju pojačanu sekreciju želučane kiseline zbog smanjene produkcije somatostatina u sluznici antruma želuca i povišenih vrijednosti gastrina.³⁵ Nasuprot tomu, bolesnici s dominantno korpuznim atrofičnim gastritisom imaju sniženu produkciju želučane kiseline.^{36,37} Taj oblik gastritisa može biti povezan s razvojem premalignih lezija želuca i povećanim karcinomskim rizikom. U obje situacije eradikacija *H. pylori* u konačnici dovodi do djelomične korekcije viših ili nižih vrijednosti želučane kiseline.

Na razini populacije *H. pylori* i GERB-a u negativnoj su uzročno-posljedičnoj vezi.³⁸ Metaanaliza 26 studija pokazuje da je samo 39% bolesnika s GERB-om bilo pozitivno na *H. pylori*, dok je inficiranost kontrolne skupine bez GERB-a iznosila 50%.³⁹ Teži oblici GERB-a kao što su Barrettov jednjak i adenokarcinom jednjaka znatno su rjeđi u bolesnika pozitivnih na *H. pylori*.⁴⁰

Premda nije dokazano da eradikacija *H. pylori* kod pozitivnih bolesnika znatnije utječe na porast incidencije GERB-a,^{41,42} preporučuje se infekciju eradikirati prije uvođenja dugotrajne terapije inhibitorima protonske pumpe (IPP). Naime, tijekom te terapije dolazi do preseljenja *H. pylori* iz antruma u korpus, a time i smanjenja intenziteta antralne upale i povećanja upalne aktivnosti u korpusu koja može rezultirati razvojem teške atrofije sluznice korpusa.⁴³ I ozbiljne studije provedene na mongolskim gerbilima inficiranim *H. pylori* pokazale su da liječenje IPP-om ubrzava razvoj želučanog karcinoma.⁴⁴ Na sreću dosadašnje studije provedene na ljudima to nisu potvrdile.

Tvrđnja br. 8: Infekcija *H. pylori*, kao ni njezina eradikacija, ne utječu na jačinu simptoma, učestalost recidiva i djelotvornost liječenja GERB-a. Bez obzira na to infekciju *H. pylori* treba eradikirati prije dugotrajnog liječenja GERB-a IPP-om.

Znanstveni dokaz: 1a **Razina preporuke: A**

Tvrđnja br. 9: Epidemiološke studije ne pokazuju povezanost između prevalencije infekcije *H. pylori* i jačine upale te povećane incidencije karcinoma jednjaka.

Znanstveni dokaz: 2a **Razina preporuke: B**

Tvrđnja br. 10: Dugotrajno liječenje IPP-om u pacijenata pozitivnih na *H. pylori* povezano je s razvojem gastritisa korpusa želuca. To utječe na smanjenje broja specijaliziranih žlijezda koje dovodi do atrofije sluznice želuca. Stoga je prije uvođenja inhibitora protonske pumpe potrebno provesti liječenje infekcije *H. pylori*.

Znanstveni dokaz: 1c **Razina preporuke: A**

Tvrđnja br. 11: Eradikacija infekcije *H. pylori* u bolesnika na dugotrajnoj terapiji IPP-om liječi gastritis i prevenira progresiju u atrofični gastritis. Međutim, zasada nema dokaza da to smanjuje rizik od razvoja karcinoma želuca.

Znanstveni dokaz: 1b **Razina preporuke: A**

H. pylori, salicilati, nesteroidni antireumatici (NSAR)

Poznato je da su uporaba NSAR-a i infekcija *H. pylori* nezavisni čimbenici rizika od oštećenja želučane sluznice, ali posve različitim mehanizmima; infekcija *H. pylori* uzrokuje upalu sluznice želuca, dok NSAR inhibiraju sintezu želučanog prostaglandina. Strategija preveniranja gastrointestinalnih komplikacija u pacijenata pozitivnih na *H. pylori* kod uporabe NSAR-a i salicilata podrazumijeva eradikaciju infekcije *H. pylori* i/ili dugotrajnu terapiju IPP-om.⁴⁵ Najveću korist od eradikacije *H. pylori* imaju NSAR-naivne osobe, kada se eradikacija provede prije uvođenja NSAR-a, posebno bolesnici s anamnestičkim podacima o preegzistentnoj peptičkoj ulkusnoj bolesti.⁴⁶ Međutim, bolesnici koji su duže vrijeme uzimali NSAR i uz to IPP kao zaštitu želučane sluznice imali su značajno manju učestalost GI krvarenja u usporedbi s bolesnicima kod kojih je u svrhu prevencije provedena samo eradikacija *H. pylori*.⁴⁷

Tvrđnja br. 12: Infekcija *H. pylori* povezana je s povećanim rizikom od nastanka nekompliciranih i kompliciranih gastroduodenalnih ulkusa kod uporabe NSAR-a i niskih doza salicilata, a eradikacija smanjuje taj rizik.

Znanstveni dokaz: 2a **Razina preporuke: B**

Tvrđnja br. 13: Eradikaciju *H. pylori* potrebno je učiniti prije uvođenja NSAR-a i salicilata. To je osobito važno u bolesnika s pozitivnom anamnezom ulkusne bolesti.

Znanstveni dokaz: 1b **Razina preporuke: A**

Tvrđnja br. 14: Sama eradikacija *H. pylori* ne smanjuje pojavnost gastroduodenalnih ulkusa u bolesnika koji već duže vrijeme uzimaju NSAR i salicilate. Takvi bolesnici zahtijevaju kontinuirano uzimanje inhibitora protonske pumpe.

Znanstveni dokaz: 1b **Razina preporuke: A**

H. pylori i ekstragastrične manifestacije

Osim dobro istražene i poznate povezanosti infekcije *H. pylori* sa želučanim i duodenalnim bolestima, unatrag nekoliko godina intenzivno se istražuje povezanost i mogući utjecaj *Helicobacter spp.* na razvoj drugih poremećaja, izvan probavnog trakta.

Unatoč velikom broju poremećaja i bolesti za koje se sumnja da bi mogli biti povezani s infekcijom *H. pylori* samo je za nekoliko njih dokazana jasna povezanost te pozi-

tivan učinak na tijek bolesti nakon uspješno provedene eradikacijske terapije.

Idiopatska sideropenična anemija

Radovi objavljeni u recentnoj literaturi jasno govore o povezanosti infekcije *H. pylori* s kroničnom neobjašnjenom sideropeničnom anemijom. Dokazano je i da eradikacija *H. pylori* dovodi do poboljšanja razine hemoglobina i feritina u ovoj skupini bolesnika.^{48,49} Također, ako uspoređujemo terapiju peroralnim preparatima željeza u bolesnika s idiopatskom sideropeničnom anemijom i konkomitantnom infekcijom *H. pylori*, čini se da je ona učinkovitija u bolesnika kod kojih je uspješno provedena eradikacijska terapija u odnosu na bolesnike s perzistirajućom infekcijom *H. pylori*.⁵⁰

Idiopatska trombocitopenična purpura (ITP)

Uspješna eradikacija infekcije *H. pylori* u skupini bolesnika s idiopatskom trombocitopeničnom purpurom dovodi do značajnog povećanja broja trombocita u više od 50% bolesnika. Značajan porast broja trombocita zabilježen je nakon eradikacijske terapije i u skupini bolesnika pozitivnih na *H. pylori* s teškom refraktornom trombocitopenijom i recidivom bolesti nakon standardne glukokortikoidne terapije. Također je zabilježen bolji odgovor na standardnu imunosupresivnu terapiju u bolesnika kod kojih je provedena eradikacijska terapija u zemljama s velikom prevalencijom infekcije *H. pylori* u općoj populaciji. Ove činjenice potvrđuju da *H. pylori* ima važnu ulogu u patogenezi ITP-a.^{51,52}

Kao mogući mehanizam kojim *H. pylori* utječe na pojavu ITP-a spominje se molekularna mimikrija, kada protutijela koja prepoznaju CagA proteine *H. pylori* križno reagiraju s membranskim antigenima vlastitih trombocita.⁵³ Drugo je moguće objašnjenje u klonskoj ekspanziji autoreaktivnih B-limfocita koji potaknuti kroničnom infekcijom *H. pylori* produciraju antitrombocitna protutijela.⁵⁴

Manjak vitamina B12

Prema dostupnim podacima čini se da su manjak vitamina B12 i posljedična megaloblastična anemija povezani s infekcijom *H. pylori* čak i u bolesnika bez ulkusne bolesti ili atrofičnoga gastritisa. U navedenoj skupini bolesnika preporučljivo je provesti eradikacijsku terapiju, jer prema nekim studijama sama eradikacija *H. pylori* dovodi do porasta serumske razine vitamina B12 i poboljšanja anemije.⁵⁵

Ostale bolesti

Osim navedenih, za mnoštvo drugih poremećaja sumnja se da su u većoj ili manjoj mjeri povezani s infekcijom *H. pylori*. Do sada je najviše istraživana povezanost infekcije *H. pylori* s raznim hematološkim bolestima, kardiovaskularnim bolestima, kožnim bolestima, autoimunskim poremećajima, astmom i atopijskim reakcijama, endokrinim bolestima, bolestima hepatobilijarnog sustava, neurološkim bolestima te određenim malignim bolestima. Iako nije posve jasan način na koji *H. pylori* utječe na sve navedene izvangastrične poremećaje, osim prije spomenutih u slučaju sideropenije i ITP-a, čini se da se dio utjecaja zbiva i preko aktivacije općeg upalnog odgovora i otpuštanjem upalnih medijatora. Infekcija *H. pylori* povezuje se i sa smanjenom apsorpcijom određenih lijekova, vjerojatno zbog smanjenja kiseline želučanog sadržaja u inficiranih bolesnika. Tako je npr. poznato da uspješna eradikacija *H. pylori* poboljšava biodostupnost tiroksina i L-dope, no za

sada nije posve jasna klinička značajnost navedenog otkrića.⁵⁶

Tvrđnja br. 15: Dokazana je povezanost infekcije *H. pylori* s kroničnom neobjašnjenom sideropeničnom anemijom, idiopatskom trombocitopeničnom purpurom i manjkom vitamina B12. U svim tim poremećajima potrebno je provesti dijagnostiku i liječenje infekcije *H. pylori*.

Sideropenična anemija	
Znanstveni dokaz: 1a	Razina preporuke: A
ITP	
Znanstveni dokaz: 1b	Razina preporuke: A
Manjak vitamina B12	
Znanstveni dokaz: 3b	Razina preporuke: B
Zasada ne postoji nedvojbeno dokazana povezanost između infekcije <i>H. pylori</i> i drugih ekstragastričnih poremećaja, uključujući kardiovaskularne i neurološke poremećaje.	

Tvrđnja br. 16: Dostupnim podacima ne može se zasada potvrditi zaštitna uloga *H. pylori* protiv niže navedenih patoloških stanja, niti zapažanje da ih eradikacija infekcije *H. pylori* pogoršava. Potrebna su daljnja istraživanja.

1. Astma i druge atopije
2. Pretilost i bolesti povezane s njom

Tvrđnja br. 17: Nakon eradikacije infekcije *H. pylori* popravlja se biodostupnost tiroksina i L-dope.

Znanstveni dokaz: 2b	Razina preporuke: B
----------------------	---------------------

Dijagnostika infekcije *H. pylori*

Ovisno o potrebi primjene endoskopskih metoda dijagnostički testovi infekcije *H. pylori* dijele se na invazivne i neinvazivne.⁵⁷ Testovi koji se primjenjuju u neinvazivnoj dijagnostici jesu: urejni izdisajni test, test antigena *H. pylori* u stolici i serološki testovi⁵⁸ i nisu vezani uz uporabu endoskopskog pregleda. Invazivne metode, vezane uz ezofago-gastroduodenoskopiju s uzimanjem uzoraka želučane sluznice za patohistološku analizu jesu: brzi test ureaze, mikrobiološka analiza (kultura *H. pylori*) i molekularni testovi (PCR u biopsijskom uzorku).⁵⁹

Neinvazivna dijagnostika infekcije *H. pylori*

Neinvazivnim testovima, osim podatka o postojanju infekcije, nije moguće dobiti druge relevantne informacije o endoskopskom i histološkom nalazu sluznice ili rezistenciji na antibiotike. Navedeno je glavno ograničenje u primjeni neinvazivnih testova. Ovi testovi uglavnom su preporučeni u strategiji »testiraj i liječi« (engl. *Test and treat*) koja je prikladna za bolesnike s niskim rizikom od želučanog karcinoma. Za većinu populacija ona se odnosi na bolesnike s dispeptičnim tegobama u dobi ispod definirane granice (povezane s rizikom od karcinoma za pojedinu dobnu skupinu u toj populaciji) i bez alarmantnih simptoma. U našoj je populaciji preporučena dobna granica od 50 godina.

Strategija bazirana na neinvazivnim testovima mora se oprezno rabiti u populaciji s niskom prevalencijom infekcije

H. pylori u kojoj je manje pouzdana,⁶⁰ kao i u populaciji starije životne dobi.⁶¹ Endoskopski se pregled uvijek mora učiniti u populaciji s povećanim rizikom od karcinoma (starije životne dobi ili s alarmantnim simptomima).⁶²

U rutinskoj praksi rabe se svi navedeni neinvazivni testovi. Urejni izdisajni test i test antigena u stolici najčešće su rabljeni neinvazivni testovi za primarnu dijagnostiku i praćenje uspjeha liječenja.

Urejni izdisajni test

Zbog svoje pouzdanosti i jednostavnosti urejni izdisajni test baziran na [¹³C] ureji i dalje je najbolji neinvazivni test za otkrivanje infekcije i praćenje uspjeha terapije.⁶³ Test baziran na [¹⁴C] ureji podjednako je pouzdan, ali uz osnovni nedostatak prisutnosti niske razine radioaktivnosti zbog čega se ne preporučuje u male djece i trudnica. Osjetljivost (senzitivnost) urejnog izdisajnog testa je 88 – 95%, specifičnost 95 – 100%, a pouzdanost 95%.^{64,65} U većini studija osjetljivost i specifičnost urejnog izdisajnog testa veće su od osjetljivosti i specifičnosti ostalih neinvazivnih testova (testa antigena u stolici i seroloških testova).⁶⁶ Lažno negativni nalazi primijećeni su u bolesnika liječenih inhibitorima protonске pumpe, antibioticima i bizmutom.⁶⁷ Da bi se izbjegao utjecaj lijekova, bolesnici trebaju biti bez terapije antibioticima barem 4 tjedna, a bez IPP-a 2 tjedna prije testiranja.

Test antigena *H. pylori* u stolici

U osoba inficiranih *H. pylori* dokazana je prisutnost bakterijskih antigena u stolici na čemu se baziraju testovi antigena u stolici. Dostupna su dva testa: laboratorijski ELISA test i brzi uredski test temeljen na imunokromatografskoj tehnici. U metaanalizi 22-iju studija pokazalo se da laboratorijski testovi bazirani na monoklonskim protutijelima imaju visoku razinu pouzdanosti u primarnoj dijagnostici infekcije i praćenju uspjeha liječenja,⁶⁸ za razliku od brzih uredskih testova s niskom razinom pouzdanosti.⁶⁹ Stoga je kod testa antigena u stolici potrebno primijeniti ELISA test s monoklonskim antigenom. Osjetljivost je testa 94%, a specifičnost 92%. Iako s nižom pouzdanosti od urejnog izdisajnog testa, ovaj je test pouzdan u primarnoj dijagnostici infekcije i praćenju uspjeha terapije. Pouzdani interval primjene testa za procjenu uspjeha terapije jest 4 tjedna od završetka terapije.⁷⁰ Primjena IPP-a utječe i na rezultate ovog testa, stoga se preporučuje primjena testa barem 2 tjedna nakon prekida terapije IPP-om.

Serološki testovi

Budući da se radi o kroničnoj infekciji, potrebno je rabiti metode bazirane na detekciji IgG s prednosti ELISA-e. Pouzdanost raznih komercijalno dostupnih testova je varijabilna.^{71–72} Ipak, dostupno je više testova s osjetljivošću višom od 90%, a specifičnošću 76 – 96%. U kliničkoj praksi potrebno je rabiti samo validirane komercijalno dostupne testove. Zbog dugotrajnog pozitivnog nalaza čak i nakon uspješne eradikacije bakterije ne preporučuje se u rutinskoj primjeni serološkim testovima pratiti uspjeh terapije.^{73–74}

Serologija je jedini test koji nije pod utjecajem lokalnog nalaza sluznice želuca povezanog s niskim brojem bakterija i posljedično lažnim negativnim nalazima drugih testova. Pad broja bakterija na sluznici želuca povezan je s primjenom antibiotika i antisekretornih lijekova, krvarećim ulkusima te prisutnošću premalignih i malignih histoloških promjena, posebno uz ekstenzivnu intestinalnu metaplaziju ili MALT limfom.^{75–76}

Prisutnost krvarenja

Prisutnost krvarenja značajno smanjuje pouzdanost invazivnih testova, testa antigena u stolici i potencijalno, iako značajno manje, urejnog izdisajnog testa.⁷⁷ U navedenim okolnostima savjetuje se primijeniti urejni izdisajni test čija je primjena najmanje kompromitirana krvarenjem, uz osjetljivost od 93% i specifičnost od 92%. U slučaju primarne dijagnostike moguće je primijeniti i serološki test. Ako se odlučimo primijeniti jedan od testova čija je pouzdanost pod utjecajem neposrednog krvarenja niska, savjetuje se, ako je prvi test negativan, test ponoviti 4 – 8 tjedana nakon završetka epizode krvarenja.⁷⁸

Tvrđnja br. 18: Urejni izdisajni test najbolji je neinvazivni test za dijagnostiku infekcije *H. pylori* i praćenje uspjeha liječenja. Test antigena u stolici može biti približno jednako djelotvoran ako se rabi test baziran na monoklonskim protutijelima.

Znanstveni dokaz: 1a

Razina preporuke: A

Tvrđnja br. 19: Pri serološkoj dijagnostici potrebno je rabiti samo validirane IgG kvantitativne testove. Njihova se uporaba preporučuje u bolesnika koji aktualno krvare, koji su na protusekretornoj terapiji (IPP), pri nalazu atrofije ili maligne bolesti želučane sluznice.

Znanstveni dokaz: 1b

Razina preporuke: B

Invazivna dijagnostika infekcije *H. pylori*

Za dispeptične bolesnike starije od 50 godina, kao i za sve one s alarmantnim simptomima neovisno o dobi, dijagnostika mora biti vezana uz ezofagogastroduodenoskopiju s biopsijama sluznice želuca za patohistološku analizu, brzi test ureaze, mikrobiološku analizu (kulturu *H. pylori*) ili molekularni test (PCR) u biopsijskom uzorku.⁷⁹

Osnova svih invazivnih metoda jest endoskopski pregled s ciljanim uzimanjem biopsijskih uzoraka za izravnu (histologija, kultura) ili neizravnu (brzi test ureaze) dijagnostiku postojanja *H. pylori*. Endoskopskim se pregledom, bez pomoći dodatnih pretraga, ne može razlikovati pozitivan nalaz *H. pylori* na sluznici od negativnoga. Uglavnom, ne postoje patognomonični pokazatelji ove infekcije na sluznici odraslih. U djece infekciju *H. pylori* obično prati nalaz nodularne i hiperemične antralne sluznice, ali ni taj nalaz ne treba uvijek biti prisutan. Sidnijska klasifikacija gastritisa iz godine 1990. pokušala je otvoriti mogućnost prepoznavanja stanja sluznice na osnovi makroskopskog izgleda, ali sadašnja istraživanja nisu dokazala visok stupanj podudarnosti s histološkim nalazom. Standardni je dijagnostički postupak testiranje jednog ili dvaju biopsijskih uzoraka (jednog iz antruma, drugog iz korpusa) brzim testom ureaze, uzimanje jednog do dvaju uzoraka korpusa i antruma za histološki pregled te, prema potrebi, još po jednog uzorka korpusa i antruma za mikrobiološki pregled.⁸⁰

U svrhu potpune dijagnostike histološkoga stanja želučane sluznice (stupnjevanja gastritisa prema novom, hjustonskom sustavu!) nužna je histološka analiza čak pet uzoraka, i to dvaju iz korpusa, dvaju iz antruma i jednog iz angularnog područja.⁸¹

Rezultati analize uzoraka želučane sluznice ovise o mjestu uzimanja sluzničnih uzoraka. Naseljavanje *H. pylori* na sluznici dovodi do kronične aktivne upale. Upalu koja je pretežno u antrumu prati povišena želučana sekrecija, a karakteristična je za bolesnike s funkcijskom (neulkusnom) dispepsijom ili one s duodenalnim ulkusom. Za razliku od

toga, pri upali koja se proširila na korpus aciditet može biti normalan ili čak snižen. Ovaj tip upale podloga je za nastanak želučanih ulkusa, ali i premalignih (atrofija, intestinalna metaplazija i displazija) i malignih (karcinom, limfom) promjena želučane sluznice.⁸²⁻⁸³

Važno je istaknuti da terapija protusekrecijskim lijekovima, npr. IPP-om, također mijenja naseljenost bakterija u želucu. Nastaje redistribucija bakterija prema želučanom fundusu, pa biopsija samo antralne sluznice za histološku i mikrobiološku analizu i/ili brzi test ureaze ne moraju otkriti bakteriju u tom području, što može dovesti do lažno negativnog nalaza.⁸⁴ Nalaz patohistološke analize može biti lažno negativan i ako su uzorci želučane sluznice uzeti s mjesta intestinalne metaplazije ili želučanog karcinoma.⁸⁵

Histološka identifikacija *H. pylori*

Biopsijski uzorci sluznice antruma i/ili korpusa, uzeti tijekom endoskopije, rutinski se boje hematoksilinom i eozinom, osnovnom metodom za utvrđivanje stanja želučane sluznice, težine gastritisa, eventualne prisutnosti premalignih ili malignih promjena, posebno intestinalne metaplazije ili displazije želučane sluznice. Već se ovom metodom može prikazati *H. pylori*, ali samo ako ga ima u dovoljnoj količini. Za bolji prikaz same bakterije danas se, prema preporukama što ih je dala hjustonska radna grupa, preporučuje rutinska uporaba posebnih bojenja i postupaka dokazivanja *H. pylori* u histološkim preparatima (postupci prema Giemsi, Giménezu, Warthin-Starryju i imunohistokemijsko bojenje monoklonskim protutijelima).

Upala sluznice želuca inducirana infekcijom *H. pylori* tipa je kroničnog aktivnoga gastritisa. S kliničkog aspekta, određivanjem topografije, stupnja i aktivnosti gastritisa, intestinalne metaplazije i fokalne atrofije moguće je, prema Sidnijskoj i Hjustonskoj klasifikaciji, gastritis uzrokovan *H. pylori* podijeliti u dva fenotipa: predominantno antralni gastritis koji prati duodenalni ulkus i predominantno korpusni gastritis koji prati želučani ulkus i/ili karcinom želuca.

Brzi test ureaze

H. pylori je bakterija koja proizvodi velike količine enzima ureaze čija se prisutnost može jednostavno dokazati uranjanjem biopata u podlogu koja sadržava ureju i indikator pH. Metoda se osniva na činjenici da ureaza, ako postoji u biopatu, cijepa ureju u amonijak i ugljikov dioksid, pri čemu se podloga alkalizira, a indikator pH pri tome promijeni boju. Rezultat je brz, osjetljivost testa je unutar jednog sata 71%, a povećava se na 96% nakon 6 sati.⁸⁶

Kultura *H. pylori*

Za kulturu bakterije *H. pylori* rabe se uzorci želučane sluznice iz antruma i korpusa.⁸⁷ Kulture su vrlo senzitivne, osjetljivost se kreće oko 95%, a kada bakterija naraste u kulturi, specifičnost može biti 100%. Kultura se uglavnom rabi za određivanje osjetljivosti na različite antibiotike, kao i za identifikaciju fenotipova i genotipova bakterije,⁸⁸ a što omogućuje tipizaciju organizma.

Postoji križna rezistencija *H. pylori* na antibiotike unutar jedne grupe; na primjer, rezistencija na klaritromicin znači i rezistenciju na sve antibiotike iz grupe makrolida, rezistencija na levofloksacin upućuje na rezistenciju na sve kinolone.⁸⁹

Molekularne metode

Prepoznavanje slijeda aminokiselina na razini DNK osnovica je svih metoda molekularne dijagnostike. S obzirom

na to da *H. pylori* pripada skupini bakterija koju karakterizira izrazita genska raznolikost, serološka je tipizacija sojeva vrlo teška. Upravo su zbog toga molekularni postupci vrlo korisni. Najčešće se primjenjuju u:

- 1) dijagnostici – otkrivanju *H. pylori* u biopsijskim uzorcima želučane sluznice;
- 2) epidemiološkim istraživanjima – pri dijagnostičkoj obradi npr. neželučanih uzoraka;
- 3) tipizaciji sojeva – utvrđivanju razlika između ponovne zaraze, recidiva ili pri otkrivanju miješane zaraze u jednom bolesniku ili u više bolesnika iste obitelji;⁹⁰
- 4) određivanju rezistencije za pojedine lijekove, npr. makrolide.⁹¹

U dijagnostičke svrhe danas se primjenjuje nekoliko molekularnih postupaka koji se temelje na principima hibridizacije ili lančane reakcije polimerazom (PCR – *polymerase chain reaction*). Postupci PCR-a rabe se za otkrivanje DNK *H. pylori* u različitim uzorcima materijala bolesnika (biopsijski uzorak želučane sluznice, slina, izmet).

Od molekularnih postupaka za tipizaciju najčešće se primjenjuje RAPD-PCR (engl. *randomly amplified polymorphic DNA*) metoda, zatim metoda temeljena na lančanoj reakciji polimerazom u određivanju polimorfne duljine restrikcijskih fragmenata tzv. RFLP-PCR (engl. *restriction fragment length polymorphism*) te metoda otiska (*finger-print*) genomske DNK.

Tvrđnja br. 20: Za histološku analizu u rutinskom radu potrebno je uzeti najmanje dva uzorka sluznice želuca; jedan iz korpusa, drugi iz antruma. Za potpunu histološku analizu potrebno je uzeti najmanje dva uzorka sluznice iz korpusa, dva uzorka sluznice iz antruma i jedan uzorak iz područja angulusa.

Znanstveni dokaz: 1a

Razina preporuke: B

Tvrđnja br. 21: U hrvatskim regijama gdje je primarna rezistencija *H. pylori* na klaritromicin iznad 20% potrebno je, prije uvođenja trojne terapije koja sadržava klaritromicin, učiniti kulturu i potvrditi osjetljivost *H. pylori* na klaritromicin.

Poželjno je, ako se radi endoskopski pregled, uzeti kulturu i odrediti osjetljivost na antibiotike prije uvođenja druge linije terapije, a obavezno je prije uvođenja treće linije terapije.

Znanstveni dokaz: 5

Razina preporuke: D

IPP i dijagnostika *H. pylori*

S obzirom na visoku učinkovitost u liječenju žgaravice i boli u gornjem dijelu abdomena, IPP se vrlo često rabe u simptomatskom liječenju bolesnika s refluksnom bolesti ili dispepsijom. Zbog navedenoga može se očekivati da bolesnik u trenutku dijagnostike infekcije već prima IPP. U više studija dokazano je da primjenom IPP-a i porastom pH dolazi do promjena na površini sluznice želuca. Navedeno je povezano s padom gustoće *H. pylori* (poglavito u antrumu), što uzrokuje lažno negativne rezultate svih dijagnostičkih testova osim seroloških. U većini studija provedenih primjenom urejnog izdisajnog testa utvrđena je incidencija od 10 do 40% lažno negativnih rezultata.^{92,93} Slični rezultati utvrđeni su i za test antigena u stolici^{94,95} te sve testove bazirane na biopsiji sluznice želuca (kultura, brzi test ureaze i histologija).⁹⁶

Međutim, nijednom studijom nije analiziran period potreban za prekid terapije IPP-om nakon dugotrajne primje-

ne. Primjena antagonista H₂-receptora također, iako u puno manjem udjelu, može dovesti do lažno negativnih rezultata.^{97,98}

Tvrđnja br. 22: (1) U bolesnika na terapiji IPP-om; ako je moguće, treba prekinuti terapiju IPP-om barem 2 tjedna prije testiranja <i>H. pylori</i> : urejnim izdisajnim testom, antigenom u stolici, brzim testom ureaze, histološki ili kulturom.	
Znanstveni dokaz: 1b	Razina preporuke: A
(2) ako to nije moguće, treba rabiti validiran IgG serološki test.	
Znanstveni dokaz: 2b	Razina preporuke: B

Terapija infekcije *H. pylori*

Pregled dosadašnjih terapijskih preporuka

Iako je bakterija *H. pylori in vitro* vrlo osjetljiva na niz antibiotika, djelovanje pojedinog antimikrobnog sredstva *in vivo* znatno je slabije. Poznato je više različitih čimbenika koji jače ili slabije utječu na uspješnost neke terapijske sheme. To su ponajprije: izbor antimikrobnog lijeka i ostalih lijekova u terapijskim shemama, otpornost (rezistencija) *H. pylori* na antimikrobni lijek, pridržavanje uputa o uzimanju lijekova – suradljivost (engl. *compliance*), a to uvelike ovisi o popratnim neugodnim pojavama (nuspojavama) liječenja.

S obzirom na zasad vrlo visoku prevalenciju infekcije *H. pylori* među bolesnicima s dispepsijom i peptičkim ulkusom na bilo kojoj lokaciji, eradikacija te infekcije danas je nedvojbeno jedan od najvažnijih zahtjeva moderne protuulcusne terapije. U tom su smislu već godine 1997., za vrijeme prvog sastanka u Maastrichtu, dane prve preporuke Europske grupe za studij infekcije *H. pylori*, djelomično korigirane tijekom sastanaka te iste grupe godine 2000., 2006. i 2010. Sve preporuke ističu da terapijski protokol mora biti jednostavan, jeftin i dobro podnošljiv kako bi ga bolesnik što lakše i potpuno proveo. Uspjeh eradikacije *H. pylori*, vrednovan strogim *intention-to-treat* kriterijima, mora biti viši od 80%, odnosno *per-protocol* mjerilima viši od 90%.

Europska radna grupa za infekciju *H. pylori* na svakom je svom sastanku donosila terapijske preporuke. Dugo se smatralo da moderna europska terapija mora biti trojna, dva antibiotika i protusekrecijski lijek. Kao protusekrecijski lijek preporučuje se jedan od triju inhibitora protonskih pumpe (omeprazol 2 x 20 mg, pantoprazol 2 x 40 mg ili lansoprazol 2 x 30 mg). Između triju najčešće propisanih antibiotika Europska grupa daje prednost makrolidu klaritromicinu, uz koji preporučuje kao drugi antibiotik amoksicilin ili metronidazol/tinidazol. Najčešće se preporučuje davanje jedne od ovih triju antibiotskih kombinacija:

- 1) klaritromicin (2 x 250 mg) i metronidazol (2 x 400 mg) ili tinidazol (2 x 500 mg);
- 2) klaritromicin (2 x 500 mg) i amoksicilin (2 x 1000 mg);
- 3) amoksicilin (2 x 1000 mg) i metronidazol (2 x 400 mg) ili tinidazol (2 x 500 mg).

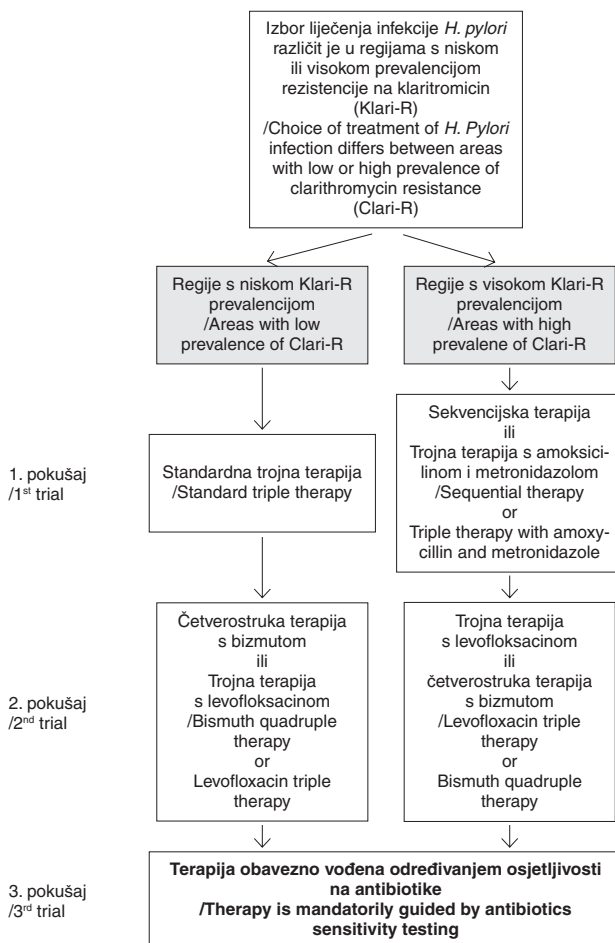
Predložena trojna terapija postala je preporuka svih svjetskih postupnika. Isto je tako Hrvatska radna skupina za infekciju *H. pylori*, vodeći se rezultatima kliničkih istraživanja provedenih u Hrvatskoj, lijekovima dostupnim na hrvatskom tržištu te službenoj listi registriranih lijekova, na svojem sastanku u ožujku 1998. preporučila slične sheme liječenja, samo što je kao makrolid tada predložen azitromicin 3 x 1000 mg tijekom prva 3 dana, s obzirom na to da

klaritromicin u to vrijeme još nije bio registriran u našoj zemlji.

Nove terapijske preporuke

Novije studije pokazuju značajan pad djelotvornosti dosada uobičajene terapije. U većini novih kontroliranih studija trojnom se terapijom može eradikirati *H. pylori* u najviše 70% bolesnika, što je značajno niže od željenih 80 – 90%.⁹⁹ Postoji više mogućih objašnjenja za pad djelotvornosti dosadašnje uobičajene trojne terapije. Glavni je razlog porast primarne rezistencije *H. pylori* na klaritromicin, s 9% u 1998. godini¹⁰⁰ na 17,6% u 2009. godini.¹⁰¹ Rezultati iz Hrvatske pokazuju sličnu tendenciju: u sjevernim područjima primarna je rezistencija na klaritromicin sa 7% 1999. godine porasla na 25,6% 2011. godine.¹⁰² U priobalnom području primarna je rezistencija također porasla na 22%.¹⁰⁰ Iako je primarna *in vitro* rezistencija na metronidazol u brojnim europskim zemljama relativno visoka, taj se problem može prevladati povišenjem doze i dužom terapijom ili dodatkom preparata bizmuta. Europski postupnik sugerira različite terapijske preporuke za područja s nižom primarnom rezistencijom na klaritromicin od 20% od onih s višom (slika 1.).

S obzirom na to da u pokušaje terapije nisu uvedeni novi lijekovi, traže se nove kombinacije postojećih antibiotika.



Slika 1. Izbor liječenja infekcije *Helicobacter pylori* u regijama s niskom i visokom prevalencijom rezistencije na klaritromicin (Klari-R)
Figure 1. Treatment regimen for *Helicobacter pylori* selected according to areas of low and high prevalence of clarithromycin resistance (Clari-R).

Uspoređuju se rezultati tzv. »sekvencijske terapije«^{103,104} i »konkomitantne« IPP-amoksisicilin-klaritromicin-metronidazol (*non-bismuth quadruple therapy*)¹⁰⁵ s dosadašnjom trojnom terapijom.

»Sekvencijska terapija«

Racionalni aspekt »sekvencijske terapije«, koja se sastoji od petodnevno uzimanja IPP-a + amoksisicilin, a potom sljedećih 5 dana IPP-klaritromicin-metronidazol/tinidazol, temelji se na hipotezi da tijekom prve faze sekvencijske terapije amoksisicilin reducira broj mutanata rezistentnih na klaritromicin koji inicijalno čine manju subpopulaciju sojeva *H. pylori* tako da je u drugoj fazi sekvencijske terapije primjena klaritromicina učinkovitija.

Četverostruka »konkomitantna terapija«

Četverostruka »konkomitantna terapija«, originalno postulirana još 1998. godine, reevaluirana 2009. godine, uključuje istodobno davanje inhibitora protonske pumpe uz tri antibiotika (amoksisicilin, klaritromicin, metronidazol) tijekom sedam do deset dana.¹⁰⁶ Metaanaliza koja je uključila pet kontroliranih randomiziranih studija pokazala je da je četverostruka konkomitantna eradikacijska terapija učinkovita zamjena za standardnu empirijsku terapiju u regijama s visokom primarnom rezistencijom na klaritromicin te da je manje kompleksna od »sekvencijske terapije«.¹⁰⁷

Terapija zasnovana na levofloksacinu

Nekoliko recentnih kontroliranih studija evaluiralo je učinkovitost eradikacijske terapije zasnovane na levofloksacinu (inhibitor protonske crpke, amoksisicilin, levofloksacin) kao terapiju prve¹⁰⁸ i druge linije¹⁰⁹ eradikacije *H. pylori*. Studije koje su evaluirale eradikacijsku terapiju baziranu na levofloksacinu kao prvu liniju eradikacijske terapije pokazale su uspješnost eradikacije infekcije *H. pylori* od 90%. Tri metaanalize utvrdile su da je eradikacijska terapija zasnovana na levofloksacinu u drugoj eradikacijskoj liniji učinkovitija od četverostruke konkomitantne terapije.¹¹⁰ Od posebnog su značenja studije koje su *in vitro* i *in vivo* pokazale da je levofloksacin učinkovit i kod sojeva *H. pylori* koji su rezistentni na klaritromicin i metronidazol.

Četverostruka terapija bazirana na bizmutu

Iako je već 1987. godine Borody sa suradnicima postulirao eradikaciju infekcije *H. pylori* terapijom koja je uključivala bizmut, metronidazol i tetraciklin, taj terapijski protokol ipak tada nije šire prihvaćen s obzirom na to da u to vrijeme primarna antibiotska rezistencija na klaritromicin nije bila veći problem.¹¹¹ Recentna studija Malfertheinera i suradnika upozorila je da je četverostruka eradikacijska terapija zasnovana na bizmut supcitratu racionalna opcija prve linije eradikacije *H. pylori* u zemljama s visokom primarnom antibiotskom rezistencijom na klaritromicin.¹¹² Teoretske prednosti četverostruke eradikacijske terapije bazirane na bizmutu ogledaju se u činjenici da do sada nije opisana rezistencija sojeva *H. pylori* na preparate bizmuta, dok je primarna antibiotska rezistencija na tetraciklin izuzetno rijetka. Primjerice, u Splitsko-dalmatinskoj županiji u posljednjih deset godina nije izoliran nijedan soj *H. pylori* rezistentan na tetraciklin, a u području grada Zagreba izolirana su svega dva rezistentna soja, i to prije 1997. godine, a nakon toga nijedan.^{102,113} Sistematski pregled i metaanaliza randomiziranih kliničkih studija koje su evaluirale nuspoja-

ve eradikacijskih protokola baziranih na bizmutu nisu utvrdili značajnije nuspojave u usporedbi s drugim eradikacijskim protokolima. Objavljeni su i rezultati eradikacije *H. pylori* novom formulacijom dosadašnje četverostruke terapije s bizmutom: IPP-a i kapsule koja u sebi sadržava sol bizmuta, metronidazol i tetraciklin.^{114,115}

Prva linija terapije

Da bi se europska preporuka mogla primijeniti na cijelu Hrvatsku, potrebno je što prije nadopuniti istraživanja osjetljivosti *H. pylori* na antibiotike i u područjima koja dosadašnjim istraživanjima nisu bila obuhvaćena. Do tada treba pretpostaviti da je u cijeloj Hrvatskoj primarna rezistencija *H. pylori* na klaritromicin viša od 20%. Zbog toga se, bez kulture i dokaza o osjetljivosti, klaritromicin ne bi trebao rabiti u trojnoj eradikacijskoj shemi (slika 1.).

Tvrđnja br. 23: U dijelovima Hrvatske u kojima je primarna rezistencija na klaritromicin viša od 20% ne bi trebalo primjenjivati IPP-trojnu terapiju s klaritromicinom bez prethodnog testiranja osjetljivosti na klaritromicin.

Razina znanstvenih dokaza: 5	Razina preporuke: D
-------------------------------------	----------------------------

Premda je primarna rezistencija *H. pylori* na metronidazol znatno viša, njezin je utjecaj na uspjeh eradikacije kudikamo manji – smanjuje ga samo za 10 – 15% te se može, uz produženu primjenu od 10 do 14 dana, primijeniti i u regijama s visokom primarnom rezistencijom, pa tako i u Hrvatskoj.

Prema dosadašnjim rezultatima, unatoč visokoj rezistenciji na klaritromicin, »sekvencijska terapija« može postići zadovoljavajući uspjeh te se može primijeniti bez prethodne kulture i ispitivanja rezistencije na klaritromicin.¹⁰⁰

Tvrđnja br. 24: Ekspertna hrvatska grupa preporučuje da prva hrvatska terapija bude »sekvencijska« 10-dnevna terapija ili IPP-amoksisicilin-metronidazol u trajanju od 10 do 14 dana.

Razina znanstvenih dokaza: 5	Razina preporuke: D
-------------------------------------	----------------------------

Uporaba azitromicina za liječenje infekcije *H. pylori* podliježe istim pravilima kao i uporaba klaritromicina. Metaanalize usporedbe djelotvornosti terapijskih protokola koji uključuju azitromicin ili klaritromicin pokazuju nekonzistentne rezultate, s obzirom na različitu dužinu uzimanja azitromicina u pojedinim studijama. Uspjeh terapije može biti slabiji od 10% ako se azitromicin uzima samo 3 prva dana. Uspjeh obiju kombinacija izjednačen je ako se azitromicin ili klaritromicin uzimaju jednako dugo.^{116,117}

Tvrđnja br. 25: Uspjeh eradikacije u kojoj je klaritromicin zamijenjen azitromicinom u dozi od 1 g tijekom 3 dana može biti manji za 10%. Ako se azitromicin primjenjuje jednako dugo kao klaritromicin, može se postići jednak uspjeh eradikacije.

Razina znanstvenih dokaza: 1a	Razina preporuke: A
--------------------------------------	----------------------------

U usporedbi djelotvornosti dviju shema koje sadržavaju klaritromicin (IPP-klaritromicin-metronidazol i IPP-klaritromicin-amoksisicilin) nije nađena statistički značajna razlika premda je shema s metronidazolom bila 6% djelotvornija (71% prema 65%).¹¹⁸

Tvrđnja br. 26: Nema razlike u djelotvornosti dviju shema liječenja koje sadržavaju klaritromicin (IPP-klaritromicin-metronidazol i IPP-klaritromicin-amoksisilin).	
Razina znanstvenih dokaza: 1a	Razina preporuke: A

S obzirom na nezadovoljavajuću djelotvornost uobičajene trojne terapije, traže se promjene koje bi povećale stupanj eradikacije. Više randomiziranih studija¹¹⁹ i metaanaliza¹²⁰ pokazalo je da produženje trajanja IPP-trojne terapije na 10 – 14 dana popravljaju uspjeh terapije za 5 – 10%, a bez značajnijeg povećanja negativnih popratnih pojava, ali znatno povisuju cijenu liječenja. Jednako tako, stupanj eradikacije može se povećati za 6 – 10% uporabom viših doza IPP-a, posebno omeprazola i esomeprazola (s preporučenih 2 x 20 mg na 2 x 40 mg).¹²¹

Tvrđnja br. 27: Produženje trajanja IPP-trojne terapije sa 7 na 10 – 14 dana popravljaju uspjeh terapije za 5 – 10% i može se preporučiti.	
Razina znanstvenih dokaza: 1a	Razina preporuke: A

Tvrđnja br. 28: Uporaba viših doza IPP-a (dva puta na dan) povećava uspjeh trojne terapije (omeprazol ili esomeprazol 2 x 40 mg) za 6 – 10%.	
Razina znanstvenih dokaza: 1b	Razina preporuke: A

Adjuvantna terapija – dodatak probiotika

Radi poboljšanja uspjeha eradikacije infekcije *H. pylori* godinama se razmatra i uvođenje probiotika kao dodatne (adjuvantne) terapije. Unatoč brojnim temeljnim i kliničkim istraživanjima te metaanalizama publiciranih kliničkih studija još nema dovoljno dokaza koji konzistentno afirmiraju njihovu primjenu u eradikaciji infekcije *H. pylori*.^{122,123}

Za razliku od toga, nekoliko kliničkih studija upućuje na povoljne učinke primjene različitih probiotičkih sojeva u eradikaciji *H. pylori*. Ipak, vrijednost ovih istraživanja ograničena je raznolikošću ispitivanih probiotičkih sojeva, dizajnom i veličinom pojedinih istraživanja. Može se pretpostaviti da će probiotici, kada se dodaju eradikacijskoj terapiji za *H. pylori*, imati povoljan učinak na domaćina promjenom sastava crijevne mikrobiote, čime mogu utjecati na sniženje učestalosti nuspojava i omogućiti bolje podnošenje terapije i bolju suradljivost bolesnika.

Kako neki probiotički sojevi pokazuju i antimikrobne učinke, razmatra se i moguća aktivnija uloga u eradikacijskoj terapiji, što zahtijeva daljnja istraživanja.¹²⁴ *Saccharomyces boulardii* dobro je istražen probiotički soj u liječenju *H. pylori*. Metaanaliza koja je uključila 1307 bolesnika iz 5 studija pokazala je da primjena ovoga probiotičkog soja povećava stopu eradikacije uz klasičnu trojnu eradikacijsku terapiju (RR 1,13) i smanjuje rizik od javljanja nuspojava standardne terapije (RR 0,46), a osobito proljeva (RR 0,47).¹²⁵

Stoga se može zaključiti da primjena pojedinih probiotičkih sojeva smanjuje neželjene događaje, osobito proljev koji često prati antibiotisku eradikacijsku terapiju te indirektno utječe i na povišenje stope eradikacije. Svakako je potrebno nastaviti istraživanja pojedinih probiotika i probiotika uz bolji dizajn studija, uz veći broj ispitanika te izvođenjem multicentričnih istraživanja.

Tvrđnja br. 29: Pojedini probiotički sojevi pokazuju povoljne učinke na snižavanje stope neželjenih učinaka pri antibiotskoj eradikacijskoj terapiji, što indirektno može utjecati na povišenje stope eradikacije.	
Razina znanstvenih dokaza: 2b	Razina preporuke: B

Druga i treća linija terapije

Nakon neuspjeha prve linije terapije neovisno o tome je li se rabila »sekvencijska terapija« ili shema IPP-amoksisilin-metronidazol, klaritromicin se i dalje ne bi trebao rabiti bez mikrobiološkog dokaza o osjetljivosti (kulture). Stoga, europska sugestija temeljena na više metaanaliza preporučuje u drugoj liniji liječenja četverostruku terapiju s bizmutom (IPP-metronidazol-tetraciklin-bizmut supcitrat) u trajanju od 10 dana ili IPP-trojnu terapiju s levofloksacinom (IPP-levofloksacin-amoksisilin/metronidazol).^{126,127} Nažalost, moramo spomenuti da više komponenata ove druge linije nije dostupno u Hrvatskoj; za levofloksacin je potrebno proširiti registraciju »za terapiju infekcije *H. pylori*«, a preparat bizmuta i tetraciklin nisu na pozitivnoj Listi odobrenih lijekova i bolesnici ih moraju sami kupovati.¹²⁸

Nakon neuspjeha drugog pokušaja liječenja daljnji terapijski postupci moraju biti vođeni određivanjem osjetljivosti *H. pylori* na antibiotike u svim regijama; i s niskom i s visokom rezistencijom na klaritromicin (slika 1.).

Tvrđnja br. 30: (1) Nakon neuspjeha IPP-trojne terapije (IPP-metronidazol-amoksisilin) u trajanju od 10 do 14 dana ili »sekvencijske terapije« u trajanju od 10 dana sljedeća preporučena linija terapije jest četverostruka terapija s bizmutom – 10 dana ili IPP-trojna terapija koja sadržava levofloksacin – 10 dana.* *Problemi u Hrvatskoj: levofloksacin nije registriran za liječenje infekcije <i>H. pylori</i>, nedostupnost bizmuta i tetraciklina!	
Razina znanstvenih dokaza: 1a	Razina preporuke: A

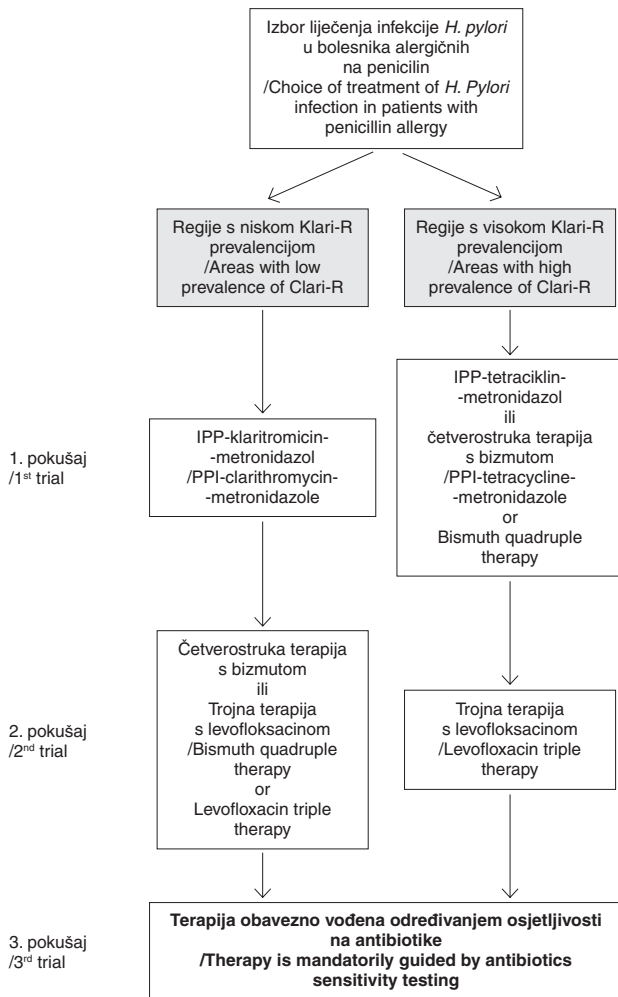
(2) Treba voditi računa o rastućoj rezistenciji na levofloksacin.

Razina znanstvenih dokaza: 2b	Razina preporuke: B
--------------------------------------	----------------------------

Tvrđnja br. 31: Nakon neuspjeha drugog pokušaja liječenja daljnji terapijski postupci moraju biti vođeni određivanjem osjetljivosti <i>H. pylori</i> na antibiotike.	
Razina znanstvenih dokaza: 4	Razina preporuke: A

Liječenje bolesnika alergičnih na penicilin

U regijama s niskom klaritromicinskom rezistencijom prva linija terapije najčešće je IPP-klaritromicin-metronidazol.¹²⁹ U regijama s visokom rezistencijom, kao što je to slučaj s Hrvatskom, predlaže se da prva linija bude IPP-metronidazol-tetraciklin ili četverostruka terapija s bizmutom (slika 2.).¹³⁰ U drugoj liniji terapije može se rabiti trojna terapija s levofloksacinom (IPP-levofloksacin-metronidazol). S obzirom na nedostupnost više komponenata ovih shema u našoj zemlji i potrebu za uporabom klaritromicina, treba ozbiljno razmotriti opravdanost endoskopskog pregleda s kulturom *H. pylori* već pri prvotnoj dijagnostičkoj obradi bolesnika alergičnih na penicilin, a jednako tako i nakon svakog neuspjeha terapije.

Slika 2. Izbor liječenja infekcije *Helicobacter pylori* u bolesnika alergičnih na penicilinFigure 2. Treatment options for *Helicobacter pylori* infection in patients with penicillin allergy

Kontrola i praćenje bolesnika nakon eradikacijske terapije

Posljednjih se godina intenzivno raspravlja o optimalnom vremenu provjere uspjeha eradikacijske terapije. Prema sadašnjim preporukama valja učiniti kontrolu četiri tjedna nakon završetka terapije. Navedena je preporuka u skladu s opažanjem da u slučaju odsutnosti preneoplastičkih lezija uspješna eradikacija *H. pylori* rezultira obnavljanjem oštećene sluznice želuca. Naime, dolazi do regresije aktivnog upalnog infiltrata sastavljenog od polimorfonuklearnih stanica u periodu od četiri tjedna nakon završetka terapije, iako kronični upalni infiltrat sastavljen od limfocitnih stanica može perzistirati i do godine dane od završetka liječenja. U pacijenata s neulkusnom dispepsijom, nekomplificiranim duodenalnim ulkusom te mladih u kojih je eradikacijska terapija provedena na temelju pozitivnog nalaza dobivenog neinvazivnim metodama dijagnostike infekcije *H. pylori* (bez prethodno učinjene ezofagogastroduodenoskopije) urejni izdisajni test⁶³ ili analiza antigena u stolici⁶⁸ metode su izbora za provjeru uspjeha terapije. Serološka se testiranja ne preporučuju, s obzirom na to da je za serokonverziju potrebno i do jedne godine.

Tvrđnja br. 32: Za neinvazivnu kontrolu uspjeha eradikacije treba rabiti urejni izdisajni test (UIT) ili monoklonski test antigena u stolici. Ne preporučuje se rabiti serološku dijagnostiku.

Razina znanstvenih dokaza: 1a **Razina preporuke: A**

Tvrđnja br. 33: Preporučuje se da najranija kontrola uspjeha eradikacijske terapije bude najmanje 4 tjedna nakon završenog liječenja.

Razina znanstvenih dokaza: 2b **Razina preporuke: B**

U bolesnika u kojih je inicijalnom endoskopijom gornjeg dijela probavnog trakta utvrđen ulkus želuca (pravilo: »svaki je ulkus želuca karcinom dok se ne dokaže suprotno«) ili gastrični MALT limfom nužna je endoskopska kontrola s uzimanjem biopsija te patohistološkom analizom. Pri svakom pregledu, uz patohistološku verifikaciju vrste i stupnja gastritisa, paralelno se obavlja i dijagnostika infekcije *H. pylori*. Nužno je patohistološki isključiti prisutnost malignih elemenata čak i u ožiljku nakon saniranoga želučanog ulkusa.

Posebno je pitanje dijagnostike i odluke o vremenu liječenja *H. pylori* u bolesnika s krvarenjem iz peptičkih ulkusa, kao i o načinu kontrole uspjeha provedene terapije. Prema podacima provedenih analiza izgleda da je kod bolesnika pozitivnih na *H. pylori* najekonomičnije započeti s liječenjem infekcije odmah nakon uspostavljanja peroralne prehrane. Način kontrole uspjeha eradikacije ne razlikuje se od onoga preporučenog kod bolesnika bez krvarenja.

Produženje protusekrecijske terapije nakon eradikacijske terapije

Kontroveržno je pitanje indikacije za primjenu protusekrecijske terapije nakon završene antibiotske eradikacijske terapije. *H. pylori* je ključni čimbenik razvoja ulkusne bolesti i njegova je eradikacija preporučljiva i u slučaju ulkusa želuca i u slučaju ulkusa dvanaesnika, jer je dokazano da navedeni pristup dovodi do cijeljenja ulkusa u više od 90% slučajeva.¹³¹ Nadalje, prolongirana inhibicija sekrecije želučane kiseline nije potrebna nakon uspješne eradikacije u bolesnika s nekomplificiranim duodenalnim ulkusom.¹³² S druge strane, ulkus želuca za svoje cijeljenje zahtijeva dugotrajniju inhibiciju lučenja želučane kiseline od ulkusa duodenuma. Isto tako, prolongirana primjena protusekrecijske terapije pomaže pri cijeljenju u slučajevima neuspjele eradikacije. Stoga je prolongirana protusekrecijska terapija preporučljiva u bolesnika s ulkusom želuca te u onih s komplikiranim ulkusom duodenuma.¹³³

Tvrđnja br. 34: U slučaju funkcijske dispepsije i nekomplificiranog ulkusa na dvanaesniku, nakon završene eradikacijske terapije nije potrebno nastaviti s protusekrecijskom terapijom IPP-om.

Razina znanstvenih dokaza: 1a **Razina preporuke: A**

Tvrđnja br. 35: Protusekrecijsku terapiju IPP-om treba nastaviti nakon završetka eradikacijske terapije u slučaju želučanog ulkusa i komplikiranog ulkusa na dvanaesniku.

Razina znanstvenih dokaza: 1b **Razina preporuke: A**

Tvrđnja br. 36: U slučaju krvarećih ulkusa pozitivnih na *H. pylori* eradikacijsku terapiju infekcije treba započeti odmah nakon uspostavljanja peroralne prehrane.

Razina znanstvenih dokaza: 1b **Razina preporuke: A**

Reinfekcija i rekrudescencija

Potrebno je razlikovati pojam reinfekcije (nova zaraza) od pojma rekrudescencije (ponovna infekcija istim sojem) koja je najčešće posljedica neadekvatne eradikacijske terapije. Potvrda reinfekcije zahtijeva usporedbu prvobitnih sojeva *H. pylori* i onih u tijeku reinfekcije, najčešće metodom PCR-a (engl. *polymerase chain reaction*).

Stupanj reinfekcije obrnuto je proporcionalan dobi bolesnika te stupnju inficiranosti pojedine populacije. U djece mlađe od 5 godina stupanj reinfekcije tako je visok da je zapravo upitna primjena eradikacijske terapije. U odrasloj dobi stupanj reinfekcije je nizak, a raste u skladu s inficiranosti pojedine populacije. U razvijanim je zemljama relativno nizak, kao i u našoj sredini. Stoga, u skladu sa sadašnjim preporukama, rutinske kontrole nakon uspješne eradikacije infekcije nisu potrebne.¹³⁴

Racionalnost dijagnostike i liječenja infekcije *Helicobacterom pylori* u različitim kliničkim stanjima

Međuodnos između infekcije *H. pylori* i čovjeka vrlo je kompleksan. Iako većina inficiranih osoba doživotno dobro tolerira infekciju *H. pylori*, danas je nedvojbeno utvrđeno da je *H. pylori* povezan s nizom rizika, koji se mogu umanjiti eradikacijom infekcije *H. pylori*. Upravo utvrđivanje ovih rizika, u kontekstu medicine zasnovane na dokazima, jedini je ispravan put pri odabiru bolesnika u kojih će eradikacija *H. pylori* biti racionalan postupak.^{135,136}

Iako je eradikacija infekcije *H. pylori* nedvojbeno promijenila prirodni tijek nekih od navedenih bolesti, pristup ovom problemu treba se temeljiti samo na racionalnom promišljanju. Široka i neracionalna primjena i dijagnostičkih testova i liječenja infekcije *H. pylori* u konačnici može rezultirati nepotrebnim i neprihvatljivim ekonomskim troškovima, kao i porastom antibiotske rezistencije. Farmakoe ekonomska razmatranja (usporedba troškova i ishoda) temelje se samo na randomiziranim kontroliranim kliničkim studijama te su nužna u svrhu utvrđivanja racionalnih dijagnostičkih i terapijskih strategija infekcije *H. pylori*.¹²⁸

Peptički ulkus

Iako je i sama antisekrecijska terapija učinkovita u liječenju peptičkog ulkusa, sustavni pregled koji uključuje 27 kontroliranih kliničkih studija jasno pokazuje da je eradikacija infekcije *H. pylori* znatno uspješnija od antisekrecijske terapije te da znatno reducira stopu relapsa i poboljšava kvalitetu života ovih bolesnika te time mijenja prirodni tijek ulkusne bolesti. Nadalje, analize troškovne učinkovitosti pokazale su da je eradikacija infekcije *H. pylori* kod ulkusne bolesti uspješnija od dugotrajne primjene antisekrecijske terapije. Zaključno, eradikacija *H. pylori* u bolesnika s ulkusnom bolesti racionalni je terapijski postupak koji se temelji na postulatima medicine zasnovane na dokazima te je i farmakoekonomski isplativa (NNT: 2).^{128,129}

Funkcijska dispepsija

Za razliku od ulkusne bolesti, klinička važnost eradikacije *H. pylori* u bolesnika s funkcijskom dispepsijom, iako je nedvojbeno znatna, nižeg je stupnja (NNT: 9). Zbog multifaktorskih čimbenika u etiologiji funkcijske dispepsije (poremećaj želučane akomodacije, hipomotilitet i hiperalgezija) ne može se očekivati redukcija simptoma u svih bolesnika nakon uspješne eradikacije *H. pylori*.⁸ S obzirom na činjenicu da je dispepsija čest simptom (u oko 40% bole-

snika koji se žale na simptome gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta), ni u najbogatijim zemljama EU-a nije moguće endoskopirati sve ove bolesnike. Recentne smjernice pokazuju da je za *H. pylori* strategija *test and treat* farmakoekonomski prihvatljiviji postupak nego empirijska primjena inhibitora protonske crpke. Zaključno, strategija *Test and treat* za *H. pylori* troškovno je učinkovitija u bolesnika s funkcijskom dispepsijom nego strategija koja uključuje endoskopsku evaluaciju bolesnika mlađih od 50 godina bez prisutnosti »alarmantnih simptoma«.

Nesteroidni antireumatici/salicilati i *H. pylori*

Iako su infekcija *H. pylori* i uzimanje NSAR-a neovisni čimbenici rizika u nastanku peptičke ulkusne bolesti, relevantne studije pokazuju: ako su prisutna oba navedena čimbenika, raste rizik od nastanka peptičkog vrieda i krvarenja.¹³⁷⁻¹³⁹ Dok je nesumnjivo utvrđena protektivna uloga eradikacijske terapije u bolesnika koji tek započinju terapiju NSAR-om, uloga eradikacije *H. pylori* u bolesnika koji već duže vrijeme uzimaju NSAR još je prijeporna. Stoga je, u bolesnika koji duže vrijeme uzimaju NSAR, uz eradikaciju *H. pylori*, nužna i prolongirana terapija inhibitorima protonske crpke.⁸ U bolesnika koji uzimaju aspirin već i u niskim dozama, izgleda da eradikacijska terapija infekcije *H. pylori* prevenira nastanak gastropatije. Ovakav je pristup poglavito racionalan ako u anamnezi postoji podatak o ulkusnoj bolesti.¹⁴⁰

IPP i *H. pylori*

Eradikacija *H. pylori* također je indicirana u pacijenata koji duže vrijeme uzimaju inhibitore protonske pumpe, a u svrhu prevencije predominantnoga korpusnoga gastritisa i posljedičnog atrofičkoga gastritisa.⁸

Eradikacija *H. pylori* kao prevencija malignih bolesti želuca

H. pylori prepoznat je kao glavni uzrok tzv. distalnoga želučanog adenokarcinoma, a randomizirane kontrolirane studije pokazuju da eradikacija *H. pylori* može dovesti do reverzije potencijalno premalignih promjena želučane sluznice.^{25,141,142} Ipak, na logično pitanje smanjuje li populacijska strategija *Test and treat* mortalitet uzrokovan želučanim karcinomom za sada nema jasnog odgovora. Još nisu jasno utvrđeni prihvatljivi farmakoekonomski modeli u svrhu egzaktnije evaluacije ovog problema te su nužna daljnja ekstenzivna istraživanja.¹²⁸ Ipak, u svrhu prevencije nastanka želučanog karcinoma logično se nameće opcija da je eradikaciju *H. pylori* racionalnije indicirati prije nastanka preneoplastičkih lezija sluznice.⁸

Eradikacija *H. pylori* u većine bolesnika inducira regresiju niskomalignog MALT limfoma (Luganska klasifikacija I. stupnja) te je stoga strategija *watch and wait* glede potencijalne rekurencije bolesti nakon postignute histološke remisije racionalna opcija.¹⁴³

H. pylori i ekstragastrične bolesti

Iako podaci medicine zasnovane na dokazima upućuju na uzročno-posljedičnu povezanost infekcije *H. pylori* i nekih drugih ekstragastričnih bolesti, danas je na temelju recentnih europskih smjernica savjetuju jedino u slučajevima nerazjašnjene sideropenične anemije, idiopatske trombocitopenične purpore i kod deficita vitamina B12⁸ premda zasaada nedostaju farmakoekonomske studije racionalnosti tih postupaka.

Dostupnost različitih komponenata eradikacijskih terapijskih protokola u Republici Hrvatskoj

Nakon više od dvadeset godina provođenja trojne eradikacijske terapije infekcije *H. pylori* zasnovane na klaritromicinu u brojnim se europskim zemljama bilježi progresivno smanjenje njezine učinkovitosti.¹⁴⁴ Uzrok je ovoj pojavi rastuća antibiotska rezistencija na klaritromicin koja je posljedica prekomjernog i neracionalnog propisivanja makrolida.^{145,146} S obzirom na to da recentne europske smjernice savjetuju primjenu eradikacijske terapije infekcije *H. pylori* čija je učinkovitost veća od 80% (studije ITT-a), nužna je promjena terapijske strategije prve linije eradikacijske terapije u brojnim europskim zemljama, pa tako i u Hrvatskoj (slike 1. i 2.). Danas je u zemljama i regijama s visokom rezistencijom na makrolide (> 15 – 20%) moguće primijeniti nekoliko alternativnih eradikacijskih terapijskih strategija prve linije, pri čemu je nužno voditi računa, osim o jedinstvenosti terapijske sheme, učinkovitosti, nuspojavama i cijeni, i o dostupnosti pojedinih sastavnica terapijskih protokola.⁸

Terapija zasnovana na testiranju osjetljivosti sojeva *H. pylori*

Primjena ovakvoga terapijskog pristupa zasniva se na logičnom postulat da je najučinkovitija terapija koja se bazira na testiranju osjetljivosti sojeva *H. pylori* na najčešće rabljene antibiotike koji se daju u eradikacijskoj terapiji (amoksicilin, klaritromicin, metronidazol, levofloksacin te tetraciklin hidroklorid). Nekoliko studija jasno je upozorilo da je eradikacijska terapija zasnovana na testiranju osjetljivosti sojeva *H. pylori* uspješnija od empirijske te da je potencijalno farmakoekonomski isplativa.^{99,147,148} Ipak, glavni nedostatak ovakvoga terapijskog pristupa jest činjenica da nalaz treba čekati desetak dana, kao i da danas u Hrvatskoj ne postoji dovoljan broj ekspertnih mikrobioloških laboratorija. Rutinsko uvođenje molekularnih metoda (*real time PCR*) vjerojatno će u budućnosti ovakav terapijski pristup učiniti dostupnijim u većem broju centara u Hrvatskoj.

»Sekvencijska terapija«

Sve komponente koje se rabe u »sekvencijskoj eradikacijskoj terapiji« danas su dostupne u Republici Hrvatskoj te je ona danas racionalna opcija prve linije eradikacije infekcije *H. pylori*.

Četverostruka »konkomitantna terapija«

Četverostruka »konkomitantna terapija«, koja uključuje istodobno davanje IPP-a uz tri antibiotika (amoksicilin, klaritromicin, metronidazol) tijekom sedam do deset dana, učinkovita je zamjena za standardnu trojnu empirijsku terapiju u regijama s visokom primarnom rezistencijom na klaritromicin. Premda je manje kompleksna od »sekvencijske terapije«, može također prevladati primarnu antibiotsku rezistenciju na klaritromicin i metronidazol (ali ne i dvostruk!). Međutim, upitan je njezin ekološki aspekt, jer u konačnici može rezultirati selekcijom multirezistentnih sojeva. Sve odrednice ovakvoga terapijskog pristupa dostupne su u Republici Hrvatskoj.

Terapija eradikacije bazirana na levofloksacinu

S obzirom na činjenicu da primarna antibiotska rezistencija na levofloksacin u Splitsko-dalmatinskoj županiji danas iznosi 4,6%, a u gradu Zagrebu također je ispod 5% i najniže su u Europi, valja očekivati visoki postotak uspješnosti era-

dikacije infekcije *H. pylori* primjenom ovoga terapijskog modaliteta.⁹⁹ Na temelju aktualnih europskih smjernica (Maastricht IV), eradikacijska terapija zasnovana na levofloksacinu racionalna je opcija druge terapijske linije u regijama s visokom primarnom rezistencijom na klaritromicin.⁸ Nažalost, levofloksacin zasada nije registriran u Republici Hrvatskoj u svrhu terapije eradikacije infekcije *H. pylori*.

Četverostruka terapija bazirana na bizmutu

Ovaj terapijski modalitet, iako bi bio racionalan čak i u prvoj liniji eradikacije infekcije *H. pylori* u Hrvatskoj, ne može se šire primjenjivati jer su u Hrvatskoj nedostupni i bizmut supcitrati i tetraciklin hidroklorid. Specifična galenska formulacija koja sadržava tri komponente ovoga terapijskog protokola (bizmut supcitrati, metronidazol i tetraciklin) danas je dostupna u jednoj kapsuli (Pylera[®], Aptalis, Mont St Hilaire, QC, Kanada), ali navedeni preparat još nije registriran u Republici Hrvatskoj.

LITERATURA

1. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983, str. 1273–1275.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Lyon, 7–14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61: 1–241.
3. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:659–72.
4. Babuš V, Presečki V, Katičić M i sur. Rasprostranjenost infekcije s *Helicobacter pylori* u odrasloj populaciji Hrvatske. *Liječ Vjesn* 1997;119: 139–142.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C i sur. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter pylori* study group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1–2.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C i sur. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2–2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167–70.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C i sur. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772–81.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C i sur. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646–64.
9. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 1988;319:1707–15.
10. Leodolter A, Kulig M, Brasch H i sur. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15: 1949–58.
11. Malfertheiner P, Bayerdörffer E, Diете U i sur. The GU-MACH study: the effect of 1-week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:703–12.
12. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U i sur. Efficacy of omeprazole one year after cure of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:576–81.
13. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F i sur. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004; Issue 2, Art. No. CD004062.pub2.
14. Isaacson PG, Chott A, Nakamura S i sur. Extrnodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). U: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008, str. 214–217.
15. Zullo A, Hassan C, Cristofari F i sur. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:105–10.
16. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC i sur. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342: 575–7.
17. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC i sur. Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of muco-

- sa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction, or both? *Blood* 1996;87:1255–60.
18. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmesttraux A i sur. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286–94.
 19. Liu H, Ruskone-Fourmesttraux A, Lavergne-Slove A i sur. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001;357(9249):39–40.
 20. Ruskone-Fourmesttraux A, Lavergne A, Aegerter PH i sur. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001;48:297–303.
 21. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:3554–60.
 22. Wong BC, Lam SK, Wong WM i sur. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187–94.
 23. Correa P, Fontham ET, Bravo JC i sur. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1881–8.
 24. Leung WK, Lin SR, Ching JY i sur. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244–9.
 25. Wang J, Xu L, Shi R, Huang X i sur. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011;83:253–60.
 26. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O i sur. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1431–38.
 27. Vannella L, Lahner E, Osborn J i sur. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1042–50.
 28. Maruta F, Sugiyama A, Ishizone S i sur. Eradication of *Helicobacter pylori* decreases mucosal alterations linked to gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol* 2005;40:104–5.
 29. El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:643–54.
 30. Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V i sur. *Helicobacter pylori* infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. *Gastroenterology* 1992;103:768–74.
 31. Saslow SB, Thumshirn M, Camilleri i sur. Influence of *H. pylori* infection on gastric motor and sensory function in asymptomatic volunteers. *Dig Dis Sci* 1998;43:258–64.
 32. Mearin F, de Ribot X, Balboa A i sur. Does *Helicobacter pylori* infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia? *Gut* 1995;37:47.
 33. Chiba N, Van Zanten SJ, Sinclair P i sur. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-*Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *Br Med J* 2002;324:1012–16.
 34. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ i sur. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2621–6.
 35. Moayyedi P, Walson C, Peacock R i sur. Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression. *Helicobacter* 2000;5:206–14.
 36. El-Omar EM, Oien K, RI-Nujumi A i sur. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997;113:15–24.
 37. Mihaljević S, Katičić M, Krznarić Ž i sur. The influence of the different morphological changes on gastric mucosa on somatostatin cell number in antrum mucosa and serum somatostatin. *Coll Antropol* 2011;35:5–8.
 38. Cullen D, Hawkey G, Greenwood D i sur. *H. pylori* and gastroesophageal reflux disease: a community-based study. *Helicobacter* 2008;13:352–60.
 39. O'Connor HJ. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:117–27.
 40. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P i sur. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1413–17.
 41. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y i sur. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:107–13.
 42. Quian B, Shije M, Shang L i sur. Effect of *H. pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2011;16:255–65.
 43. Lundell L, Havu N, Miettinen P i sur. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:639–47.
 44. Fox JG, Kuipers EJ. Long-term proton pump inhibitor administration. *H. pylori* and gastric cancer: lessons from the gerbil. *Gut* 2011;60:567–8.
 45. Kiltz U, Zochling J, Schmidt WE, Braun J. Use of NSAIDs and infection with *Helicobacter pylori* – what does the rheumatologist need to know? *Rheumatology* 2008;47:1342–47.
 46. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411–8.
 47. de Leest HT, Steen KS, Lems WF i sur. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007;12:477–85.
 48. Qu XH, Huang XL, Xiong P i sur. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:886–96.
 49. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:323–40.
 50. Malik R, Guleria K, Kaur I, Sikka M, Radhakrishnan G. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in iron deficiency anaemia of pregnancy – a pilot study. *Ind J Med Res* 2011;134:224–31.
 51. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2003;88:1087–93.
 52. British society for hematology. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574–96.
 53. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K i sur. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori* – associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;124:91–6.
 54. Saito A, Yokohama A, Osaki Y i sur. Circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with primary and *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2012;88:340–9.
 55. Serin E, Gümürdülü Y, Ozer B i sur. Impact of *Helicobacter pylori* on the development of vitamin B12 deficiency in the absence of gastric atrophy. *Helicobacter* 2002;7:337–41.
 56. Bugdaci MS, Zuhur SS, Sokmen M i sur. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter* 2011;16:124–30.
 57. Katičić M, Presečki V, Kalenić S i sur. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Liječ Vjesn* 2002;124(Suppl 1):16–20.
 58. Filipec T, Katičić M, Papa B i sur. Ureja izdisajni test. *Liječ Vjesn* 2002;124(Suppl 1):28–33.
 59. Stenström B, Mendis A, Marshall B. *Helicobacter pylori* – The latest in diagnosis and treatment. *Aust Fam Phys* 2008;37:608–12.
 60. Moayyedi P, Axon AT. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3122–5.
 61. Niv Y, Niv G, Koren R. 13C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the elderly. *Dig Dis Sci* 2004;49:1840–4.
 62. Ikenberry SO, Harrison ME, Lichtenstein D i sur. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2007;66:1071–5.
 63. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001–17.
 64. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2330–8.
 65. Vaira D, Holton J, Menegatti M i sur. Review article: invasive and non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(Suppl 3):13–22.
 66. Nocon M, Kuhlmann A, Leodolter A, Roll S, Vauth C, Willich SN, Greiner W. Efficacy and cost-effectiveness of the 13C-urea breath test as the primary diagnostic investigation for the detection of *Helicobacter pylori* infection compared to invasive and non-invasive diagnostic tests. *GMS Health Technol Assess* 2009;5:Doc14.
 67. Gatta L, Vakil N, Ricci C i sur. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:823–9.
 68. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921–30.
 69. Calvet X, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ i sur. Accuracy of monoclonal stool tests for determining cure of *Helicobacter pylori* infection after treatment. *Helicobacter* 2010;15:201–5.
 70. Vaira D, Vakil N, Menegatti M i sur. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002;136:280–7.
 71. Feldman RA, Deeks JJ, Evans SJ. Multi-laboratory comparison of eight commercially available *Helicobacter pylori* serology kits. *Helicobacter pylori* Serology Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:428–33.
 72. Fauchere RA, Charlier-Bret N, Courillon-Mallet A i sur. Evaluation comparative de 29 troussees commercialises pour le diagnostic se-

- rologique de l'infection par *Helicobacter pylori*: etude multicentrique du Groupe d'étude Français des Helicobacters (GEFH). *Feuillet de Biologie* 2011;298:25–32.
73. Feldman M, Cryer B, Lee E, Peterson WL. Role of seroconversion in confirming cure of *Helicobacter pylori* infection. *JAMA* 1998;280:363–5.
 74. Marušić M, Presečki V, Katičić M, Dominis M, Kalenić S. The place and role of serologic methods in detecting *Helicobacter pylori* infection. *Coll Antropol* 2006;30:529–33.
 75. Lehours P, Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A i sur. Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003;98:291–5.
 76. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P i sur. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:138–41.
 77. Gisbert JP, Esteban C, Jimenez I i sur. 13C-urea breath test during hospitalization for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer bleeding. *Helicobacter* 2007;12:231–7.
 78. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ i sur. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101–13.
 79. Satoh K, Kimura K i sur. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1998;3:236–40.
 80. Price AB. The Sydney system: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:209–22.
 81. Stolte M, Meining A. The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2001;9:591–8.
 82. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:449–90.
 83. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* 2008;134:1842–60.
 84. Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ i sur. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:12–6.
 85. Stolte M, Stadelmann O, Bethke B, Burkhard G. Relationship between the degree of *Helicobacter pylori* colonisation and the degree and activity gastritis, surface epithelial degeneration and mucus secretion. *Z Gastroenterol* 1995;33:89–93.
 86. Yakoob J, Jafri W, Abid S i sur. Role of rapid urease test and histopathology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. *BMC Gastroenterol* 2005;1:38–42.
 87. van der Hulst RWM, Verheul SB, Weel JF i sur. Effect of specimen collection techniques, transport media, and incubation of cultures on the detection rate of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:211–5.
 88. Audibert C, Janvier B, Grignon B i sur. Correlation between IL-8 induction, cagA status and vacA genotypes in 153 French *Helicobacter pylori* isolates. *Res Microbiol* 2000;151:191–200.
 89. Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:280–322.
 90. Thoreson ACE, Borre M, Andersen LP i sur. *Helicobacter pylori* detection in human biopsies: a competitive PCR assay with internal control reveals false results. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;24:201–8.
 91. De Francesco V, Zullo A, Ierardi E i sur. Phenotypic and genotypic *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance and therapeutic outcome: benefits and limits. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:327–32.
 92. Levine A, Shevah O, Shabat-Sehayek V i sur. Masking of 13C urea breath test by proton pump inhibitors is dependent on type of medication: comparison between omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:117–22.
 93. Öztürk E, Yesilova Z, Ilgan S i sur. Performance of acidified 14C-urea capsule breath test during pantoprazole and ranitidine treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1248–51.
 94. Erzin Y, Altun S, Dobrucali A i sur. Evaluation of two enzyme immunoassays for detecting *Helicobacter pylori* in stool specimens of dyspeptic patients after eradication therapy. *J Med Microbiol* 2005;54:863–6.
 95. Asfeldt AM, Lochen ML, Straume B i sur. Accuracy of a monoclonal antibody-based stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1073–7.
 96. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F i sur. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1005–9.
 97. Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2005;37:899–906.
 98. Graham DY, Opekun AR, Jogi M i sur. False negative urea breath tests with H2-receptor antagonists: interactions between *Helicobacter pylori* density and pH. *Helicobacter* 2004;9:17–27.
 99. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143–53.
 100. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M i sur. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:820–3.
 101. Megraud F, Coenen S, Versporten A i sur. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2012;62:34–42.
 102. Plečko V, Katičić M, Varda Brkić D, Tripković V, Starčević L. Primary resistance of *Helicobacter pylori* to macrolides and metronidazole in the northern part of Croatia. *Helicobacter* 2012;17(Suppl. 1):107.
 103. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A i sur. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313–25.
 104. Vaira D, Zullo A, Vakil N i sur. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556–63.
 105. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:604–17.
 106. Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U. Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 1998;3:54–58.
 107. Essa AS, Kramer JR, Graham DY i sur. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing »concomitant therapy« versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109–18.
 108. Gisbert JP, Fernandez-Bermejo M, Molina-Infante J i sur. First-line triple therapy with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:495–500.
 109. Gisbert JP, de la Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35–44.
 110. Saad RJ, Schoenfeld P, Hyungjin K, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta analysis. *Am J of Gastroenterol* 2006;101:488–96.
 111. Borody TJ, Carrick J, Hazell SL. Symptoms improve after the eradication of gastric *Campylobacter pylori*. *Med J Aust* 1987;146:450–51.
 112. Megraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5:103–9.
 113. Tonkić A, Tonkić M, Brnić D, Novak A, Puljiz Z, Šimunić M. Times trend of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Southern Croatia. *J Chemother* 2012;24:182–4.
 114. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H i sur. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:562–7.
 115. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC i sur. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905–13.
 116. Jalalzadeh M, Nazarian M, Vafaeimanesh J, Mirzamohammadi F. Comparison of azithromycin and clarithromycin triple therapy regimens for *Helicobacter pylori* eradication in hemodialysis patients. *Nephro-Urology Monthly* 2012;4:571–7.
 117. Dong J, Yu XF, Zou J. Azithromycin-containing versus standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta analysis. *World J Gastroenterol* 2009;15:6102–6110.
 118. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X i sur. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1319–28.
 119. Filipec Kanizaj T, Katičić M, Škurla B i sur. *Helicobacter pylori* eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens. *Helicobacter* 2009;14:29–35.
 120. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM i sur. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553–62.
 121. Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:546–7.
 122. Sachdeva A, Nagpal J. Meta-analysis: efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:720–30.
 123. Huynh HQ, Campbell MA, Couper RT, Tran CD, Lawrence A, Butler RN. Lactoferrin and desferrioxamine are ineffective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection and may enhance *H. pylori* growth and gastric inflammation in mice. *Lett Appl Microbiol* 2009;48:517–22.

124. *Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX i sur.* Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155–68.
125. *Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A.* Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1069–79.
126. *Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I i sur.* Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009;104:21–5.
127. *Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S i sur.* Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:346–54.
128. *Katičić M, Filipce Kanižaj T, Mrzljak A i sur.* Time trends in the choice of *H. pylori* rescue treatments after one or two failures of standard PPT-clarithromycin/metronidazole containing therapy in Referral Centre for *H. pylori* in Zagreb, Croatia. *Helicobacter* 2012;17(Suppl. 1):74.
129. *Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S i sur.* *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1041–6.
130. *Rodriguez-Torres M, Salgado-Mercado R, Rios-Bedoya CF i sur.* 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;50:634–9.
131. *Leodolter A, Kulig M, Brasch H i sur.* A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1949–58.
132. *Gisbert JP, Pajares JM.* Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:795–804.
133. *Arkkila PE, Seppala K, Kosunen TU i sur.* *Helicobacter pylori* eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:93–101.
134. *Gisbert JP.* The recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and variables influencing it. A critical review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2083–99.
135. *Moayyedi P.* The health economics of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:347–61.
136. *Ford AC, Delaney BC, Forman D i sur.* Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1833–55.
137. *Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH.* Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta analysis. *Lancet* 2002;359:14–22.
138. *Chan FK, To KF, Wu JC i sur.* Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9–13.
139. *Vergara M, Catalan M, Gisbert JP i sur.* Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411–18.
140. *Chan FK, Chung SC, Suen BY i sur.* Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967–73.
141. *Malfertheiner P, Sipponen P, Numann M i sur.* *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2100–15.
142. *Kodama M, Murakami K, Okimoto T i sur.* *Helicobacter pylori* eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation. *Digestion* 2012;85:126–30.
143. *Wundisch T, Thiede C, Morgner A i sur.* Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018–24.
144. *Megraud F.* *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374–84.
145. *Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S i sur.* European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:401–7.
146. *Coenen S, Ferech M, Malhotra-Kumar S, Hendrix E, Suetens C, Grossens H.* European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:418–22.
147. *Tonkić A, Tonkić M, Lehours P, Megraud F.* Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter infection*. *Helicobacter* 2012;17:1–8.
148. *Romano M, Marmo R, Cuomo A i sur.* Pretreatment antimicrobial susceptibility testing is cost saving in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:273–8.

* * *

Vijesti News

7. hrvatski kongres o Alzheimerovoj bolesti s međunarodnim sudjelovanjem

**Hotel Soline, Brela, Hrvatska
1.–4. listopada 2014.**

Organizatori:

Hrvatsko društvo za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi HLZ-a
i Hrvatsko društvo za neuroznanost

Predsjednik Organizacijskog odbora:

Prof. dr. sc. Ninoslav Mimica, dr. med.
e-mail: ninoslav.mimica@bolnica-vrapce.hr

Kongresni sekretarijat:

Studio Hrg d.o.o., Hrvatske bratske zajednice 4, HR-10000 Zagreb
tel.: +385 /0/1 6110 449, fax: +385 /0/1 6110 452,
e-mail: kongres@studiohrg.hr

Kongresna web stranica: www.alzheimer2014.com

