

Helicobacter pylori infekcija u kliničkoj praksi 2022

- Konsenzus dokument Udruženja gastroenterologa Srbije -

Tomica Milosavljević *, Aleksandra Pavlović-Marković**, Srdjan Djuranović**,

Aleksandra Sokić-Milutinović**, Vladimir Milivojević**, Miodrag Krstić**

(U ime članova Udruženja gastroenterologa Srbije, učesnika Foruma UGS u Bajinoj Bašti 12. juna 2022.
)

*Euromedik Beograd

**Univerzitetski klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Rezime

Helicobacter pylori (Hp) infekcija prisutna je kod više od polovine celokupne svetske populacije. Kod svih inficiranih *Hp* izaziva gastritis nevezano za prisustvo simptoma ili komplikacija. Kod većine pacijenata *Hp* infekcija je asimptomatska i karakteriše je hronični superficialni gastritis. *Helicobacter pylori*- indukovani gastritis, prema Kyoto konsensusu iz 2015, predstavlja infektivno oboljenje bazirano na objektivnim patološkim kriterijumima i poseban entitet u Medjunarodnoj klasifikaciji bolesti. Eradikacija *Helicobacter pylori* je prva linija terapije inficiranih pacijenata sa dispeptičnim tegobama kod prethodno dijagnostikovane funkcionalne dispepsije, koja dovodi do smanjivanja intenziteta simtoma, kao i rizika od komplikacija infekcije uključujući i rizik od karcinoma želuca. Maligne bolesti predstavljaju problem globalnih razmera u opštoj populaciji. *Helicobacter pylori* je kategorizovan kao I grupa kancerogena za nastanak malignih bolesti želuca.

Postoje neinvazivni i invazivni dijagnostički testovi. Invazivni dijagnostički testovi podrazumevaju da se mora uraditi ezofagogastroduodenoskopija sa uzimanjem biopsijskih uzoraka koji će se kasnije patohistološki, mikrobiološki i/ili molekularno verifikovati. Koju vrstu testa treba izabarti u cilju inicijalne dijagnostike postojanja *H.pylori* infekcije umnogome zavisi od toga da li je kod određenog pacijenta indikovano da se uradi gornja endoskopija ili ne.

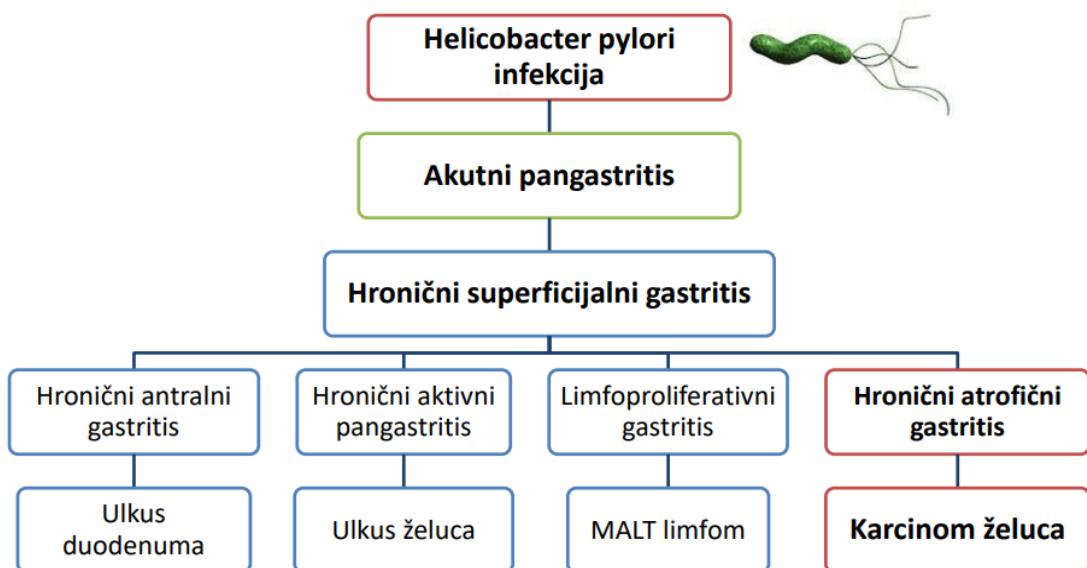
Cilj adekvatnog izbora eradikacione terapije *H.pylori* infekcije (*Hp*) je da izlečenje-eradikacija bude uspešna u najmanje 90% slučajeva. Kombinacija lekova i odabir antibiotika treba da zavisi od podataka o nivou rezistencije bakterije na antibiotike u lokalnoj sredini.

Ključne reči: *Helicobacter pylori*, dijagnostika, lečenje, antibiotička rezistencija.

A. Klinički značaj *Helicobacter pylori* infekcije

Helicobacter pylori (*Hp*) infekcija prisutna je kod više od polovine celokupne svetske populacije. Kod svih inficiranih *Hp* izaziva gastritis nevezano za prisustvo simptoma ili komplikacija. Kod većine pacijenata *Hp* infekcija je asimptomatska i karakteriše je hronični superficialni gastritis. Samo kod nekih pacijenata infekcija će dovesti do nastanka ulkusne bolesti želuca ili duodenuma (približno 25% pacijenata), dok se adenokarcinom i limfom želuca retko dijagnostikuje, kod 1% svih pacijenata sa *Hp* infekcijom. Mogući ishodi *Hp* infekcije prikazani su na shemi 1. Nakon gotovo 40 godina od otkrića *Hp*, Maastricht VI konsenzus postulira da je *Hp* patogena bakterija, a da je *Hp* gastritis infektivna bolest.

Slika 1: Prirodni tok *Helicobacter pylori* infekcije



Dispepsija i *Hp*

Kod pacijenta sa dispepsijom Maastricht konsenzus preporučuje testiranje na *Hp* i primenu eradikacione terapije, iako svega trećina *Hp* pozitivnih pacijenta koji nemaju ulkusnu bolest ima poboljšanje simptoma nakon eradikacione terapije. Osnov za ovu preporuku nalazi se u činjenici da je standardna terapija samo

inhibitorom protonske pumpe, gledano u celini, još manje efikasna nego eradikacija *Hp* infekcije. Takođe potrebno je, po najnovijem vodiču, pre postavljanja dijagnoze funkcionalne dispepsije isključiti *Hp* gastritis.

Ulkusna bolest i *Hp*

Povezanost ulkusne bolesti i *Hp* infekcije dokazana je pre više od tri decenije. U česte uzročnike ulkusne bolesti spadaju *Hp* infekcija, upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) i stres ulkusi (Kušingovi i Kurlingovi). Najveći broj duodenalnih i gotovo dve trećine ulkusa želuca povezani su sa prisustvom *Hp* infekcije. Prevalenca ulkusne bolesti tokom života je 5-10%, dok je kod *Hp* pozitivnih osoba dvostruko veća i procenjena na 10-20%. Višedecenijska sistematska primena eradikacione terapije za *Hp* u indikaciji ulkusne bolesti smanjila je broj hospitalizacija zbog nekomplikovane ulkusne bolesti i krvavljenja. Porast incidence ulkusne bolesti kod starijih osoba je verovatno posledica prisustva *Hp* infekcije, ali i upotrebe NSAIL i pušenja. Nesmanjen broj perforacija ulkusa se povezuje sa fenomenom globalnog starenja populacije, te prisutnih komorbiditeta i upotrebe NSAIL u ovoj grupi bolesnika. Incidenca ulkusne bolesti opada u razvijenim zemljama, dok u zemljama sa nižim standardom rizik za infekciju u detinjstvu ostaje visok, a upitna je i izvodljivost sistematske primene eradikacione terapije kod svih osoba sa ulkusnom bolesti. Eradikacija infekcije kod pacijenata sa anamnezom o ranije dijagnostikovanom ulkušu, kao i kod onih koji koriste NSAIL je obavezna. Maastricht VI konsenzus postulira da upotreba aspirina ili NSAIL povećava rizik od ulkusne bolesti i njenih komplikacija u *Hp* pozitivnih osoba.

Karcinom želuca

Najčešći maligni tumor želuca je, u 85-95% slučajeva, adenokarcinom koji je četvrti po učestalosti od svih malignih tumora. Godišnje se dijagnostikuje više od milion novih slučajeva, a procenjuje se da 700 000 ljudi godišnje umire zbog karcinoma želuca. Incidenca karcinoma želuca zavisi od geografskog područja i najveća je u Istočnoj Aziji. Samo u Kini se dijagnostikuje 40% svih karcinoma želuca. *Helicobacter pylori* infekcija je dovedena u vezu sa intestinalnim tipom karcinoma želuca nakon što su objavljeni rezultati epidemiološke studije 1991. godine, a svega tri godine kasnije, 1994. godine je *Hp* označen kao karcinogen prvog reda. Još 2012 godine je Maastricht IV konsenzus definisao sa visokim nivoom dokaza (Nivo dokaza 1a, nivo preporuke A) da je rizik za karcinom želuca prevashodno vezan za genetske faktore domaćina i faktore virulencije bakterije, te da je uticaj faktora sredine manji od uticaja *Hp* infekcije. Među značajnim faktorima rizika porekla domaćina su genski polimorfizmi za ekspresiju interleukina-1, pušenje, dijeta sa mnogo soli i upotreba konzervirane hrane koja je siromašna antioksidansima. Faktori vezani za *Hp* su faktori virulencije koji pokreću inflamatornu kaskadu, pre svega dva citotoksina koji su označeni kao cagA i Vac A. Prisustvo *Hp* infekcije nosi rizik od 1.5-2% za razvoj karcinoma želuca. Dugotrajna *Hp* infekcija pokreće inflamatornu kaskadu koju je definisao Correa 1975

godine, a po kojoj dugotrajna inflamacija sluznice dovodi najpre do atrofije sluznice, a potom do pojave intestinalne metaplasije za koju se smatra da je ireverzibilna. U nekih pacijenata na terenu intestinalne metaplasije potom dolazi do pojave displazije koja vremenom progredira u rani, asimptomastki karcinom želuca, da bi se simptomi najčešće javili u odmakloj fazi bolesti. Eradikacija *Hp* infekcije pre pojave histoloških prekanceroznih lezija sprečava nastanak karcinoma želuca, dok eradicacija u pacijenta kod kojih postoji atrofija i intestinalna metaplasija smanjuje, ali ne eliminiše rizik.

MALT limfom želuca

Limfomi želuca su retki i čine do 5% svih neoplazmi želuca. To su u 90% slučajeva neHodžkinski (non-Hodgkin) B ćelijski limfomi (NHL). Procjenjuje se da je oko 4-20% svih NHL lokalizovano u želucu, te je želudac najčešća ekstranodalna lokalizacija limfoma. Limfom želuca čini 30-40% svih ekstranodalnih limfoma, odnosno 55-65% svih limfoma gastrointestinalnog trakta. U poslednjih 30 godina incidencija ekstranodalnih limfoma, pa i limfoma želuca je u porastu. Većina limfoma želuca je povezana sa *Hp* infekcijom. Limfomi želuca dele se na

1. MALT (limfom marginalne zone, *engl. MALT-mucosa associated lymphoid tissue*) kojih ima oko 38% i koji imaju nizak stepen maligniteta
2. difuzni B krupnoćelijski limfom kojih ima 59% i koji pokazuju visok stepen maligniteta

Limfoidno tkivo u fiziološkim uslovima nije prisutno u sluznici želuca. Hronična infekcija s *Helicobacter pylori* (*antigena stimulacija*) dovodi do nastanka limfoidnog folikularnog gastritisa i pojave limfoidnog tkiva u sluznici želuca. Mehanizam kojim se MALT limfom niskog stepena maligniteta transformiše u difuzni B krupnoćelijski limfom je nejasan. Endoskopski tipovi MALT limfoma su infiltrativni, ulcerativni, nodularni, polipoidni i mešoviti. Na dijagnozi su lezije u više od polovine slučajeva veće od 10cm, a multifokalna pojava limfomskog tkiva je prisutna kod četvrtine pacijenata. Metastatsko širenje limfoma slično je onom koje se javlja u krakinomu želuca. Po Mastriht VI konsenzusu eradicacija *Hp* je prva terapijska linija za lokalizovani MALT limfom želuca niskog stepena maligniteta (nivo dokaza A1). Takođe eradicaciona terapija se preporučuje i kada nije dokazana *H. pylori* infekcija kao i za pacijente sa uznapredovalom bolesti kao deo terapijskog protokola.

Ekstragastične manifestacije *Helicobacter pylori* infekcije

Eradikacija *Hp* infekcije je, po Mastriht VI konsenzusu, preporučena za pacijente sa sideropenijskom anemijom nejasnog uzroka, idiopatskom trombocitopenijskom purpurom i deficitom vitamina B12 (nivo dokaza A1)

Sideropenijska anemija nejasnog uzroka

Rezultati meta analiza nedvosmisleno ukazuju na vezu *Hp* i sideropenijske anemije. Mogući mehanizmi nastanka anemije su krvarenje iz lezija na sluznici gastroduodenuma (gubitak krvi) i porast koncentracije

hepcidina koji smanjuje resorpciju gvožđa (Fe) na nivou enterocita i njegovo oslobođanje iz makrofaga (u situacijama kada je sluznica intaktna). Kada je *Hp* infekcija udružena sa autoimunim korpusnim gastritisom koji se odlikuje difuznim atrofičnim gastritisom i prisustvom antitela na unutrašnji faktor dolazi do porasta intragastričnog pH koji može smanjiti transformaciju Fe³⁺ u Fe²⁺ što dovodi do smanjene apsorpcije gvožđa u duodenu. Yokota i saradnici dokazali su postojanje genskih polimorfizama u genomu bakterije povezanih sa pojavom anemije. Takođe *Hp* koristi Fe iz glikoproteina domaćina (transferin, laktoperin) i tako održava infekciju istovremeno ushodno regulišući produkciju TNFα koji može dovesti do anemije (Senkovich). Eradikacija *Hp* infekcije dovodi do reverzije anemije kod 75% pacijenata. Sideropenija ima ulogu u karcinogenezi, jer nedostatak Fe favorizuje kolonizaciju sluznice želuca bakterijom i olakšava injiciranje CagA u epitelne ćelije (ElOmar). Kao i Mastriht VI, i vodič za anemiju preporučuje eradikaciju *Hp* infekcije kod pacijenata sa neobjašnjrenom sideropenijskom anemijom kod kojih su nalazi EGDS i kolonoskopije normalni (Gut2011). Bolji rezultati lečenja sideropenijske anemije eradikacijom *Hp* infekcije postignuti su u pedijatriskoj populaciji (Gravina).

Primarna imuna trombocitopenija ili idiopatska trombocitopenijska purpura-ITP

Brojne studije su ukazale na ulogu *Hp* u nastanku ITP tako što je pokazano da eradikacija infekcije dovodi do povećanja broja trombocita (Tr) od 26-100% zavisno od etničke/rasne pripadnosti. Molekularna mimikrija između glikoproteina na površini Tr i aminokiselinskih sekvenci faktora virulencije bakterije posebno lipopolisharida (LPS) je odgovorna za nastanak ITP u toku *Hp* infekcije. Pored toga *Hp* ushodno reguliše ekspresiju Fcγ receptora i nishodno reguliše ekspresiju inhibitornih FcγRIIB receptora što dovodi do povećane aktivnosti monocita i njihove autoreaktivnosti sa B i T limfocitima, te B limfociti proizvode antitela na cirkulirajuće Tr. IL-β (-511) T alel predisponira nastanak ITP. Eradikacija *Hp* dovodi do reverzije ovih fenomena, pa Mastriht VI konsenzus preporučuje eradikaciju *Hp* infekcije kod pacijenata sa ITP. Najbolji rezultati su u lečenju ITP eradikacijom *Hp* postignuti su u adultnoj populaciji, posebno kod pacijenata sa atrofičnim gastritisom.

Deficit vitamin B12

Studija Lahnera i saradnika na 2454 pacijenta pokazala je da postoji veza niske koncentracije B12 i *Hp* infekcije. Naime, niske koncentracije vitamina B12 uz povišene vrednosti homocisteina detektovane su u serumu pacijenata pozitivnih na *Hp*, a eradikacija infekcije dovila je do normalizacije vrednosti vitamina B12. Smatra se da je smanjena apsorpcija vitamina B12 u *Hp* infekciji vezana za oštećenje parijetalne ćelije u korpusu predominantnom gastritisu i posledični nedostatak unutrašnjeg faktora.

Ostale ekstra gastrične manifestacije

Iako je prisustvo *Hp* infekcije povezivano sa još nekim bolestima za sada nema definitvnog zaključka o uzročno-posledičnoj vezi izuzev za gorenavedene bolesti. Dokazi o povezanosti sa *Hp* infekcijom postoje za sledeće bolesti:

Oftalmološke bolesti

Centralna serozna horioretinopatija (CRSC). Kod pacijenata sa CRSC prevalenca *Hp* je dvostruko veća nego u pacijenata sa drugim očnim bolestima. Eradikacija *Hp* infekcije poboljšava CSRC i smanjuje učestalost rekurensa bolesti za 45%

Glaukom otvorenog ugla. Na osnovu meta analize 10 studija pokazana je veza sa *Hp* infekcijom koja je dva puta češće prisutna kod ovih pacijenata, a eradikacija infekcije povezana je sa smanjenjem intraokularnog pritiska

Dermatološke bolesti

Psorijaza. Incidenca *Hp* u psorijazi (79% teške forme, 46% blage forme) veća je nego u opštoj populaciji. Pacijenti sa *Hp* infekcijom imaju veći PASI skor, dok eradikacija *Hp* smanjuje simptome psorijaze.

Rosacea. Pokazana je veća prevalenca *Hp* infekcije u pacijenata sa rosaceom u odnosu na kontrolnu grupu, kao i poboljšanje simptoma nakon eradikacije infekcije. Najverovatniji mehanizam kojim infekcija intenzivira sliku rosacee je povećanje koncentracije NO u tkivu i serumu koje doprinosi vazodilataciji i imunomodulaciji što facilitira eritem i flushing

Autoimune bulozne bolesti (pemphigus, pemphigoid, dermatitis herpetiformis, epidermolysis bullosa acquisita, ...). Pokazano je da je 79% pacijenata pozitivno na *Hp* što je značajno veća incidenca u odnosu na kontrolnu grupu

Alopecia areata. Postoje prikazi slučajeva koji potvrđuju remisiju bolesti nakon uspešne *Hp* eradikacije

Neurološke bolesti

Cerebrovaskularni insulti (CVI). Studije pokazuju veći mortalitet *Hp* pozitivnih pacijenata sa CVI. Meta analiza je pokazala povećan rizik za ishemski CVI kod infekcije cagA+ sojevima *Hp*. Smatra se da povećanje proinflamatornih medijatora aktivira Tr i koagulacionu kaskadu u *Hp* pozitivnih pacijenata sa CVI

Alchajmerova bolest. Dokazana je veća prevalenca Apolipoproteina E koji se smatra faktorom rizika, u *Hp* pozitivnih pacijenata, a detektovane su i visoke koncentracije IgG anti *Hp* antitela u likvoru pacijenata sa Alchajmerovom bolesti. Smatra se da su za prodor bakterije u CNS odgovorni oro-nazalni put ili monociti koji nose *Hp*. Jedna od hipoteza uključuje i prodor bakterije na terenu inflamatornog oštećenja krvno-moždane barijere (KMB) ili putem enteričkog nervnog sistema. Pokazano je i da eradikacija *Hp* poboljšava stanje bolesnika.

Parkinsonova bolest. Meta analiza na 30 000 pacijenata ukazuje na povezanost *Hp* infekcije i Parkinsonove bolesti. Smatra se da bakterija smanjuje bioraspoloživost L-DOPA tako što oštećuje duodenum i smanjuje njegovu apsorpciju. *Hp* dovodi do produkcije proinflamatornih citokina koji remeke KMB i dovode do smrti dopaminergičkih neurona.

Guillain-Barrè sindrom (GBS). Smatra se da postoji molekularna mimikrija *Hp* LPS i gangliozida perifernih nerava. U likvoru ovih pacijenata izmerene su visoke koncentracije IgG antitela na *Hp* VacA toksin

Diabetes mellitus

Povišen HbA1c kod starijih *Hp* pozitivnih osoba opisan je u nekim, ali ne svim studijama. Eradikacija *Hp* infekcije dovela je do bolje kontrole glikemije. Smatra se da povećanje koncentracije citokina koji utiču na metaboličke procese i indukcija insulinske rezistencije nastaju tako što *Hp* interferira sa c-Jun/miR-203/SOCS3 signalnim putem.

Metabolički sindrom

Veća prevalenca metaboličkog sindroma nađena je u *H pylori* pozitivnih osoba nego u kontrolnoj grupi

Inverzna korelacija *H. pylori* infekcije i ekstragastričnih bolesti

Postoje podaci o manjoj učestalosti nekih ekstragastričnih bolesti kod pacijenata koji imaju ili su imali infekciju s *Hp*. Ipak za sada nivo dokaza ne dozvoljava donošenje konačnih zaklučaka te ove podatke treba oprezno tumačiti

Pokazana je niža prevalenca *Hp* infekcije u pacijenata sa GERB, Barretovim jednjakom i adenokarcinom jednjaka. Ipak, postoje dokazi da eradicacija *Hp* infekcije ne pojačava simptome GERB niti smanjuje efikasnost PPI, pa je preporuka da se *Hp* eradicira kod ovih pacijenata zbog rizika od nastanka atrofičnog gastritisa.

Kod dece i mladih osoba *Hp* utiče na adaptivni imuni odgovor promovišći toleranciju imunog sistema da bi održao infekciju, ali time istovremeno inhibira auto agresivne odgovore T ćelija. VacA toksin je izgleda najvažniji u ovom, za sada nedovoljno jasnom, ali mogućem, protektivnom efektu *Hp*.

Dokazi iz meta analiza su indirektni i pokazuju da je rizik nastanka eozinofilnog ezofagitisa za 37% manji ako je bilo izloženosti *Hp* infekciji, a predložen je mehanizam imunotolerancije koja se razvija u toku *Hp* infekcije.

B. Koga treba testirati i lečiti od *Helicobacter pylori* infekcije?

Helicobacter pylori indukovani gastritis, prema Kyoto konzensusu iz 2015, predstavlja infektivno oboljenje bazirano na objektivnim patološkim kriterijumima i poseban entitet u Internacionalnoj klasifikaciji bolesti [1,3]. Eradicacija *Helicobacter pylori* je prva linija terapije inficiranih pacijenata sa dispeptičnim tegobama kod prethodno dijagnostikovane funkcionalne dispepsije, koja dovodi do redukcije intenziteta simtoma, rizika od komplikacija infekcije uključujući i rizik od karcinoma želuca [1-3].

Maligne bolesti predstavljaju problem globalnih razmara u opštoj populaciji. *Helicobacter pylori* je kategorizovan kao I grupa kancerogena [1]. Na osnovu sprovedenih epidemioloških studija, godišnji broj obolelih od karcinoma želuca u svetu iznosi oko 1.3 miliona ljudi, sa incidencijom od 18/100 000 ljudi. Patogeneza nastanka karcinoma želuca podrazumeva interakciju između karakteristika domaćina, faktora ishrane i *Helicobacter pylori* infekcije [1-3]. Povećan rizik za nastanak karcinoma želuca predstavlja *H.pylori* infekcija koja traje duže od 10 godina

U odsustvu *Helicobacter pylori*, mukoza želuca nema znakove hronične inflamacije, neutrofilne i mononuklearne infiltracije. *Helicobacter pylori* ne predstavlja deo normalne mikrobiote, dok je eradicacija *H.pylori* preporučena i u odsustvu kliničkih simtoma [1, 2].

„*Testiraj i leči*“ jasno je definisana strategija koja uključuje neinvazivno testiranje na *H.pylori* kod pacijenata sa dispeptičnim tegobama i eradicaciju infekcije po detekciji iste. Nekoliko prospektivnih studija navedenu strategiju preporučuje kod pacijenata mlađe životne dobi i bez prisutnih alarmantnih simtoma uključujući anemiju, gubitak u telesnoj masi, progresivnu disfagiju, odinofagiju, uporno povraćanje ili raniji ezofagogastični karcinom [1, 4, 5]. Prema Kyoto konsenzusu u cilju prevencije karcinoma želuca savetuje se screening na *Helicobacter infekciju* posle 12 godine starosti [3].

„*Skopija-terapija*“ je strategija koja podrazumeva endoskopsku proceduru u vidu ezofagogastroduodenoskopije udružene sa utvrđivanjem *H.pylori* statusa kod pacijenata sa dispeptičnim simtomima nakon 45-55 godine starosti, prisutnim alarmnim simtomima, kod izostanka terapijskog odgovora na empirijski uvedenu antisekretornu terapiju ili neuspeha strategije „test-terapija“[1]

Prema Maastricht VI/Florence konsenzusu, endoskopija nije neophodna kao inicijalna dijagnostička metoda dispepsije u geografskim regionima niske prevalence *H.pylori* infekcije. U zavisnosti od regiona, prevalenca ozbiljnijih gastrointestinalnih lezija je veoma niska kod pacijenata sa dispepsijom mlađih od 50 godina uključujući prevalencu karcinoma želuca koja iznosi oko 0.4%. Međutim, u regionima sa visokom incidentom karcinoma želuca i prevalencom *H.pylori* infekcije, pacijenti učestalo nemaju prisutne alarmantne simtome, ali je gornja endoskopija indikovana [1]

Gastritis indukovani *Helicobacter pylori* infekcijom je udružen sa povišenom, smanjenom ili nepromjenjenim sekrecijom kiseline u želucu [1]. Pojačana gastrična sekrecija udružena je sa infekcijom koja je predominantno locirana u antrumu i delom u korpusu želuca. U slučaju infekcije koja značajno zahvata korpus želuca ili kod pangastritisa sa gastričnom atrofijom sekrecija je redukovana [1, 6, 7]. *Helicobacter pylori* infekcija povećava rizik od nastanka ulkusa želuca (do 80%) i duodenuma (95%) [2]. Pacijenti sa duodenalnim ulkusom i *Helicobacter pylori* infekcijom imaju povišenu sekreciju gastrične kiseline (redukovana koncentracija somatostatina i povišena gastrina), koja se smanjuje nakon

eradikacione terapije. U slučaju teškog korpusnog gastritisa, smanjena gastrična sekrecija se povećava nakon eradikacije *H.pylori* infekcije. Većina pacijenta bez duodenalne ulkusne bolesti i teškog korpusnog gastritisa nemaju promene u gastričnoj sekreiji nakon eradikacije *H.pylori*. U slučaju pacijenata sa ulkusnom bolesti želuca sa nižom gastričnom sekrecijom, po eradikaciji *H.pylori* infekcije gastrična sekrecija se povećava [1,2].

Na osnovu Maastricht VI/Florence konzenusa, neophodno je isključiti postojanje *H.pylori* gastritisa u cilju postavljanja dijagnoze funkcionalne dispepsije [1] Eradikacija *H.pylori* je terapijski modalitet lečenja neutrofičnog gastritisa, a dovodi do regresije atrofičnog gastritisa i redukcije rizika od nastanka karcinoma želuca. Kod pacijenata sa histopatološki verifikovanom intestinalnom metaplazijom, *Helicobacter pylori* eradikacija ne dovodi do smanjenja rizika od maligniteta, ali redukuje inflamaciju i atrofiju, a time usporava njenu dalju progresiju. Eradikacija *H.pylori* je preporučena kod pacijenata sa ranijom neoplazijom želuca koja je endoskopski ili hirurški tertirana [1-3].

Upotreba nesteroidnih anti-inflamatornih lekova (NSAIL) ili aspirina povećava rizik od peptičke ulkusne bolesti i njenih komplikacija kod *H.pylori* pozitivnih pacijenata [1, 6, 7]. Infekcija sa *H.pylori*, upotreba NSAIL i aspirina su nezavisni faktori rizika za duodenalnu i želudačnu ulkusnu bolest i njihove komplikacije [1, 8]. Pojedinačna istraživanja su ukazala da *H.pylori* inficirani pacijenti imaju veći rizik od peptičke ulkusne bolesti u poređenju sa *H.pylori* negativnim pacijentima koji koriste u terapiji NSAIL, inhibitore ciklo-oksigenaze 2 ili aspirin [1, 9, 10]. Prema Maastricht VI/Florence konzenusu, indikovano je testiranje na *H.pylori* infekciju, eradikacija iste i terapija inhibitorima protonske pumpe kod visoko rizičnih pacijenata koji su već na dugotrajnoj terapiji aspirinom ili tek započinju terapiju NSAIL [1]. Aktuelno ne postoje dokazi koji ukazuju da primena antikoagulansa (kumarini, direktni oralni i vitamin K antagonisti) povećava rizik od krvarenja kod pacijenta sa *H.pylori* infekcijom [1].

Inhibitori protonske pumpe (IPP) suprimiraju sekreciju želudačne kiseline što rezultira perzistentnom hipergastrinjom [1]. Nivo gastrina povišen je (oko 1.5 puta) kod pacijenata sa verifikovanom *H.pylori* infekcijom u poređenju sa neinficiranim. Pacijenti sa *Helicobacter pylori* infekcijom imaju izražniju hiperplaziju enterochromafin-sličnim ćelijama u korpusu želuca u poređenju sa neinficiranim korisnicima IPP [11]. Dugotrajna upotreba IPP terapije udružena je 2-3 puta češće sa gastritisom antruma i korpusa kao i pojavom atrofičnog gastritisa korpusa kod *H.pylori* pozitivnih pacijenata [11].

Eradikacija *Helicobacter pylori* infekcije indikovana je kod pacijenata sa hiposideropenijskom anemijom nepoznatog uzroka (IDA), idiopatskom trombocitopenijskom purpurom (ITP) i deficijencijom vitamina B12[1]. Sprovedena istraživanja potvrđile su pozitivan efekat eradikacione terapije na IDA i ITP,

kao i vezu izmedju *H.pylori* infekcije i malapsorpcije vitamina što rezultuje akumulacijom homocisteina u serumu [1,12].

Prva linija lečenja lokalizovanog nisko gradusnog MALT limfoma želuca je eradikacija *H.pylori* infekcije. Eradikaciona terapija za *Helicobacter pylori* savetuje se i bez dokaza o infekciji i može imati povoljan efekat i na uznapredovale stadijume bolesti [1]. Efikasnost eradikacione *H.pylori* terapije kod MALT limfoma (marginalne zone B-ćelijskog tipa) ogleda se u 70-80% dugotrajnoj remisiji bolesti [1,13]. Detaljni endoskopski monitoring na 3-6 meseci je indikovan u cilju procene regresije i potencijalne detekcije drugih prekanceroznih lezija. Enoskopsku remisiju je moguće postići za aproksimativno godinu dana ili više [13]. Prema konsenzusu Evropskog udruženja medicinske onkologije (ESMO) neophodno je detaljno ispitivaje *H.pylori* statusa kod pacijenata sa limfomom (u slučaju negativnog prisustva u tkivu, neophodan je serološki, izdisajni i koprološki test na *Helcobacter pylori*) [13]. Testiranje nakon eradikacione terapije na *H.pylori* je obavezno, a drugu liniju terapije treba primeniti ukoliko infekcija perzistira. Prema ESMO vodiču, druge vrste terapije u vidu lokalizovane radioterapije ili hemoterapije treba započeti 3-6 meseci nakon završetka eradikacione *H.pylori* terapije kod inicijalno *H.pylori* negativnih pacijenata bez obzira na stepen uznapredovalosti bolesti [13, 14, 15].

ZAKLJUČAK: Predlaže se lečenje pacijenata koji imaju: Peptički ulkus (bulbusa duodenuma ili želuca – aktivan ili u remisiji, uključujući i onaj sa komplikacijama), MALT limfom – niskog stepena malignosti, Hronični atrofični gastritis, intestinalna metaplazija, displazija. Savetuje se lečenje pacijenata sa resekcijom želuca zbog karcinoma, zatim kod stanjeaposle endoskopske resekcije adenoma i ranog gastričnog carcinoma, kao I kod osoba prvog stepena srodstva sa bolesnicima sa karcinomom želuca. Savetuje se I lečenje osoba koje imaju dokazanu funkcionalnu dispepsiju – gde eradikacija *H. pylori* dovodi do dugotrajnog poboljšanja simptoma. Takodje se savetuje eradicacija u slučaju da postoji sideropenijska anemija nejasnog razloga, ITP, a takodje kod dugotrajne upotrebe aspirina i nesteroidnih antiinflamatornih lekova i postojanja ulkusne anamneze – smanjuje se na taj način incidencija ulkusne bolesti ukoliko se eradikacija učini pre početka davanja NSAIL.

C. Kako dijagnostikovati i pratiti *Helicobacter pylori* infekciju?

Kako dijagnostikovati?

Dijagnostika *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infekcije je jedna od najčešće primenjivanih dijagnostičkih procedura u gastroenterologiji, jer je incidenca i prevalenca ove infekcije vrlo visoka.

Postoje neinvazivni i invazivni dijagnostički testovi. Invazivni dijagnostički testovi podrazumevaju da se mora uraditi ezofagogastroduodenoskopija sa uzimanjem biopsijskih uzoraka koji će se kasnije patohistološki, mikrobiološki i/ili molekularno verifikovati. Koju vrstu testa treba izabarti u cilju inicijalne dijagnostike postojanja *H.pylori* infekcije umnogome zavisi od toga da li je kod određenog pacijenta indikovano da se uradi gornja endoskopija ili ne. U odluci o tome svakako treba uzeti u obzir generalnu prevalencu ulkusne bolesti i karcinoma želuca u dатој populaciji. Uopšteno govoreći, gornja endoskopija je indikovana kod svih pacijenata koji imaju tegobe od strane gornjeg dela gastrointestinalnog trakta (GIT) i koji imaju više od 50 godina. Pored toga, gornja endoskopija je indikovana i kod pacijenata koji imaju neki od tzv. alarmnih simptoma koji mogu ukazati na ozbiljnu bolest gornjeg dela GIT-a. U alarmne simptome za gornji deo GIT-a ubrajamo: melenu i/ili hematemu, naglo nastalu malokrvnost usled mogućeg krvarenja iz GIT-a, perzistentno povraćanje unazad desetak dana, izraženi gubitak u telesnoj masi, otežano i/ili bolno gutanje i palpabilnu tumorsku promenu u abdomenu (1).

U zemljama gde postoji visoka prevalensa *H.pylori* infekcije uglavnom se koristi strategija neinvazivnog pristupa u dijagnostici *H.pylori* infekcije („Test and Treat“, engl: „testiraj i leči“) (2). Značajno je napomenuti da se i u tim sredinama na ovaj način testiraju isključivo osobe koje nemaju alarmne simptome za gornji deo GIT-a i koje su mlađe od 50 godina. U nekim zemljama je arbitarno uzeto da je starost od 55 godina granica životnog doba „prihvatljiva“ za neinvazivnu „Test and Treat“ strategiju (3,4).

Odluka o načinu inicijalnog testiranja na postojanje *H.pylori* infekcije treba da bude zasnovana na individualnim anamnestičkim podacima o simptomima koje pacijent ima, komorbiditetima i njegovoj starosti. Pored napred navedenih faktora, razlog za gornju endoskopiju pre donošenja odluke o eradicacionoj terapiji za *H.pylori* infekciju svakako treba da ima i anamnestički podatak o postojanju MALT limfoma (engl: „Mucosa-associated lymphatic tissue“ – limfatično tkivo povezano sa sluzokožom) i/ili podatak o ranijoj resekcionalnoj operaciji želuca i/ili karcinomu želuca.

C13 Ureja izdisajni test je „zlatni standard“ u neinvazivnoj dijagnostici *H.pylori* infekcije. To je test koji indirektno detektuje postojanje infekcije određivanjem koncentracije C^{13} obeleženog CO_2 u izdahnutom vazduhu posle uzimanja test obroka (5). Dodatak limunske kiseline test obroku može poboljšati kvalitet testa koji ima vrlo visoku senzitivnost (~97%) i specifičnost (~98%) (6). Važno je napomenuti da je test najbolje primeniti najmanje 30 dana posle prestanka uzimanja antibiotika i 14 dana posle prestanka uzimanja inhibitora protonskog pumpa (IPP). Test ima nižu preciznost kod pacijenata koji imaju atrofični gastritis, intestinalnu metaplaziju sluzokože želuca i karcinom želuca (4).

Vrlo široko primenjivani i relativno jeftini neinvazivni test je i fekalni test koji u uzorku stolice detektuje prisustvo antigena (Ag) *H.pylori*. Na tržištu postoje enzimski imunoesej (EIA) i imunohromatografski

testovi (ICA) koji sadrže monoklonska i poliklonska antitela (At) za detekciju Ag *H.pylori*. ELISA (Enzyme-linked immunoesej) sa monoklonskim At se smatra najpreciznijim fekalnim Ag testom sa visokom senzitivnošću (~94%) i specifičnošću (~97%) (7). Uzorak stolice koji se koristi za ovo testiranje može biti star do 48 sati, pod uslovom da je čuvan na temperaturi od 2 do 8 °C. Da bi preciznost fekalog Ag testa bila optimalna, neophodno je da pacijent najmanje 30 dana pre testiranja ne uzima antibiotike i 14 dana IPP. Preciznost testa je smanjena ako pacijent nekoliko dana pre testiranja uzima aspirin, preparate bizmuta ili ako ima aktivno krvarenje iz gornjih delova GIT-a. Lažno negativni rezultati se mogu očekivati i u slučaju da postoji mala koncentracija *H.pylori* bakterije u sluzokoži želuca (4). U svakodnevnoj kliničkoj praksi fekalni Ag testovi se obično koriste za proveru uspešnosti eradicacione terapije za *H.pylori* infekciju 6 do 12 nedelja posle završetka terapije (8). Savremena dijagnostika uključuje i PCR (Polymerase Chain Reaction) testiranje iz uzorka stolice i na taj način omogućava detektovanje postojanja infekcije kao i ispitivanje rezistencije *H.pylori* na antibiotike (Fekalni brzi PCR test) (9).

Serološki testovi omogućavaju detekciju cirkulišućih At na *H.pylori*. Ovi testovi su široko dostupni i relativno jeftini, ali imaju dosta nisku senzitivnost i specifičnost koja se kreće oko 50%. Serološka dijagnostika ne omogućava precizno razlikovanje aktivne od predhodno izlečene *H.pylori* infekcije i to je jedan od glavnih nedostataka ove metode. Istovemeno, može se desiti nespecifična unakrsna reakcija At, što može dovesti do lažne pozitivnosti ovog testa. U svakom slučaju neophodna je lokalna validacija seroloških testova koji se koriste zbog velike raznorodnosti sojeva *H.pylori* koji su prisutni u različitim geografskim regionima. Ova vrsta testiranja može imati kliničku primenu u situacijama kada pacijent ima krvareći ulkus, MALT limfom, kada aktuelno uzima antibiotike i ili IPP (4,10). Ipak, glavno mesto serološke dijagnostike *H.pylori* infekcije danas je u velikim populacionim epidemiološkim studijama. (4,11,12)

Kada je reč o invazivnim testovima, brzi ureaza test (BUT) je vrlo dostupan, jeftin i relativno jednostavan test vrlo visoke senzitivnosti (~95%) i nešto niže specifičnosti (78-98%) (13). Ovaj test je vrlo zastupljen u zemljama sa nižim standardom i visokom prevalencom *H.pylori* infekcije. Da bi se test adekvatno izveo neophodno je uzeti najmanje 2 biopsije sluzokože želuca (antrum i korpus) i izbegavati polja sa vidljivom intestinalnom metaplazijom. Precizno je izračunato da je test pozitivan ako u bioptatu ima 10^5 *H.pylori*. Preporučuje se da je optimalni trenutak za očitavanje testa 12 sati posle uzorkovanja i stavljanja biopsijskih uzoraka u medijum koji služi za testiranje (4). U literaturi se pominje i tzv „sweeping“ (engl. brisanje) metod uzorkovanja što bi bilo slično uzimanju brisa sa površine sluzokože želuca u toku endoskopije. Izgleda da takav način dobijanja uzorka za BUT povećava preciznost testa zahvaljujući većoj površini želuca koja se na taj način „analizira“ (14).

Patohistološka analiza biopsijskih uzoraka sluzokože želuca predstavlja „zlatni standard“ u dijagnostici *H.pylori* infekcije. Istovremeno se mogu dobiti i vrlo značajne informacije o inflamaciji, postojanju atrofije, intestinalne metaplazije i maligne alteracije sluzokože želuca. Ovaj način testiranja je ubedljivo najpouzdaniji kod pacijenata sa aktivnim krvarenjem iz gornjih delova GIT-a (4). Adekvatan biopsijski protokol podrazumeva uzimanje najmanje pet uzoraka sluzokože želuca: dva uzorka antruma, dva uzorka korpusa i jedan uzorak iz zone angulusa želuca (15). Stepen kolonizacije sluzokože želuca bakterijom *H.pylori* zavisi od nivoa sekrecije hlorovodonične kiseline u želucu i značajno se smanjuje zbog postojanja atrofije sluzokože želuca i/ili uzimanja IPP. Isto tako je nedvosmisleno dokazano da uzimanje IPP u toku samo nekoliko dana do nekoliko nedelja značajno menja „topografiju“ gastritisa tako što od predominantno antralnog gastritisa nastaje predominantno korporalni gastritis. To je razlog zbog čega se preporučuje prekid uzimanja IPP 14 dana pre planirane gornje endoskopije (4).

Mikrobiološko kultivisanje baktrije *H.pylori* se primenjuje u slučajevima terapijskog neuspeha u cilju adekvatnog izbora antibiotika. Kultivisanje *H.pylori* je relativno zahtevan proces koji traje oko dve nedelje, ali je i vrlo je uspešno u ekspertskim centrima (~90%). Značajno je znati da se za kultivisanje mogu upotrebiti i uzorci sluzokože želuca koji su prethodno korišćeni za BUT, ali samo u roku od 4 sata (4,16).

Molekularno testiranje na postojanje *H.pylori* infekcije uglavnom obuhvata PCR tehnologiju. Danas su dostupni komercijalni PCR testovi koji su vrlo visoke senzitivnosti i specifičnosti. Slično kao i za mikrobiološko kultivisanje i ovde se mogu koristiti uzorci koji su predhodno upotrebljeni za BUT, što značajno olakšava proceduru testiranja (4,17). Obično se primenjuje „Real time“ PCR tehnika, mada se u novije vreme koristi i metoda „Droplet digital polymerase chain reaction“ (ddPCR) koja je senzitivnija od drugih PCR metoda. Sekvencioniranje sledeće generacije („Next generation sequencing“ - NGS) i RT-PCR sekvencioniranje čitavog genoma - digitalni PCR, omogućava identifikaciju mutacija *H. pylori* i utvrđivanje postojanja rezistencije na klaritromicin, levofloksacin, tetracikline i rifampicin što sve zajedno vodi razvoju koncepta personalizovanog pristupa u dijagnostici i lečenju *H.pylori* infekcije (4,18,19).

Kako pratiti?

Praćenje *H.pylori* infekcije danas obuhvata proveru uspešnosti eradikacije, utvrđivanje postojanja reinfekcije posle inicijalne uspešne eradikacije i praćenje promena na sluzokoži želuca posle eradikacije *H.pylori* infekcije.

Provera uspešnosti eradikacije se smatra neophodnim delom lečenja ove infekcije i preporučuje se kod svih pacijenata. Kontrolna gorna endoskopija sa patohistološkom analizom se preporučuje kod pacijenata

sa ulkusom želuca u cilju isključenja postojanja neoplazije kao i kod pacijenata kod kojih postoji multifokalni atrofični gastritis sa ili bez postojanja intestinalne metaplasije sluzokože želuca. Kod ostalih pacijenata se preporučuje neki od neinvazivnih načina testiranja – C13 Ureja izdisajni ili fekalni Ag test (4).

Reinfekcija sa *H.pylori* bakterijom se prema podacima iz velike meta analize dešava kod oko 9% pacijenata, sa godišnjom stopom reinfekcije od oko 4%. Stopa reinfekcije se povećava sa protokom vremena od trenutka uspešne eradikacije inicijalne infekcije. Zaključeno je da je stopa reinfekcije veća kod pacijenata koji su dobijali trostruku u odnosu na one koji su tretirani četvorostrukom eradikacionom terapijom. Reinfekcija je češća medju muškarcima i češća je u gradskoj nego u ruralnoj sredini. Primećeno je i da je stopa reinfekcije najveća u Evropi, a najniža u Africi (20).

Danas je jasno da je atrofija sluzokože želuca glavna determinanta u razvoju nenaslednog karcinoma želuca. Atrofija sluzokože želuca je vrlo čest pratilac *H.pylori* infekcije i perzistira i posle uspešne eradikacije (4,21). U skladu sa tim, danas se preporučuje histološka procena atrofije želuca tj „konkluzivno stažiranje“ gastritisa u skladu sa OLGA/OLGIM sistemom stažiranja (Operative Link on Gastric Atrophy/Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia) u cilju grupisanja pacijenata prema riziku za nastanak karcinoma želuca (22,23). Kada se utvrdi postojanje „Low stage“ gastritisa posle uspešne eradikacije *H. pylori* infekcije preporučuje se samo kliničko praćenje. Postojanje „High stage“ gastritisa sa ili bez ekstenzivne atrofije sluzokože želuca posle eradikacije *H.pylori* infekcije predstavlja i dalje rizik za nastanak Ca želuca. Toj grupi pacijenata se savetuje periodično endoskopsko praćenje jer nema dokaza da cirkulišući molekularni biomarkeri mogu predvideti rizik nastanka nenaslednog karcinoma želuca (24).

D. Problem antibiotske rezistencije kod *Helicobacter pylori* infekcije

Pravovremeno i adekvatno lečenje *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekcije od suštinskog je značaja imajući u vidu visoku stopu prevalencije (>50%), činjenicu da infekcija ovim patogenom izaziva hronični gastritis kao i značajne komplikacije u vidu ulkusne bolesti, MALT limfoma, metaplasije i adenokarcinoma želuca (1). Eradikacija *H. pylori* nastavlja da bude globalni izazov lekarima na svim nivoima zdravstvene zaštite. Uspešnost eradikacije uslovljena je nizom faktora poput: antibiotske rezistencije (uzrokovane lečenjem drugih infekcija pre terapije *H.pylori* infekcije), neadekvatnom komplijansom bolesnika, dužinom trajanja terapije, brojem prethodnih eradikacija, dozom inhibitora protonске pumpe (PPI) i socio-ekonomskim statusom samog bolesnika (1). U tom smislu, u cilju utvrđivanja najefektivnije terapijske opcije, neophodan je precizan monitoring procesa terapije i rezultata eradikacije. Uspešnom eradikacijom smatra se eliminacija *H. pylori* u više od 90% tretiranih bolesnika (2).

Na kompleksnost u lečenju *H. pylori* infekcije ukazuje i izražena heterogenost primenjivanih terapijskih modaliteta. Prema podacima iz Evropskog registra o lečenju *H. pylori* infekcije (*European Registry on H. pylori Management, Hp-EuReg*), koji obuhvata preko 30 zemalja, više od 50.000 ispitanika i više od 300 istraživača, sa ciljem prikazivanja realnih podataka iz svakodnevne kliničke prakse, u periodu od 2013. godine (od kada postoji registar) primenjivano je preko 100 različitih terapijskih modaliteta u cilju efikasne eradikacije što govori u prilog jako velike heterogenosti u terapijskim pokušajima (2). Svega nekoliko terapijskih opcija je ostvarilo zadovoljavajuće rezultate.

Antibotska rezistencija jedna je od glavnih determinanti ishoda lečenja *H. pylori* infekcije (3). U poslednjih nekoliko godina primetan je pad stope eradikacije simultano sa povećanjem stope antibiotske rezistencije (4). Neadekvatna i prekomerna primena antibiotika u tretiranju drugih infekcija, ponavljanje istih terapijskih protokola nakon primarnog neuspeha u eradikaciji, neki su od faktora koji simultano doprinose antibiotskoj rezistenciji i lošem ishodu lečenja (5).

Monitoring antibiotske rezistencije na evropskom nivou sprovodi se od 1998. godine uz ispitivanje osetljivosti *H. pylori* na antibiotike koji se u različitim režimima koriste u pokušaju eradikacije, dominantno klaritromicin, metronidazol i levofloksacin, uz amoksicilin i tetraciklin, čija stopa rezistencije ima stabilno nizak stepen (6). Velika evropska opservaciona studija sa više od 1200 ispitanika iz 24 različita zdravstvena centra i 18 zemalja, ispitivala je rezistenciju *H. pylori* na klaritromicin, metronidazol i levofloksacin (6). Rezultati objavljeni 2018. godine ukazali su na izrazito visoku rezistenciju na sva tri antibiotika i to: klaritromicin 24%, levofloksacin 15% i metronidazol 35%. Istovremeno, uočen je značajan trend porasta rezistencije u prethodne dve decenije, od 1998. do 2018. godine. Visoke stope antibiotske rezistencije pratile su pad u uspešnosti eradikacije (<90%) uz nezadovoljavajući trend propisivanja terapijskih režima koji su bili u koliziji sa rezultatima stope antibiotske rezistencije (2,6). Uprkos tome što je rezistencija na klaritromicin uočena još 90-ih godina prošlog veka, sa jasno uočenim padom u efikasnosti u predstojećim decenijama, trostruka klaritromicin-bazirana terapija nastavlja da bude najčešće propisivani terapijski režim i to u regiji zapadne i jugozapadne Evrope (>50%) i severne Evrope (>60%) (2). Rastuća stopa rezistencije beleži se na globalnom nivou i to: rezistencija na klaritromicin u Italiji i Japanu iznosi ~30%, Turskoj ~40%, Kini ~50% dok je u Severnoj Evropi nešto niža (~15%) (3). Preliminarni podaci iz naše studije u Srbiji iz 2019. godine, u kojoj je molekularnom PCR tehnikom utvrđivana rezistencija, ukazuju na izrazito visok stepen rezistencije na klaritromicin i levofloksacin, kako u prethodno nelečenih, tako i u tzv. „rescue“ terapijskim linija i to: rezistencija na klaritromicin u prethodno nelečenih iznosila je 28%, dok je sekundarna rezistencija bila značajno veća i iznosila je 42%. Primarna rezistencija na levofloksacin bila je 16%, dok je u „rescue“ liniji iznosila 30% (7). Dvojna ili trojna rezistencija tj. rezistencija na dva ili tri antibiotika jednog terapijskog modaliteta dodatno otežava i

smanjuje uspešnost lečenja. Rezistencija je dodatno potencirana primenom istih antibiotika u drugoj ili trećoj liniji izbora, a nakon primarnog eradikacionog neuspeha. Primena levofloksacina u terapiji rezistentnih *H. pylori* sojeva povećava rizik za terapijski neuspeh čak osam puta, dok je u slučaju primene metronidazola taj rizik uvećan tri puta (8).

Značaj antibiotske rezistencije kao globalnog problema prepoznat je i od strane Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) koja je klaritromicin-rezistentnu *H. pylori* postavila kao prioritetnu u smislu daljeg istraživanja antibiotske rezistencije. S tim u vezi, antibiotska rezistencija ima centralno mesto u kreiranju nacionalnih i internacionalnih vodiča i terapijskih algoritama.

Postizanje optimalne eradikacije tj. maksimalne terapijske efikasnosti uz minimalne neželjene efekte podrazumeva poznavanje antibiotske rezistencije targetiranog soja *H. pylori* (9, 10). Lokalna heterogenost u dostupnosti antibiotika i njihovo nekritičko propisivanje u lečenju drugih infekcija diktira stepen antibiotske rezistencije tj. osetljivosti *H. pylori* na primjenjenu antibiotsku terapiju. Empirijska terapija koja uzima u obzir lokalne stope infekcije može biti bolji prediktor uspešnosti terapije. U tom smislu, lokalni obrasci rezistencije i stepen efikasnosti u kontekstu specifičnog okruženja i okoline su od ključnog značaja u formiranju optimalnog terapijskog modaliteta i njihove primene u „realnim okolnostima“ (11). Empirijska terapija bez prethodnog uvida u antibiotsku rezistenciju, potencira neadekvatnu primenu jednog i/ili više antibiotika i doprinosi dodatnom porastu globalnog problema antibiotske rezistencije. S tim u vezi, ispitivanje antibiotske osetljivosti *H. pylori* prepoznato je kao potencijalno rešenje prethodno pomenutog problema.

U dosadašnjoj kliničkoj praksi, detekcija antibiotske rezistencije uglavnom se bazirala na metodi bakterijske kulture tj. kultivisanja uzoraka bioptata uzetih tokom sproveđenja gornje endoskopije, a u cilju dijagnostikovanja prisustva *H. pylori*. Na ovaj način, moguće je utvrditi rezistenciju tj. osetljivost na sve primenjene antibiotike (11). Alternativno, poslednjih godina, postali su dostupni i testovi zasnovani na PCR tehnici detekcije tačkastih mutacija koje dovode do rezistencije *H. pylori*. Ovo metodom moguće je utvrditi rezistenciju na klaritromicin i fluorohinolone (12). Prednost PCR tehnike zasniva se na uštedi vremena (kultivisanje sojeva *H. pylori* traje najmanje 10 dana), jednostavnijem uzorkovanju i boljoj stopi izolacije same bakterije tj. senzitivnijoj detekciji (12).

Imajući u vidu potencijalni benefit individualizovanog pristupa u tretiranju *H. pylori* infekcije, zasnovanog na proceni antibiotske rezistencije, postavlja se pitanje, u kom trenutku tokom procesa lečenja bi trebalo primeniti testove procene antibiotske osetljivosti. Preporuke Maastricht V i Maastricht VI konsenzusa potenciraju neuspeh prve linije terapije kao trenutak kada bi trebalo primeniti neku od dostupnih metoda procene antibiotske rezistencije (13, 14). Ipak, podaci zasnovani na dokazima koji bi

potkrepljivali ovaj stav još uvek su predmet debate. Još 2010. godine, meta analiza sprovedena od strane Wenzhena i saradnika, ukazala je na prednost trostrukе individualizovane terapije, u odnosu na trostruku empirijsku terapiju (15). Dodatno, Chen i saradnici su u velikoj meta analizi koja je uključivala randomizovane i nerandomizovane kliničke studije, utvrdili značajno bolji ishod prve i druge linije individualizovane terapije u odnosu na empirijsku (16). Sa druge strane, do sada najveća meta analiza, sa preko 40 randomizovanih studija, sprovedena od strane Gisberta i saradnika, dala je kontroverzne rezultate (17). Naime, primena terapijskih protokola u skladu sa najnovijim preporukama aktuelnih internacionalnih vodiča (a koja se zasniva na konkomitantnoj četverostrukoj terapiji sa ili bez bizmuta), nije bila inferiornija u odnosu na tzv. „tailored“ terapiju zasnovanu na bakterijskoj kulturi. Treba naglasiti da velika većina dosadašnjih „head to head“ studija se odnosila na prvu liniju terapije. Dostupni podaci za drugu i treću terapijsku liniju, iako oskudni, dali su slične rezultate u smislu nedostizanja statistički značajne razlike komparacijom ova dva terapijska pristupa (18). Ipak, zajednički nedostatak svih ovih studija jeste relativno mali broj ispitanika u kojih je ispitivana osetljivost na antibiotike, u odnosu na ukupan broj tretiranih. Većina studija ispitivala je rezistenciju na svega 50-60% ispitanika. Drugi kontroverzni aspekt primene individualizovanog principa lečenja jeste ekomska isplativost tj. potencijalno dodatno opterećenje finansijskog sistema države, a imajući u vidu kompleksnost procedure i neophodnost invazivnog pristupa pri proceni osetljivosti *H. pylori* na antibiotsku terapiju, koji bi se inače izbegao primenom neinvazivnih dijagnostičkih testova. Ipak, dosadašnje studije pokazale su da, imajući u vidu heterogenost internacionalnih zdravstvenih sistema, nije moguće doneti uniformni stav (19). Potencijalna procena antibiotske rezistencije iz uzorka stolice, kao neinvazivnog testa, predstavlja budućnost, kako u pogledu testiranja većeg broja bolesnika, tako i sa aspekta ekomske isplativosti (12).

Pored mogućnosti kreiranja individualizovanih terapijskih režima, dodatna prednost primene testova procene osetljivosti na antibiotike jeste utvrđivanje i dalje praćenje stope antibiotske rezistencije, smanjenje neadekvatne i nekritičke primene antibiotika i indirektni globalni doprinos smanjenu rastuće stope rezistencije. Ipak, pitanje pravovremenog trenutka u kojem je opravdano sprovođenje testova osetljivosti ostaje predmet dilema i kontroverze. Ipak, stav Maastricht VI konsenzusa jeste da se rutinsko testiranje primenjuje u prethodno nelečenih bolesnika, isključivo u visoko-specijalizovanim centrima i na taj način omogući utvrđivanje antibiotske rezistencije i njen efekat na stopu eradikacije (14). Najbolji primer značaja procene antibiotske rezistencije u smislu lokalno-specifičnih razlika u osetljivosti *H. pylori* sojeva jeste činjenica da standardna trostruka klaritromicin-bazirana terapija (koja u većini regija beleži suboptimalnu efikasnost), u severnoj Evropi i nekim delovima centralne Evrope (Slovenija), zahvaljujući niskoj stopi rezistencije na klaritromicin (<15%), beleži zadovoljavajuće stope eradikacije (>90%) (2). U svakodnevnoj kliničkoj praksi, ukoliko je to moguće, savetuje se procena rezistencije nakon neuspeha

prve terapijske linije, a u cilju izbegavanja primene istih antibiotika, što je, kako je prethodno pomenuto, dodatni faktor koji doprinosi rastućoj rezistenciji na antibiotike (14).

U zaključku, antibiotska rezistencija je globalni problem i proces koji kontinuirano evolvira, sa posebnim osvrtom na rastuću rezistenciju na klaritromicin, metronidazol i levofloksacin. Uspeh lečenja *H. pylori* infekcije dominantno zavisi od same rezistencije i broja prethodnih eradikacija. Trenutno dostupni podaci o ishodu lečenja, uglavnom se odnose na određene regije i populacione grupe te se ne mogu primenjivati na druga geografska područja. S tim u vezi, najveću kliničku relevantnost ima pristup zasnovan na proceni antibiotske rezistencije koji simultano daje podatke od značaja za populaciju i optimalan individualizovan pristup lečenja. Trenutna dostupnost dominantno invazivnih testova ograničava njihovu široku primenu. Ipak, primena neinvazivnih testova koja se očekuje u budućnosti obećava promenu paradigme i potencijalnu rutinsku primenu testova procene antibiotske rezistencije u svakodnevnoj kliničkoj praksi što bi imalo višestruke benefite kako u eradikaciji *H. pylori* infekcije tako i u kontroli globalne antibiotske rezistencije.

Infekcija *Helicobacter pylori* (Hp) zvanično je prepoznata kao infektivna bolest, entitet koji je sada uključen u Međunarodnu klasifikaciju bolesti - 11. revizija. Ovo u principu dovodi do preporuke da svi zaraženi pacijenti treba da se leče. U kontekstu širokog kliničkog spektra povezanog sa *Helicobacter pilori* gastritisom, specifični problemi i dalje postoje I zahtevaju redovna ažuriranja za optimizovano upravljanje. Identifikacija različitih kliničkih situacija, ispravno testiranje i usvajanje efikasnih strategija za prevenciju raka želuca i drugih komplikacija važni su akcenti. Lečenje *H. pylori* otežava stalno rastuća rezistencija na antibiotike

E. Kako lečiti infekciju *Helicobacter pylori*?

Cilj adekvatnog izbora eradikacione terapije *H.pylori* infekcije (Hp) je da izlečenje-eradikacija bude uspešna u najmanje 90% slučajeva. Kombinacija lekova i odabir antibiotika treba da zavisi od podataka o nivou rezistencije bakterije na antibiotike u lokalnoj sredini.

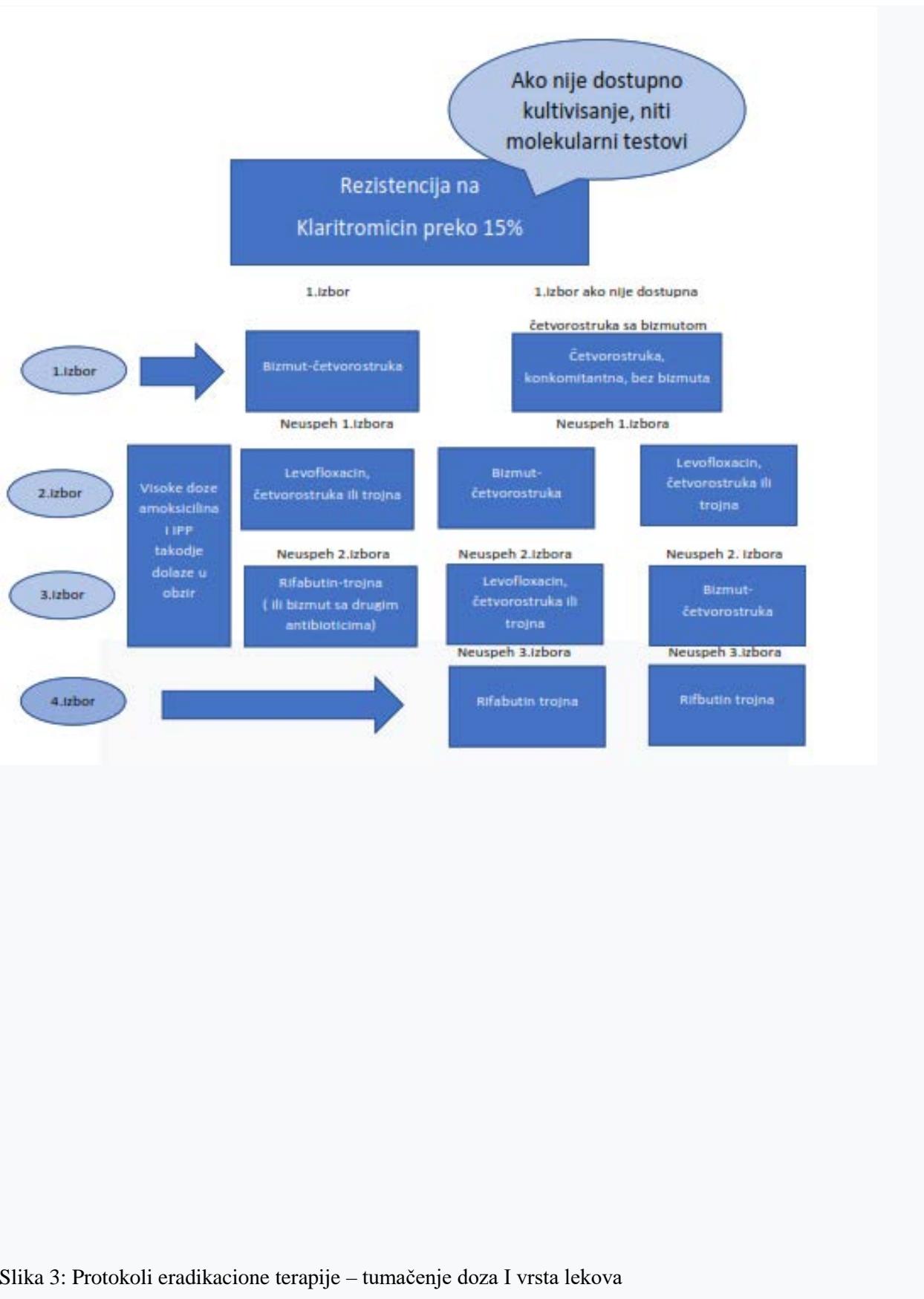
U poslednje vreme već ima meta-analiza koje pokazuju da je važno molekularnim testovima biopsija gastrične mukoze odrediti nivo rezistencije na klaritromicin, i na hinolone. Ima prvih izveštaja i o molekularnim testovima uzoraka stolice, što pojednostavljuje ispitivanje rezistencije, tako da će u kratkom vremenu široko biti dostupan ovaj jednostavniji i brži način ispitivanja rezistencije.

U Maastricht VI/Firenze Konsenzusu se zato preporučuju testovi osetljivosti (molekularne ili posle kulture) da se rutinski sprovode, i pre propisivanja

prve linije lečenja, u pogledu izbora antibiotika. Međutim, generalizovana upotreba takve strategije vođene osetljivošću H.pylori na antibiotike, u rutinskoj kliničkoj praksi tek predstoji da se kao svakodnevni postupak široko primenuje.

Ako individualno testiranje osetljivosti nije dostupno, prva linija preporučenog protokola erdikacije u oblastima visokog ($>15\%$) – Srbija je takav slučaj, ili nepoznatog nivoa rezistencije na klaritromicin, preporučuje se četvorostruka terapija sa bizmutom (Pylera -lek neregistrovan u Srbiji). Ako ova terapija nije dostupna, može se razmotriti i preporučiti četvorostruka terapija bez bizmota (slika 1).

Slika 2: Algoritam izbora terapijskih protokola eradikacije H.pylori



Slika 3: Protokoli eradikacione terapije – tumačenje doza I vrsta lekova

| | |
|--|--|
| Četvorostruka terapija sa bizmutom | IPP dva puta dnevna doza, Pylera 4x3, posle obroka I uveče pred spavanje (stolica će biti crna od bizmuta u Pileri) |
| Četvorostruka terapija, konkomitantna, bez bizmuta | IPP 2x dnevna doza, Amoksicilin 2x1g, Klaritromicin 2x500mg, Metronidazol 3x400mg (ili Tinidazol 2x500mg) |
| Levofloksacinska terapija | Trojna – IPP 2x dnevna doza, Levofloxacin 2x500mg, Amoksicilin 2x1g, bez koloidnog bizmuta Četvorostruka: sa dodatkom koloidnog bizmuta |
| Visoke doze Amoksicilina i IPP | Amoksicilin 3g dnevno, IPP četvorostruka dnevna doza |
| Rifabutinska kombinacija "Rescue", terapija spasavanja | IPP 2xdnevna doza, Rifabutin 2x150mg, Amoksicilin 2x1g |

Dužina primene terapije treba da bude 14 dana, izuzev ako je lokalno dokazano da je 10-dnevna terapija dovoljno efikasna.

Ukoliko prvi izbor bude četvorostruka terapija bez bizmuta (amoksicilin, klaritromicin, IPP, nitroimidazole) onda je bolji rezultat konkomitantna terapija (istovremeno davanje lekova) nego sekvensijalna ili hibridna.

Upotreba dvostrukе dnevne doze inhibitora protonskе pumpe (IPP) savetuје se, bez obzira што има nedvosmislenih dokaza jedino za trojnu terapiju, а не I za četvorostruku.

Kalijum-kompetitivni blokatori lučenja želudačne HCl (P-CAB) su superiorni ili nisu inferiorni u odnosu na konvencionalne trostrukе terapije zasnovane na IPP za lečenje prve i druge linije, i superiorne kod pacijenata sa dokazima o infekcijama rezistenstnim na antibiotike.

Empirijske terapije druge linije i terapije “rescue”- spasavanja, treba da budu vođene lokalnim rezultatima rezistencije procenjenim testiranjem osetljivosti i stopama eradikacije kako bi se optimizovao uspeh lečenja.

Posle neuspeha četvorostruke terapije koja sadrži bizmut, može da se preporuči četvorostruka (ili trostruka) terapija koja sadrži fluorokinolon ili dvostruka terapija visoke doze PPI-amoksicilina. U slučajevima visoke rezistencije na fluorokinolone, kombinacija bizmuta sa drugim antibioticima ili rifabutinom, mogu biti opcija.

Posle neuspeha trostrukе terapiјe IPP-klaritromicin-amoksicilin, četvorostruka terapija koja sadrži bizmut, kombinacija sa fluorokinolonom koji sadrži četvorostruka (ili trostruka) terapija ili dvostruka terapija sa visokim dozama IPP-amoksicilina preporučuju se kao eradikacioni protokoli druge linije izbora.

Posle neuspeha četvorostruke terapiјe bez bizmuta , savetuje se ili četvorostruka terapija sa bizmutom, ili četvorostruka (ili trostruka) terapija koja sadrži fluorokinolon.

Može da se takođe razmotri I terapija sa visokim dozama IPP I amoksicilina.

Ako ne uspeju prve dva terapijska izbora, onda se kao treći izbor preporučuje kombinacija lekova koja sadrži fluorokinolone. U regionima sa poznatom visokom rezistencijom na fluorokinolone, savetuje se četvorostruka terapija sa bizmutom I različitim antibioticima, ili “rescue”- terapija spasavanja, koja sadrži rifabutin , a može da bude izbor I dvostruka terapija sa visokim dozama IPP-amoksicilina.

Kod pacijenata sa dokazanom alergijom na penicilin, za prvu liniju lečenja preporučuje se četvorostruka terapija sa bizmutom (PPI-bizmut-tetraciklin-metronidazol - Pylera)

Kao terapija druge linije, četvorostruka terapija sa bizmutom (ako nije prethodno propisivana) I kombinacija lekova koja sadrži fluorokinolone - može da predstavlja empirijsku drugu liniju terapije. Određeni probiotici mogu imati povoljan efekat na terapiju eradikacije H. pylori kroz smanjenje neželjenih efekata povezanih sa antibioticima, tako da mogu da se savetuju probiotici kao dodatak eradikacionim porotokolima lečenja– ukoliko ima dokaza njihove efikasnosti.

U zaključku, radi se o oblasti koja prolazi kroz značajne promene. Možemo da očekujemo da bolje poznavanje mehanizama rezistencije bakterije na antibiotike, kao I veća dostupnost testova I biopsiranih uzoraka sluznice, ali I stolice mogu da ojačaju naše sposobnosti da više I češće koristimo terapiju usmerenu na ciljano lečenje infekcije. Pored toga, dostupnost Kalijum-kompetitivnih blokatora lučenja želudačne kiseline može ojačati efikasnost protokola. Mogućnost novih antibiotika, kao I veće uloge probiotičkih preparata može da bude veoma važno. Uspešna eradikacija I zdrav želudac posle eradikacije infekcije treba da budu dobar osnov za prevenciju malignih promena želuca.

LITERATURA ZA DALJE ĆITANJE (A)

Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022 Aug 8:gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print.

Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2017 Aug 1;153(2):420–9

Dispepsija, Ulkus

Karcinom

Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. BMJ. 1991 Jun 1;302(6788):1302-5. doi: 10.1136/bmj.302.6788.1302.

Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jul 6;7:CD005583

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012 May;61(5):646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.

Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. Lancet. 1975 Jul 12;2(7924):58-60. doi: 10.1016/s0140-6736(75)90498-5.

Limfom

Juárez-Salcedo LM, Sokol L, Chavez JC, Dalia S. Primary Gastric Lymphoma, Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Treatment. Cancer Control. 2018 Jan-Mar;25(1):1073274818778256. doi: 10.1177/1073274818778256.

Chiu B, Weisenburger D. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Clin Lymphoma. 2003;4(3):161–168.

Ekstragastricne manifestacije

Gravina AG, Priadko K, Ciamarra P, Granata L, Facchiano A, Miranda A, Dallio M, Federico A, Romano M. Extra-Gastric Manifestations of *Helicobacter pylori* Infection. J Clin Med. 2020 Nov 30;9(12):3887. doi: 10.3390/jcm9123887.

Anemija

El-Omar EM. Iron deficiency and Helicobacter pylori-induced gastric cancer: too little, too bad. J Clin Invest. 2013 Jan;123(1):113-4. doi: 10.1172/JCI67200.

Senkovich O, Ceaser S, McGee DJ, Testerman TL. Unique host iron utilization mechanisms of Helicobacter pylori revealed with iron-deficient chemically defined media. Infect Immun. 2010 May;78(5):1841-9. doi: 10.1128/IAI.01258-09.

Yokota S, Toita N, Yamamoto S, Fujii N, Konno M. Positive relationship between a polymorphism in Helicobacter pylori neutrophil-activating protein a gene and iron-deficiency anemia. Helicobacter. 2013 Apr;18(2):112-6. doi: 10.1111/hel.12011.

Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut. 2011 Oct;60(10):1309-16. doi: 10.1136/gut.2010.228874.

ITP

Suvajdžić N, Stanković B, Artiko V, Cvejić T, Bulat V, Bakrac M, Colović M, Obradović V, Atkinson HD. Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Platelets. 2006 Jun;17(4):227-30. doi: 10.1080/09537100500462487.

Jackson SC, Beck P, Buret AG, O'Connor PM, Meddings J, Pineo G, Poon MC. Long term platelet responses to Helicobacter pylori eradication in Canadian patients with immune thrombocytopenic purpura. Int J Hematol. 2008 Sep;88(2):212-218. doi: 10.1007/s12185-008-0138-8.

Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M. Helicobacter pylori eradication shifts monocyte Fcgamma receptor balance toward inhibitory FcgammaRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. J Clin Invest. 2008 Aug;118(8):2939-49. doi: 10.1172/JCI34496.

Deficit B12

Green R. Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practicing hematologist. Blood. 2017 May 11;129(19):2603-2611. doi: 10.1182/blood-2016-10-569186.

Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and Helicobacter pylori infection: a systematic review. Helicobacter. 2012 Feb;17(1):1-15. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00892.x.

Valdes-Socin H, Leclercq P, Polus M, Rohmer V, Beckers A, Louis E. La gastrite chronique auto-immune : une prise en charge multidisciplinaire [Chronic autoimmune gastritis : a multidisciplinary management]. Rev Med Liege. 2019 Nov;74(11):598-605.

Oftalmologija

Zavoloka O, Bezditko P, Lahorzevska I, Zubkova D, Ilyina Y. Clinical efficiency of Helicobacter pylori eradication in the treatment of patients with acute central serous chorioretinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016 Sep;254(9):1737-42. doi: 10.1007/s00417-016-3315-0.

Zeng J, Liu H, Liu X, Ding C. The Relationship Between Helicobacter pylori Infection and Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Aug;56(9):5238-45. doi: 10.1167/iovs.15-17059.

Dermatologija

Mesquita PM, Diogo A Filho, Jorge MT, Berbert AL, Mantese SA, Rodrigues JJ. Relationship of Helicobacter pylori seroprevalence with the occurrence and severity of psoriasis. An Bras Dermatol. 2017 Jan-Feb;92(1):52-57. doi: 10.1590/abd1806-4841.20174880.

Magen E, Delgado JS. Helicobacter pylori and skin autoimmune diseases. World J Gastroenterol. 2014 Feb 14;20(6):1510-6. doi: 10.3748/wjg.v20.i6.1510.

Sagi L, Baum S, Agmon-Levin N, Sherer Y, Katz BS, Barzilai O, Ram M, Bizzaro N, SanMarco M, Trau H, Shoenfeld Y. Autoimmune bullous diseases the spectrum of infectious agent antibodies and review of the literature. Autoimmun Rev. 2011 Jul;10(9):527-35. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.003.

Neurologija

Wang ZW, Li Y, Huang LY, Guan QK, Xu DW, Zhou WK, Zhang XZ. Helicobacter pylori infection contributes to high risk of ischemic stroke: evidence from a meta-analysis. J Neurol. 2012 Dec;259(12):2527-37. doi: 10.1007/s00415-012-6558-7.

Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Grigoriadis N, Deretzi G, Tzilves D, Katsinelos P, Tsolaki M, Chatzopoulos D, Venizelos I. Eradication of Helicobacter pylori may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. J Neurol. 2009 May;256(5):758-67. doi: 10.1007/s00415-009-5011-z.

Shen X, Yang H, Wu Y, Zhang D, Jiang H. Meta-analysis: Association of Helicobacter pylori infection with Parkinson's diseases. Helicobacter. 2017 Oct;22(5). doi: 10.1111/hel.12398.

Chiba S, Sugiyama T, Yonekura K, Tanaka S, Matsumoto H, Fujii N, Ebisu S, Sekiguchi K. An antibody to VacA of Helicobacter pylori in cerebrospinal fluid from patients with Guillain-Barre syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Jul;73(1):76-8. doi: 10.1136/jnnp.73.1.76.

Diabetes

Demir M, Gokturk HS, Ozturk NA, Kulaksizoglu M, Serin E, Yilmaz U. Helicobacter pylori prevalence in diabetes mellitus patients with dyspeptic symptoms and its relationship to glycemic control and late complications. Dig Dis Sci. 2008 Oct;53(10):2646-9. doi: 10.1007/s10620-007-0185-7

Hsieh MC, Wang SS, Hsieh YT, Kuo FC, Soon MS, Wu DC. Helicobacter pylori infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes. Eur J Clin Invest. 2013 Sep;43(9):949-56. doi: 10.1111/eci.12124.

Chen TP, Hung HF, Chen MK, Lai HH, Hsu WF, Huang KC, Yang KC. Helicobacter Pylori Infection is Positively Associated with Metabolic Syndrome in Taiwanese Adults: a Cross-Sectional Study. *Helicobacter*. 2015 Jun;20(3):184-91. doi: 10.1111/hel.12190.

GERB, IBC I EoE

Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of Helicobacter pylori eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter*. 2011 Aug;16(4):255-65. [

Shah SC, Tepler A, Peek RM Jr, Colombel JF, Hirano I, Narula N. Association Between Helicobacter pylori Exposure and Decreased Odds of Eosinophilic Esophagitis-A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct;17(11):2185-2198.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2019.01.013.

Yu Y, Zhu S, Li P, Min L, Zhang S. Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: a crosstalk between upper and lower digestive tract. *Cell Death Dis*. 2018 Sep 20;9(10):961. doi: 10.1038/s41419-018-0982-2.

Literatura (B):

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report [published online ahead of print, 2022 Aug 8]. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017;66:6–30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288
3. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015;64:1353–67. doi:10.1136/gutjnl-2015-309252
4. Gisbert JP, Calvet X. Helicobacter Pylori "Test-and-Treat" Strategy for Management of Dyspepsia: A Comprehensive Review. *Clin Transl Gastroenterol* 2013;4:e32. doi:10.1038/ctg.2013.3
5. Suzuki H, Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:168–74. doi:10.1038/nrgastro.2013.9
6. Suzuki S, Kusano C, Horii T, Ichijima R, Ikebara H. The Ideal Helicobacter pylori Treatment for the Present and the Future. *Digestion*. 2022;103:62-68. doi:10.1159/000519413
7. Tanaka I, Ono S, Shimoda Y, et al. Eradication of Helicobacter pylori may improve dyspepsia in the elderly for the long term. *BMC Gastroenterol*. 2021;21:445. doi:10.1186/s12876-021-02027-6
8. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017;390:613–24. doi:10.1016/S0140-6736(16)32404-7
9. Seo SI, Kang JG, Kim HS, et al. Risk of peptic ulcer bleeding associated with Helicobacter pylori infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and low-dose aspirin therapy in peptic ulcer

- disease: a case-control study. The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research 2019;19:42–7.
10. Koh JS JM. The role of *Helicobacter pylori* infection in drug-induced peptic ulcer Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2018;18:89–94.
 11. Lundell L, Vieth M, Gibson F, et al. Systematic review: the effects of long-term protonpump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:649–63. doi:10.1111/apt.13324
 12. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA clinical practice update on the management of refractory *Helicobacter pylori* infection: expert review. Gastroenterology 2021;160:1831–41. doi:10.1053/j.gastro.2020.11.059
 13. Raderer M, Kiesewetter B. How I treat MALT lymphoma: 'a subjective interpretation of the gospel according to Isaacson....'. ESMO Open. 2020;5(4):e000812. doi:10.1136/esmoopen-2020-000812
 14. Rugge M, Genta RM, Di Mario F, et al. Gastric Cancer as Preventable Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15:1833-1843. doi:10.1016/j.cgh.2017.05.023
 15. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection [published correction appears in Am J Gastroenterol. 2018;113:1102. Am J Gastroenterol. 2017;112:212-239. doi:10.1038/ajg.2016.563

Literatura (C):

1. Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, Yen AM, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. Gut. 2021;70(2):243-250.
2. Gisbert JP, Calvet X. *Helicobacter Pylori* "Test-and-Treat" Strategy for Management of Dyspepsia: A Comprehensive Review. Clin Transl Gastroenterol 2013;4:e32.
3. Willems P, de Repentigny J, Hassan GM, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a quaternary hospital in Canada. J Clin Med Res 2020; 12: 687-692.
4. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022:gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print.
5. Kwon YH, Kim N, Yoon H, et al. Effect of Citric Acid on Accuracy of (13)C-Urea Breath Test after *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in a Region with a High Prevalence of Atrophic Gastritis. Gut Liver 2019;13:506-14.

6. Shiotani A, Saeed A, Yamaoka Y, et al. Citric acid-enhanced Helicobacter pylori urease activity in vivo is unrelated to gastric emptying. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1763-7.
7. Gisbert JP, de la Morena F, Abraira 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.
8. Lario S, Ramirez-Lazaro MJ, Montserrat A, et al. Diagnostic accuracy of three monoclonal stool tests in a large series of untreated Helicobacter pylori infected patients. *Clin Biochem* 2016;49:682-7.
9. Gong RJ, Xu CX, Li H, Liu XM. Polymerase chain reaction-based tests for detecting Helicobacter pylori clarithromycin resistance in stool samples: A meta-analysis. *World J Clin Cases* 2021;9:133-47.
10. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, et al. Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD012080.
11. Skrebinska S, Daugule I, Santare D, et al. Accuracy of two plasma antibody tests and faecal antigen test for non-invasive detection of H. pylori in middle-aged Caucasian general population sample. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:777-83.
12. Formichella L, Romberg L, Bolz C, et al. A novel line immunoassay based on recombinant virulence factors enables highly specific and sensitive serologic diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:1703-10.
13. Vaira D, Vakil N, Gatta L, et al. Accuracy of a new ultrafast rapid urease test to diagnose Helicobacter pylori infection in 1000 consecutive dyspeptic patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010, 31, 331–338.
14. Noh CK, Lee GH, Park JW, et al. Diagnostic accuracy of "sweeping" method compared to conventional sampling in rapid urease test for Helicobacter pylori detection in atrophic mucosa. *Sci Rep*. 2020 Oct 28;10(1):18483.
15. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019;51:365-88.
16. Leszczynska K, Namiot A, Namiot Z, et al. Patient factors affecting culture of Helicobacter pylori isolated from gastric mucosal specimens. *Adv. Med. Sci.* 2010, 55, 161–166.

17. Chung WC, Jeon EJ, Oh JH, et al. Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples from the rapid urease test kit for the detection of Helicobacter pylori in bleeding peptic ulcers. *Dig Liver Dis* 2016;48:899-903.
18. Egli K, Wagner K, Keller PM, et al. Comparison of the Diagnostic Performance of qPCR, Sanger Sequencing, and Whole-Genome Sequencing in Determining Clarithromycin and Levofloxacin Resistance in *Helicobacter pylori*. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:596371.
19. Lauener FN, Imkamp F, Lehours P, et al. Genetic Determinants and Prediction of Antibiotic Resistance Phenotypes in *Helicobacter pylori*. *J Clin Med* 2019;8.
20. Zhao H, Yan P, Zhang N, et al. The recurrence rate of *Helicobacter pylori* in recent 10 years: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2021 Dec;26(6):e12852.
21. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-67.
22. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut*. 2007 May;56(5):631-6.
23. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1150-8.
24. Kobayashi M, Sato Y, Terai S. Endoscopic surveillance of gastric cancers after *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2015;21:10553-62.

Literatura (D):

1. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 153: 420–429.
2. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B On behalf of the Hp-EuReg Investigators, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021;70:40-54.
3. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 514–533.
4. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62: 34–42
5. Bujanda L, Nyssen OP, Vaira D, Saracino IM, Fiorini G, Lerang F, et al. Antibiotic Resistance Prevalence and Trends in Patients Infected with *Helicobacter pylori* in the Period 2013-2020: Results of the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Antibiotics (Basel)*. 2021 Sep 1;10(9).

6. Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut* 2021;70:1815–1822.
7. Milivojevic V, Kekic D, Ranin L, Medic B, et al. Primary and secondary Helicobacter pylori resistance among Serbian adult population. *Helicobacter*, 2019 1 (Vol. 24). Kaunas, September 2019.
8. Savoldi, A.; Carrara, E.; Graham, D.Y.; Conti, M.; Tacconelli, E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology* 2018, 155, 1372–1382.e17.
9. Milivojevic V, Milosavljevic T. Review –Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Microb Health Dis* 2021; 3: e525
10. Mascellino MT, Porowska B, De Angelis M, et al. Antibiotic susceptibility, heteroresistance, and updated treatment strategies in *Helicobacter pylori* infection. *Drug Des Dev Ther* 2017; 11: 2209–2220.
11. Arslan N, Yilmaz O and Demiray-Gurbuz E. Importance of antimicrobial susceptibility testing for the management of eradication in *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2854–2869
12. Ierardi E, Giorgio F, Iannone A, et al. Noninvasive molecular analysis of *Helicobacter pylori*: is it time for tailored first-line therapy? *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2453–2458.
13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6–30.
14. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022;71:1724–1762.
15. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med* 2010; 49: 1103–1109.
16. Chen H, Dang Y, Zhou X, et al. Tailored therapy versus empiric chosen treatment for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2750.
17. Espada M, Nyssen OP and Gisbert JP. Empirical versus susceptibility-guided treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter* 2020; 25(Suppl. 1): 26.
18. Huang HT, Wang HM, Yang SC, et al. Efficacy of a 14-day quadruple-therapy regimen for thirdline *Helicobacter pylori* eradication. *Infect Drug Resist* 2018; 11: 2073–2080.
19. Cammarota G, Ianiro G, Bibbo S, et al. Cultureguided treatment approach for *Helicobacter pylori* infection: review of the literature. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5205–5211.

