Randomizirano kliničko istraživanje: usporedba četverostruke konkomitantne i hibridne terapije u liječenju Helicobacter Pylori infekcije

Meštrović, Antonio

Doctoral thesis / Disertacija

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:632115

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

ANTONIO MEŠTROVIĆ

RANDOMIZIRANO KLINIČKO ISTRAŽIVANJE: USPOREDBA ČETVEROSTRUKE KONKOMITANTNE I HIBRIDNE TERAPIJE U LIJEČENJU *HELICOBACTER PYLORI* INFEKCIJE

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT 2022.

Ovaj rad je izrađen na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split.

Voditelj rada, mentor:
prof. dr. sc. Ante Tonkić, dr. med.

Zahvala

Zahvaljujem uvaženom mentoru prof. Anti Tonkiću na ukupnoj pomoći i poticaju.
Posebno hvala kolegama na pomoći pri istraživanju. Zahvaljujem prof. Jošku Božiću na ukazanoj podršci i potpori.

Disertaciju posvećujem svojoj obitelji, roditeljima te supruzi Antoniji i kćeri Iris. Hvala na razumijevanju, poticaju i neizmjernom strpljenju.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. *Helicobacter pylori* - povijest otkrića i taksonomija 2

1.2. Mikrobiološke značajke *H. pylori* organizma 2

1.3. Čimbenici virulencije i patogeneza infekcije 4

1.3.1. Imunološki odgovor 9

1.4. Tijek bolesti i klinički aspekti *H. pylori* infekcije 10

1.4.1. *H. pylori* i gastritis 10

1.4.2. *H. pylori* i karcinom želuca 13

1.4.3. *H. pylori* i MALT limfom 15

1.4.4. *H. pylori* i GERB 16

1.5. Epidemiologija *H. pylori* infekcije 16

1.5.1. Rizični faktori za *H. pylori* infekciju 17

1.6. Indikacije za testiranje 18

1.6.1. *H. pylori* i izvanželučane bolesti 21

1.7. Dijagnostika *H. pylori* infekcije 22

1.8. Liječenje *H. pylori* infekcije 27

1.8.1. Maastricht smjernice 32

1.9. Utjecaj *H. plyori* infekcije na kvalitetu života 36

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA 38

3. ISPITANICI I POSTUPCI 40

3.1. Ispitanici 41

3.2. Postupci 42

3.2.1. GSRS upitnik 43

3.3. Statistička analiza podataka 44

4. REZULTATI 45

4.1. Osnovne značajke 46
4.2. Ishodi liječenja 48
4.2.1. Učinak eradikacijske terapije 48
4.2.2. Suradljivost i nuspojave 48
4.2.2. Rezultati GSRS upitnika 51
5. RASPRAVA 53
6. ZAKLJUČCI 60
7. SAŽETAK 63
8. SUMMARY 66
9. LITERATURA 69
10. ŽIVOTOPIS 98

POPIS KRATICA I OZNAKA

BabA - antigen krvne grupe vezujući adhezin (engl. *Blood Group Antigen-Binding Adhesin*)

BQT - četverostruka terapija temeljena na bizmutu (engl. *Bismuth Quadruple Therapy*)

CagA - citotoksin-povezani gen A (engl. *Cytotoxin-Associated Gene A*)

cagPAI - citoksin-povezani gen otok patogenosti (engl. *Cytotoxin-Associated Gene Pathogenicity Island*)

CGRP - kalcitonin gen-povezani peptid (engl. *Calcitonin Gene-Related Peptide*)

CYP - citokrom (engl. *Cytochrome*)

DNK - deoksiribonukleinska kiselina (engl. *Deoxyribonucleic Acid*)

EIA - enzimski imunoesej (engl. *Enzyme Immunoassay*)

ELISA - enzimska imunoadsorpcijska pretraga (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

EGDS - ezofagogastroduodenoskopija (engl. *Esophagogastroduodenoscopy*)

Fla - flagelin (engl. *Flagellin*)

GSRS - ljestvica ocjenjivanja gastrointestinalnih simptoma (engl. *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*)

Hop – *Helicobacter pylori* protein vanjske membrane (engl. *Helicobacter Outer Membrane Protein*)

Hsp60 - protein toplinskog stresa (engl. *Heat Shock Protein 60*)

IARC - Međunarodna agencija za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer*)

Ig - imunoglobulin (engl. *Immunoglobulin*)

IL - interleukin (engl. *Interleukin*)

IFN-γ - interferon γ (engl. *Interpheron-γ*)

IPP - inhibitori protonske pumpe (engl. *Proton Pump Inhibitors, PPI*)

IQR - interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*)

IROMPs - željezo-represibilni proteini vanjske membrane (engl. *Iron-Repressible Outer Membrane Proteins*)

ITP - idiopatska trombocitopenična purpura (engl. *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*)

ITT - s namjerom liječenja (engl. *intention-to-treat*)

MDR - višestruka rezistencija na lijekove (engl. *Multiple Drug Resistance*)

NAFLD - nealkoholna masna bolest jetre (engl. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*)

NAP - neutrofil-aktivirajući protein (engl. *Neutrophil Activating Protein*)

NBI - uskopojasni slikovni prikaz (engl. *Narrow Band Imaging*)

NF-κB - nuklearni čimbenik (engl. *Nuclear Factor-κB*)

NNT - broj potreban za liječenje (engl. *Number Needed to Treat*)

NBQT - četverostruka terapija koja nije temeljena na bizmutu (engl. *non-Bismuth Quadruple Therapy*)

NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. *non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*)

OipA - vanjski upalni protein A (engl. *Outer Inflammatory Protein A*)

OLGA - operativni sustav za procjenu gastritisa (engl. *Operative Link on Gastritis Assessment*)

OLGIM - operativni sustav za procjenu želučane intestinalne metaplazije (engl. *Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia*)

P-CAB - kalij-kompetirajući kiselina inhibitor (engl. *Potassium-competitive acid blocker*)

PCR - lančana reakcija polimeraze (engl. *Polymerase Chain Reaction*)

PD - ligand programirane smrti (engl. *Programmed Death-Ligand*)

PP - prema protokolu (engl. *Per-Protocol*)

QOL - kvaliteta života (engl. *Quality of Life*)

RUT - brzi ureaza test (engl. *Rapid Urease Test*)

SabA - sijalična kiselina-vezujući adhezin (engl. S*ialic Acid Binding Adhesin*)

SAT - antigen iz stolice (engl. *Stool Antigen Test*)

Th - T pomagački limfociti (engl. *T Helper Cells*)

TGF-β - transformacijski faktor rasta β (engl. *Transforming Growth Factor β*)

Treg - T regulacijski limfociti (engl. *T Regulating Cells*)

TNF - tumor nekroza čimbenik (engl. *Tumour Necrosis Factor*)

T4SS - tip 4 sekrecijski sustav (engl. *Type 4 Secretion System*)

UBT - ureja izdisajni test (engl. *Urea Breath Test*)

VacA - vakuolizirajući citotoksin A (engl. *Vacuolating Cytotoxin A*)

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*)

WLE - endoskopija bijelog svjetla (engl. *White Light Endoscopy*)

1. UVOD

1.1. *Helicobacter pylori* - povijest otkrića i taksonomija

Prisustvo bakterija spiralnog oblika na želučanom epitelu prepoznato je pred više od stotinu godina (1). Ipak, tek 1982. godine dvojica australskih istraživača, Robin Warren i Barry Marshall uspješno su izolirali spiralnu bakteriju iz patohistološkog uzorka želučane sluznice (2). Svojim otkrićem pokazali su da novootkrivena bakterija kolonizira želučanu sluznicu što za posljedicu ima razvoj gastritisa (3). Mikroorganizam je isprva nazvan *Camyplobacter pyloridis* (kasnije je naziv ispravljen u *Campylobacter pyloris*) zbog sličnih karakteristika s drugim bakterijama navedenog roda (4, 5). Kasnijim istraživanjima, međutim, dokazano je da se radi o potpuno novom rodu bakterija kojemu je 1989. godine dodijeljen naziv *Helicobacter* (6). Za otkriće *Helicobacter pylori (H. pylori)* i uloge koju bakterija ima u razvoju gastritisa i peptičnog ulkusa, Warren i Marshall nagrađeni su 2005. godine Nobelovom nagradom (3).

Dosada, prepoznato je 37 vrsta bakterija unutar roda *Helicobacter*, od kojih najveći klinički značaj ima *Helicobacter pylori* (7). *Helicobacter* vrste pokazuju visoku razinu organ-specifičnosti te ih sukladno tom kriteriju dijelimo u dvije velike skupine: želučane i enterohepatične (3). Iako se prvenstveno mogu naći kod životinja, pojedine vrste unutar roda *Helicobacter* mogu kolonizirati i želudac čovjeka: *H. bizzozeronii, H. salomonis, H. heilmannii, H. felis, H. suis* (8). Među njima, najviše se ističe *H. heilmannii* koji može izazvati gastritis kod ljudi (8). Najveći klinički značaj svakako ima *H. pylori* koji primarno dovodi do infekcije ljudskog probavnog sustava (7).

1.2. Mikrobiološke značajke *H. pylori* organizma

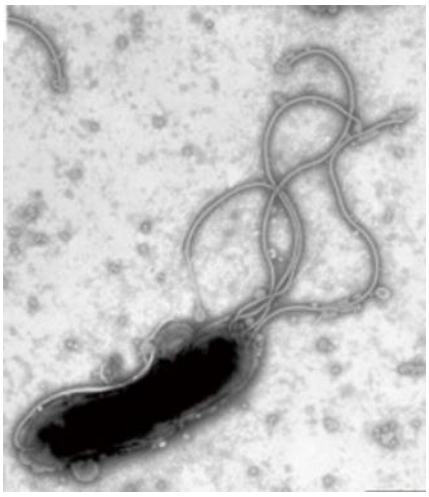
H. pylori je pokretna, spiralna, mikroaerofilna, Gram negativna bakterija koja najčešće mjeri 2 do 4 µm u duljini te 0,5 do 1 µm u širini (3). Organizam posjeduje 4-6 unipolarnih obloženih flagela koje služe za pokretljivost, duljine 3 µm, s karakterističnim proširenjem na dnu (9). Flagele, kao i spiralna morfologija, nužni su elementi u procesu kolonizacije probavnog trakta (10). *H. pylori* najčešće je spiralno oblikovana, mada se može pojaviti i u obliku štapića, dok je kokoidna forma nerijetko odraz antibiotskog liječenja, protrahiranog kultiviranja ili mrtve forme bakterije (11) (**Slika 1**).

In vitro, radi se o spororastućem organizmu koji je mikroaerofilan te optimalno raste pri 37 °C, u uvjetima koncentracije kisika 2-5% te ugljičnog dioksida 5-10% (3). Rast *H. pylori*

zahtijeva složeni medij koji je nerijetko obogaćen krvlju ili serumom, dok se sama inkubacija prati od 3 do 14 dana (3). Najčešći korišteni mediji za izolaciju i kulturu uključuju Columbia ili brucela agar uz dodatak konjske ili ovčje krvi, dok se nerijetko koriste i selektivni mediji koji sadrže antibiotike kao što je Skirrowljev medij (3). U slučaju izostanka idealnih uvjeta za rast, moguće je vidjeti i kokoidne forme *H. pylori* u kulturi što rezultira otpornim oblicima i mogućnosti preživljenja i izvan ljudskog organizma, primjerice u fecesu ili vodi (12). *H. pylori* je oksidaza, katalaza i ureaza pozitivan organizam što pomaže u identifikaciji ove bakterije (3). Formira malene, translucentne, glatke kolonije, veličine 1 mm (13). Osim iz želučane sluznice, *H. pylori* može se kultivirati iz pljuvačke te stolice (14, 15).

Organizam posjeduje tipičnu staničnu stijenku sastavljenu od vanjske i unutarnje membrane koje dijeli periplazma s peptidoglikanima (3). Proteini vanjske membrane (engl. *Helicobacter Outer Membrane Proteins, Hop*) omogućavaju interakciju s epitelnim stanicama što doprinosi kolonizaciji (15). Među navedenim proteinima po zastupljenosti izdvajaju se ureaza te HspB, homolog GroEL *Escherichia coli* proteina (Hp60K) (16). Ostale proteine predstavljaju fosfolipidi, lipopolisaharidi, porini, flagelin te protein koji veže hem i sudjeluje u prometu željeza: željezo-represibilni protein vanjske membrane (engl. *Iron-repressible Outer Membrane Proteins, IROMPs*) (16, 17). Struktura lipopolisaharida omogućuje mehanizam molekularne mimikrije na način da O-specifični lanac lipopolisaharida maskira Lewisov antigen krvne grupe, čime se izbjegava imunosni odgovor domaćina (16, 18).

Ciljno mjesto djelovanja *H. pylori* jest želučana epitelna stanica gdje uglavnom perzistira na površini sluzavog sloja (15). *H. pylori* pokazuje mogućnost kolonizacije i areala želučane metaplazije u drugim dijelovima probavne cijevi, primjerice duodenuma, jednjaka ili Meckelovog divertikla, dok s druge pak strane ne kolonizira područja intestinalne metaplazije (15, 19).



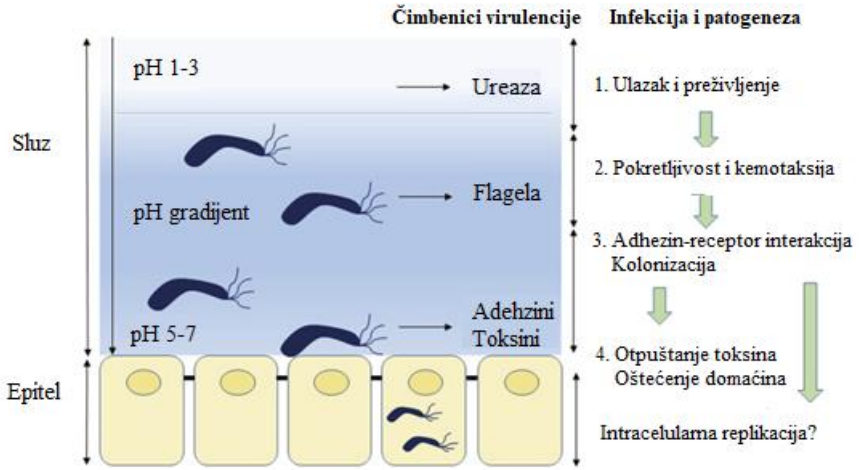
Slika 1. Prikaz *H. pylori* pomoću transmisijskog elektronskog mikroskopa (Preuzeto i prilagođeno prema: Bie M, Wen J, Wang H, Zhou L, Yang L, Yongyue Pan i sur. Phylogenetic analysis of clinical strains of *Helicobacter pylori* isolated from patients with gastric diseases in Tibet. Ann Transl Med. 2019;7:320.)

1.3. Čimbenici virulencije i patogeneza infekcije

Morfološke i funkcionalne karakteristike osiguravaju preživljenje i prilagodbu *H. pylori* u nepovoljnom mediju domaćina kao i proces same kolonizacije. *H. pylori* odlikuje niz mehanizama koji služe za prilagodbu u izrazitom kiselom želučanom mediju (pH < 3) (20, 21).

Čimbenici virulencije, kao i genotip pojedinog soja *H. pylori*, određuju težinu bolesti koju može izazvati *H. pylori* infekcija (22). U izazivanju infekcije konačnu ulogu ima interakcija između samog domaćina, želučanog mikrookoliša te čimbenika virulencije čija značajnost nije samo u poticanju upalnog odgovora, već i u regulaciji i održavanju stanja kronične upale (22). Navedeni čimbenici omogućuju kolonizaciju i preživljenje unutar želučane sluznice što dovodi do izbjegavanja imunološkog protuodgovora, ali i do indukcije premalignih alteracija (22).

U procesu kolonizacije *H. pylori* i patogeneze infekcije nekoliko je ključnih koraka: 1) preživljenje bakterije u uvjetima kiselog želučanog medija; 2) kretanje uz pomoć flagela prema epitelnim stanicama; 3) vezivanje na receptore uz pomoć adhezina te 4) oštećenje tkiva oslobađanjem toksina (23) (**Slika 2**).



Slika 2. Shematski prikaz *H. pylori* infekcije i patogeneze (Preuzeto i prilagođeno prema: Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. Biomed J. 2016;39:14-23.)

Po ulasku u lumen želuca, *H. pylori* započinje s neutralizacijom kiselog medija, prvenstveno uz pomoć enzima ureaze (23). Ureaza predstavlja jedan od najznačajnijih čimbenika virulencije, a ujedno je i najzastupljeniji protein u strukturi *H. pylori* (22). Genski kompleks koji kodira nastanak ureaze sastavljen je od sedam gena koji uključuje i ureja kanal (*ureI*) (24). Prema dosadašnjim spoznajama, za aktivaciju ureaze važnu ulogu ima element nikla kao metalni kofaktor (25).

Aktivnost ureaze regulirana je preko kanala UreI koji omogućava ulazak ureje u kiselim uvjetima kako bi se izbjegla letalna alkalizacija u periodu relativne neutralnosti (23). UreI kanal nalazi se na unutarnjoj membrani te je zatvoren pri pH vrijednosti 7, dok je potpuno otvoren pri pH vrijednosti 5 što omogućuje brzi ulazak ureje u stanicu (26). Navedeno za posljedicu ima proizvodnju velike količine amonijaka kojeg UreI može lučiti u područje periplazme, a što doprinosi povišenju pH vrijednosti (23). Međutim, ureaza se nalazi i na površini *H. pylori* čija je uloga također cijepanje ureje, prilikom čega se stvaraju amonijak (NH_3) i karbonatna kiselina (H_2CO_3) koja se potom dijeli na ugljični dioksid (CO_2) i vodu (H_2O), što doprinosi alkalizaciji želučanog medija (27). Naime, reakcijom amonijaka i vode nastaje amonijev hidroksid koji neutralizira prostor uz bakteriju, čime se osigurava siguran prolaz za bakteriju kroz želučani medij (26, 28).

Prema dosadašnjim istraživanjima, ureaza ima ulogu i u regulaciji interakcije između *H. pylori* i makrofaga u vidu preživljenja bakterije unutar makrofaga modulirajući pH fagosoma i oblikovanje megasoma (29). Značaj posjedovanja enzima ureaze u procesu kolonizacije očituje se i u činjenici da ureaza negativni mutanti ne postižu razinu kolonizacije želučane sluznice kakva je pokazana kod ureaza pozitivnih *H. pylori* sojeva (30). Inhibicija aktivnosti ureaze predmet je istraživanja kao mogući terapijski pristup u liječenja *H. pylori* infekcije (31).

Drugi korak u patogenezi infekcije jest pokretljivost bakterije koju osiguravaju flagele. *H. pylori* najčešće posjeduje 4 do 6 obloženih unipolarnih flagela od kojih je svaka dugačka 3 μm (9). Flagelarni filament sastavljen je od flagelina A (FlaA) i B (FlaB), što predstavlja osnovne komponente izrazito složene građe u kojoj sudjeluje preko 40 proteina (32). Dodatni značaj sustava flagela očituje se u visokoj antigenosti proteina što predstavlja potencijalnu dijagnostičku vrijednost, ali i mogući cilj djelovanja cjepiva (33). Flagele predstavljaju jedan od najvažnijih i temeljnih čimbenika virulencije, ponajprije u početnoj fazi bakterijske invazije (22). Naime, slabije pokretni sojevi *H. pylori* povezani su sa slabijom kolonizacijom želučane mukoze što negativno utječe na infektivnost dotičnog soja (9). Štoviše, *H. pylori* mutanti kojima nedostaju flagele nemaju mogućnost kolonizacije želučane sluznice (34). Pokretljivost flagela regulirana je kemotaksijom, čime se objašnjava kretanje bakterije prema ureji (35). Osim u kolonizaciji, flagele imaju ulogu i u stvaranju upalnog odgovora, ali i u oblikovanju biofilma (36).

Treći korak u patogenezi infekcije predstavlja vezivanje za površinu želučanih epitelnih stanice. Upravo interakcija bakterijskih adhezina i staničnih receptora štite bakteriju od mehaničkog udara peristaltike i želučanog pražnjenja, a s druge strane osigurava opskrbu nutrijentima za potrebe rasta te oslobađanje bakterijskih toksina (23). Među najvažnije adhezine ubrajamo: antigen krvne grupe vezujući adhezin (engl. *Blood Group Antigen–Binding Adhesin, BabA*), sijalična kiselina-vezujući adhezin (engl. *Sialic Acid Binding Adhesin, SabA*), neutrofil-aktivirajući protein (engl. *Neutrophil Activating Protein, NAP*), protein toplinskog stresa 60 (engl. *Heat Shock Protein 60, hsp60*), vanjski upalni protein A (engl. *Outer Inflammatory Protein, OipA*), *Helicobacter pylori* protein vanjske membrane Q (engl. *Helicobacter pylori Outer Membrane Protein, HopQ*) (22, 23, 27).

BabA, protein vanjske membrane, značajno doprinosi patogenosti (37). Navedeni adhezin veže se za fukozilirani Lewis b (Le^b) antigen krvne grupe koji se nalazi na površini želučanih epitelnih stanica (27, 38). U zapadnim zemljama, infekcija sa sojevima *H. pylori* koji

eksprimiraju Bab adhezin povezana je s povećanim rizikom za razvoj ulkusne bolesti, ali i želučanog adenokarcinoma (39, 40). Razlikuju se dva tipa sojeva sukladno afinitetu vezivanja za pojedine glikane: oni koji se vezuju samo za O-specifične glikane i drugi koji se vezuju na sve glikane unutar ABO sustava, čime se objašnjava veći rizik za razvoj duodenalnog ulkusa kod osoba s krvnom grupom O (39). Izuzev uloge u prianjanju na želučanu površinu, BabA omogućava translokaciju drugih čimbenika virulencije kao što su citotoksin-povezani gen A (engl. *Cytotoxin-Associated Gene A, CagA*) i vakuolizirajući citotoksin A (engl. *Vacuolating Cytotoxin A, VacA*) u stanicu domaćina, čime se potiče imunosni i upalni odgovor te u konačnici oštećenje tkiva (22).

SabA, kao protein vanjske membrane, zastupljen je u 40% *H. pylori* sojeva (22). Potiče prianjanje *H. pylori* na želučanu epitelnu stanicu putem vezivanja za Lex antigen, čime doprinosi upalnom stanju (22). Ekspresija SabA povezana je s atrofijom želuca, intestinalnom metaplazijom, ali i karcinogenezom (41). Stimulacijom aktivnosti neutrofila, SabA doprinosi održavanju upalnog stanja i oštećenju tkiva putem oksidativnog stresa (42).

Uloga neutrofil-aktivirajućeg proteina (NAP) je poticanje prianjanja neutrofila na želučane epitelne stanice kao i stimulacija produkcije slobodnih radikala kisika i mijeloperoksidaze (22). Osim u aktivaciji neutrofila i mastocita, potiče i migraciju monocita te oslobađanje interleukina 8 (IL-8) (43). Svojim djelovanjem NAP narušava integritet bazalne stanice kao i spoja između epitelnih stanica želuca. Zaštitom deoksiribonukleinske kiseline (DNK), NAP ima pozitivan utjecaj na preživljenje *H. pylori* (44).

Proteini toplinskog stresa (engl. *Heat Shock Proteins, Hsps*), koji se pojavljuju kao HspB (Hsp60), HspA (Hsp10) ili Hsp70 podtip, odgovorni su za održavanje strukturnih i funkcionalnih karakteristika staničnih proteina (22). Ujedno sudjeluju u regulaciji apoptoze, autofagije, upale i karcinogeneze, a služe i u zaštiti od oksidativnog stresa (22). Hsp60 sudjeluje u procesu karcinogeneze stimulirajući angiogenezu i migraciju tumorskih stanica (22).

Prisustvo vanjskog upalnog proteina A (engl. *Outer Inflammatory Protein A, OipA*) povezana je s težim upalnim stanjem nego kod OipA negativnih sojeva (22). Protein doprinosi prianjanju na želučane epitelne stanice te procesu kolonizacije, ali i pokretanju apoptotske kaskade, što ga dovodi u vezu s većim rizikom nastanka želučanog adenokarcinoma (45, 46).

Lipopolisaharid, kao sastavni dio vanjske membrane *H. pylori*, sudjeluje u poticanju kronične bakterije infekcije, dok s druge strane štiti bakteriju od djelovanja toksina (22). Smatra se da O-antigen, kao jedan od tri sastavna dijela strukture lipopolisaharida, uz jezgru i lipid-A regiju, izravno izaziva upalni odgovor domaćina zbog molekularne mimikrije (22, 47).

Lipopolisaharid potiče upalni odgovor aktivacijom neutrofila te promicanjem oksidativnog stresa (48). Nadalje, potiče i ekspresiju liganda programirane smrti 1 (engl. *Programmed Death-Ligand 1, PD-1*) kroz aktivaciju nuklearnog čimbenika (engl. *Nuclear Factor-κB, NF-κB*), čime doprinosi karcinogenezi (49). Lewis (Le) antigeni su fukozilirani glikolipidi koji predstavljaju jednu od komponenti O-regije lipopolisaharida te većina *H. pylori* sojeva eksprimira barem jedan tip Le antigena (22). Lewis antigeni eksprimirani su i na želučanim epitelnim stanicama što pospješuje proces bakterijske kolonizacije mehanizmom molekularne mimikrije, čime se uspješno zaobilazi imunološki odgovor domaćina i doprinosi preživljenju bakterije (22).

Konačna faza patogeneze infekcije *H. pylori* jest oštećenje tkiva izazvano oslobađanjem toksina, u čemu sudjeluje više čimbenika od kojih su dva najznačajnija citotoksin-povezani gen A (CagA) te vakuolizirajući citotoksin A (VacA) (23).

CagA, kao i tip 4 sekrecijski sustav (engl. *Type 4 Secretion System, T4SS*), kodiran je od strane citoksin-povezanog gena otoka patogenosti (engl. *cag Pathogenicity Island, cagPAI*) koji ima važnu ulogu u procesu karcinogeneze (22). CagA se unosi u stanicu uz pomoć aktivnosti T4SS, što rezultira staničnom alteracijom u smislu negativnog utjecaja na staničnu pokretljivost, indukcijom stanične proliferacije te promjenom citoskeleta (22). Prisustvo CagA čimbenika povezuje se s većim stupnjem upale i oštećenja te lošijim kliničkom ishodom u odnosu na one sojeve koji ga ne posjeduju (22). Prema dosadašnjim saznanjima, CagA pozitivni *H. pylori* sojevi stimuliraju porast interleukina 8 (IL-8) te interleukina 12 (IL-12) što doprinosi proupalnom djelovanju (50, 51). Više je dokaza koji ukazuju na ulogu CagA u karcinogenezi, stimulirajući apoptozu, pokretljivost te staničnu proliferaciju (22). CagA sudjeluje u promociji karcinogeneze utjecajem na aktivnost pojedinih tumor supresorskih proteina (49). Infekcija CagA pozitivnim *H. pylori* sojem promovira nastanak gastritisa, ulkusa duodenuma te karcinogenezu u želucu (52).

Vakuolizirajući citotoksin A (VacA), kojeg posjeduju svi sojevi *H. pylori*, presudni je čimbenik virulencije koji omogućava kolonizaciju i preživljenje u želučanom mediju (22). Primarna mu je uloga formiranje pora te poticanje autofagije kod akutne izloženosti, dok kod kroničnog izlaganja stimulira nastanak autofagosoma te formiranje intracelularnih vakuola koje omogućuje preživljenje *H. plyori* (53). Do sada je poznato nekoliko *vacA* genotipova (s1, s2, m1, m2, s1m1, s1m2, s2m2 te s2m1) te se smatra da je upravo VacA polimorfizam povezan s različitim kliničkim fenotipovima *H. pylori* infekcije (22). Najčešće prisutan jest s1 genotip koji se povezuje s ulkusnom bolesti (54). VacA s1m1 genotip najčešće nalazimo kod kroničnog

gastritisa, dok je kod karcinoma želuca izazvanog *H. pylori* infekcijom najveća prevalencija s1 i m1 VacA genotipa (55). VacA aktivnost utječe na želučane epitelne stanice u vidu alteracije funkcije mitohondrija te indukcije apoptoze i nekroze (56). Primijećena je sinergija djelovanja VacA, CagA i BabA čimbenika, što ima za posljedicu pogoršanje upalnog odgovora te veću incidenciju intestinalne metaplazije (57). Klinički značaj VacA faktora očituje se u povezanosti s većom prevalencijom premalignih lezija želuca kao i želučanog karcinoma (58).

Katalaza, koja broji 4-5% ukupnog proteinskog sastava *H. pylori*, enzim je koji sudjeluje u konverziji hidrogen peroksida (H_2O_2) u vodu (H_2O) i kisik (O_2) (26, 59). Enzim katalaze stimulira upalni proces, sudjeluje u prevenciji apoptoze, ali i u indukciji mutageneze, čime doprinosi tumorogenezi (22). Jedna od najznačajnijih uloga katalaze jest zaštita *H. pylori* bakterije od oksidativnog stresa (59).

Superoksid dismutaza (SOD) enzim ima zaštitnu ulogu od oksidativnog stresa stimulirajući dismutaciju superoksida u kisik, čime održava homeostazu (22). Nedostatak SOD enzima rezultira većom osjetljivosti bakterije na oksidativni stres te manju sposobnost kolonizacije (22).

1.3.1. Imunološki odgovor

H. pylori aktivira prirođeni i stečeni imunološki odgovor (60). Prisustvo *H. pylori* bakterije u želučanoj sluznici dovodi do stimulacije prirođenog obrambenog mehanizma domaćina, što uključuje aktivaciju želučanih epitelnih stanica, dendritičnih stanica, neutrofila i makrofaga te posljedičnog otpuštanja proupalnih i antimikrobnih peptida (60).

Proces započinje vezivanjem i ulaskom *H. pylori* u epitelne stanice što dovodi do produkcije interleukina 8 (IL-8) te apoptoze epitelnih stanica (60). IL-8 predstavlja snažni kemotaksijski faktor koji privlače neutrofile (61). Dendritične stanice prezentiraju bakterijske antigene T stanicama, što rezultira oslobađanjem IL-12, IL-6 i IL-23 te diferencijacijom Th1/Th17 pomagačkih limfocita (engl. *T Helper Cells, Th*) (60). Th17 stanice potom proizvode interleukin 17 (IL-17) koji dodatno potiče imunosne stanice na otpuštanje IL-8, izravno dovodeći do aktivacije neutrofila (62). S druge strane, dendritične stanice mogu proizvesti i interleukin 18 (IL-18), transformacijski faktor rasta β (engl. *Transforming Growth Factor β, TGF-β*) i interleukin 10 (IL-10) za diferencijaciju regulacijskih T stanica (Treg) koje izbjegavaju i prirođeni i stečeni imunosni odgovor, a što doprinosi prolongiranoj kolonizaciji

(63, 64). Makrofagi proizvode interleukin 12 (IL-12) koji stimulira Th stanice na proizvodnju interferona γ (engl. *Interpheron-γ, IFN-γ*), čimbenika aktivacije makrofaga (60).
H. pylori infekciju potiče i humoralni odgovor produkcijom imunoglobulina A (IgA) i M (IgM), međutim, njihova uloga nije zaštitna (60, 65).

1.4. Tijek bolesti i klinički aspekti *H. pylori* infekcije

H. pylori infekcija dovodi do kronične upale želučane sluznice (66). Iako se navedeno događa kod svih inficiranih osoba, u manjem broju slučajeva se radi o simptomatskoj bolesti (3). Izuzev nastanka gastritisa, *H. pylori* predstavlja rizični faktor za nastanak ulkusne bolesti želuca i duodenuma, želučanog adenokarcinoma i MALT limfoma (67). Rizik nastanka nekog od navedenih poremećaja rezultat je interakcije čimbenika virulencije bakterije, okolišnih čimbenika te čimbenika samog domaćina (genetski polimorfizam, imunosni odgovor) (3).

1.4.1. *H. pylori* i gastritis

Primarna posljedica uspješne *H. pylori* kolonizacije jest kronični gastritis koji uključuje infiltraciju želučane sluznice neutrofilnim i mononuklearnim stanicama (3).
Ingestija *H. pylori* dovodi do akutnog gastritisa, što je dokazano na modelu dobrovoljnih ispitanika (68). Klinički, akutna faza kolonizacije može se prezentirati prolaznim dispeptičnim smetnjama, osjećajem punoće, mučnine i povraćanja, u podlozi čega je upala proksimalnog i distalnog dijela želuca, odnosno pangastritis (3). Istraživanja provedena u dječjoj populaciji sugeriraju mogućnost spontane eradikacije ili izbjegavanja kolonizacije, što međutim, nije pokazano u odrasloj dobi (3, 69, 70).

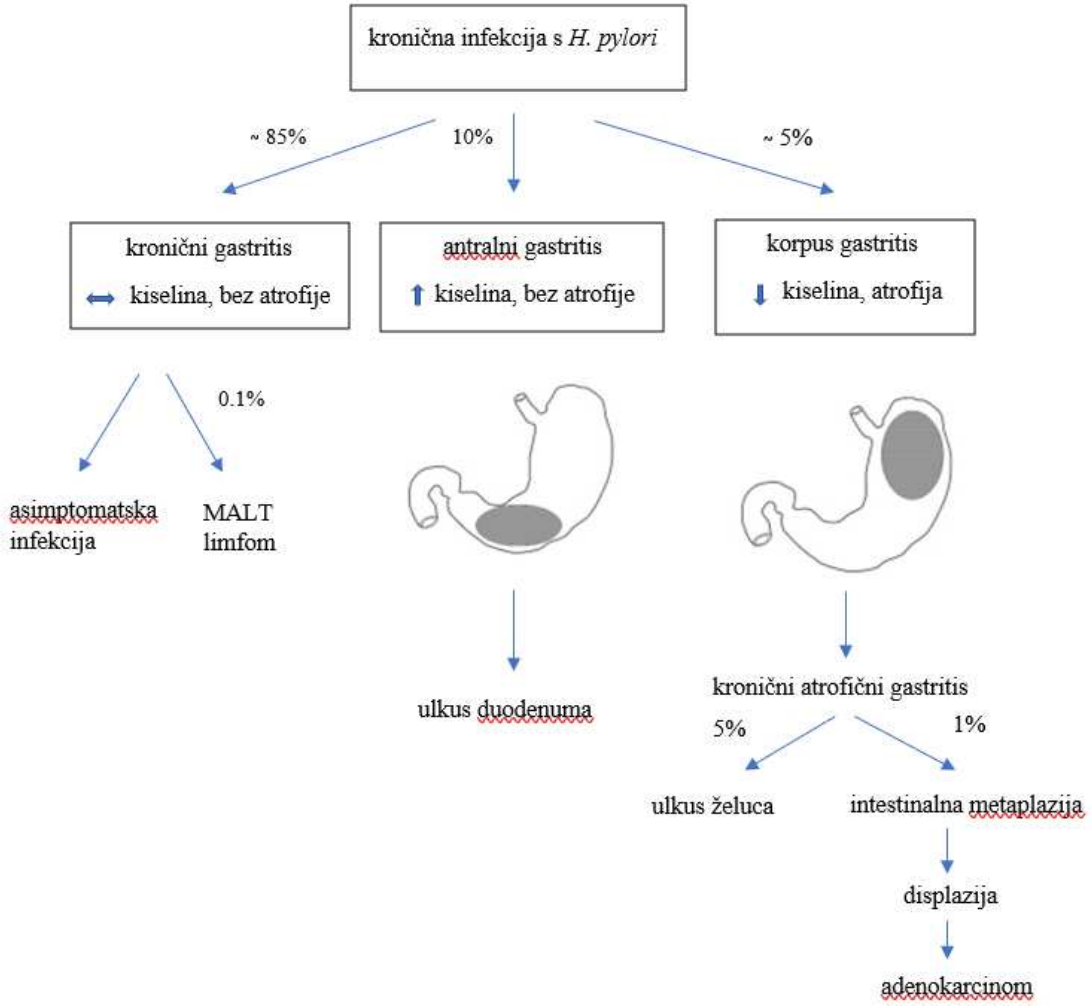
Perzistiranjem kolonizacije daljnja distribucija gastritisa posljedica je razine lučenja želučane kiseline (3). Naime, kod akutnog gastritisa izazvanog *H. pylori* infekcijom dolazi do smanjenja lučenje kiseline, što za cilj ima preživljenje i kolonizaciju bakterije (71). Mehanizam smanjenog lučenja kiseline u akutnoj fazi objašnjava se izravnom inhibicijom parijetalnih stanica bakterijskim čimbenicima (VacA, lipopolisaharidi) te posrednom inhibicijom parijetalnih stanica djelovanjem citokina, kao i hormonskim i parakrinim mehanizmima (72, 73). Interleukin-1β (IL-1β) izdvaja se kao citokin koji izravno može suprimirati parijetalne

stanice (74). *H. pylori* utječe direktno i na transkripciju i translaciju H^+/K^+-ATP-aze (adenozin trifosfataze) (75, 76). H^+/ K^+-ATP-aza predstavlja membranski protein parijetalne stanice, čija je primarna uloga protonske pumpe, odnosno izmjena kalija iz lumena želuca za hidronijev ion (H_3O^+) iz citoplazme, čime se postiže acidifikacija želučanog sadržaja (77). Također, akutna *H. pylori* infekcija aktivira kalcitonin gen-povezani peptid (engl. *Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP*) senzorne neurone, što za posljedicu ima stimulaciju somatostatina te u konačnici inhibiciju gastrina i lučenja kiseline (78).

Razvojem kronične upale dolazi do smanjenja ili povećanja lučenja kiseline, ovisno o zahvaćenosti upalom pojedinih želučanih regija (3). Bolesnici s primarnom kolonizacijom antruma razvijaju antrum-predominantni gastritis, karakteriziran povišenom razinom kiseline, što je rezultat reducirane razine somatostatina i posljedične povišene razine gastrina (3, 67). U navedenoj skupini bolesnika učestalija je pojava duodenalnog ulkusa, ali i neulkusne dispepsije (79). Kod narušenog i smanjenog lučenja kiseline dolazi do kolonizacije i antruma i korpusa, što rezultira korpus-predominantnim pangastritisom (67, 80). Smanjeno lučenje kiseline može biti posljedica gubitka parijetalnih stanica, primjerice, uslijed atrofičnog gastritisa ili kao posljedica inhibicije parijetalnih stanica uslijed vagotomije ili korištenja inhibitora protonske pumpe (67, 81). Bolesnici s atrofičnim gastritisom te nižom razinom kiseline skloniji su razvoju proksimalnih ulkusa želuca i prekanceroznih lezija te imaju povišeni rizik za nastanak adenokarcinoma želuca (82, 83). Međutim, sam proces je reverzibilan uslijed uspješne eradikacijske terapije koja rezultira oporavkom sluznice gastritisa te djelomične korekcije razine kiseline (67). Štoviše, povišena razina kiseline nakon eradikacije može dovesti do pogoršanja refluksnih smetnji kod bolesnika s gastroezofagealnom refluksnom bolesti i oslabljenim donjim ezofagealnim sfinkterom (84, 85).

Smatra se da je oko 95% slučajeva duodenalnog ulkusa te 85% želučanih ulkusa povezano s *H. pylori* infekcijom (86). Pojedina istraživanja ukazuju da je rizik pojave ulkusne bolesti barem četiri puta veći kod *H. pylori* pozitivne osobe (87). U situaciji smanjenog lučenja kiseline, ulkus se uglavnom pojavljuje u području prijelaza korpusa u antrum želuca, posebno u regiji male krivine, dok je kod pojačanog lučenja kiseline za očekivati pojavnost ulkusa u području distalnog antruma i bulbusa duodenuma (3, 88). Studije pokazuje da je rizik razvoja ulkusne bolesti kod *H. pylori* pozitivnog bolesnika između 10 i 15% (89). U prilog povezanosti ulkusa i *H. pylori* govori i činjenica značajnog smanjenog rizika recidiva ulkusa nakon uspješne eradikacije (90).

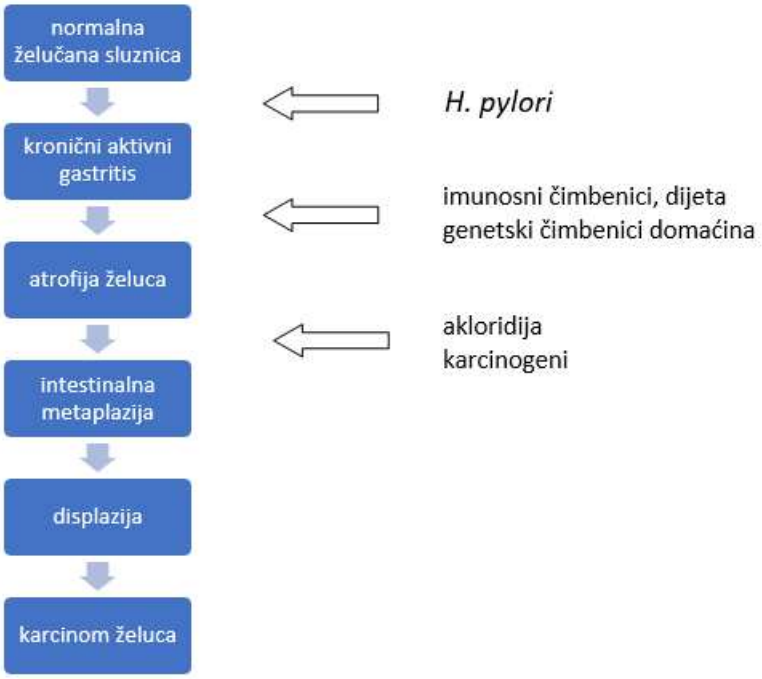
Dugotrajna upala izazvana *H. pylori* infekcijom dovodi do gubitka normalne strukture želučane mukoze s razarenjem žlijezda i razvoja fibroze, što za posljedicu ima atrofiju te postupnu zamjenu s epitelom intestinalnog tipa, odnosno intestinalnu metaplaziju (2). Nastanak navedenih promjena uvjetovani su stupnjem i distribucijom upale, ali i razinom kiseline, s obzirom da je smanjeno lučenje kiseline povezano s bržom progresijom prema atrofiji (91). Iako je pojava atrofičnog gastritisa i intestinalne metaplazije asimptomatska, obje promjene smatramo prekanceroznim lezijama, čija pojava značajno povećava rizik nastanka želučanog adenokarcinoma (3). Posljedice *H. pylori* infekcije prikazane su shematski na **Slici 3** (92).



Slika 3. Posljedice *H. pylori* infekcije (Preuzeto i prilagođeno prema: Mégraud F, Bessède E, Varon C. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma. Clin Microbiol Infect. 2015;21:984-90.)

1.4.2. *H. pylori* i karcinom želuca

H. pylori smatra se glavnim čimbenikom rizika za nastanak karcinoma želuca te je 1994. godine definiran kao karcinogen prvog reda od strane Međunarodne agencije za istraživanja raka (engl. *International Agency for Research on Cancer, IARC*) koja djeluje u sklopu Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organisation, WHO*) (67, 93-95). Infekcija *H. pylori* rezultira tipičnim slijedom histopatoloških događanja koji za posljedicu ima razvoj bolesti želuca, što u konačnici može rezultirati karcinomom (**Slika 4**) (3, 96). Correa i suradnici prvi su predložili model karcinogeneze koji je kasnije modificiran prvenstveno ulogom *H. pylori* (96, 97).



Slika 4. Model histopatoloških promjena u procesu želučane karcinogeneze (Preuzeto i prilagođeno prema: Kuster JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. J Clinical Microbiology Reviews. 2006.19;449-90.)

U zapadnim zemljama, rizik razvoja karcinoma želuca za vrijeme života kod osoba s *H. pylori* infekcijom procjenjuje se između 1 i 2% (98). Štoviše, između 60 i 80% svih želučanih

karcinoma u razvijenim zemljama povezano je s *H. pylori* infekcijom (3). Pad prevalencije *H. pylori* infekcije ujedno korelira s padom prevalencije karcinoma želuca u zapadnom svijetu (99). Unatoč tome, karcinom želuca peti je najčešći malignom u svijetu te se nalazi na trećem mjestu po smrtnosti među malignim bolestima, iza karcinoma pluća te kolorektalnog karcinoma (99, 100).

Sukladno anatomskoj lokalizaciji, karcinome želuca dijelimo na one koji zahvaćaju kardiju te one koji zahvaćaju ostatak želuca (tzv. ne-kardija karcinome) (101). Karcinomi kardije nastaju u regiji koja spada pod ezofagogastrični spoj te dijele slične karakteristike kao i adenokarcinomi jednjaka (3). Ne-kardija karcinomi su češće pojavnosti te su anatomski raspoređeni u distalnijem dijelu želuca (101). Histološki, adenokarcinome želuca dijelimo po Laurenu u dva osnovna tipa: difuzni te intestinalni tip (102). Intestinalni tip je dobro diferenciran, češći te veće incidencije među starijim muškarcima, ali i prognostički pogodniji u odnosu na difuzni tip (103). S druge strane, difuzni tip je manje diferenciran te pogađa mlađu populaciju i češće žene (104).

Karcinomi želuca uvelike se razlikuju po etiološkim čimbenicima: dok se karcinomi kardije povezuju s pretilosti i gastroezofagealnom refluksnom bolesti, ne-kardija karcinomi povezuju se s *H. pylori* infekcijom, niskim socioekonomskim statusom te dijetetskim čimbenicima (105). Oko 90% ne-kardija karcinoma želuca prvenstveno se povezuje se *H. pylori* infekcijom (101). Štoviše prisustvo *H. pylori* povećava omjer izgleda za razvoj karcinoma želuca 5,9 puta u razdoblju od 10 godina od infekcije (99). Iako se uočava pad incidencije ne-kardija karcinoma želuca u razvijenim zemljama, paralelno se prati i značajan porast incidencije karcinoma kardije (106). Pojedini autori dovode u vezu učinak uspješne eradikacije *H. pylori* infekcije u razvijenim zemljama te porast incidencije karcinoma kardije (99). Ipak, povezanost i dalje ostaje nejasna. Naime, dok pojedina istraživanja sugeriraju negativnu korelaciju ili izostanak povezanosti između dvije pojave, neke druge studije ističu *H. pylori* kao rizični čimbenik za razvoj karcinoma kardije (107). Prema dosadašnjim spoznajama navedeni odnos vjerojatno je uvjetovan različitom geografskom raspodjelom, ali i različitom anatomskom definicijom te je uloga *H. pylori* u razvoju karcinoma kardije i dalje predmet istraživanja (107).

Iako je kod većine slučajeva karcinoma *H. pylori* najznačajniji etiološki čimbenik, proces karcinogeneze zapravo je rezultat kombinacije bakterijskih čimbenika virulencije, genetske predispozicije domaćina te čimbenika okoliša (108). Među čimbenicima virulencije, najznačajniji doprinos karcinogenezi imaju CagA i njegov otok patogenosti *cag*PAI te VacA

(108). Nadalje, smatra se da je polimorfizam gena koji kodiraju citokine i citokinske receptore, a koji inače sudjeluju u upalnom odgovoru na *H. pylori* infekciju, također povezan s rizikom nastanka adenokarcinoma želuca, napose interleukin 1 (109, 110).

Imajući u vidu značaj *H. pylori* u procesu karcinogeneze, veliki broj istraživanja usmjeren je u prevenciju i rano otkrivanje malignoma želuca. Upravo je i glavna svrha eradikacijske terapije *H. pylori* infekcije prevenirati pojavu karcinoma (111). Ipak, navedeno je moguće ukoliko se radi o gastritisu, dok je preventivni učinak eradikacijske terapije temeljito upitan ukoliko su se promjene po tipu atrofije i intestinalne metaplazije već dogodile (111, 112).

1.4.3. *H. pylori* i MALT limfom

H. pylori nedvojbeno predstavlja čimbenik rizika za nastanak MALT limfoma (engl. *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma*) (3). MALT limfom jest ekstranodalni limfom marginalne zone koji nastaju u mukozi pridruženom limfatičkom tkivu kao rezultat kroničnog podražaja, odnosno *H. pylori* infekcije (113). Radi se o indolentnom, B staničnom, non-Hodgkinovom limfomu, niskog gradusa (113). Iako je patogenetski put i dalje nejasan, ulogu mogu imati čimbenici virulencije *H. pylori* i genetski čimbenici domaćina kao što je polimorfizam upalnih citokina, primjerice tumor nekroza čimbenika (engl. *Tumour Necrosis Factor, TNF*) te interleukina 1-β (114).

Najčešće mjesto razvoja MALT limfoma upravo je probavni sustav, točnije želudac, vjerojatno kao mjesto izloženosti vanjskim antigenima, ali i kao posljedica propusnosti mukoze te intrinzičnog limfoidnog sustava (113). Svakako glavna klinička značajka MALT limfoma jest regresija bolesti nakon uspješne eradikacijske terapije za *H. pylori* infekciju ukoliko se radi o MALT limfomu ranog stadija (stadij IE prema Ann Arbor klasifikaciji) kod kojeg se očekuje izlječenje i u do 80% bolesnika (115). Međutim, prisustvo određenih kromosomskih aberacija, kao što je translokacija t(11;18) (q21;q21), uznapredovala bolest (IIE stadij, što uključuje zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova) ili refraktornost na eradikacijsku terapiju, zahtijeva agresivniji terapijski pristup (115). Budući da se regresija limfoma može očekivati i do 18 mjeseci nakon eradikacijske terapije, potrebni su učestali kontrolni endoskopski pregledi s biopsijom sluznice kako bi dokazali remisiju (115). Bolesnici s MALT limfomom imaju povećan rizik za nastanak želučanog adenokarcinoma (116).

1.4.4. *H. pylori* i GERB

Odnos *H. pylori* infekcije i gastroezofagealnog refluksa i dalje nije jasno definiran. Prvotno je smatrano kako se gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) razvija neovisno o *H. pylori* statusu (3). Međutim, novije spoznaje ukazuju na mogućnost protektivne uloge *H. pylori* infekcije u razvoju refluksne bolesti (117, 118). Takav stav moguća je posljedica niske prevalencije *H. pylori* među bolesnicima s gastroezofagealnom refluksnom bolesti, veće incidencije GERB-a nakon eradikacije te smanjene sekrecije kiseline kod korpus-dominantnog gastritisa što može imati preventivni učinak na razvoj GERB-a (3). Također, komplikacije GERB-a, kao što su Barretov jednjak te adenokarcinom jednjaka, manje su česte kod osoba s *H. pylori* infekcijom (119). Pitanje postojanja refluksne bolesti ne bi smjelo biti prepreka testiranju na *H. pylori* u slučaju indikacije, kao ni propisivanju eradikacijske terapije u slučaju pozitivnog nalaza (2, 67).

1.5. Epidemiologija *H. pylori* infekcije

Na temelju meta-analize podataka iz 62 zemlje u 2015. godini, procjenjuje se da je više od polovine svjetskog stanovništva zaraženo s *H. pylori* (120). Prevalencija se uvelike razlikuje između pojedinih regija i zemalja, od najveće prevalencije u Africi (79,1%) do najmanje u području Oceanije (24,4%). Za područje Latinske Amerike i Kariba prevalencija iznosi 63,4%, u Aziji 54,7%, u Europi 47%, dok je u Sjevernoj Americi niža te iznosi 37,1% (120). Prema dosadašnjim spoznajama, na razlike u prevalenciji uvelike utječe stupanj urbanizacije, dostupnost sanitarija, pristup čistoj vodi te socioekonomski status (120). Na prijelazu 20. u 21. stoljeće uočava se trend pada prevalencije u razvijenim zemljama Zapada s jedne strane te održavanje razine visoke prevalencije u zemljama u razvoju (121).

Podatci o epidemiološkoj situaciji u Europi ukazuju na značajnu varijaciju prevalencije između pojedinih zemalja od 18,9% u Švicarskoj te 22,1% u Danskoj do 82,5% u Estoniji te 86,4% u Portugalu (120). Prema istoj studiji, s prevalencijom od 52,7% Hrvatska ima sličnu prevalenciju kao i većina drugih mediteranskih zemalja (Italija 56,2%, Španjolska 54,9%, Grčka 52,1%) (120).

Sjedinjene Američke Države, s 35,6 % prevalencije *H. pylori* infekcije, spadaju u zemlje s nižom prevalencijom (120). Ipak, uočava se razlika između pojedinih rasnih skupina:

prevalencija infekcije u bijelaca kreće se između 18,4% i 26,2%, dok je kod hispanske i afroameričke populacije između 34,5% i 61,6% (122, 123).

H. pylori kao karcinogen prvog reda smatra se potrebnim, ali ne i dovoljnim čimbenikom u nastanku karcinoma želuca (124, 125). Ipak, gotovo 90% slučajeva karcinoma želuca pripisujemo *H. pylori* infekciji (121). U Africi, kontinentu s najvećom prevalencijom *H. pylori* infekcije na svijetu, pojavnost adenokarcinoma želuca relativno je niska u usporedbi s Kinom i Japanom, što se pripisuje dominantno ne-atrofičnom gastritisu te prisustvu *H. pylori* Africa2 soja kojem nedostaje *cag*PAI čimbenik, a značajni doprinos ima i parazitarna infestacija koja mijenja imunološki odgovor prema *H. pylori* (126, 127). Dakako, ograničeni podatci iz afričkih zemalja, zdravstveni standard u navedenim zemljama, pitanje dostupnosti endoskopske dijagnostike te kraći životni vijek, elementi su koji dijelom pojašnjavaju fenomen niže prevalencije karcinoma (121, 128).

1.5.1. Rizični faktori za *H. pylori* infekciju

Većina *H. pylori* infekcije stječe se u ranom djetinjstvu, u prvih 5 godina života (129). U zemljama u razvoju prevalencija infekcije kod djece iznosi između 30 i 50% te doseže 90% u odrasloj populaciji, dok je kod razvijenih zemalja situacija drugačija: prevalencija u dječjoj dobi iznosi 1-12%, dok u odrasloj doseže između 30 i 50% (130). Glavni put prijenosa između osoba jest oralno-oralni ili feko-oralni put (121). Nekoliko skupina čimbenika smatramo bitnim u stjecanju infekcije: socioekonomski, unutarnji i okolišni čimbenici te životne navike (121). U socioekonomske faktore rizika ubrajamo nisku razinu edukacije, niski prihod, infektivne članove obitelji, prenapučenost u istom kućanstvu, slabo dostupnu zdravstvenu skrb (121, 131). Među unutarnje faktore ubrajamo dojenje te sastav mikrobiote.

Uloga dojenja u zaštiti od *H. pylori* infekcije još uvijek je upitna. Rezultati prospektivne studije na 1545 asimptomatske djece pokazuju da je prevalencija *H. pylori* veća kod one djece koja nikada nisu bila dojena (132). S druge pak strane, Carreira i sur., u meta-analizi koja uključuje 25 istraživanja, nisu utvrdili značajnu povezanost između dojenja i *H. pylori* infekcije, osim kod djece koja su dojena u razdoblju od 4 do 6 mjeseci, a koja su pokazala niži rizik *H. pylori* infekcije u zemljama srednjeg dohotka (133).

Sastav mikrobiote može utjecati na rizik *H. pylori* infekcije (1). Prema istraživanju Ferreira i sur. sastav mikrobiote razlikuje se između osoba s kroničnim gastritisom i osoba s

karcinomom želuca kod kojih je zamijećena smanjena raznolikost mikrobiote (134). Kienesberger i sur. pokazali su na mišjem modelu da prisustvo *H. pylori* ne mijenja samo sastav želučanog mikrobiote, već posredno utječe i na sastav mikrobiote crijeva (135).

U okolišne čimbenike ubrajamo razinu higijene te čistoću pitke vode (121). U zemljama u razvoju upravo je infekcija putem vodenog medija najčešći put zaraze (121). Brojne studije pokazuju mogućnost detekcije DNK *H. pylori* iz uzoraka vode koja je predviđena za piće (136, 137). Druga su pak istraživanja ukazala na izravnu vezu *H. pylori* infekcije i konzumacije vode iz bunara (138, 139). Pretpostavka je da stvaranje biofilma omogućava preživljenje *H. pylori* u vodenom mediju (140). Nadalje, pojava kulturabilnog fenotipa *H. pylori* u vodi posljedica je morfološke tranzicije te izmjene peptidoglikanske strukture (141).

Među životnim navikama kao faktor rizika ističe se hrana, dok uloga alkohola i pušenja do sada nije razjašnjena (121). Od prehrambenih namirnica za izdvojiti je sirovo mlijeko kao najčešći izvor *H. pylori* mikroorganizma u hrani (142). Prema rezultatima presječne studije, konzumacija mlijeka povezana je većom prevalencijom *H. pylori* infekcije (143). Od ostalih potencijalnih rezervoara za istaknuti je meso, napose ovčje (144).

1.6. Indikacije za testiranje

Eradikacija *H. pylori* infekcije uspješno liječi gastritis te može spriječiti progresiju u teži oblik bolesti (67). Sukladno Kyoto konsenzusu iz 2015. godine (engl. *Kyoto Global Consensus Conference*) *H. pylori* infekcija smatra se infektivnom bolesti koja zahtijeva liječenje bez obzira na simptomatologiju ili stadij bolesti (93). Budući da pozitivan test nalaže i nužnost propisivanje eradikacijske terapije, temeljno pitanje postalo je koje su indikacije za testiranje na *H. pylori* infekciju **(Tablica 1)**. Testiranje se svakako preporuča u slučaju peptičke ulkusne bolesti, prethodne anamneze ulkusa, želučanog MALT limfoma niskog gradusa te anamneze endoskopske resekcije ranog karcinoma želuca, dok su ostale indikacije navedene u **Tablici 1** relativne (145).

Tablica 1. Indikacije za testiranje

peptička ulkusna bolest, aktivna ili prethodna anamneza ulkusa
želučani MALT limfom
endoskopska resekcija ranog karcinoma želuca
neistražena dispepsija (dob < 60 godina), bez alarmantnih simptoma
dispepsija (upućeni na endoskopski pregled)
kronično uzimanje acetilsalicilne kiseline
prije započinjanja kronične terapije nesteroidnim protuupalnim lijekovima
idiopatska trombocitopenična purpura (ITP)
sideropenična anemija neobjašnjivog uzroka (nakon odgovarajuće dijagnostičke obrade)
u bolesnika s anamnezom ulkusne bolesti prije započinjanja upotrebe acetilsalicilne kiseline ili nesteroidnih protuupalnih lijekova
krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava u bolesnika koji su na terapiji acetilsalicilnom kiselinom ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima

Peptički ulkus i MALT limfom etiološki su povezani s *H. pylori* infekcijom (67). Svi bolesnici s aktivnim ulkusom želuca i duodenuma ili anamnezom ulkusa (osim ukoliko prethodno nije dokazana eradikacija) moraju biti testirani na *H. pylori* infekciju (145). Jedna od glavnih indikacija za testiranje jest i postojanje MALT limfoma. Naime, veliki uspjeh u liječenju ranog stadija MALT limfoma očituje se u regresiji bolesti nakon eradikacijske terapije u oko 80% bolesnika (146). Dosadašnja istraživanja ukazuju na protektivni učinak *H. pylori* eradikacije na pojavu recidiva tumora nakon endoskopske resekcije ranog karcinoma želuca (147, 148). Meta-analiza koja uključuje 24 studije na ukupno 48 064 bolesnika, od kojih je 715 s karcinomom želuca, ukazuje da je rizik recidiva karcinoma dvostruko manji nakon uspješne eradikacije (OR 0,53 [CI 0,44 - 0,64]) (149).

Izbor prikladne strategije testiranja na *H. pylori* infekciju ovisi i o prevalenciji infekcije u određenom području (67). U područjima veće prevalencije, kod mlađih bolesnika s neistraženom dispepsijom preferira se 'testiraj i liječi' (engl. '*Test-and-treat*') strategija u svrhu izbjegavanja nepotrebnih endoskopskih pretraga (150, 151). Naime, nekoliko randomiziranih kontroliranih studija, kao i meta-analiza, ukazuju na povoljni učinak primjene navedene strategije (151,152). Međutim, u slučaju prisustva alarmantnih simptoma (gubitak na tjelesnoj masi, otežano gutanje, krvarenje, sideropenična anemija, abdominalna tumefakcija) indicirana

je u prvom redu endoskopija gornjeg probavnog trakta (67, 153). Kod povišenog rizika za karcinom želuca također se preporuča uraditi ezofagogastroduodenoskopiju (154).

U regijama niže prevalencije (< 20%) neki autori predlaže empirijsku primjenu inhibitora protonske pumpe umjesto testiranja na *H. pylori* (67). Navedeno se temelji na spoznaji manje učestalosti bolesti povezanih s *H. pylori* u regijama s nižim stopama prevalencije *H. pylori* infekcije, ali i smanjenjem pozitivne prediktivne vrijednosti testova za *H. pylori* u takvim područjima (67).

H. pylori gastritis smatra se izdvojenim entitetom te mogućim organskim uzrokom dispepsije (155, 156). Navedeno se temelji na najnovijoj, kauzativnoj podjeli gastritisa prema Kyoto globalnom konsenzusu koji razlikuje: infektivni gastritis, gdje se izdvaja gastritis izazvan *H. pylori* infekcijom, gastritis izazvan lijekovima te autoimuni gastritis (93). Iako je u većini slučajeva *H. pylori* gastritis asimptomatska bolest, kod dijela bolesnika može izazvati i dispeptične smetnje (156). Eradikacija *H. pylori* infekcije može dovesti do poboljšanja smetnji dispepsije u oko 10% bolesnika u usporedbi s placebom ili terapijom IPP-om (67). Stoga se i dijagnoza funkcionalne dispepsije (prisustvo smetnji uz uredan endoskopski nalaz) utvrđuje tek nakon isključenja *H. pylori* infekcije (67).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID)*, acetilsalicilna kiselina i *H. pylori* infekcija neovisni su čimbenici za nastanak peptičkog ulkusa i komplikacija (157, 158). Također, upotreba navedenih lijekova povećava rizik razvoja ulkusne bolesti kao i mogućnost krvarenja u bolesnika koji su *H. pylori* pozitivni (157, 158). Bolesnici s anamnezom prethodne ulkusne bolesti više su predisponirani za krvarenje iz gornjeg dijela probavnog trakta prilikom uzimanja nesteroidnih antireumatika, koksiba ili acetilsalicilne kiseline (158, 159). Istraživanja pokazuju smanjenje navedenog rizika nakon eradikacije *H. pylori* infekcije (160, 161). Kod navedenih bolesnika preporuča se korištenje inhibitora protonske pumpe nakon krvarenja iz peptičkog ulkusa te eradikacija *H. pylori* infekcije ukoliko je prisutna, kako bi se dodatno spriječio rizik ulkusnog krvarenja (162, 163).

Postoje dokazi o povezanosti *H. pylori* infekcije i sideropenične anemije, idiopatske trombocitopenične purpure te manjka vitamina B12 (67, 164-166). Na temelju rezultata meta-analiza, eradikacija *H. pylori* infekcije dovodi do oporavka razine hemoglobina u bolesnika s umjerenom i teškom sideropeničnom anemijom (164, 167). Štoviše, trenutne preporuke u dijagnostici i liječenju sideropenične anemije predlažu eradikaciju *H. pylori* infekcije u bolesnika s perzistirajućom anemijom te urednim endoskopskim nalazom (168).

U odraslih osoba s idiopatskom trombocitopeničnom purpurom (ITP) bilježi se oporavak broja trombocita nakon eradikacijske terapije, pogotovo u područjima s visokom prevalencijom (165). Trenutna je preporuka provesti eradikacijsku terapiju *H. pylori* u onih bolesnika s ITP-om koji su *H. pylori* pozitivni (169).

Dosadašnje malobrojne studije pokazuju vezu između *H. pylori* infekcije i deficita vitamina B12 (166).

Zasebnu indikaciju, i zasada nedovoljno definiranu, čini povišen rizik za nastanak karcinoma želuca, gdje se izdvajaju osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom na karcinom želuca, bolesnici s pangastritisom ili multifokalnom atrofijom te bolesnici s dugotrajnim uzimanjem inhibitora protonske pumpe (170). Posljednji razlog nije jasno definiran te su rezultati dosadašnjih studija dvojbeni po pitanju povezanosti dugotrajnog uzimanja inhibitora protonske pumpe i rizika karcinoma želuca (171, 172).

Potrebno je istaknuti i ideju sustavnog probira stanovništva na *H. pylori* infekciju u regijama s visokom prevalencijom, kao što je područje Japana, Koreje, Kine i Tajvana (173, 174). Intervencijska studija, temeljena na strategiji 'testiraj i liječi', a koja je provedena u jednoj kineskoj regiji na 184 786 ispitanika u dobi od 25 do 54 godine, ukazala je na prevalenciju *H. pylori* infekcije od 57,6%, dok je stopa uspješne eradikacije bila 72,9% (175). Ovakav pristup pokazao se dobro provedivim primjerom primarne prevencije u regiji visoke incidencije karcinoma želuca (175). Ipak, u regijama u kojima prevalencija nije visoka, takva vrsta probira zasada nije opravdana (173).

1.6.1. *H. pylori* i izvanželučane bolesti

H. pylori dovodi se u vezu i s brojnim drugim, izvanželučanim oboljenjima, što uglavnom još uvijek nije dovoljno razjašnjeno (67, 176). Naime, istraživana je povezanost *H. pylori* s različitim metaboličkim, kardiovaskularnim, neurološkim, hepatobilijarnim, alergijskim te autoimunim oboljenjima (176). Odnos navedenih bolesti pa tako ni potreba za testiranjem na *H. pylori* infekciju nije jasno definiran.

Sustavni pregled istraživanja populacije u Kini pokazao je da je *H. pylori* potencijalni rizični čimbenik za pretilost (177). Analiza 35 studija dokazala je značajno više razine glikoziliranog hemoglobina u bolesnika s *H. pylori* infekcijom u odnosu na neinficirane ispitanike (178).

Pozitivni CagA *H. pylori* sojevi povezuju se s razvojem ateroskleroze (179, 180). Štoviše, pojedini autori izravno povezuju *H. pylori* s razvojem akutnog koronarnog sindroma u zemljama u razvoju (181).

H. pylori predmet je istraživanja i u kontekstu nealkoholne masne bolesti jetre (engl. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD*) te dosadašnje spoznaje pokazuju povišenu učestalost navedene bolesti jetre kod inficiranih bolesnika (182).

Nadalje, pojedina istraživanja ukazuju na moguću povezanost *H. pylori* infekcije te određenih neuroloških oboljenja kao što su moždani udar, Alzheimerova bolest, idiopatska Parkinsonova bolest (183-185).

Povezanost *H. pylori* infekcije i upalnih bolesti crijeva jest kontroverzna. Prvotna istraživanja ukazivala su da je *H. pylori* vjerojatni faktor rizika za razvoj upalne bolesti crijeva (186, 187). Štoviše, raširen je stav kako antibiotska terapija koja se koristi u eradikaciji *H. pylori* infekcije utječe na želučanu mikrobiotu, ali posredno i na imunološku homeostazu te se time stvara podloga za autoimuna i alergijska oboljenja (188). Međutim, novija saznanja govore u prilog moguće protektivne uloge *H. pylori* kada je u pitanju odnos s upalnim bolestima crijeva, vjerojatno kao posljedica imunomodulatornog učinka (186, 189).

1.7. Dijagnostika *H. pylori* infekcije

Dijagnozu *H. pylori* infekcije potvrđujemo invazivnim ili neinvazivnim testovima (121). U invazivne testove ubrajamo histologiju, brzi ureaza test te kulturu, dok u neinvazivne testove ubrajamo ureja izdisajni test, antigenski test iz stolice te serologiju (121) (**Tablica 2**). Metoda lančane reakcije polimeraze (engl. *Polymerase Chain Reaction, PCR*) može se provoditi na uzorcima dobivenim invazivnim ili neinvazivnim putem.

Tablica 2. Metode za dijagnozu *H. pylori* infekcije

neinvazivne	invazivne
ureja izdisajni test	brzi ureaza test
antigenski test iz stolice	histološko bojanje
serologija	kultura
PCR	PCR

Ureja izdisajni test (engl. *Urea Breath Test, UBT*) smatra se zlatnim standardom u primarnoj dijagnozi *H. pylori* infekcije, ali i u potvrdi eradikacije nakon provedenog liječenja (4 do 8 tjedana nakon) (67, 190). Ureja izdisajni test karakterizira visoka specifičnost (95%) i osjetljivost (95-100%) (191). Upravo zbog neinvazivnog karaktera koristi se i u epidemiološkim studijama (67, 121). Provođenje testa temelji se na peroralnoj konzumaciji obroka ureje s označenim izotopom ugljika (^{13}C ili ^{14}C) (190-192). Djelovanjem enzima ureaze koju posjeduje *H. pylori* ureja se, u lumenu želuca, hidrolizira na amonijak i ugljični dioksid s označenim izotopom ugljika koji se kasnije (10-15 minuta nakon) mjeri u izdahnutom zraku metodom spektrometrije (192, 193). Najčešće se koristi ^{13}C izotop zbog toga što nije radioaktivan te je kao takav dostupan za korištenje kod trudnica i djece (67, 194). Preporuka je izostaviti inhibitore protonske pumpe dva tjedna pred testiranje te antibiotike četiri tjedna prije kako bi se izbjegla mogućnost lažno negativnog nalaza (67, 195).

Antigenski test iz stolice (engl. *Stool Antigen Test, SAT*) može se koristiti kao enzimski imunoesej (engl. *Enzyme Immunoassay, EIA*) ili kao imunokromatografski test (190). U svrhu testa upotrebljavaju se monoklonska i poliklonska protutijela (190). Dosadašnja istraživanja pokazuju visoku osjetljivost (93%) i specifičnost (95%) testova koji su temeljeni na monoklonskim protutijelima u odnosu na poliklonska (196, 197). Antigenski test iz stolice koristi se u svrhu dijagnoze, ali i u potvrdi eradikacije nakon provedene terapije (barem četiri tjedna nakon) (67, 198). Lažno negativan nalaz moguć je uslijed uzimanja inhibitora protonske pumpe, koje je, iz istog razloga, potrebno izuzeti iz terapije dva tjedna prije testiranja (77, 199).

Serološko testiranje koristi se za dokazivanje prisustva IgG protutijela (190). S obzirom da protutijela zaostaju duže vremena nakon infekcije, serologija nije indicirana za potvrdu eradikacije te je njena upotreba ograničena, tim više što ne razlikuje akutnu od prošle infekcije (190, 199). Karakterizira je osjetljivost u rasponu od 76 do 84% te specifičnost od 79 do 90% (200, 201). U kliničkoj praksi, upotreba serološkog testiranja za potvrdu *H. pylori* infekcije potrebna je u situacijama kada je snižena osjetljivosti drugih testova, primjerice kod gastrointestinalnog krvarenja, karcinoma želuca, atrofičnog gastritisa ili MALT limfoma (67). Na raspolaganju su sljedeći testovi: enzimski imunoesej (engl. *Enzyme Immunoassay, EIA*), imunoblot te enzimska imunoadsorpcijska pretraga (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, *ELISA*) (201). Preporuka je koristiti samo lokalno validirane serološke testove uzimajući u obzir različiti antigenski sastav različitih sojeva *H. pylori* (67, 121). Prednost serološkog testiranja jest odsustvo utjecaja inhibitora protonske pumpe, preparata bizmuta i antibiotika na rezultat testa (67, 190).

Za istaknuti je i mogućnost kombiniranja nalaza IgG protutijela s drugim parametrima u svrhu neinvazivne detekcije atrofičnog gastritisa. Naime, serološki panel (GastroPanel) sastavljen od IgG protutijela, razine gastrina-17 (G-17), razine pepsinogena I (PgI) i pepsinogena II (PgII) te PgI/PgII omjera, navodi se kao mogući alat u procjeni atrofičnog gastritisa (67, 202). Ipak, podatci o pouzdanosti i svrhovitosti navedenog testa su dvojbeni (202, 203).

Korištenje **brzog ureaza testa** (engl. *Rapid Urease Test, RUT*) temelji se na razgradnji ureje koja je sadržana u testu zajedno s pH reagensom (192). Ureaza hidrolizira ureju prilikom čega se oslobađa amonijak što dovodi do alkalizacije medija te promjene boje indikatora. Test zahtijeva endoskopski pregled te uzimanje uzorka želučane sluznice (jedan iz antruma, jedan iz korpusa), kako bi se povećala osjetljivost (204). Dobar je izbor za dijagnosticiranje *H. pylori* infekcije kod bolesnika kod kojih je indicirana endoskopska pretraga, a nemaju kontraindikaciju za biopsiju. Prednost testa je brz rezultat te visoka specifičnost (iznad 90%) i osjetljivost (80-90%) (204, 205). Upotreba inhibitora protonske pumpe te antibiotika ili bizmuta, ekstenzivna atrofija ili intestinalna metaplazija te gastrointestinalno krvarenje povećavaju mogućnost lažno negativnog nalaza (67). Brzi ureza test ne preporuča se za provjeru uspješnosti eradikacijske terapije.

Histološko bojanje rutinski je standard za procjenu *H. pylori* gastritisa (67). S obzirom na visoku osjetljivost (95%) i specifičnost (98%), još uvijek se smatra zlatnim standardom u direktnoj dijagnostici *H. pylori* infekcije (192). U praksi je dostupno nekoliko različitih tehnika bojanja: hematoksilin i eozin (H&E), Genta, Giemsa (192, 206). U slučaju kroničnog, aktivnog gastritisa, a izostanka dokaza *H. pylori* standardnim histološkim bojanjem, kao dodatni test može se koristiti i imunohistokemijsko bojanje, posebice u slučajevima manjeg broja organizma, kod atrofičnog gastritisa te ekstenzivne intestinalne metaplazije ili kod praćenja nakon eradikacijske terapije (67). Navedeno povećava cijenu testiranja te nije dostupno u svim laboratorijima, a i smatra se nepotrebnim ukoliko inicijalno nije dokazan gastritis (7).

Za procjenu *H. pylori* gastritisa, sukladno Sydney klasifikaciji, preporuča se uzimanje dvaju uzoraka iz području antruma (velika i mala krivina, na udaljenosti od 3 cm od pilorusa) te dvaju uzoraka iz području korpusa (velika i mala krivina) (207). Ujedno je preporučeno uzimanje i jednog uzorka s područja incizure, budući da je navedeno mjesto sijelo prekanceroznih lezija (208). Sydney klasifikacija predstavlja najčešće korišten sustav evaluacije gastritisa po kojem se analizira infiltracija mononuklearnim stanicama (kronična upala), prisustvo neutrofila (aktivnost upale), intenzitet atrofije, prisustvo i težina intestinalne

metaplazije te gustoća *H. pylori* mikroorganizma (207). U primjeni su još dva sustava evaluacije gastritisa: OLGA (engl. *Operative Link on Gastritis Assessment*) te OLGIM (engl. *Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia*) (209, 210). OLGA sustav predstavlja histološku gradaciju gastritisa sukladno stupnju atrofije antruma i korpusa (209). Analogno tome, OLGIM sustav koristi intestinalnu metaplaziju kao temeljni parametar u stupnjevanju težine gastritisa (210).

Distribucija mjesta bioptiranja rezultat je spoznaje o izraženijoj atrofiji i intestinalnoj metaplaziji u području manje krivine u odnosu na veću krivinu (67, 211). Ovakve promjene, ukoliko se javljaju u području korpusa, najčešće su posljedica *H. pylori* infekcije, dok je biopsija antruma ponajprije preporučena zbog procjene gustoće kolonizacije (67). Naime, u bolesnika s duodenalnim ulkusom, gustoća *H. pylori* znatno je izraženija u antrumu nego u korpusu (212). S druge strane, biopsija u području korpusa korisna je u slučaju upotrebe inhibitora protonske pumpe. Naime, uslijed terapije, smanjuje se broj mikroorganizama u antrumu, dok *H. pylori* zaostaje u oksintičnim žlijezdama i dovodi do cistične dilatacije i hipertrofije parijetalnih stanica (190).

Kultura *H. pylori* temelji se na izolaciji *H. pylori* bakterija iz uzorka želučane sluznice uzetog prilikom endoskopskog pregleda (jedan uzorak iz korpusa, jedan iz antruma) (121, 213). Metodu odlikuje specifičnost od 100% te osjetljivost 70-80% (200). Uzimajući u obzir da se radi o mikroaerofilnoj bakteriji, osjetljivoj na atmosferske prilike, zahtijeva se transport u tekućem mediju te specijalizirani medij za kulturu (*H. pylori* agar, Columbia i krvni agar) (190). Nakon porasta *H. pylori* u kulturi, moguće je uraditi i test osjetljivosti na pojedine antibiotike (klaritromicin, levofloksacin, metronidazol, rifamicin, amoksicilin, tetraciklin), što predstavlja primarni značaj ove metode u dijagnosticiranju *H. pylori* infekcije (67, 190). Prema Maastricht V smjernicama (engl. *European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel - Maastricht V/Florence Consensus Report*), test osjetljivosti na antibiotike preporuča se u prvoj liniji terapiji ukoliko se planira koristiti standardna terapija temeljena na klaritromicinu, izuzev u regijama gdje je rezistencija na klaritromicin < 15 % (67). U drugim slučajevima, test osjetljivost preporuča se nakon neuspjeha druge eradikacijske linije terapije (67). U slučaju neuspjeha prve linije i planiranja endoskopskog pregleda, preporuka je uzeti uzorak za test osjetljivosti (67).

Lančana reakcija polimeraze (PCR) temelji se na amplifikaciji nukleinskih kiselina te omogućuje dokazivanje *H. pylori* u uzorcima s malim brojem bakterija (190, 214). Danas je uz standardni, dostupan i modificirani real-time (RT) PCR (215). Real time PCR pokazao se

superiornijim u detekciji *H. pylori* u odnosu na druge metode kod bolesnika koji uzimaju inhibitore protonske pumpe (216). Osim uzorka želučane sluznice, kao uzorak može poslužiti i slina te stolica, stoga test ne mora nužno biti invazivan (214). Test je brz, ali ograničen dostupnosti i cijenom, a mogući su i lažno pozitivni rezultati zbog detekcije DNA mrtvih bakterija nakon uspješne eradikacije. Također, pogodan je za detekciju *H. pylori* kod gastrointestinalnog krvarenja (217). Vrijednost PCR metode očituje se i u mogućnosti detekcije rezistencije na pojedine antibiotike kao i u distinkciji sojeva različite rezistencije na antibiotike (214). U regijama visoke rezistencije na klaritromicin, real-time PCR iz stolice može se koristiti kod mlađih bolesnika, kod kojih nije indiciran endoskopski pregled, a planirana je terapija koja uključuje klaritromicin (218).

Za istaknuti je i upotrebu endoskopskih metoda u izravnoj detekciji prisustva *H. pylori* infekcije. Unatrag više godina istraživana je mogućnost upotrebe standardne endoskopije bijelog svjetla (engl. *White Light Endoscopy, WLE*) u dijagnozi *H. pylori*, temeljem određenih karakteristika izgleda sluznice želuca prilikom endoskopskog pregleda (219). Nodularni izgled, eritem, erozije, zadebljani nabori, mozaični uzorak, vidljive submukozne krvne žile, neke su od karakteristika koje su povezane s *H. pylori* infekcijom u više studija (220, 221). Ipak, subjektivnost ocjene samog promatrača i nedostatak usuglašenih kriterija predstavljaju temeljni nedostatak ovakvog pristupa (192). S druge strane, za istaknuti je da se poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice može očekivati tri mjeseca nakon uspješne eradikacije (67).

Razvojem tehnologije u endoskopiji, pojavljuje se metoda uskopojasnog slikovnog prikaza (engl. *Narrow Band Imaging, NBI*) koja koristi plavo svjetlo iz laserskog izvora, čime se vizualizira vaskularna arhitektura želučane sluznice (192). NBI metoda omogućava detekciju *H. pylori* na osnovu izgleda sluznice (222). Njena primjena ima značajnu vrijednost u detekciji prekanceroznih lezija, kao što je intestinalna metaplazija, s osjetljivošću i specifičnošću većom od 95% (223). U odnosu na standardnu endoskopiju bijelog svjetla i kromoendoskopiju, povećavajuća NBI tehnika superiorna je u detekciji ranog karcinoma želuca (224).

Razvoj endoskopskih metoda doveo je ujedno do potrebe uspostave sustava koji bi za cilj imao detekciju *H. pylori* gastritisa prilikom endoskopskog pregleda. Godine 2013. Japansko društvo za gastrointestinalnu endoskopiju predložilo je Kyoto endoskopsku klasifikaciju gastritisa koja služi za detekciju *H. pylori* gastritisa, ali i za procjenu rizika za razvoj karcinoma želuca (225). Procjena gastritisa temelji se na pet glavnih karakteristika (atrofija, intestinalna metaplazija, pojačani nabori, nodularnost, difuzni eritem s ili bez pravilno oblikovanih venula),

čiji ukupni zbroj može biti od 0 do 8 (225). Ukupni zbroj 0 ukazuje na odsustvo *H. pylori* infekcije; zbroj ≥ 2 sugerira *H. pylori* infekciju, dok zbroj ≥ 4 ukazuje na povećan rizik od karcinoma želuca (225). Suvremeni pristup endoskopskom pregledu želuca stoga bi trebao biti usmjeren na detekciju ili isključenje *H. pylori* gastritisa te utvrđivanje eventualnih prekanceroznih lezija.

Općenito, preporuka je izostaviti inhibitore protonske pumpe iz terapije u trajanju od dva tjedna prije testiranja na *H. pylori* infekciju, budući da navedena terapija može dovesti do lažno negativnog nalaza kod brzog ureaza testa, antigenskog testa iz stolice te ureja izdisajnog testa (195). Prema sadašnjim spoznajama, antagonisti H_2 receptora imaju minimalni učinak na osjetljivost testova na *H. pylori*, budući da ne pokazuju anti-*H. pylori* aktivnost (226). Antibiotike, kao i pripravke bizmuta, potrebno je isključiti četiri tjedna prije planiranog testiranja na *H. pylori* infekciju (67).

Zaključno, ureja izdisajni test smatra se optimalnom metodom za potvrdu dijagnoze *H. pylori* infekcije, kao i za potvrdu eradikacije. Kao alternativna, neinvazivna metoda može poslužiti antigenski test iz stolice temeljen na monoklonskim protutijelima (67). Zlatni standard u izravnoj dijagnostici *H. pylori* infekcije ostaje histološka metoda, prvenstveno zato jer daje dodatni uvid u stupanj oštećenja želučane sluznice.

1.8. Liječenje *H. pylori* infekcije

Kyoto konsenzus iz 2015. godine definirao je *H. pylori* gastritis kao infektivnu bolest, koja zahtijeva liječenje bez obzira na simptomatologiju (93). U tom pogledu, važan je izbor prikladne eradikacijske terapije s obzirom da eradikacija dovodi do izlječenja gastritisa te može prevenirati druge komplikacije *H. pylori* infekcije kao što su ulkusna bolest, MALT, limfom i karcinom želuca (149, 227).

Eradikacijska terapija dovodi do izlječenja kroničnog neatrofičnog gastritisa, može dovesti do parcijalne regresije atrofije želučane sluznice te smanjuje rizik razvoja karcinoma u bolesnika s neatrofičnim i atrofičnim gastritisom (228). U bolesnika s intestinalnom metaplazijom eradikacija *H. pylori* infekcije vjerojatno ne dovodi do regresije metaplazije, ali usporava progresiju daljnjih promjena u neoplazmu, smanjuje upalu i atrofiju (228).

Općenito, eradikacijska terapija smatra se uspješnom u određenoj regiji ukoliko je stopa eradikacije > 80% prema ITT (engl. *Intention- to-treat*) analizi te > 90% prema PP (engl. *Per-protocol*) analizi (229).

Godinama je prvi izbor eradikacijskog protokola bila trojna terapija, sastavljena od amoksicilina, klaritromicina i metronidazola (230, 231). Međutim, porast rezistencije *H. pylori* na antibiotike bilježi se u čitavom svijetu, što za posljedicu ima pad uspješnosti eradikacijske terapije, a time i potrebu modifikacije terapijskog pristupa (232, 233). Porast rezistencije prvenstveno se odnosi na klaritromicin, sa stopama rezistencije od 30% u Italiji i Japanu te 50% u Kini (233). Stopa rezistencije od 15% uzeta je kao dogovorna vrijednost kako bi se razlikovala područja visoke i niske rezistencije na klaritromicin (67). Stoga se, uzevši u obzir reducirani uspjeh eradikacije, tradicionalna trojna terapija više ne smatra terapijom izbora u područjima visoke rezistencije (> 15%) na klaritromicin te se njena upotreba u navedenim regijama isključivo preporuča na temelju prethodnog testa osjetljivosti na antibiotike (67).

U svrhu poboljšanja uspjeha eradikacije te nadvladavanja rezistencije na klaritromicin, predložen je model četverostruke terapije temeljene na bizmutu (engl. *Bismuth Quadruple Therapy, BQT*) te četverostruke ne-bizmut terapije (engl. *Non-bismuth Quadruple Therapy, NBQT*): sekvencijske, konkomitantne, a potom i hibridne (67).

Sekvencijska terapija, sastavljena od amoksicilina i IPP-a tijekom prvih pet dana, te metronidazola, klaritromicina i IPP-a tijekom drugih pet dana terapije, uvedena je 2000. godine (234). Po uvođenju, pokazala je značajno veći eradikacijski učinak u odnosu na dotadašnju standardnu trojnu terapiju (235, 236).

Ipak, porast rezistencije na klaritromicin, a posebice pojava dvojne rezistencije na klaritromicin i metronidazol, za posljedicu ima smanjenje eradikacijskog učinka sekvencijske terapije (235, 237). Konkomitantna terapija odlikuje se jednostavnijom strukturom primjene u odnosu na sekvencijsku (238). Pojedine meta-analize pokazale su bolji eradikacijski učinak konkomitantne terapije u odnosu na standardnu trojnu terapiju (239, 240). Također, značajno veće eradikacijske stope konkomitantna terapija pokazuje u usporedbi sa sekvencijskom terapijom (241, 242). Ipak, rezultati drugih istraživanja sugeriraju izostanak boljeg učinka konkomitantne terapije u odnosu na sekvencijsku, što se objašnjava porastom dvojne rezistencije na klaritromicin i metronidazol (243-245). Dvojna rezistencija na klaritromicin i metronidazol negativno utječe na uspjeh eradikacije kod svih četverostrukih terapijskih protokola koji nisu temeljeni na bizmutu (67). U regijama s visokom rezistencijom na klaritromicin stopa eradikacije pri primjeni konkomitantne terapije iznosi 75% (246).

Hibridna terapija, predložena 2011. godine, predstavlja spoj sekvencijske i konkomitantne terapije (247). Dosadašnja malobrojna klinička istraživanja pokazuju podjednaku učinkovitost hibridne terapije u usporedbi sa sekvencijskom i konkomitantnom terapijom (248, 249). Sukladno rezultatima jedne meta-analize, u usporedbi s konkomitantnom i sekvencijskom terapijom, hibridna terapija pokazala je sličan eradikacijski učinak, visoku stopu suradljivosti te prihvatljivu učestalost nuspojava (248). Međutim, u uvjetima visoke dvojne rezistencije na klaritromicin i metronidazol, značajno se smanjuje eradikacijski učinak hibridne terapije (250). Naime, Georgopoulos i sur. u randomiziranoj studiji pokazali su da je eradikacijska stopa hibridne terapije u uvjetima dvojne rezistencije svega 50% (250).

Model obrnute hibridne terapije predložen je 2015. godine s primjenom klaritomicina i metronidazola prvih 7 dana, umjesto posljednjih 7 dana, s boljim eradikacijskim učinkom u usporedbi s trojnom terapijom (251). U usporedi s izvornom shemom, obrnuta hibridna terapija pokazuje podjednaki eradikacijski učinak (252).

Terapija temeljena na bizmutu, sastavljena od preparata bizmuta (subcitrat ili subsalicilat), inhibitora protonske pumpe te kombinacije dvaju antibiotika (amoksicilin, metronidazol, furazolidon ili tetraciklin), zaobilazi problem rezistencije na klaritromicin (253). U regijama visoke rezistencije na metronidazol i klaritromicin terapija s bizmutom predstavlja učinkoviti eradikacijski protokol (254). U multicentričnoj, randomiziranoj studiji na 1620 ispitanika, 10-dnevna terapija s bizmutom pokazala se superiornom, s eradikacijskom stopom od 90,4% u ITT analizi, u odnosu na 85,9% u 10-dnevnoj konkomitantnoj i 83,7% u 14-dnevnoj trojnoj terapiji (255).

U svrhu pojednostavljenja strukture eradikacijskog protokola, osmišljena je kombinacija koja uključuje tri lijeka u jednom, sastavljenom od bizmut subcitrata (140 mg), metronidazola (125 mg) te tetraciklina (125 mg) (256). Gravina i sur. dokazali su stopu eradikacije > 90% u ITT analizi kod primjene kombiniranog lijeka koji uključuje bizmut uz dodatak inhibitora protonske pumpe, u regiji visoke rezistencije na klaritromicin te visoke dvojne rezistencije (257).

Međutim, unatoč uspješnosti u eradikaciji, značajan problem predstavlja dostupnost preparata bizmuta u pojedinim zemljama. Slijedom toga, Romano i sur. su u prospektivnom istraživanju na 401 ispitaniku u regiji s visokom rezistencijom na klaritromicin usporedili četverostruku terapiju s bizmutom te konkomitantnu terapiju, na način da je konkomitantna terapija ordinirana samo onim ispitanicima koji nisu prethodno koristili klaritromicin, temeljem anamneze (258). Rezultati istraživanja pokazuju visoku i sličnu eradikacijsku učinkovitost

konkomitantne terapije kao i terapije temeljene na bizmutu kod bolesnika koji prethodno nisu uzimali klaritromicin: 88,2% vs. 91,5% ($P = 0,26$) u ITT analizi te 91,2% vs. 95,8% ($P = 0,07$) u PP analizi (258). Time se otvara mogućnost racionalnog korištenja četverostruke terapije koja nije temeljena na bizmutu u regijama visoke rezistencije na klaritromicin.

Vonaprazan inhibira H^+/K^+ adenozin trifosfatazu kompeticijom s kalijem (engl. *Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB*), čime inhibira lučenje želučane kiseline (259). Djelovanje vonaprazana nije ovisno o aktivaciji želučanom kiselinom, kao ni o CYP2C19 sustavu te se pokazao bržim i potentnijim lijekom u odnosu na inhibitore protonske pumpe (260, 261). Multicentrična studija provedena u Japanu, u kojem je vonaprazan registriran, pokazala je da je eradikacijska stopa trojne terapije temeljene na vonaprazanu (amoksicilin, klaritromicin, vonaparazan) 92,6% u odnosu na 75,9% kod standardne trojne terapije (262). U slučaju klaritromicin rezistentnih sojeva, trojna terapija s vonaprazanom je superiorna u odnosu na standardnu trojnu terapiju (82,0% vs. 40,0%, $P < 0.0001$), ukazuju rezultati velike meta-analize na 1599 bolesnika (263). U eri porasta rezistencije na antibiotike, terapijski pristup koji bi uključivao vonaprazan svakako se smatra obećavajućim.

Neki od najčešće korištenih terapijskih protokola u liječenju *H. pylori* infekcije prikazani su u **Tablici 3.**

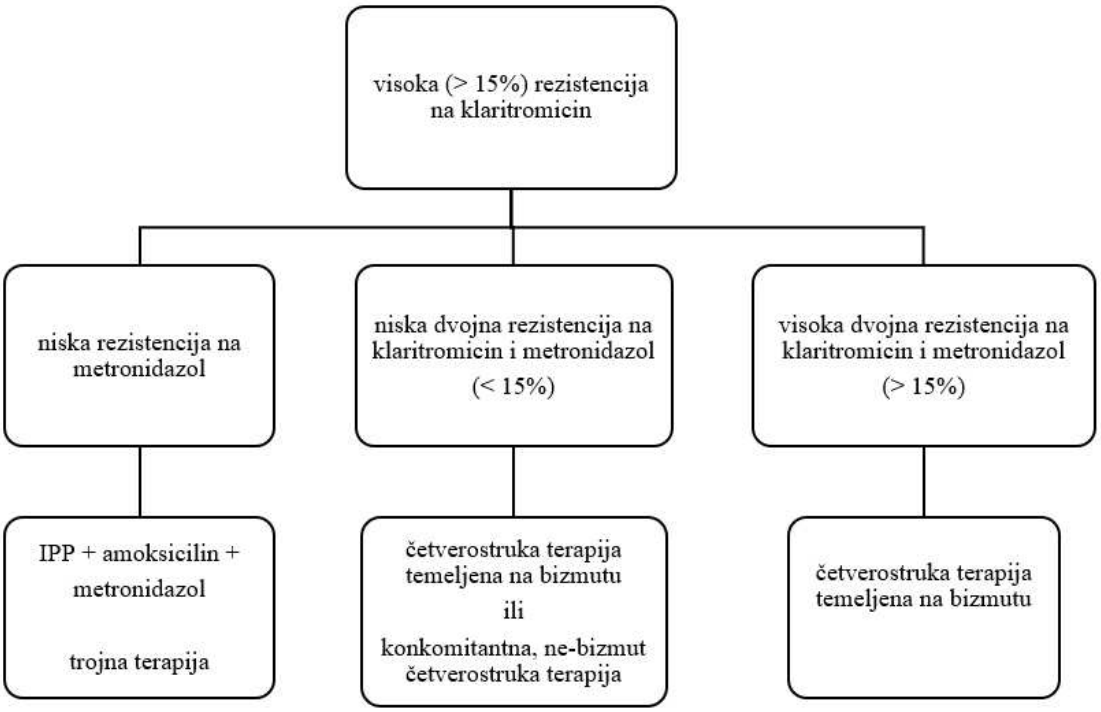
Tablica 3. Prikaz određenih eradikacijskih protokola u liječenju *H. pylori* infekcije

Terapija	**Protokol**	**Doziranje u danu**	**Trajanje (dani)**
Standardna trojna terapija	IPP[a] amoksicilin 1 g klaritromicin 500 mg (ili metronidazol 500 mg)	2 x 2 x 2 x (2 x)	7 - 14
Četverostruka terapija temeljena na bizmutu	IPP[a] bizmut subsalicilat 525 mg (ili bizmut dicitrat 300 mg) metronidazol 250 mg tetraciklin 500 mg	2 x 4 x (4 x) 4 x 4 x	10 - 14
Četverostruka ne-bizmut terapija (konkomitantna)	IPP[a] amoksicilin 1 g klaritromicin 500 mg metronidazol 500 mg	2 x 2 x 2 x 2 x	10 - 14
Sekvencijska	IPP[a] amoksicilin 1 g klaritromicin 500 mg metronidazol 500 mg	2 x 2 x 2 x 2 x	10 5 | | 5 | 5
Hibridna	IPP[a] amoksicilin 1 g klaritromicin 500 mg metronidazol 500 mg	2 x 2 x 2 x 2 x	14 14 | 7 | 7
Obrnuta hibridna terapija	IPP[a] amoksicilin 1 g klaritromicin 500 mg metronidazol 500 mg	2 x 2 x 2 x 2 x	14 14 7 | 7 |
Levofloksacin-trojna terapija	IPP[a] amoksicilin 1 g levofloksacin 250-500 mg	2 x 2 x 2 x	10 - 14
Levofloksacin-četverostruka terapija	IPP[a] bizmut subsalicilat 525 mg amoksicilin 1 g levofloksacin 250-500 mg	2 x 4 x 2 x 2 x	
Terapija visoke doze	IPP[a] amoksicilin 1 g (ili 750 mg)	4 x 3 x (4 x)	10 - 14

[a] IPP, inhibitor protonske pumpe: pantoprazol 40 mg, omeprazol 20 mg, esomeprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg ili lanzoprazol 30 mg

1.8.1. Maastricht smjernice

Prevalencija antibiotske rezistencije uvelike se razlikuje između različitih geografskih regija što u konačnici određuje i izbor antibiotika u eradikacijskoj shemi (67). Naime, suvremeni pristup liječenju *H. pylori* infekcije temelji se na podatcima o lokalnoj antibiotskoj rezistenciji na osnovu čega se može predvidjeti uspjeh eradikacije. Upravo se na tim postavkama zasnivaju posljednje upute Europske skupine za istraživanje *H. pylori* i mikrobiote, sadržane u Maastricht V smjernicama iz 2017. godine (engl. *European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel - Maastricht V/Florence Consensus Report*) (67) (**Slika 5**).



Slika 5. Prva linija eradikacijske terapije u regiji s visokom rezistencijom na klaritromicin (Preuzeto i prilagođeno prema: Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipres EJ, Axon AT i sur. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66:6-30.)

U regijama visoke rezistencije na klaritromicin izbor terapije treba se temeljiti na podatcima o rezistenciji na metronidazol te podatku o dvojnoj rezistenciji (na klaritromicin i metronidazol) (67).

U pojedinim regijama, kao što je Japan, rezistencija na metronidazol je izrazito niska te se tolerira zamjena klaritromicina s metronidazolom u trojnoj terapiji, sa zadovoljavajućim stopama eradikacije (264).

U slučaju dvojne rezistencije na klaritromicin i metronidazol koja je niža od 15%, preporuča se terapija temeljena na bizmutu ili četverostruka ne-bizmut terapija, ali samo ako je rezistencija na metronidazol manja od 40% (67). U većini zemalja srednje i južne Europe bilježi se visoka rezistencija na klaritromicin (> 15%), uz nisku do umjerenu rezistenciju na metronidazol (< 40%) (265). Podatci za Splitsko-dalmatinsku županiju ukazuju da je rezistencija na klaritromicin 21,2%, dok je rezistencija na metronidazol 10,2% (266). Stoga se u navedenim regijama sugerira korištenje i četverostruke terapije koja nije temeljena na bizmutu kao alternativa četverostrukoj terapiji temeljenoj na bizmutu.

U regijama visoke dvojne rezistencije na klaritromicin i metronidazol terapija temeljena na bizmutu terapija je prvog izbora (67). U slučaju da bizmut nije dostupan, tolerira se upotreba levofloksacina, rifabutina te amoksicilina i inhibitora protonske pumpe u visokoj dozi (67). Ukoliko u regiji visoke dvojne rezistencije nije dostupan tetraciklin, predlaže se alternativa u vidu kombinacije furazolidona i metronidazola ili amoksicilina i metronidazola (67, 253).

Recentne Maastricht smjernice predlažu četverostruku bizmut terapiju u trajanju od 10 do 14 dana (67). Naime, dosadašnje studije pokazuju benefit dužeg trajanja terapije u pogledu uspješnije eradikacije (267). Stoga se preferira trajanje terapije u periodu od dva tjedna, pogotovo u regijama visoke rezistencije na metronidazol (67, 268). Za razliku od rezistencije na klaritromicin, rezistencija na metronidazol može se nadvladati povećanjem doze i frekvencije te duljim trajanjem terapije metronidazolom (67).

Rezultati analize Europskog registra za liječenje *H. pylori* (engl. *European Registry on Helicobacter pylori management*, Hp-EuReg) na 21 533 bolesnika u 27 zemalja, u razdoblju od 5 godina (2013. - 2018.), ukazuju da jedino četverostruka ne-bizmut terapija u trajanju od 14 dana te terapija temeljena na bizmutu u trajanju od 10 dana, pokazuju eradikacijski učinak > 90% u ITT analizi, što se smatra optimalnom terapijskom opcijom (269).

Prema Maastricht V smjernicama, konkomitantna terapija predložena je kao prvi izbor među četverostrukim ne-bizmut protokolima u područjima niske dvojne rezistencije (67). Karakterizira je jednostavna shema primjene u odnosu na sekvencijsku te tolerancija slična

trojnoj terapiji (67). Na temelju rezultata nekoliko istraživanja, trenutna preporuka je terapija u trajanju od 14 dana (67, 268). Kraće trajanje konkomitantne terapije (10 dana) može biti alternativa jedino ukoliko je dokazana njena učinkovitost u pojedinoj regiji (67).

U regijama s niskom rezistencijom na klaritromicin (< 15%) može se koristiti standardna trojna terapija temeljena na klaritromicinu kada se preporuča terapija u trajanju od 14 dana (67).

Upotreba inhibitora protonske pumpe u visokoj dozi, dva puta dnevno, povećava učinkovitost eradikacijske terapije (270). Naime, odgovor na terapiju IPP-om determiniran je citokromom 2C19 i MDR (engl. *Multiple Drug Resistance*) polimorfizmom koji određuju sposobnost metaboliziranja lijeka kod svakog pojedinca (67). U osoba kod kojih je navedeni metabolički mehanizam izraženiji, potrebno je primijeniti višu dozu lijeka. Europska populacija pokazuje veću prevalenciju visokih metabolizatora u odnosu na azijsku populaciju (271). Pretpostavka je da je djelovanje amoksicilina i metronidazola na *H. pylori* izraženije u replikativnoj fazi u koju bakterija ulazi prilikom podizanja pH vrijednosti (272). CYP2C19 polimorfizam ima minimalni utjecaj na esomeprazol i rabeprazol te terapijski protokoli koji sadrže navedena dva lijeka imaju i veću eradikacijsku stopu u odnosu na terapije koje sadrže inhibitore protonske pumpe starije generacije (273).

Nakon neuspjeha standardne trojne terapije preporuka je koristiti četverostruku terapiju temeljenu na bizmutu ili terapiju s levofloksacinom u drugoj eradikacijskoj liniji (67). Terapija zasnovana na levofloksacinu može se primjenjivati kao trojna (IPP, amoksicilin, levofloksacin) ili četverostruka varijanta (IPP, bizmut, amoksicilin, levofloksacin). Na osnovu rezultata više istraživanja eradikacijska stopa terapije s bizmutom u drugoj liniji iznosi 76% (274-276). Trojna terapija s levofloksacinom i terapija temeljena na bizmutu pokazuje podjednaku učinkovitost u drugoj liniji, a nakon neuspjeha standardne trojne terapije s klaritromicinom (277). U slučaju neuspjeha četverostruke terapije temeljene na bizmutu u prvoj liniji, u drugoj liniji preporuča se trojna ili četverostruka terapija koja uključuje levofloksacin (67). Rezultati randomizirane studije ne ukazuju na statistički značajnu razliku u eradikacijskoj stopi između četverostruke terapije s levofloksacinom (87%) i trojne terapije s levofloksacinom (83%) (278).

Nakon neuspjeha četverostruke ne-bizmut terapije, preporuka je u drugoj liniji koristiti terapiju temeljenu na levofloksacinu ili četverostruku terapiju temeljenu na bizmutu (67). Usporedba četverostruke terapije s bizmutom te trojne-levofloksacin terapije pokazuju sličan eradikacijski uspjeh uz manje učestale nuspojave u slučaju terapije s levofloksacinom (279). Eradikacijska stopa trojne-levofloksacin terapije u drugoj liniji, nakon neuspjeha četverostruke

ne-bizmut terapije, iznosi 76 %, sukladno rezultatu meta-analize sedam randomiziranih studija (67).

Uspjeh terapije koja uključuje levofloksacin svakako se temelji na lokalnoj rezistenciji na fluorokinolone. U posljednje vrijeme zabilježen je porast rezistencije na fluorokinolone, što za posljedicu ima smanjenje učinkovitosti eradikacijske terapije temeljene na levofloksacinu (278, 280). Procjenjuje se da je eradikacijska stopa manja od 80% pri korištenju terapije s levofloksacinom u regiji u kojoj je rezistencija na levofloksacin 5-10% (281). Podatci za Splitsko-dalmatinsku županiju ukazuju da rezistencija na levofloksacin iznosi 4,6% (266). Uzimajući u obzir činjenicu da bizmut ima sinergijski učinak u savladavanju rezistencije na klaritromicin i levofloksacin, obećavajući uspjeh nudi bizmut četverostruka terapija koja sadrži levofloksacin u drugoj liniji terapiji kod neuspjeha četverostruke ne-bizmut terapije te trojne terapije (278). Kod *H. pylori* sojeva koji su rezistentni na levofloksacin, stopa eradikacije značajno je veća kod četverostruke terapije temeljene na levofloksacinu u odnosu na trojnu-levofloksacin terapiju: 71% u odnosu na 37% (278).

Neuspjeh druge linije eradikacijske terapije nalaže potrebu određivanja osjetljivosti *H. pylori* na antibiotike, standardnom kulturom ili molekularnom metodom (67). Daljnja terapija određuje se sukladno nalazu antibiograma. Osim kulture, može se koristiti molekularna metoda određivanje genotipa rezistencije.

U regijama s visokom rezistencijom na levofloksacin, treća terapijska linija može uključivati rifabutin (282).

U osoba koje su alergični na penicilin, u regiji s niskom rezistencijom na klaritromicin, preporuča se trojna terapija s metronidazolom umjesto klaritromicina (67). U regiji s visokom rezistencijom na klaritromicin, preporuča se četverostruka terapija zasnovana na bizmutu (67, 283). U drugoj liniji preporuka je koristiti terapiju s levofloksacinom (67).

Terapija određena na temelju prethodno učinjenog testa osjetljivosti na antibiotike, tzv. prilagođena terapija (engl. *Tailored therapy*), nije standardna terapija u prvoj liniji, prvenstveno zbog troška i vremena kultiviranja te određivanja antibiograma (284). Ipak, prethodno određivanje osjetljivosti na antibiotike PCR metodom dovodi do porasta eradikacijskog učinka (284, 285). U pojedinim istraživanjima eradikacijska stopa premašuje 90% pri primjeni prilagođene terapije u prvoj liniji (286, 287). S druge strane, prilagođena terapija manje je uspješna u sekundarnoj eradikacijskoj liniji (288).

Unatoč jasno definiranim smjernicama za liječenje *H. pylori* infekcije, svakodnevni rad pokazuje znatna odstupanja. Rezultati već spomenute analize Europskog registra za istraživanje *H. pylori* (Hp-EuReg) pokazuje da je u petogodišnjem razdoblju (2013. – 2018.) na trojnu terapiju otpadalo čak dvije trećine propisane eradikacijske terapije u prvoj liniji, dok je četverostruka terapija bila prvi izbor u jednoj četvrtini slučajeva (269). Detaljniji pregled ukazuje na značajnu heterogenost prakse i ishoda liječenja između različitih europskih regija. U području jugoistočne i sjeverne Europe trojna terapija propisivana je u 82% do 88% slučajeva, a u jugozapadnom dijelu u 34% slučajeva, dok je četverostruka terapija bila prvi izbor u jugozapadnoj te srednjoj Europi (63% - 82%). Analiza je također pokazala da je u području jugoistočne i sjeverne Europe preferirano sedmodnevno trajanje terapije (60% i 53,9%), dok je u jugozapadnom i srednjem dijelu najčešće propisivana terapija u trajanju od 10 dana (62,5% i 94%) (269). Navedeni rezultati ukazuju na nužnost podizanja svijesti o suvremenim protokolima liječenja *H. pylori* infekcije u svrhu optimizacije eradikacijskog ishoda u eri porasta antibiotske rezistencije.

1.9. Utjecaj *H. plyori* infekcije na kvalitetu života

Iako uvijek dovodi do kroničnog gastritisa nakon uspješne kolonizacije, *H. pylori* infekcija je asimptomatska u preko 80% slučajeva (92). Međutim, *H. pylori* infekcija može rezultirati epigastralgijom te dispeptičnim smetnjama što može imati utjecaj na kvalitetu života bolesnika.

Unatoč činjenici da je *H. pylori* desetljećima predmet aktivnog istraživanja, dosada ipak nije značajno istraživan eventualni utjecaj kojeg infekcija ima na kvalitetu života. Povezanost između dispeptičnih smetnji i *H. pylori* infekcije sugerirana je uglavnom kroz istraživanja inficiranih bolesnika kod neistražene dispepsije. Sustavni pregled 21 randomiziranog istraživanja pokazao je da eradikacijska terapija ima statistički značajan pozitivan utjecaj na dispeptične smetnje kod *H. plyori* pozitivnih ispitanika: NNT=14 (engl. *Number needed to treat*) (289).

S druge strane, izuzev same infekcije, i eradikacijska terapija također može imati utjecaj na kvalitetu života. Ipak, literatura o navedenom problemu je oskudna. Dosadašnja istraživanja ukazuju na poboljšanje kvalitete života kod bolesnika s epigastričnim smetnjama nakon eradikacijske terapije (290, 291). Multicentrična, prospektivna studija, provedena u 15 centara,

na 165 *H. pylori* pozitivnih bolesnika, pokazuje poboljšanje kvalitete života nakon terapije bez obzira na ishod eradikacije (292).

Jedan od prepoznatih alata za procjenu gastrointestinalnih smetnji jest GSRS upitnik (engl. *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*), koji se dosada uglavnom koristio u bolesnika s ulkusnom i refluksnom bolesti te funkcionalnom dispepsijom (290, 293-295).

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj istraživanja jest:

1. Utvrditi i usporediti učinkovitost četverostruke konkomitantne i hibridne terapije u liječenju *H. pylori* infekcije.

Sporedni ciljevi istraživanja su:

1. Utvrditi i usporediti suradljivost bolesnika tijekom uzimanja konkomitantne i hibridne terapije u liječenju *H. pylori* infekcije.
2. Utvrditi i usporediti moguće nuspojave tijekom uzimanja konkomitantne i hibridne terapije u liječenju *H. pylori* infekcije.
3. Utvrditi i usporediti kvalitetu životu bolesnika s *H. pylori* infekcijom prije i nakon eradikacijske terapije uz pomoć GSRS (engl. *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*) ljestvice između skupina bolesnika u kojih je primijenjena konkomitantna te hibridna terapija.

Hipoteze istraživanja su:

1. Učinkovitost konkomitantne terapije u liječenju *H. pylori* infekcije je iznad 90%.
2. Učinkovitost hibridne terapije u liječenju *H. pylori* infekcije je iznad 90%.
3. Bolesnici liječeni hibridnom terapijom imaju veću suradljivost tijekom liječenja nego bolesnici liječeni konkomitantnom terapijom.
4. Bolesnici liječeni hibridnom terapijom imaju manje nuspojava tijekom liječenja nego bolesnici liječeni konkomitantnom terapijom.
5. Kvaliteta života bolesnika nakon eradikacijske terapije bolja je u odnosu na vrijeme prije terapije.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

Za provedbu istraživanja ishodili smo suglasnost Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (Klasa: 003-08/18-03/001, Ur. Br.: 2181-198-03-04-18-0015, u Splitu, rješenje od 27. ožujka 2018. godine) te Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (Klasa: 500-03/18-01/13, Ur. Br.: 2181-147-01/06/M.S:-18.2, u Splitu, rješenje od 10. travnja 2018. godine). Istraživanje je provedeno u skladu s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije i Helsinške deklaracije. Svaki ispitanik je potpisao pristanak za sudjelovanje prije samog početka istraživanja, nakon što je informiran o postupcima, tijeku i svrsi istraživanja. Protokol istraživanja je prije uključivanja prvog ispitanika u studiju registriran u Registru za klinička istraživanja ClinicalTrialis.gov pod brojem NCT03572777.

3.1. Ispitanici

Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 159 ambulantnih i/ili bolničkih bolesnika u Zavodu za gastroenterologiju Kliničkog bolničkog centra Split u kojih je dokazana *H. pylori* infekcija na jedan od navedenih načina:

- pozitivan imunokromatografski test iz stolice;
- pozitivan ureaza brzi test prilikom ezofagogastroduodenoskopije (EGDS);
- dokaz *H. pylori* u histološkom uzorku uzetom tijekom EGDS-a;
- pozitivan ureja izdisajni test.

Kriteriji uključivanja:

1. bolesnici s dokazanom *H. pylori* infekcijom (jednom od sljedeće navedenih metoda: pozitivan imunokromatografski test iz stolice, pozitivan ureaza brzi test prilikom ezofagogastroduodenoskopije (EGDS), dokaz *H. pylori* u histološkom uzorku uzetom tijekom EGDS-a; pozitivan ureja izdisajni test);
2. potpisani informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Kriteriji isključivanja:

1. dob bolesnika manja od 18 godina;
2. prethodno neuspješna primjena empirijske *H. pylori* eradikacijske terapije;

3. maligna bolest želuca ili drugog sijela;
4. uzimanje inhibitora protonske pumpe, H_2 antagonista, bizmuta ili antibiotika (amoksicilin, metronidazol, klaritromicin) u posljednjih mjesec dana;
5. pridruženi komorbiditet (renalna insuficijencija, psihička bolest);
6. odbijanje sudjelovanja u istraživanju;
7. podatak o alergijama na lijekove: inhibitor protonske pumpe ili antibiotike (amoksicilin, metronidazol, klaritromicin);
8. trudnoća i dojenje;
9. odustanak ispitanika od sudjelovanja u istraživanju.

U ispitivanje je uključeno 159 bolesnika koji su zadovoljili kriterije uključenja. Ukupno 19 bolesnika isključeno je zbog sljedećih kriterija: korištenja IPP/antibiotika, patohistološkog nalaza karcinoma želuca, odbijanja daljnjeg sudjelovanja, alergija na lijek, prethodne eradikacije.

Ispitanici su randomizirani u dvije skupine koristeći računalno generirani redoslijed. U konkomitantnu skupinu uključeno je 69 ispitanika, dok je u hibridnu skupinu uključen 71 ispitanik.

3.2. Postupci

Kod svih ispitanika evidentirane su demografske i anamnestičke karakteristike (dob, spol, endoskopski nalaz (ulkus želuca/duodenuma, (erozivni) gastritis, (erozivni) duodenitis), podatak o pušenju (količina i trajanje) i konzumaciji alkohola (količina i trajanje)). Nakon toga ispitanicima je podijeljen GSRS upitnik, specifičan za evaluaciju gastrointestinalnih smetnji.
Ispitanici su randomizirani u dvije skupine koristeći računalno generirani redoslijed. Potom je jednoj skupini ordinirana konkomitantna terapija: esomeprazol 40 mg 2x1 tableta, amoksicilin 1 g 2x1 tableta, klaritromicin 500 mg 2x1 tableta te metronidazol 500 mg 2x1 tableta, peroralno, u trajanju od ukupno 14 dana. Drugoj skupini je ordinirana hibridna terapija: esomeprazol 40 mg 2x1 tableta te amoksilicin 1 g 2x1 tableta, peroralno, u trajanju od ukupno 14 dana, uz dodatak klaritromicina 500 mg 2x1 tableta te metronidazola 500 mg 2x1 tableta, peroralno, posljednjih sedam dana. Pisane upute o dozi i vremenu uzimanja terapije dane su svakom ispitaniku pojedinačno.

Mjesec dana nakon završetka terapije u svih ispitanika je proveden test na antigen *H. plyori* u stolici temeljen na monoklonskom protutijelu. Potom je kod svakog ispitanika provedeno ispitivanje o suradljivosti i eventualnim nuspojavama tijekom uzimanja terapije na temelju upitnika i dnevnika kojeg su ispunjavali za vrijeme uzimanje lijekova.

Suradljivost je definirana količinom uzetih lijekova (dobrom suradljivosti smatra se uzimanje ≥ 80 % propisane terapije), što je ispitanik dokazao donošenjem ostatka lijeka.

Nuspojave uključuju: mučninu, bol u trbuhu, proljev, konstipaciju, vrtoglavicu, metalni okus u ustima, glavobolju, gubitak apetita, povraćanje, kožni osip, svrbež, crni jezik, naslage po jeziku. Nuspojave su podijeljene u skupine s obzirom na stupanj podnošenja: bez nuspojava; blage nuspojave (bez ograničenja dnevnih aktivnosti); umjerene (dijelom ograničene dnevne aktivnosti); teške (potpuno ograničene dnevne aktivnosti).

Na istom kontrolnom pregledu, nakon provedenog ispitivanja o suradljivosti i nuspojavama, ispitanicima je ponovno podijeljen GSRS upitnik, na način da su ispitanici bili zaslijepljeni za rezultat ishoda eradikacijske terapije.

3.2.1. GSRS upitnik

GSRS je specifični upitnik koji služi za procjenu gastrointestinalnih smetnji. Upitnik je sastavljen od 15 pitanja koji su podijeljeni u pet skupina smetnji: refluksne smetnje, bol u trbuhu, maldigestija, proljev, konstipacija. Na svako pitanje ispitanik daje jedan od sedam mogućih odgovora koji su kvalitativno gradirani prema stupnju težine izraženosti smetnji (sukladno Likertovoj ljestvici), gdje odgovor 1 predstavlja odsustvo smetnji, a odgovor 7 vrlo izražene smetnje (296). Za ispunjavanje upitnika potrebno je do pet minuta. Pouzdanost i validiranost testa od ranije je poznata i dokumentirana (293-298). U istraživanju smo koristili verziju upitnika na hrvatskom jeziku koja je prethodno prevedena s originalne verzije na engleskom jeziku. Potom je upitnik na hrvatskom jeziku preveden na engleski kako bismo izbjegli pogreške u prijevodu, a time i moguću krivu interpretaciju. Zbroj svih odgovora na svih 15 pitanja definiran je kao ukupni GSRS rezultat. Rezultat svake od pet skupina simptoma izračunat je kao srednja vrijednost kategorije pojedinačno. Veća vrijednost ukupnog rezultata ukazuje na veću izraženost smetnji.

3.3. Statistička analiza podataka

Statistički softver SPSS ver. 25 za Windows (IBM Corp, Armonk, SAD) korišten je za statističku analizu. Kolmogorov-Smirnovljev test korišten je za testiranje normalnosti podataka. Kvantitativni podaci izraženi su kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ili medijan i interkvartilni raspon dok su kvalitativni podaci izraženi kao cijeli brojevi i postotci. Ishodi su analizirani pomoću hi-kvadrat testa s Yatesovom korekcijom ili Fisherovim egzaktnim testom za kategoričke varijable te Student t-testom ili Mann Whitney U testom za kontinuirane varijable. Za usklađene parove parove korišten je Wilcoxonov test.

Binominalna logistička regresijska analiza, s varijablama dobi i spola kao kovarijancama, korištena je za određivanje prilagođenih omjera izgleda za nuspojave u hibridnoj skupini, u usporedbi s konkomitantnom skupinom kao referentnom. Analiza je provedena kao ITT (engl. *Intention-to-treat*) i PP (engl. *Per-protocol*). ITT analiza uključuje sve randomizirane ispitanike koji su primili barem jednu dozu lijeka. PP analiza isključuje ispitanike s nepoznatim statusom *H. pylori* nakon eradikacijske terapije, kao i ispitanike s niskom suradljivosti. Sve pretpostavke za upotrebu statističkih testova su prethodno ispunjene. Statistička značajnost postavljena je na razini od 95% ($P < 0.05$).

4. REZULTATI

4.1. Osnovne značajke

Od ukupno 159 ispitanika s potvrđenom *H. pylori* infekcijom, 19 ispitanika je isključeno sukladno isključnim kriterijima. Ukupno 140 ispitanika randomizirano je u dvije skupine: skupinu s konkomitantnom terapijom (N = 69) te skupinu s hibridnom terapijom (N = 71). U **Tablici 4** pokazane su temeljne karakteristike uključenih ispitanika. Učinjenom analizom nije utvrđena statistički značajna razlika između dvije skupine po pitanju dobi, spola, pušenja, uzimanja alkohola te endoskopskog nalaza. Ukupno šest ispitanika u konkomitantnoj te šest ispitanika u hibridnoj skupini nestali su tijekom praćenja. U svakoj skupini, tri ispitanika su uzimali manje od 80% propisane terapije. Dijagram toka prikazan je na **Slici 6**.

Tablica 4. Temeljne karakteristike ispitanika

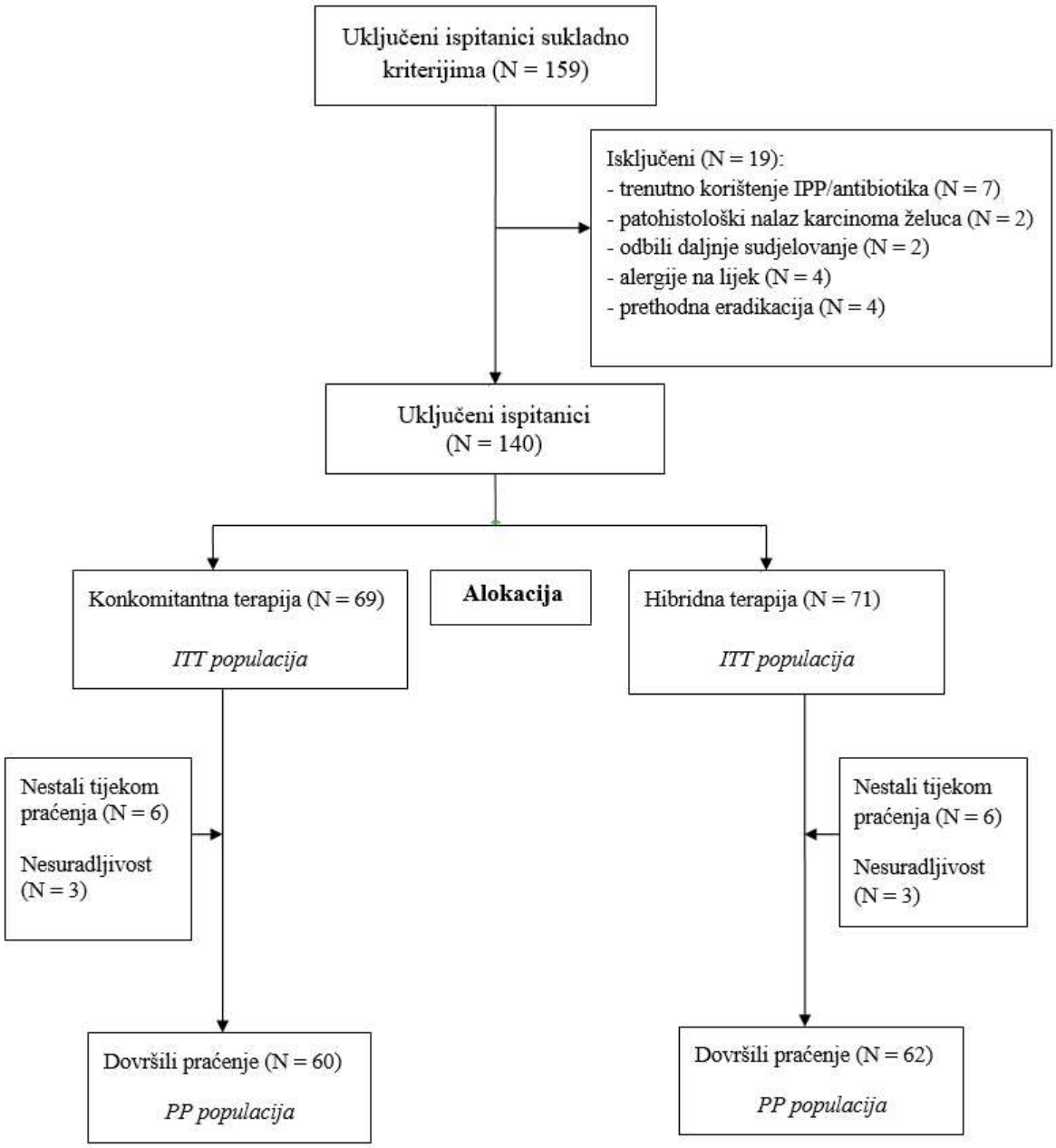
Parametar	**Konkomitantna terapija (N = 69)**	**Hibridna terapija (N = 71)**	***P***
Muški spol	37 (53,6)	44 (62,0)	0,319[a]
Dob (godine)	61,6 ± 13,1	59,5 ± 12,1	0,317[b]
Pušenje	17 (24,6)	17 (23,9)	0,924[a]
Konzumacija alkohola	12 (17,4)	14 (19,7)	0,724[a]
Endoskopski nalaz			
Gastritis	53 (76,8)	56 (78,8)	0,983[c]
Želučani ulkus	10 (14,5)	10 (14,1)	
Duodenalni ulkus	5 (7,2)	4 (5,6)	
Duodenitis	1 (1,4)	1 (1,4)	

Podatci su prikazani kao cijeli brojevi i postotci ili kao srednja vrijednost ± standardna devijacija.

[a] Hi-kvadrat test

[b] t-test za nezavisne uzorke

[c] Fisherov egzaktni test



Slika 6. Dijagram toka istraživanja

4.2. Ishodi liječenja

4.2.1. Učinak eradikacijske terapije

Na temelju ITT (engl. *Intention-to-treat*) analize, stopa *H. pylori* eradikacije bila je 84,1% (58/69; 95% CI: 77,0-91,2) u konkomitantnoj skupini te 83,1% (59/71; 95% CI: 75,8-90,4) u hibridnoj skupini (*P* = 0,878). U PP (engl. *Per-protocol*) analizi, eradikacijska stopa bila je 96,7% (58/60; 95% CI: 93,4-100,0) u konkomitantnoj skupini te 95,2% (59/62; 95% CI: 91,0-99,4) u hibridnoj skupini (*P* = 0,675). Sukladno rezultatima ITT i PP analize, nije bilo statistički značajne razlike između dvije skupine po pitanju stope eradikacije (**Tablica 5**).

Tablica 5. Klinički ishodi populacije obuhvaćene istraživanjem

Parametar	**Konkomitantna terapija (N = 69)**	**Hibridna terapija (N = 71)**	***P*[a]**
Eradikacijska stopa			
Intention-to-treat N (%; 95% CI)	58/69 (84,1; 77,0-91,2)	59/71 (83,1; 75,8-90,4)	0,878
Per-protocol N (%; 95% CI)	58/60 (96,7; 93,4-100,0)	59/62 (95,2; 91,0-99,4)	0,675
Suradljivost > 80 %	60/69 (87,0)	62/71 (87,3)	0,986
Nuspojave	23/69 (33,3)	13/71 (18,3)	0,043

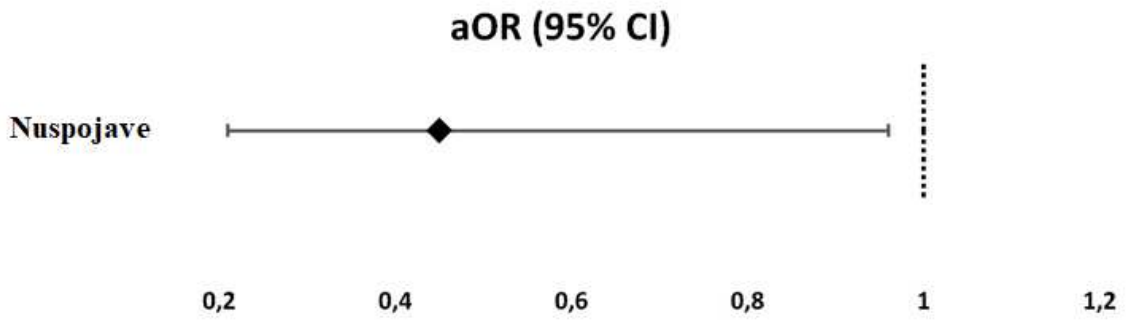
Podatci su prikazani kao cijeli brojevi i postotci.

[a] Hi-kvadrat test

4.2.2. Suradljivost i nuspojave

Učinjenom analizom nije utvrđena statistički značajna razlika u suradljivosti između dvije skupine. U obje skupine, devet bolesnika imalo je suradljivost manju od 80% (**Tablica 5**). U konkomitantnoj skupini, nuspojave su zabilježene statistički značajno češće u odnosu na hibridnu skupinu (33,3% vs 18,3%, *P* = 0,043) (**Tablica 5**).

Nadalje, hibridna skupina imala je statistički značajno niži prilagođeni omjer izgleda nuspojava u odnosu na konkomitantnu skupinu (aOR 0,45, 95% CI 0,21-0,96, *P* = 0,044) (**Slika 7**).



Slika 7. Omjer izgleda nuspojava u hibridnoj skupini u odnosu na konkomitantnu skupinu

Najčešća nuspojava bila je mučnina, u obje skupine ispitanika (20,3% i 11,3%), kao što je prikazano u **Tablici 6**. Sukladno stupnju težine, većina nuspojava bile su blage, gledajući obje skupine (19/69 u konkomitantnoj te 13/71 u hibridnoj skupini). Međutim, četiri ispitanika u konkomitantnoj skupini imala su umjerene nuspojave, ali bez potrebe za posebnom intervencijom ili hospitalizacijom (**Tablica 7**).

Tablica 6. Analiza svih nuspojava u ispitivanoj populaciji[c]

Parametar	Konkomitantna terapija (N = 69)	Hibridna terapija (N = 71)	*P*
Mučnina	14 (20,3)	8 (11,3)	0,142[a]
Bol u trbuhu	2 (2,9)	0 (0,0)	-
Proljev	2 (2,9)	1 (1,4)	0,543[b]
Konstipacija	1 (1,4)	0 (0,0)	-
Vrtoglavica	1 (1,4)	1 (1,4)	0,984[b]
Metalni okus	2 (2,9)	3 (4,2)	0,672[b]
Glavobolja	1 (1,4)	0 (0,0)	-
Gubitak apetita	0 (0,0)	1 (1,4)	-
Povraćanje	1 (1,4)	1 (1,4)	0,984[b]
Kožni osip	2 (2,9)	1 (1,4)	0,543[b]
Svrbež	0 (0,0)	1 (1,4)	-
Crni jezik	0 (0,0)	1 (1,4)	-
Naslage na jeziku	2 (2,9)	1 (1,4)	0,543[b]

Podatci su prikazani kao cijeli brojevi i postotci.

[a] Hi-kvadrat test

[b] Fisherov egzaktni test

[c] Pojedini ispitanici imali su više od jedne nuspojave

Tablica 7. Analiza težine nuspojava

Nuspojave[b]	Konkomitantna terapija (N = 69)	Hibridna terapija (N = 71)	*P*[a]
Bez nuspojava	46 (66,7)	58 (81,7)	
Blage	19 (27,5)	13 (18,3)	0,028
Umjerene	4 (5,8)	0 (0)	

Podatci su prikazani kao cijeli brojevi i postotci.

[a] Fisherov egzaktni test

[b] Teške nuspojave nisu prikazane

4.2.2. Rezultati GSRS upitnika

U konkomitantnoj skupini, ukupni GSRS rezultat bio je statistički značajno niži nakon u odnosu na rezultat prije provođenja eradikacijske terapije (medijan 23 (IQR 18-28) vs. medijan 19 (15,75-24); $P < 0,001$) (**Tablica 8**).

U skupini smetnji boli u trbuhu, refluksnih smetnji te maldigestije, GSRS rezultat bio je značajno niži nakon u odnosu na rezultat prije eradikacijske terapije (**Tablica 8**). Nije uočena statistički značajna razlika kada su u pitanju simptomi proljeva i konstipacije prije i nakon eradikacijske terapije (**Tablica 8**).

Tablica 8. Rezultati GSRS upitnika prije i nakon eradikacijske terapije u konkomitantnoj skupini

Parametar	Prije terapije (N = 69)	Nakon terapije (N = 69)	P^a
Bol u trbuhu	5 (3-6,25)	3 (3-5)	< 0,001
Refluksne smetnje	3 (2-4)	2 (2-4)	0,015
Maldigestija	6 (5-9)	5 (4-7)	0,001
Konstipacija	3 (3-4)	3 (3-4)	0,328
Proljev	3 (3-4)	3 (3-3)	0,146
Ukupni rezultat	23 (18-28)	19 (15,75-24)	< 0,001

Podatci su prikazani kao medijan te interkvartilni raspon.

[a] Wilcoxonov test

U hibridnoj skupini, ukupni GSRS rezultat bio je značajno niži nakon u odnosu na rezultat prije eradikacijske terapije (medijan 28 (IQR 20-39,5) vs. medijan 22 (IQR 18-31); $P < 0,001$), kako je prikazano u **Tablici 9**. Gledajući simptome pojedinačno, u svih pet skupina simptoma GSRS rezultat bio je značajno niži nakon u odnosu na rezultat prije eradikacijske terapije (**Tablica 9**).

Tablica 9. Rezultati GSRS upitnika prije i nakon eradikacijske terapije u hibridnoj skupini

Parametar	Prije terapije (N = 71)	Nakon terapije (N = 71)	P^a
Bol u trbuhu	5 (3-7,75)	4 (3-6)	< 0,001
Refluksne smetnje	4 (2-6)	2 (2-4)	< 0,001
Maldigestija	9 (6-14)	7 (4-9)	< 0,001
Konstipacija	5 (4-6)	4 (3-6)	0,002
Proljev	3 (3-5)	3 (3-4)	0,003
Ukupni rezultat	28 (20-39,5)	22 (18-31)	< 0,001

Podatci su prikazani kao medijan te interkvartilni raspon.

[a] Wilcoxonov test

Kad usporedimo promjene u GSRS rezultatima u konkomitantnoj i hibridnoj skupini nakon eradikacijske terapije u odnosu na rezultate prije eradikacijske terapije, nije uočena statistički značajna razlika između skupina (medijan 2 (IQR 0-5) vs. medijan 2 (IQR 0-6,75); $P = 0,530$).

Ispitanici koji su imali nuspojave uslijed eradikacijske terapije imali su značajno veći ukupni GSRS rezultat nakon u odnosu na vrijeme prije provođenja terapije: medijan 22 (IQR 18-31) vs. medijan 19,5 (IQR 16-25), $P = 0,041$. Međutim, kada se uspoređuju promjene u GSRS rezultatima prije i nakon terapije u odnosu na ulazne podatke, nije bilo statistički značajne razlike između ispitanika koji su imali nuspojave i onih ispitanika koji nisu imali nuspojave (medijan 2,5 (IQR 0-8) vs. medijan 2 (IQR 0-5); $P = 0,870$).

5. RASPRAVA

Primarni cilj istraživanja bio je utvrditi optimalni terapijski pristup u liječenju *H. pylori* infekcije, budući da prikladni način liječenja nije jasno definiran u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Sukladno prethodno objavljenim podatcima, razina rezistencije na klaritromicin u Splitsko-dalmatinskoj županiji prelazi 20% s relativnom niskom rezistencijom na metronidazol koja iznosi 10,2% (266). Stoga, standardna trojna terapija nije preporučena kao linija prvog izbora u liječenju (67). Kao što je navedeno u Maastricht V smjernicama, u regijama s visokom rezistencijom (> 15%) na klaritromicin te prihvatljivom rezistencijom na metronidazol, preporučena je četverostruka terapija temeljena na bizmutu ili četverostruka terapija bez bizmuta (67). Upravo je među posljednjima favorizirana konkomitantna terapija koja je nerijetko postala terapijom prvog izbora, ponajprije uvažavajući dokazano visoke stope eradikacije koja u nekim regijama premašuje 90% (299, 300).

Standardna konkomitantna terapija traje između 10 do 14 dana te uključuje IPP i tri antibiotika - amoksicilin, metronidazol te klaritromicin, na način da se svi lijekovi koriste zajedno za vrijeme cijelog trajanja terapije. Navedeno može dovesti do porasta antibiotske rezistencije, ali i potencijalnog neracionalnog korištenja antibiotika. Nadalje, kako sugeriraju Maastricht i Toronto smjernice (engl. *The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults*), uspješnost konkomitantne terapije ovisna je o duljini trajanja terapije, stoga se preferira razdoblje od 14 dana terapije u prvoj liniji liječenja, pogotovo u područjima visoke rezistencije na klaritromicin (94, 145). S druge strane, rezultati studije Kapizionija i sur. sugeriraju kako bi desetodnevna konkomitantna terapija mogla zamijeniti 14-dnevnu s jednakim uspjehom (301). Ipak, značajno ograničenje upotrebe konkomitantne terapije jest visoka dvostruka rezistencija na klaritromicin i metronidazol te visoka rezistencija na metronidazol, kada je preporučena terapija temeljena na bizmutu (246, 302). Rezultati jedne meta-analize pokazuju da je eradikacijska stopa konkomitantne terapije između 33,3% i 66,7% za sojeve s dvostrukom rezistencijom (303).

U cilju prevladavanja navedenog problema, predloženi su modeli modificirane četverostruke terapije kao što su sekvencijska i hibridna. Hibridna terapija je uvedena kao novi model četverostruke ne-bizmut terapije 2011. godine (247). U prvom istraživanju pokazala je izvrstan eradikacijski učinak: 99,1% prema PP analizi te 97,4% prema ITT analizi (247). Do sada je učinkovitost hibridne terapije istraživana u nekoliko studija, dok je usporedba hibridne i konkomitantne bila predmet tek manjeg broja studija (304-306).

S druge strane sekvencijska terapija, koja je prvotno uvedena kao alternativa trojnoj terapiji, do sada je bila čest izbor prve linije liječenja u Hrvatskoj (307). Međutim, ubrzo su

pojedine studije pokazale da hibridna terapija može biti više učinkovita nego sekvencijska (249, 308). Također, upotreba sekvencijske terapije pokazala je određena ograničenja. U područjima visoke rezistencije na klaritromicin sekvencijska terapija pokazuje manju učinkovitost nego konkomitantna terapija (309). Liou i sur. pokazali su značajni pad stope eradikacije na 70% pri korištenju sekvencijske terapije kod sojeva koji su rezistentni na klaritromicin (310). Nadalje, postoje dokazi da na učinkovitost sekvencijske terapije utječe i rezistencija na metronidazol (67).

Hibridna terapija pokazala je bolju učinkovitost nego sekvencijska u područjima visoke antibiotske rezistencije na što ukazuje studija Sardariana i sur. (311). Temeljem toga, u našoj regiji, prvenstveno uvažavajući podatke o rezistenciji na antibiotike, odlučili smo se za hibridnu terapiju kao alternativnu mogućnost konkomitantnoj terapiji.

U našem istraživanju pokazali smo visoku i sličnu eradikacijsku stopu konkomitantne i hibridne terapije. Slične rezultate demonstrirali su i autori nekoliko drugih istraživanja koja su provedena u regijama visoke rezistencije na klaritromicin (243, 250).

Budući da je učinak terapije ovisan o duljini trajanja, odabrali smo 14-dnevno razdoblje trajanja terapije u obje skupine, slično kao i drugi autori (243, 312). Izbor 14-dnevnog trajanja terapije u suprotnosti je s istraživanjima koja su koristila i hibridnu i konkomitantnu terapiju u trajanju od 10 dana (305, 313). Ipak, jedna prospektivna grčka studija pokazala je visoku stopu eradikacije kod korištenja 14-dnevne hibridne terapije u regiji sličnih stopa rezistencije na antibiotike kao što je Splitsko-dalmatinska županija, što je i bio dodatni razlog za izbor 14-dnevnog trajanja terapije u našem istraživanju (250). Hibridna terapija uključuje sedam dana manje uzimanja antibiotika (metronidazola i klaritromicina), ali s podjednakim uspjehom u eradikaciji. Na temelju navedenog, smatramo da je izbor hibridne terapije u prvoj liniji racionalan pristup, imajući u vidu porast antibiotske rezistencije, ali i moguće zloupotrebe antibiotske terapije. Navedeno se može potkrijepiti i osnažiti činjenicom da eradikacija *H. pylori* infekcije može imati utjecaj na crijevnu mikrobiotu (314, 315). Također, hibridna terapija je više isplativa u odnosu na konkomitantnu i u ekonomskom smislu, imajući u vidu kraće trajanje uzimanja antibiotika.

Sekundarni cilj istraživanja bio je odrediti podnošenje terapijskih protokola i procijeniti kvalitetu života ispitanika na temelju pojave i učestalosti eventualnih nuspojava. U svim terapijskim protokolima suradljivost predstavlja čimbenik koji potencijalno može ugroziti uspješnost same eradikacije. U našoj studiji suradljivost je bila visoka u obje skupine bez statistički značajne razlike između skupina, iako smo očekivali bolju suradljivost u hibridnoj

skupini u odnosu na konkomitantnu s obzirom na manji broj lijekova, a što su, uostalom, i pokazala određena istraživanja (305, 312).

Kako smo i očekivali, upotreba manjeg broja antibiotika rezultirala je manjom učestalošću nuspojava. Naime, dokazali smo statistički značajno veću učestalost nuspojava u konkomitantnoj skupini u odnosu na hibridnu. Gledajući nuspojave zasebno, mučnina se izdvaja kao najčešća u obje skupine. Sukladno stupnju podnošenja, nuspojave su bile većinom blage, a četiri pacijenta koja su imala umjerene nuspojave pripadala su konkomitantnoj skupini. Za istaknuti je da je hibridna skupina ispitanika imala statistički značajno niži prilagođeni omjer izgleda za nuspojave. Slične rezultate pronašli smo u još jednoj studiji koja je također pokazala manje nuspojava u hibridnoj terapijskoj skupini, ali je i dokazala da je mučnina bila značajno učestalija u konkomitantnoj skupini (305). Međutim, rezultati nekoliko drugih studija ukazuju da između hibridne i konkomitantne skupine nema statistički značajne razlike kada su u pitanju nuspojave (304-306, 312).

Jedan od ciljeva istraživanja bio je i pokazati utjecaj eradikacijske terapije na kvalitetu života bolesnika s *H. pylori* infekcijom. Iako se *H. pylori* infekcija najčešće vezuje uz dispeptične smetnje, od ranije je poznato da utječe i na kvalitetu života bolesnika (291, 292). Međutim, potencijalni utjecaj infekcije na gastrointestinalne smetnje do sada nije bio čest predmet istraživanja. Još manji interes pokazan je za istraživanje utjecaja same eradikacijske terapije na kvalitetu života i pojavnosti različite gastrointestinalne simptomatologije. Namjera drugog dijela istraživanja bila je naglasiti utjecaj dvaju različitih terapijskih protokola na kvalitetu života kroz specifični upitnik. Rezultati upućuju na benefit eradikacijske terapije po pitanju kvalitete života u bolesnika s *H. pylori* infekcijom i gastrointestinalnim smetnjama. Obje terapije, konkomitantna i hibridna, imaju dobar učinak na ukupni GSRS rezultat, što je pokazano i u nekim ranijim studijama (292, 316). Štoviše, multicentrična, prospektivna studija u 15 referentnih ustanova na 165 ispitanika s *H. pylori* infekcijom pokazala je da je kvaliteta života poboljšana bez obzira na ishod same eradikacije (292). U navedenom istraživanju, niža kvaliteta života prije eradikacijske terapije povezana je s boljom kvalitetom života nakon terapije (292). Rezultati našeg istraživanja ukazuju da kvaliteta života može biti unaprijeđena neovisno o izboru eradikacijske terapije, budući da smo koristili dva terapijska protokola koja su se pokazala podjednako uspješnima u liječenju *H. pylori* infekcije s eradikacijskim stopama većim od 95% u PP analizi.

Gledajući simptome zasebno, u konkomitantnoj skupini pozitivan učinak pokazan je u slučaju refluksnih smetnji, boli u trbuhu te maldigestije. S druge pak strane, u slučaju hibridne

terapije, povoljan učinak pokazan je i u slučaju proljeva i smetnji konstipacije. Kao što je već naglašeno, glavna razlika između konkomitantne i hibridne terapije jest u kraćem uzimanju klaritromicina i metronidazola što može za posljedicu imati i manje česte nuspojave. Kao što je i očekivano, ispitanici koji su imali više nuspojava, ujedno su imali i veći ukupni GSRS rezultat, bez statistički značajne razlike nakon provođenja eradikacijske terapije.

Refluksne smetnje, maldigestija i bol u trbuhu učestalo su povezane sa simptomatskom *H. pylori* infekcijom. Ipak, jedino je u slučaju dispeptičnih smetnji poznat povoljan utjecaj uspješne eradikacijske terapije, kako su i pokazala prethodna istraživanja (291, 292). *H. pylori* gastritis može biti uzrok dispeptičnih smetnji tek u jednom dijelu bolesnika (317). Pregledni radovi ukazuju da eradikacija *H. pylori* infekcije može utjecati na poboljšanje smetnji gornjeg probavnog trakta u bolesnika s funkcionalnom dispepsijom (289, 318). S druge strane, velika presječna studija na 3005 Japanaca zaključila je da *H. pylori* infekcija i provedena eradikacija nisu imali utjecaj na dispeptične smetnje (319).

Kako je već istaknuto u uvodnom dijelu, povezanost *H. pylori* i refluksne bolesti i dalje nije jasna. Slijedom toga, i utjecaj eradikacijske terapije na refluksne smetnje još uvijek je kontroverzan (320). Hirata i sur. pokazali su u prospektivnom istraživanju da su refluksne smetnje manje izražene godinu dana nakon eradikacije (291). Sukladno našim rezultatima, obje eradikacijske terapije poboljšavaju refluksne smetnje bez obzira na izbor terapije.

Za razliku od konkomitantne skupine, hibridna skupina imala je statistički značajniji GSRS rezultat i u pogledu simptoma proljeva i konstipacije. Povezanost između *H. pylori* infekcije i proljeva je nejasna. Pretpostavka je da hipokloridija, kao posljedica kroničnog gastritisa, povećava rizik proljeva (321). Proljev se nerijetko smatra uobičajenom nuspojavom eradikacijske terapije što donekle komplicira objektivizaciju smetnji. Naše je istraživanje pokazalo da je kod hibridne skupine proljev manje prisutan nakon eradikacijske terapije. Pretragom literature pronašli smo svega nekoliko radova koji su pokazali manju učestalost proljeva nakon terapije, međutim, interpretacija navedenih rezultata dijelom je ograničena zbog korištenja probiotika u terapijskom protokolu (322, 323). Nadalje, eradikacijska terapija može poboljšati smetnje konstipacije kao što su pokazali Murata i sur. (324). U slučaju konstipacije i proljeva možemo pretpostaviti da upotreba manjeg broja antibiotika može imati manje negativan utjecaj na mikrobiotu crijeva, a time i na pasažu crijeva uopće.

U recentnim studijama, *H. pylori* prepoznat je i kao čimbenik koji može imati utjecaj na mikrobiotu probavnog sustava (96, 134). *H. pylori* infekcija može doprinijeti disbiozi mikroflore želuca što se povezuje i s utjecajem na karcinogenezu (325). Štoviše, istraživanje

koje su proveli Guo i sur. ukazuje da uspješna eradikacija *H. pylori* potencijalno obnavlja želučanu mikrofloru do stanja koje je slično kao u onih koji nisu zaraženi te time pokazuje pozitivan učinak na mikrobiotu (325). S druge strane, Chen i sur. su u randomiziranom kliničkom ispitivanju pokazali poremećaj želučanog mikrookoliša nakon eradikacijske terapije (323).

Iako je ovo istraživanje prvo randomizirano kliničko istraživanje s usporedbom konkomitantne i hibridne terapije u Hrvatskoj, istraživanje ima nekoliko ograničenja. Glavno ograničenja jest nedostatak podataka o rezistenciji na antibiotike za uključene ispitanike pojedinačno. Međutim, trenutno važeće smjernice preporučuju uzimanje uzorka za mikrobiološku analizu te određivanja osjetljivosti na antibiotike tek nakon neuspjeha druge eradikacijske linije (67). Ipak, terapija zasnovana na podatku o osjetljivosti na pojedini antibiotik za svakog bolesnika pojedinačno, tzv. ciljana terapija, u eri personalizirane medicine mogla bi postati temelj budućeg terapijskog pristupa u liječenju *H. pylori* u kliničkoj praksi. Nadalje, istraživanje je zamišljeno kao otvoreno, što može povisiti rizik pristranosti. Iako je većina istraživanja koja se bave eradikacijom *H. pylori* infekcije otvorenog tipa, smatramo da je potrebno provesti slijepa istraživanja kako bi se izbjegla eventualna pristranost (250, 311). Konačno, ovo istraživanje nije dizajnirano kao neinferiorna studija što može utjecati na njenu konkluzivnost. Stoga smatramo da je potrebno uraditi neinferiorno istraživanje za daljnju usporedbu dvaju terapijskih protokola s većim uzorkom.

Koristili smo 14-dnevnu konkomitantnu te 14-dnevnu hibridnu terapiju. Međutim, daljnje studije su potrebne kako bi se istražio potencijalni benefit 10-dnevne hibridne terapije po pitanju eradikacijske učinkovitosti. Na taj bi način mogući problem antibiotske rezistencije bio dodatno izbjegnut. Imajući u vidu da u Splitsko-dalmatinskoj županiji rezistencija na klaritromicin iznosi preko 20%, rezultati i zaključci ovog istraživanja mogu biti primjenjivi i na druge regije sa sličnim problemom.

Nadalje, u istraživanju smo analizirali GSRS rezultat mjesec dana nakon eradikacijske terapije. U slučaju određenih simptoma, kao što su refluksne smetnje, poboljšanje se može očekivati čak i nakon godinu dana od terapije (291). Sukladno Kyoto definiciji, dispepsija povezana s *H. pylori* trebala bi imati dobar odgovor na eradikacijsku terapiju tijekom šest mjeseci od završetka terapije (93). Rezultati našeg istraživanja pokazuju dobar odgovor već nakon mjesec dana. Stoga smatramo da je možda potrebna dulja opservacija kako bismo se uvjerili da su poboljšanja perzistentna. Moramo istaknuti da nismo vršili usporedbu hibridne i konkomitantne terapije po pitanju GSRS rezultata. Razlog je razlika u bazalnim rezultatima

GSRS upitnika prije provođenja same terapije između skupina po pitanju svih kategorija simptoma. Naposljetku, analiza mikrobiote prije i nakon eradikacijske terapije bila bi poželjna te bi svakako doprinijela preciznijem uvidu u eventualne promjene mikrookoliša.

Potrebna su istraživanja s drugim standardnim eradikacijskim protokolima kako bi se istražio sveukupni utjecaj na gastrointestinalne simptome. Konačno, različiti sojevi *H. pylori* mikroorganizma mogu potaknuti pojavu različitih simptoma ili utjecati na njihovu težinu (22). Budući da u našem istraživanju nismo radili takvu analizu, ostaje otvorena mogućnost tumačenja dobivenih rezultata kroz prizmu mogućih drugačijih sojeva *H. pylori* mikroorganizma u naših ispitanika.

6. ZAKLJUČCI

1. Nije pronađena statistički značajna razlika između učinkovitosti konkomitantne (stopa eradikacije 84,1% u ITT analizi te 96,7% u PP analizi) i hibridne (stopa eradikacije 83,1% u ITT analizi te 95,2% u PP analizi) terapije u liječenju *H. pylori* infekcije.

2. Nije pronađena statistički značajna razlika u suradljivosti između bolesnika koji su liječeni konkomitantnom terapijom u odnosu na bolesnike koji su liječeni hibridnom terapijom.

3. Učestalost nuspojava statistički je značajno veća u bolesnika koji su liječeni konkomitantnom terapijom u odnosu na bolesnike koji su liječeni hibridnom terapijom.

4. Gastrointestinalne smetnje su statistički značajno manje izražene u bolesnika nakon eradikacijske terapije u odnosu na vrijeme prije uzimanja eradikacijske terapije, temeljem rezultata GSRS upitnika.

5. Refluksne smetnje, maldigestija i bol u trbuhu statistički su manje izraženi nakon terapije u bolesnika koji su uzimali konkomitantnu terapiju.

6. Refluksne smetnje, maldigestija, bol u trbuhu, proljev i konstipacija statistički su značajno manje izraženi nakon terapije u bolesnika koji su uzimali hibridnu terapiju.

Suvremeni pristup liječenja *H. pylori* temelji se na podatcima o rezistenciji na antibiotike te izbor prve linije terapije uvelike određuje podatak o rezistenciji na klaritromicin u pojedinoj regiji. U regijama s visokom rezistencijom na klaritromicin mogući prvi izbor terapije jest četverostruka konkomitantna terapija. Dosadašnje spoznaje ukazuju na dobar eradikacijski učinak konkomitantne terapije. Manji broj uključenih antibiotika u hibridnom eradikacijskom protokolu može za posljedicu imati i manji broj nuspojava te bolju suradljivost, zbog čega se hibridna terapija sugerira kao moguća alternativa konkomitantnoj terapiji. Naši rezultati ukazuju na vrlo visoku, ali sličnu eradikacijsku stopu u konkomitantnoj i hibridnoj skupini, čime se zadovoljava kriterij uspješne eradikacijske terapije (> 80% u ITT te > 90% u PP analizi). Znanstveni doprinos očituje se u definiranju učinkovitosti terapijskih protokola u liječenju *H. pylori* infekcije u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Budući da hibridna terapija, koja uključuje manji broj antibiotika, pokazuje sličnu eradikacijsku stopu kao i konkomitantna, ali s manje učestalim nuspojavama, predlažemo da upravo hibridna terapija bude eradikacijski protokol prvog izbora u područjima visoke rezistencije na klaritromicin. Daljnje studije su potrebne kako bi se istražio potencijalni benefit korištenja hibridne terapije u trajanju od 10 dana u usporedbi s 14-dnevnim protokolom.

Konkomitantna i hibridna terapija mogu poboljšati kvalitetu života gledajući gastrointestinalne smetnje, čak i jedan mjesec nakon eradikacijske terapije. Obje terapije imaju pozitivan učinak po pitanju refluksnih smetnji, maldigestije i bolova u trbuhu. Međutim, hibridna terapija može poboljšati i smetnje proljeva i konstipacije, vjerojatno zbog manjeg korištenja antibiotika. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi potvrdili ovakve rezultate.

7. SAŽETAK

Uvod. Suvremeni pristup liječenja *H. pylori* infekcije temelji se na podatcima o lokalnoj rezistenciji na pojedine antibiotike. Za regije visoke rezistencije na klaritromicin prvi izbor terapije može biti i četverostruka ne-bizmut terapija, kao što je konkomitantna terapija. Izuzev konkomitantne, u primjeni su i drugi modeli četverostruke terapije kao što je hibridna terapija. Kao moguća prednost hibridne terapije ističe se manji broj antibiotika u terapijskom protokolu. Ipak, rijetka su istraživanja u kojima su uspoređivane konkomitantna i hibridna terapija i to u regiji visoke rezistencije na klaritromicin.

Cilj. Primarni cilj istraživanja bio je usporediti konkomitantnu i hibridnu terapiju u prvoj liniji eradikacijskog liječenja u regiji visoke rezistencije na klaritromicin u kojoj još uvijek nije definiran prikladan terapijski pristup. Sekundarni ciljevi istraživanja bili su utvrditi suradljivost i nuspojave u pojedinoj terapijskoj skupini te ih međusobno usporediti. Također, cilj istraživanja bio je i usporediti kvalitetu života bolesnika s *H. pylori* infekcijom prije i poslije konkomitantne i hibridne eradikacijske terapije korištenjem specifičnog upitnika za gastrointestinalne smetnje (GSRS).

Metode. U otvorenom, randomiziranom, kliničkom istraživanju, ukupno 140 bolesnika s *H. pylori* infekcijom randomizirano je u dvije terapijske skupine: konkomitantnu (esomeprazol 40 mg, amoksicilin 1 g, metronidazol 500 mg, klaritromicin 500 mg, dva puta dnevno tijekom 14 dana, peroralno) te hibridnu skupinu (esomeprazol 40 mg, amoksicilin 1 g, dva puta dnevno peroralno tijekom 14 dana, s dodavanjem metronidazola 500 mg i klaritromicina 500 mg dva puta dnevno peroralno, tijekom posljednjih sedam dana). Mjesec dana nakon završetka terapije, učinjen je antigenski test u stolici, kako bi se utvrdio ishod terapije. Također, ispitivana je suradljivost te nuspojave. Svim bolesnicima je prije i nakon eradikacijske terapije podijeljen GSRS (engl. *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*) upitnik.

Rezultati. Stope eradikacije u konkomitantnoj i hibridnoj terapijskoj skupini bile su 84,1% (58/69) i 83,1% (59/71) u ITT analizi te 96,7% (58/60) i 95,2% (59/62) u PP analizi. Nije pronađena statistički značajna razlika između konkomitantne i hibridne skupine: $P = 0{,}878$ u ITT analizi i $P = 0{,}675$ u PP analizi. Nuspojave se bile statistički značajno češće u konkomitantnoj skupini (33,3% vs 18,3%, $P = 0{,}043$). U obje skupine mučnina je bila najčešća nuspojava. Nije pronađena statistički značajna razlika po pitanju suradljivosti između skupina. U obje skupine ukupni GSRS zbir poboljšao se nakon terapije (konkomitantna skupina:

medijan 23 (IQR 18-28) vs. medijan 19 (15,75-24), $P < 0.001$; hibridna skupina: medijan 28 (IQR 20-39,5) vs. 22 (IQR 18-31), $P < 0,001$). U konkomitantnoj skupini, statistički značajno manji GSRS rezultat zabilježen je nakon terapije u sljedećim skupinama smetnji: boli u trbuhu, refluksa te maldigestije. U hibridnoj skupini, statistički značajno manji GSRS rezultat zabilježen je nakon terapije kod svih analiziranih skupina smetnji: boli u trbuhu, refluksa, maldigestije, proljeva i konstipacije. Bolesnici koji su imali nuspojave uslijed eradikacijske terapije imali su statistički značajno veći GSRS zbir nakon terapije (medijan 22 (IQR 18-31) vs. medijan 19,5 (IQR 16-25); $P = 0,041$).

Zaključak. Hibridna terapija pokazala je sličnu eradikacijsku stopu kao i konkomitantna terapija, ali s manje učestalim nuspojavama. Iako i konkomitantna i hibridna terapija mogu poboljšati gastrointestinalne smetnje, hibridna terapija pokazuje veći benefit.

8. SUMMARY

Randomised clinical trial comparing concomitant and hybrid therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection

Background. The current approach to the treatment of *H. pylori* infection is based on the data of local resistance to antibiotics. For regions with high clarithromycin resistance, quadruple non-bismuth therapy, such as concomitant therapy, may be the first choice of therapy. Apart from concomitant, other models of quadruple therapy are also used, such as hybrid therapy. A smaller number of antibiotics in the hybrid regime may be beneficial. However, studies comparing concomitant and hybrid therapy in the region of high clarithromycin resistance are scarce.

Aim. The primary objective of the study was to compare concomitant and hybrid therapy in the first line of eradication treatment in the region of high clarithromycin resistance, where the appropriate eradication scheme has not yet been established. Secondary aims of the study were to determine and to compare compliance and adverse events. Also, the aim of the study was to compare the quality of life of patients with *H. pylori* infection before and after eradication therapy using a specific questionnaire for gastrointestinal symptoms (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS).

Methods. In an open-label, randomised clinical trial 140 patients total with *H. pylori* infection were randomly assigned to either concomitant (esomeprazole 40 mg, amoxicillin 1 g, metronidazole 500 mg, clarithromycin 500 mg, twice daily for 14 days) or hybrid (esomeprazole 40 mg and amoxicillin 1 g twice daily during 14 days with adding metronidazole 500 mg and clarithromycin 500 mg twice daily, in the last 7 days) treatment group. One month after the end of therapy, a stool antigen test was performed to determine the outcome of therapy. Also, patients were assessed regarding compliance and adverse events. All patients were given GSRS questionnaire before and after therapy.

Results. Eradication rates in the concomitant and hybrid treatment groups were 84.1% (58/69) and 83.1% (59/71) in intention-to-treat analysis and 96.7% (58/60) and 95.2% (59/62) in per-protocol analysis. There was no significant difference between the concomitant and hybrid group: $P = 0.878$ in the ITT analysis and $P = 0.675$ in the PP analysis. Adverse events were significantly more frequent in the concomitant group (33.3% vs 18.3%, $P = 0.043$). In both

groups, nausea was the most common adverse event. There was no significant difference between groups regarding compliance. In both groups, the total GSRS score improved significantly after therapy (concomitant group: median 23 (IQR 18-28) vs. median 19 (15.75–24), $P < 0.001$; hybrid group: median 28 (IQR 20-39.5) vs. 22 (IQR 18-31), $P < 0.001$). In the concomitant group, the abdominal pain score, reflux symptoms score and indigestion score decreased significantly after therapy. In the group with hybrid therapy, all five groups of symptoms (abdominal pain, reflux symptoms, indigestion, diarrhea and constipation) significantly decreased after therapy. Patients with adverse events had significantly higher total GSRS scores after eradication therapy (median 22 (IQR 18-31) vs. median 19.5 (IQR 16-25); $P = 0.041$).

Conclusion. Hybrid therapy has similar eradication rate as concomitant therapy, with lower adverse events rate. Both concomitant and hybrid eradication therapy regimes could alleviate gastrointestinal symptoms regardless of the treatment used, but the favourable effect seemed to be more pronounced after hybrid therapy. In the era of increasing antibiotic resistance, eradication regime with less antibiotic's usage, as hybrid therapy, should be reasonable first line treatment choice for *H. pylori* infection.

9. LITERATURA

1. Krienitz W. Ueber das auftreten von spirochaeten verschiedener form im magenin-halt bei carcinoma ventriculi. Dtsch Med Wochenschr. 1906;32:872-6.
2. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983.i:1273-5.
3. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev. 2006;19:449-90.
4. Marshall BJ, Royce H, Annear DI, Goodwin CS, Pearman JW, Warren JR i sur. Original isolation of Campylobacter pyloridis from human gastric mucosa. Microbios Lett. 1984;25:83-8.
5. Marshall BJ, Goodwin CS. Revised nomenclature of Campylobacter pyloridis. Int J Syst Bacteriol. 1987;37:68.
6. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L i sur. Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb. nov., Respectively. Int J Syst Bacteriol. 1989;39:397-405.
7. van der Mee-Marquet NL, Bénéjat L, Diene SM, Lemaignen A, Gaïa N, Smet A i sur. A potential new human pathogen belonging to Helicobacter genus, identified in a bloodstream infection. Front Microbiol. 2017;8:2533.
8. Bento-Miranda M, Figueiredo C. Helicobacter heilmannii sensu lato: an overview of the infection in humans. World J Gastroenterol. 2014;20:17779-87.
9. O'Toole PW, Lane MC, Porwollik S. Helicobacter pylori motility. Microbes Infect. 2000;2:1207-14.
10. Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. Motility as a factor in the colonisation of gnotobiotic piglets by Helicobacter pylori. J Med Microbiol. 1992;37:123-7.
11. Kusters JG, Gerrits MM, Van Strijp JA, Vandenbroucke-Grauls CM. Coccoid forms of Helicobacter pylori are the morphologic manifestation of cell death. Infect Immun. 1997;65:3672-9.
12. García A, Salas-Jara MJ, Herrera C, González C. Biofilm and Helicobacter pylori: from environment to human host. World J Gastroenterol. 2014;20:5632-38.
13. Han SW, Flamm R, Hachem CY, Kim HY, Clarridge JE, Evans DG i sur. Transport and storage of Helicobacter pylori from gastric mucosal biopsies and clinical isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1995;14:349-52.

14. Bie M, Wen J, Wang H, Zhou L, Yang L, Yongyue Pan i sur. Phylogenetic analysis of clinical strains of Helicobacter pylori isolated from patients with gastric diseases in Tibet. Ann Transl Med. 2019;7:320.
15. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt B):1-441.
16. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. Clin Microbiol Rev. 1997;10:720-41.
17. Worst DJ, Otto BR, de Graaff J. Iron-repressible outer membrane proteins of Helicobacter pylori involved in heme uptake. Infect Immun. 1995;63:4161-5.
18. Appelmelk BJ, Negrini R, Moran AP, Kuipers EJ. Molecular mimicry between Helicobacter pylori and the host. Trends Microbiol. 1997;5:70-3.
19. Hill P, Rode J. Helicobacter pylori in ectopic gastric mucosa in Meckel's diverticulum. Pathology. 1998;30:7-9.
20. Ansari, S, Yamaoka, Y. Survival of Helicobacter pylori in gastric acidic territory. Helicobacter. 2017;22:e12386.
21. Di Ciaula A, Baj J, Garruti G, Celano G, De Angelis M, Wang HH i sur. Gut-liver axis, microbiome and environmental factors. A never-ending bidirectional cross-talk. J Clin Med. 2020;9:2648.
22. Baj J, Forma A, Sitarz M, Portincasa P, Garruti G, Krasowska D i sur. Helicobacter pylori virulence factors-mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment. Cells. 2020;10:27.
23. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. Helicobacter pylori infection: an overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. Biomed J. 2016;39:14-23.
24. Mobley HL, Island MD, Hausinger RP. Molecular biology of microbial ureases. Microbiol Rev. 1995;59:451-80.
25. Yang X, Li H, Cheng T, Xia W, Lai YT, Sun H. Nickel translocation between metallochaperones HypA and UreE in Helicobacter pylori. Metallomics. 2014;6:1731-6.
26. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A H+-gated urea channel: the link between Helicobacter pylori urease and gastric colonization. Science. 2000;287:482-5.
27. Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. Toxins (Basel). 2019;11:677.
28. Miller EF, Maier RJ. Ammonium metabolism enzymes aid Helicobacter pylori acid resistance. J Bacteriol. 2014;196:3074-81.

29. Schwartz JT, Allen LA. Role of urease in megasome formation and Helicobacter pylori survival in macrophages. J Leukoc Biol. 2006;79:1214-25.
30. Nolan KJ, McGee DJ, Mitchell HM, Kolesnikow T, Harro JM, O'Rourke J i sur. In vivo behavior of a Helicobacter pylori SS1 nixA mutant with reduced urease activity. Infect Immun. 2002;70:685-91.
31. Tarsia C, Danielli A, Florini F, Cinelli P, Ciurli S, Zambelli B. Targeting Helicobacter pylori urease activity and maturation: in-cell high-throughput approach for drug discovery. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2018;1862:2245-53.
32. Lertsethtakarn P, Ottemann KM, Hendrixson DR. Motility and chemotaxis in Campylobacter and Helicobacter. Annu Rev Microbiol. 2011;65:389-410.
33. Skene C, Young A, Every A, Sutton P. Helicobacter pylori flagella: antigenic profile and protective immunity. FEMS Immunol Med Microbiol. 2007;50:249-56.
34. Ottemann KM, Lowenthal AC. Helicobacter pylori uses motility for initial colonization and to attain robust infection. Infect Immun. 2002;70:1984-90.
35. Nakamura H, Yoshiyama H, Takeuchi H, Mizote T, Okita K, Nakazawa T. Urease plays an important role in the chemotactic motility of Helicobacter pylori in a viscous environment. Infect Immun. 1998;66:4832-7.
36. Gu H. Role of flagella in the pathogenesis of Helicobacter pylori. Curr Microbiol. 2017;74:863-9.
37. Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori BabA in adaptation for gastric colonization. World J Gastroenterol. 2017;23:4158-69.
38. Aspholm-Hurtig M, Dailide G, Lahmann M, Kalia A, Ilver D, Roche N i sur. Functional adaptation of BabA, the H. pylori ABO blood group antigen binding adhesin. Science. 2004;305:519-22.
39. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Borén T, Rad R, Schepp W i sur. Clinical relevance of the Helicobacter pylori gene for blood-group antigen-binding adhesin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96:12778-83.
40. Yamaoka Y. Roles of Helicobacter pylori BabA in gastroduodenal pathogenesis. World J Gastroenterol. 2008;14:4265-72.
41. Yamaoka Y. Increasing evidence of the role of Helicobacter pylori SabA in the pathogenesis of gastroduodenal disease. J Infect Dev Ctries. 2008;2:174-81.

42. Unemo M, Aspholm-Hurtig M, Ilver D, Bergström J, Borén T, Danielsson D i sur. The sialic acid binding SabA adhesin of Helicobacter pylori is essential for nonopsonic activation of human neutrophils. J Biol Chem. 2005;280:15390-7.
43. Fu HW. Helicobacter pylori neutrophil-activating protein: from molecular pathogenesis to clinical applications. World J Gastroenterol. 2014;20:5294-301.
44. Ceci P, Mangiarotti L, Rivetti C, Chiancone E. The neutrophil-activating Dps protein of Helicobacter pylori, HP-NAP, adopts a mechanism different from Escherichia coli Dps to bind and condense DNA. Nucleic Acids Res. 2007;35:2247-56.
45. Teymournejad O, Mobarez AM, Hassan ZM, Talebi Bezmin Abadi A. Binding of the Helicobacter pylori OipA causes apoptosis of host cells via modulation of Bax/Bcl-2 levels. Sci Rep. 2017;7:8036.
46. Sallas ML, Dos Santos MP, Orcini WA, David ÉB, Peruquetti RL, Payão SLM i sur. Status (on/off) of oipA gene: their associations with gastritis and gastric cancer and geographic origins. Arch Microbiol. 2019;201:93-7.
47. Li H, Liao T, Debowski AW, Tang H, Nilsson HO, Stubbs KA i sur. Lipopolysaccharide structure and biosynthesis in Helicobacter pylori. Helicobacter. 2016;21:445-61.
48. Semeraro N, Montemurro P, Piccoli C, Muolo V, Colucci M, Giuliani G i sur. Effect of Helicobacter pylori lipopolysaccharide (LPS) and LPS derivatives on the production of tissue factor and plasminogen activator inhibitor type 2 by human blood mononuclear cells. J Infect Dis. 1996;174:1255-60.
49. Li H, Xia JQ, Zhu FS, Xi ZH, Pan CY, Gu LM i sur. LPS promotes the expression of PD-L1 in gastric cancer cells through NF-κB activation. J Cell Biochem. 2018;119:9997-10004.
50. Ferreira RM, Pinto-Ribeiro I, Wen X, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M, Carneiro F i sur. Helicobacter pylori cagA promoter region sequences influence CagA expression and interleukin 8 secretion. J Infect Dis. 2016;213:669-73.
51. Eskandari-Nasab E, Sepanjnia A, Moghadampour M, Hadadi-Fishani M, Rezaeifar A, Asadi-Saghandi A i sur. Circulating levels of interleukin (IL)-12 and IL-13 in Helicobacter pylori-infected patients, and their associations with bacterial CagA and VacA virulence factors. Scand J Infect Dis. 2013;45:342-9.
52. Inagaki T, Nishiumi S, Ito Y, Yamakawa A, Yamazaki Y, Yoshida M i sur. Associations between CagA, VacA, and the clinical outcomes of Helicobacter pylori infections in Okinawa, Japan. Kobe J Med Sci. 2017;63:58-67.

53. Raju D, Hussey S, Ang M, Terebiznik MR, Sibony M, Galindo-Mata E i sur. Vacuolating cytotoxin and variants in Atg16L1 that disrupt autophagy promote Helicobacter pylori infection in humans. Gastroenterology. 2012;142:1160-71.
54. Keikha M, Ali-Hassanzadeh M, Karbalaei M. Association of Helicobacter pylori vacA genotypes and peptic ulcer in Iranian population: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2020;20:266.
55. Román-Román A, Martínez-Carrillo DN, Atrisco-Morales J, Azúcar-Heziquio JC, Cuevas-Caballero AS, Castañón-Sánchez Ca i sur. Helicobacter pylori vacA s1m1 genotype but not cagA or babA2 increase the risk of ulcer and gastric cancer in patients from Southern Mexico. Gut Pathog. 2017;9:18.
56. Ricci V. Relationship between VacA toxin and host cell autophagy in Helicobacter pylori infection of the human stomach: a few answers, many questions. Toxins (Basel). 2016;8:203.
57. Zambon CF, Navaglia F, Basso D, Rugge M, Plebani M. Helicobacter pylori babA2, cagA, and s1 vacA genes work synergistically in causing intestinal metaplasia. J Clin Pathol. 2003;56:287-91.
58. Ferreira RM, Machado JC, Figueiredo C. Clinical relevance of Helicobacter pylori vacA and cagA genotypes in gastric carcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014;28:1003-15.
59. Benoit SL, Maier RJ. Helicobacter catalase devoid of catalytic activity protects the bacterium against oxidative stress. J Biol Chem. 2016;291:23366-73.
60. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, Babazadeh A, Koppolu V, Vasigala VR i sur. Diagnostic methods for Helicobacter pylori infection: ideals, options, and limitations. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38:55-66.
61. Fazeli Z, Alebouyeh M, Rezaei Tavirani M, Azimirad M, Yadegar A. Helicobacter pylori CagA induced interleukin-8 secretion in gastric epithelial cells. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2016;9:42-6.
62. Zhuang Y, Shi Y, Liu XF, Zhang JY, Liu T, Fan X i sur. Helicobacter pylori-infected macrophages induce Th17 cell differentiation. Immunobiology. 2011;216:200-7.
63. Kandulski A, Malfertheiner P, Wex T. Role of regulatory T-cells in H. pylori-induced gastritis and gastric cancer. Anticancer Res. 2010;30:1093-103.
64. Velin D, Michetti P. Immunology of Helicobacter pylori infection. Digestion. 2006;73:116-23.
65. Moyat M, Velin D. Immune responses to Helicobacter pylori infection. World J Gastroenterol. 2014;20:5583-93.

66. Blaser MJ. Helicobacter pylori and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. J Infect Dis. 1990;161:626-33.
67. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipres EJ, Axon AT i sur. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.
68. Graham DY, Opekun AR, Osato MS, El-Zimaity HM, Lee CK, Yamaoka Y i sur. Challenge model for Helicobacter pylori infection in human volunteers. Gut. 2004;53:1235-43.
69. Granström M, Tindberg Y, Blennow M. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age. J Clin Microbiol. 1997;35:468-70.
70. Pérez-Pérez GI, Sack RB, Reid R, Santosham M, Croll J, Blaser MJ. Transient and persistent Helicobacter pylori colonization in Native American children. J Clin Microbiol. 2003;41:2401-7.
71. Meyer-Rosberg K, Scott DR, Rex D, Melchers K, Sachs G. The effect of environmental pH on the proton motive force of Helicobacter pylori. Gastroenterology. 1996;111:886-900.
72. Kobayashi H, Kamiya S, Suzuki T, Kohda K, Muramatsu S, Kurumada T i sur. The effect of Helicobacter pylori on gastric acid secretion by isolated parietal cells from a guinea pig. Association with production of vacuolating toxin by H. pylori. Scand J Gastroenterol. 1996;31:428-33.
73. Konturek PC, Brzozowski T, Karczewska E, Duda A, Bielański W, Hahn EG i sur. Water extracts of Helicobacter pylori suppress the expression of histidine decarboxylase and reduce histamine content in the rat gastric mucosa. Digestion. 2000;62:100-9.
74. Beales IL, Calam J. Inhibition of carbachol stimulated acid secretion by interleukin 1beta in rabbit parietal cells requires protein kinase C. Gut. 2001;48:782-9.
75. Göõz M, Hammond CE, Larsen K, Mukhin YV, Smolka AJ. Inhibition of human gastric H(+)-K(+)-ATPase alpha-subunit gene expression by Helicobacter pylori. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2000;278:981-91.
76. Saha A, Hammond CE, Beeson C, Peek RM Jr, Smolka AJ. Helicobacter pylori represses proton pump expression and inhibits acid secretion in human gastric mucosa. Gut. 2010;59:874-81.
77. Shin JM, Munson K, Vagin O, Sachs G. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. Pflugers Arch. 2009;457:609-22.

78. Zaki M, Coudron PE, McCuen RW, Harrington L, Chu S, Schubert ML. H. pylori acutely inhibits gastric secretion by activating CGRP sensory neurons coupled to stimulation of somatostatin and inhibition of histamine secretion. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013;304:715-22.
79. Gillen D, el-Omar EM, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. The acid response to gastrin distinguishes duodenal ulcer patients from Helicobacter pylori-infected healthy subjects. Gastroenterology. 1998;114:50-7.
80. Derakhshan MH, El-Omar E, Oien K, Gillen D, Fyfe V, Crabtree JE i sur. Gastric histology, serological markers and age as predictors of gastric acid secretion in patients infected with Helicobacter pylori. J Clin Pathol. 2006;59:1293-9.
81. Kuipers EJ, Uyterlinde AM, Peña AS, Hazenberg HJ, Bloemena E, Lindeman J i sur. Increase of Helicobacter pylori-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. Am J Gastroenterol. 1995;90:1401-6.
82. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA i sur. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. Gastroenterology. 2008;134:945-52.
83. Malfertheiner P. The intriguing relationship of Helicobacter pylori infection and acidsecretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. Dig Dis. 2011;29:459-64.
84. Takeuchi R, Kato K, Mizuno S, Kawamura Y, Kawamura F, Iwasaki A i sur. Abnormal gastroesophageal flap valve is highly associated with endoscopic reflux esophagitis after Helicobacter pylori eradication. Helicobacter. 2004;9:1-8.
85. Inoue H, Imoto I, Taguchi Y, Kuroda M, Nakamura M, Horiki N i sur. Reflux esophagitis after eradication of Helicobacter pylori is associated with the degree of hiatal hernia. Scand J Gastroenterol. 2004;39:1061-5.
86. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9:59-69.
87. Tham TC, Chen L, Dennison N, Johnston CF, Collins JS, Ardill JE i sur. Effect of Helicobacter pylori eradication on antral somatostatin cell density in humans. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998;10:289-91.
88. Van Zanten SJ, Dixon MF, Lee A. The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and helicobacter ecology. Gastroenterology. 1999;116:1217-29.

89. Sipponen P, Varis K, Fräki O, Korri UM, Seppälä K, Siurala M. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients. Scand J Gastroenterol. 1990;25:966-73.
90. Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori. Lancet. 1990;335:1233-5.
91. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B i sur. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med. 1996;334:1018-22.
92. Mégraud F, Bessède E, Varon C. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma. Clin Microbiol Infect. 2015;21:984-90.
93. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S i sur. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015;64:1353-67.
94. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH i sur. The Toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults. Gastroenterology. 2016;151:51-69.
95. Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, Bolten W, Bornschein J, Buderus S i sur. S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease. Z Gastroenterol 2017;54: 167-206.
96. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res. 1992;52:6735-40.
97. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. Lancet. 1975;2:58-60.
98. Kuipers EJ. Review article: exploring the link between Helicobacter pylori and gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13:3-11.
99. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. Prz Gastroenterol. 2019;14:26-38.
100. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424.
101. Mukaisho K, Nakayama T, Hagiwara T, Hattori T, Sugihara H. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, Helicobacter pylori, and bile acids. Front Microbiol. 2015;6:412.

102. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965;64:31-49.
103. Petrelli F, Berenato R, Turati L, Mennitto A, Steccanella F, Caporale M i sur. Prognostic value of diffuse versus intestinal histotype in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. J Gastrointest Oncol. 2017;8:148-163.
104. Chon HJ, Hyung WJ, Kim C, Park S, Kim JH, Park CH i sur. Differential prognostic implications of gastric signet ring cell carcinoma: stage adjusted analysis from a single high-volume center in Asia. Ann Surg. 2017;265:946-53.
105. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014;23:700-13.
106. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. Curr Gastroenterol Rep. 2017;19:36.
107. Yin JJ, Duan FJ, Madhurapantula SV, Zhang YH, He G, Wang KY i sur. Helicobacter pylori and gastric cardia cancer: What do we know about their relationship? World J Meta-Anal. 2020;8:89-97.
108. Ahn HJ, Lee DS. Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis. World J Gastrointest Oncol. 2015;7:455-65.
109. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA i sur. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature. 2000;40:398-402.
110. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB i sur. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. Gastroenterology. 2003;124:1193-201.
111. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2014;348:g3174.
112. Shiotani A, Uedo N, Iishi H, Yoshiyuki Y, Ishii M, Manabe N i sur. Predictive factors for metachronous gastric cancer in high-risk patients after successful Helicobacter pylori eradication. Digestion. 2008;78:113-9.
113. Pereira MI, Medeiros JA. Role of Helicobacter pylori in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. World J Gastroenterol. 2014;20:684-98.

114. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. Helicobacter pylori-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. J Pathol. 1996;178:122-7.
115. Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, Motta T, Pedrinis E, Pileri SA i sur. Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. Br J Haematol. 2013;160:47-52.
116. Capelle LG, de Vries AC, Looman CW, Casparie MK, Boot H, Meijer GA i sur. Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. Eur J Cancer. 2008;44:2470-6.
117. O'Connor HJ. Review article: Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13:117-27.
118. Fallone CA, Barkun AN, Göttke MU, Best LM, Loo VG, Veldhuyzen van Zanten S i sur. Association of Helicobacter pylori genotype with gastroesophageal reflux disease and other upper gastrointestinal diseases. Am J Gastroenterol. 2000;95:659-69.
119. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. Relationship between Helicobacter pylori infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:1413-7.
120. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D i sur. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017;153:420-9.
121. Kotilea K, Bontems P, Touati E. Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors of Helicobacter pylori Infection. Adv Exp Med Biol. 2019;1149:17-33.
122. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G. Seroprevalence and ethnic differences in Helicobacter pylori infection among adults in the United States. J Infect Dis. 2000;181:1359-63.
123. Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY. Iron deficiency and Helicobacter pylori infection in the United States. Am J Epidemiol. 2006;163:127-34.
124. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1-241.
125. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 1999;94:2373-9.

126. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M i sur. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med. 2001;345:784-9.
127. Correa P, Piazuelo MB. Helicobacter pylori Infection and Gastric Adenocarcinoma. US Gastroenterol Hepatol Rev. 2011;7:59-64.
128. Kodaman N, Pazos A, Schneider BG, Piazuelo MB, Mera R, Sobota RS i sur. Human and Helicobacter pylori coevolution shapes the risk of gastric disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111:1455-60.
129. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D i sur. Childhood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life. Lancet. 1992;339:896-7.
130. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med. 2002;347:1175-86.
131. Hasosah M, Satti M, Shehzad A, Alsahafi A, Sukkar G, Alzaben A i sur. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori infection in Saudi children: a three-year prospective controlled study. Helicobacter. 2015;20:56-63.
132. Sýkora J, Siala K, Varvarovská J, Pazdiora P, Pomahacová R, Huml M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in asymptomatic children: a prospective population-based study from the Czech Republic. Application of a monoclonal-based antigen-in-stool enzyme immunoassay. Helicobacter. 2009;14:286-97.
133. Carreira H, Bastos A, Peleteiro B, Lunet N. Breast-feeding and Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. Public Health Nutr. 2015;18:500-20.
134. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC i sur. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. Gut. 2018;67:226-36.
135. Kienesberger S, Cox LM, Livanos A, Zhang XS, Chung J, Perez-Perez GI i sur. Gastric Helicobacter pylori Infection Affects Local and Distant Microbial Populations and Host Responses. Cell Rep. 2016;14:1395-1407.
136. Horiuchi T, Ohkusa T, Watanabe M, Kobayashi D, Miwa H, Eishi Y. Helicobacter pylori DNA in drinking water in Japan. Microbiol Immunol. 2001;45:515-9.
137. Hulten K, Han SW, Enroth H, Klein PD, Opekun AR, Gilman RH i sur. Helicobacter pylori in the drinking water in Peru. Gastroenterology. 1996;110:1031-5.
138. Strebel K, Rolle-Kampczyk U, Richter M, Kindler A, Richter T, Schlink U. A rigorous small area modelling-study for the Helicobacter pylori epidemiology. Sci Total Environ. 2010;408:3931-42.

139. Amaral O, Fernandes I, Veiga N, Pereira C, Chaves C, Nelas P i sur. Living Conditions and Helicobacter pylori in Adults. Biomed Res Int. 2017;2017:9082716.
140. García A, Salas-Jara MJ, Herrera C, González C. Biofilm and Helicobacter pylori: from environment to human host. World J Gastroenterol. 2014;20:5632-8.
141. Fernandes RM, Silva H, Oliveira R, Almeida C, Azevedo NF, Vieira MJ. Morphological transition of Helicobacter pylori adapted to water. Future Microbiol. 2017;12:1167-79.
142. Momtaz H, Dabiri H, Souod N, Gholami M. Study of Helicobacter pylori genotype status in cows, sheep, goats and human beings. BMC Gastroenterol. 2014;14:61.
143. Assaad S, Chaaban R, Tannous F, Costanian C. Dietary habits and Helicobacter pylori infection: a cross sectional study at a Lebanese hospital. BMC Gastroenterol. 2018;18:48.
144. Dore MP, Bilotta M, Vaira D, Manca A, Massarelli G, Leandro G i sur. High prevalence of Helicobacter pylori infection in shepherds. Dig Dis Sci. 1999;44:1161-4.
145. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol. 2017;112:212-39.
146. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, Iijima K, Ono S, Tajika M i sur. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. Gut. 2012;61:507-13.
147. Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, Esaki M, Moriyama T, Asano K i sur. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Gastrointest Endosc. 2012;75:39-46.
148. Seo JY, Lee DH, Cho Y, Lee DH, Oh HS, Jo HJ i sur. Eradication of Helicobacter pylori reduces metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Hepatogastroenterology. 2013;60:776-80.
149. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS i sur. Association between Helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2016;150:1113-24.
150. 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.
151. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, Arents NL, Lassen AT, Logan RF i sur. Helicobacter pylori "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. Gastroenterology. 2005;128:1838-44.

152. Duggan AE, Elliott CA, Miller P, Hawkey CJ, Logan RF. Clinical trial: a randomized trial of early endoscopy, Helicobacter pylori testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29:55-68.
153. Ikenberry SO, Harrison ME, Lichtenstein D, Dominitz JA, Anderson MA, Jagannath SB i sur. The role of endoscopy in dyspepsia. Gastrointest Endosc. 2007;66:1071-5.
154. 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.
155. Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Can Helicobacter pylori-associated dyspepsia be categorized as functional dyspepsia? J Gastroenterol Hepatol. 2011;26:42-5.
156. Sugano K. Should we still subcategorize Helicobacter pylori-associated dyspepsia as functional disease? J Neurogastroenterol Motil. 2011;17:366-71.
157. 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.
158. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, Roncales P, Arruebo M, Arroyo MT i sur. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of Helicobacter Pylori Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. Am J Gastroenterol. 2015;110:684-9.
159. González-Pérez A, Sáez ME, Johansson S, Nagy P, García Rodríguez LA. Risk factors associated with uncomplicated peptic ulcer and changes in medication use after diagnosis. PLoS One. 2014;9:e101768.
160. Chan FK, Ching JY, Suen BY, Tse YK, Wu JC, Sung JJ. Effects of Helicobacter pylori infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. Gastroenterology. 2013;144:528-35.
161. Fletcher EH, Johnston DE, Fisher CR, Koerner RJ, Newton JL, Gray CS. Systematic review: Helicobacter pylori and the risk of upper gastrointestinal bleeding risk in patients taking aspirin. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32:831-9.
162. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC i sur. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. Lancet. 2007;369:1621-6.
163. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK 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.

164. Yuan W, Li Yumin, Yang Kehu, Ma Bin, Guan Quanlin, Wang D i sur. Iron deficiency anemia in Helicobacter pylori infection: meta-analysis of randomized controlled trials. Scand J Gastroenterol. 2010;45:665-76.
165. Sato R, Murakami K, Okimoto T, Watanabe K, Kodama M, Fujioka T. Development of corpus atrophic gastritis may be associated with Helicobacter pylori-related idiopathic thrombocytopenic purpura. J Gastroenterol. 2011;46:991-7.
166. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013;368:2041-2.
167. Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG i sur. Does Helicobacter pylori infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2010;16:886-96.
168. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut. 2011;60:1309-16.
169. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011;117:4190-207.
170. Fischbach W, Malfertheiner P. Helicobacter Pylori Infection. Dtsch Arztebl Int. 2018;115:429-36.
171. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42:649-63.
172. Yang HB, Sheu BS, Wang ST, Cheng HC, Chang WL, Chen WY. H. pylori eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. Am J Gastroenterol. 2009;104:1642-9.
173. Saleem N, Howden CW. Update on the Management of Helicobacter pylori Infection. Curr Treat Options Gastroenterol. 2020;1-12.
174. Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, Sheu BS, Sugano K, Cheng HC i sur. Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. Gut. 2020;69:2093-112.
175. Pan KF, Zhang L, Gerhard M, Ma JL, Liu WD, Ulm K i sur. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of Helicobacter pylori in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. Gut. 2016;65:9-18.
176. Pellicano R, Ianiro G, Fagoonee S, Settanni CR, Gasbarrini A. Review: Extragastric diseases and Helicobacter pylori. Helicobacter. 2020;25:e12741.

177. Xu X, Li W, Qin L, Yang W, Yu G, Wei Q. Relationship between Helicobacter pylori infection and obesity in Chinese adults: a systematic review with meta-analysis. PLoS One. 2019;14:e0221076.
178. Chen J, Xing Y, Zhao L, Ma H. The association between Helicobacter pylori infection and glycated hemoglobin A in diabetes: a meta-analysis. J Diabetes Res. 2019;2019:3705264.
179. Franceschi F, Tortora A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Helicobacter pylori and extragastric diseases. Helicobacter. 2014;19:52-8.
180. Huang B, Chen Y, Xie Q, Lin G, Wu Y, Feng Y i sur. CagA-positive Helicobacter pylori strains enhanced coronary atherosclerosis by increasing serum OxLDL and HsCRP in patients with coronary heart disease. Dig Dis Sci. 2011;56:109-14.
181. Fang Y, Fan C, Xie H. Effect of Helicobacter pylori infection on the risk of acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98:e18348.
182. Abo-Amer YE, Sabal A, Ahmed R, Hasan NFE, Refaie R, Mostafa SM i sur. Relationship between Helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a developing country: a cross-sectional study. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:619-25.
183. Bu XL, Yao XQ, Jiao SS, Zeng F, Liu YH i sur. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 2015;22:1519-25.
184. Bu XL, Wang X, Xiang Y, Shen LL, Wang QH, Liu YH i sur. The association between infectious burden and Parkinson's disease: a case-control study. Parkinsonism Relat Disord. 2015;21:877-81.
185. Dobbs SM, Charlett A, Dobbs RJ, Weller C, Iguodala O, Smee C i sur. Antimicrobial surveillance in idiopathic parkinsonism: indication-specific improvement in hypokinesia following Helicobacter pylori eradication and non-specific effect of antimicrobials for other indications in worsening rigidity. Helicobacter. 2013;18:187-96.
186. Kayali S, Gaiani F, Manfredi M, Minelli R, Nervi G, Nouvenne A i sur. Inverse association between Helicobacter pylori and inflammatory bowel disease: myth or fact? Acta Biomed. 2018;89:81-6.
187. Mansour L, El-Kalla F, Kobtan A, Abd-Elsalam S, Yousef M, Soliman S i sur. Helicobacter pylori may be an initiating factor in newly diagnosed ulcerative colitis patients: A pilot study. World J Clin Cases. 2018;6:641-49.
188. 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;9:961.

189. Arnold IC, Hitzler I, Müller A. The immunomodulatory properties of Helicobacter pylori confer protection against allergic and chronic inflammatory disorders. Front Cell Infect Microbiol. 2012;2:10.
190. Tonkic A, Vukovic J, Vrebalov Cindro P, Pesutic Pisac V, Tonkic M. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: A short review. Wien Klin Wochenschr. 2018;130:530-4.
191. Klein PD, Malaty HM, Martin RF, Graham KS, Genta RM, Graham DY. Noninvasive detection of Helicobacter pylori infection in clinical practice: the 13C urea breath test. Am J Gastroenterol. 1996;91:690-4.
192. Dore MP, Pes GM. What is new in Helicobacter pylori diagnosis. An Overview. J Clin Med. 2021;10:2091.
193. Graham DY, Klein PD, Evans DJ Jr, Evans DG, Alpert LC, Opekun AR i sur. Campylobacter pylori detected noninvasively by the 13C-urea breath test. Lancet. 1987;1:1174-7.
194. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R i sur. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015;21:1305-14.
195. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F 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.
196. 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.
197. Dore MP, Negrini R, Tadeu V, Marras L, Maragkoudakis E, Nieddu S i sur. Novel monoclonal antibody-based Helicobacter pylori stool antigen test. Helicobacter. 2004;9:228-32.
198. Vaira D, Vakil N, Menegatti M, van't Hoff B, Ricci C, Gatta L i sur. The stool antigen test for detection of Helicobacter pylori after eradication therapy. Ann Intern Med. 2002;136:280-7.
199. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Serologic testing. Gastroenterol Clin North Am. 2000;29:853-62.
200. Thaker Y, Moon A, Afzali A. Helicobacter pylori: a review of epidemiology, treatment, and management. J Clin Gastroenterol Treat. 2016;2:1-5.

201. Burucoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Mégraud F, Zerbib F i sur. Comparative evaluation of 29 commercial Helicobacter pylori serological kits. Helicobacter. 2013;18:169-79.
202. Germaná B, Di Mario F, Cavallaro LG, Moussa AM, Lecis P, Liatoupolou S. i sur. Clinical usefulness of serum pepsinogens I and II, gastrin-17 and anti-Helicobacterpylori antibodies in the management of dyspeptic patients in primary care. Dig Liver Dis. 2005;37:501-8.
203. Graham DY, Nurgalieva ZZ, El-Zimaity HM, Opekun AR, Campos A, Guerrero L i sur. Noninvasive versus histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:306-14.
204. Parihar V, Holleran G, Hall B, Brennan D, Crotty P, McNamara D. A combined antral and corpus rapid urease testing protocol can increase diagnostic accuracy despite a low prevalence of Helicobacter pylori infection in patients undergoing routine gastroscopy. United European Gastroenterol J. 2015;3:432-6.
205. Calvet X, Sánchez-Delgado J, Montserrat A, Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Quesada M i sur. Accuracy of diagnostic tests for Helicobacter pylori: a reappraisal. Clin Infect Dis. 2009;48:1385-91.
206. Hartman DJ, Owens SR. Are routine ancillary stains required to diagnose Helicobacter infection in gastric biopsy specimens? An institutional quality assurance review. Am J Clin Pathol. 2012;137:255-60.
207. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol. 1996;20:1161-81.
208. Varbanova M, Wex T, Jechorek D, Röhl FW, Langner C, Selgrad M i sur. Impact of the angulus biopsy for the detection of gastric preneoplastic conditions and gastric cancer risk assessment. J Clin Pathol. 2016;69:19-25.
209. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Piscioli F, Giacomelli L, De Pretis G i sur. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. Gut. 2007;56:631-6.
210. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ i sur. 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.
211. Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y, Kihira K, Takimoto T, Saifuku K i sur. Biopsy sites suitable for the diagnosis of Helicobacter pylori infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. Am J Gastroenterol. 1998;93:569-73.

212. Khulusi S, Mendall MA, Patel P, Levy J, Badve S, Northfield TC. Helicobacter pylori infection density and gastric inflammation in duodenal ulcer and non-ulcer subjects. Gut 1995;37:319-24.
213. Megraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Rev. 2007;20:280-322.
214. Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. Helicobacter pylori infection-recent developments in diagnosis. World J Gastroenterol. 2014;20:9299-313.
215. Bénéjat L, Ducournau A, Lehours P, Mégraud F. Real-time PCR for Helicobacter pylori diagnosis. The best tools available. Helicobacter. 2018;23:e12512.
216. Bazin T, Nchare Mfondi A, Julie C, Émile JF, Raymond J, Lamarque D. Contribution of genetic amplification by PCR for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients receiving proton pump inhibitors. United European Gastroenterol J. 2018;6:1267-73.
217. Saez J, Belda S, Santibáñez M, Rodríguez JC, Sola-Vera J, Galiana A i sur. Real-time PCR for diagnosing Helicobacter pylori infection in patients with upper gastrointestinal bleeding: comparison with other classical diagnostic methods. J Clin Microbiol. 2012;50:3233-7.
218. Giorgio F, Ierardi E, Sorrentino C, Principi M, Barone M, Losurdo G i sur. Helicobacter pylori DNA isolation in the stool: an essential pre-requisite for bacterial noninvasive molecular analysis. Scand J Gastroenterol. 2016;51:1429-32.
219. Loffeld RJ. Diagnostic value of endoscopic signs of gastritis: with special emphasis to nodular antritis. Neth J Med. 1999;54:96-100.
220. Matrakool L, Tongtawee T, Bartpho T, Dechsukhum C, Loyd RA, Kaewpitoon SJ i sur. Improved detection of Helicobacter pylori infection and premalignant gastric mucosa using conventional white light source gastroscopy. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17:2099-103.
221. Redéen S, Petersson F, Jönsson KA, Borch K. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and Helicobacter pylori infection in a general population sample. Endoscopy. 2003;35:946-50.
222. Tongtawee T, Kaewpitoon S, Kaewpitoon N, Dechsukhum C, Loyd RA, Matrakool L. Correlation between gastric mucosal morphologic patterns and histopathological severity of Helicobacter pylori associated gastritis using conventional narrow band imaging gastroscopy. Biomed Res Int. 2015;2015:808505.

223. Tahara T, Tahara S, Tuskamoto T, Horiguchi N, Yoshida D, Kawamura T i sur. Magnifying NBI patterns of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication and its potential link to the gastric cancer risk. Dig Dis Sci. 2017;62:2421-7.
224. Horiguchi N, Tahara T, Kawamura T, Okubo M, Tahara S, Nagasaka M i sur. A comparative study of white light endoscopy, chromoendoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging in the diagnosis of early gastric cancer after Helicobacter pylori eradication. J Gastrointestin Liver Dis. 2017;26:357-62.
225. Toyoshima O, Nishizawa T, Koike K. Endoscopic Kyoto classification of Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk diagnosis. World J Gastroenterol. 2020;26:466-77.
226. Malfertheiner P. Diagnostic methods for H. pylori infection: choices, opportunities and pitfalls. United European Gastroenterol J. 2015;3:429-31.
227. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in Helicobacter pylori positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. Am J Gastroenterol. 2004;99:1833-55.
228. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G i sur. 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.
229. Kim SY, Choi DJ, Chung JW. Antibiotic treatment for Helicobacter pylori: Is the end coming?. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2015;6:183-98.
230. Gisbert JP, González L, Calvet X, García N, López T, Roqué M i sur. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxycillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1319-28.
231. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for Helicobacter pylori in the era of antibiotic resistance. World J Gastroenterol. 2014;20:10338-47.
232. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. Gastroenterology. 2018;155:1372-82.

233. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, i sur. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43:514-33.
234. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, Meddi P, Lionetti R, Hassan C i sur. A new highly effective short-term therapy schedule for Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:715-8.
235. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. BMJ. 2013;347:f4587.
236. Chung JW, Ha M, Yun SC, Kim JH, Lee JJ, Kim YJ i sur. Meta-analysis: sequential therapy is superior to conventional therapy for Helicobacter pylori infection in Korea. Korean J Gastroenterol. 2013;62:267-71.
237. Zhou L, Zhang J, Chen M, Hou X, Li Z, Song Z i sur. A comparative study of sequential therapy and standard triple therapy for Helicobacter pylori infection: a randomized multicenter trial. Am J Gastroenterol. 2014;109:535-41.
238. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobacter pylori. Clin Exp Gastroenterol. 2012;5:23-34.
239. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobater pylori. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34:604-17.
240. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Helicobacter. 2009;14:109-118.
241. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G, Perez-Gallardo B, Dueñas-Sadornil C, Hernandez-Alonso M i sur. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible Helicobacter pylori and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. Helicobacter. 2012;17:269-76.
242. Lee HJ, Kim JI, Lee JS, Jun EJ, Oh JH, Cheung DY i sur. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for Helicobacter pylori among various treatment strategies. World J Gastroenterol. 2015;21:351-9.
243. De Francesco V, Hassan C, Ridola L, Giorgio F, Ierardi E, Zullo A. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for Helicobacter pylori eradication: a prospective randomized study. J Med Microbiol. 2014;63:748-52.

244. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE i sur. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for Helicobacter pylori infection in seven Latin American sites: a randomised trial. Lancet. 2011;378:507-14.
245. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:177-86.
246. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzales B, Zampeli E, Grivas E, Spiliadi C i sur. Randomized clinical trial comparing ten day concomitant and sequential therapies for Helicobacter pylori eradication in a high clarithromycin resistance area. Eur J Intern Med. 2016;32:84-90.
247. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modified sequential Helicobacter pylori therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. Helicobacter. 2011;16:139-45.
248. Song ZQ, Zhou LY. Hybrid, sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2016;22:4766-75.
249. Chen KY, Lin TJ, Lin CL, Lee HC, Wang CK, Wu DC. Hybrid vs sequential therapy for eradication of Helicobacter pylori in Taiwan: a prospective randomized trial. World J Gastroenterol. 2015;21:10435-42.
250. Georgopoulos SD, Papastergiou V, Martinez-Gonzalez B, Xirouchakis E, Familias I, Sgouras D i sur. Hybrid therapy as first-line regimen for Helicobacter pylori eradication in a high clarithromycin resistance area: a prospective open-label trial. Ann Gastroenterol. 2018;31:205-10.
251. Hsu PI, Kao SS, Wu DC, Chen WC, Peng NJ, Yu HC i sur. A randomized controlled study comparing reverse hybrid therapy and standard triple therapy for Helicobacter pylori infection. Medicine (Baltimore). 2015;94:e2104.
252. Lin TF, Wu DC, Tsay FW, Tsai KW, Tsai TJ, Peng NJ i sur. Reverse hybrid therapy achieves a similar eradication rate as standard hybrid therapy for Helicobacter pylori infection. J Chin Med Assoc. 2020;83:233-7.
253. Liang X, Xu X, Zheng Q, Zhang W, Sun Q, Liu W i sur. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:802-7.

254. Bang CS, Lim H, Jeong HM, Shin WG, Choi JH, Soh JS i sur. Amoxicillin or tetracycline in bismuth-containing quadruple therapy as first-line treatment for Helicobacter pylori infection. Gut Microbes. 2020;11:1314-23.
255. Liou JM, Fang YJ, Chen CC, Bair MJ, Chang CY, Lee YC i sur. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of Helicobacter pylori: a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet. 2016;388:2355-65.
256. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiñski K, Giguère M, Rivière M 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.
257. Gravina AG, Priadko K, Granata L, Facchiano A, Scidà G, Cerbone R i sur. Single capsule bismuth quadruple therapy for eradication of H. pylori infection: a real-life study. Front Pharmacol. 2021;12:667584.
258. Romano M, Gravina AG, Nardone G, Federico A, Dallio M, Martorano M i sur. Non-bismuth and bismuth quadruple therapies based on previous clarithromycin exposure are as effective and safe in an area of high clarithromycin resistance: a real-life study. Helicobacter. 2020;25:e12694.
259. Kim SY, Chung JW. Best Helicobacter pylori eradication strategy in the era of antibiotic resistance. Antibiotics (Basel). 2020;9:436.
260. Scott DR, Munson KB, Marcus EA, Lambrecht NW, Sachs G. The binding selectivity of vonoprazan (TAK-438) to the gastric H+, K+ -ATPase. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42:1315-26.
261. Park JY, Kim JG. [New Helicobacter pylori eradication therapies]. Korean J Gastroenterol. 2018;72:237-44.
262. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a phase III, randomised, double-blind study. Gut. 2016;65:1439-46.
263. Li M, Oshima T, Horikawa T, Tozawa K, Tomita T, Fukui H i sur. Systematic review with meta-analysis: vonoprazan, a potent acid blocker, is superior to proton-pump inhibitors for eradication of clarithromycin-resistant strains of Helicobacter pylori. Helicobacter. 2018;23:e12495.

264. Nishizawa T, Maekawa T, Watanabe N, Harada N, Hosoda Y, Yoshinaga M i sur. Clarithromycin versus metronidazole as first-line Helicobacter pylori eradication: a multicenter, prospective, randomized controlled study in Japan. J Clin Gastroenterol. 2015;49:468-71.
265. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM i sur. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut. 2013;62:34-42.
266. Tonkic A, Tonkic M, Brnic D, Novak A, Puljiz Z, Simunic M. Time trends of primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori isolates in Southern Croatia. J Chemother. 2012;24:182-4.
267. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:343-57.
268. Graham DY, Shiotani A. Which therapy for Helicobacter pylori infection? Gastroenterology. 2012;143:10-2.
269. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa Á, Vaira D, Caldas M i sur. 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.
270. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:868-77.
271. Miftahussurur M, Yamaoka Y. Appropriate first-line regimens to combat Helicobacter pylori antibiotic resistance: an Asian perspective. Molecules. 2015;20:6068-92.
272. Labenz J. Current role of acid suppressants in Helicobacter pylori eradication therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001;15:413-31.
273. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:414-25.
274. Wu DC, Hsu PI, Tseng HH, Tsay FW, Lai KH, Kuo CH i sur. Helicobacter pylori infection: a randomized, controlled study comparing 2 rescue therapies after failure of standard triple therapies. Medicine (Baltimore). 2011;90:180-5.
275. Gisbert JP. "Rescue" regimens after Helicobacter pylori treatment failure. World J Gastroenterol. 2008;14:5385-402.

276. Hojo M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for Helicobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol. 2001;36:690-700.
277. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for Helicobacter pylori eradication). Expert Opin Pharmacother. 2013;14:843-61.
278. Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W i sur. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. Helicobacter. 2013;18:373-7.
279. Di Caro S, Fini L, Daoud Y, Grizzi F, Gasbarrini A, De Lorenzo A i sur. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication in second-line. World J Gastroenterol. 2012;18:5669-78.
280. Lin TF, Hsu PI. Second-line rescue treatment of Helicobacter pylori infection: Where are we now?. World J Gastroenterol. 2018;24:4548-53.
281. Chang YL, Tung YC, Tu YK, Yeh HZ, Yang JC, Hsu PI i sur. Efficacy of second-line regimens for Helicobacter pylori eradication treatment: a systemic review and network meta-analysis. BMJ Open Gastroenterol. 2020;7:e000472.
282. Wueppenhorst N, Stueger HP, Kist M, Glocker EO. High secondary resistance to quinolones in German Helicobacter pylori clinical isolates. J Antimicrob Chemother. 2013;68:1562-6.
283. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Olivares D, Pajares JM. Helicobacter pylori first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:1041-6.
284. Gerrits MM, van Vliet AH, Kuipers EJ, Kusters JG. Helicobacter pylori and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. Lancet Infect Dis. 2006;6:699-709.
285. Hwang TJ, Kim N, Kim HB, Lee BH, Nam RH, Park JH i sur. Change in antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains and the effect of A2143G point mutation of 23S rRNA on the eradication of H. pylori in a single center of Korea. J Clin Gastroenterol. 201;44:536-43.
286. Cho JH, Jeon SR, Kim HG, Jin SY, Park S. Cost-effectiveness of a tailored Helicobacter pylori eradication strategy based on the presence of a 23S ribosomal RNA point mutation that causes clarithromycin resistance in Korean patients. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34:700-6.

287. Papastergiou V, Mathou N, Licousi S, Evgenidi A, Paraskeva KD, Giannakopoulos A i sur. Seven-day genotypic resistance-guided triple Helicobacter pylori eradication therapy can be highly effective. Ann Gastroenterol. 2018;31:198-204.
288. Blümel B, Goelz H, Kist M, Glocker EO. Retrospective study on outcome of salvage Helicobacter pylori eradication therapies based on molecular genetic susceptibility testing. Helicobacter. 2018;23:e12494.
289. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M i sur. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD002096.
290. Suzuki H, Masaoka T, Sakai G, Ishii H, Hibi T. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20:1652-60.
291. Hirata K, Suzuki H, Matsuzaki J, Masaoka T, Saito Y, Nishizawa T i sur. Improvement of reflux symptom related quality of life after Helicobacter pylori eradication therapy. J Clin Biochem Nutr. 2013;52:172-8.
292. Taguchi H, Kanmura S, Maeda T, Iwaya H, Arima S, Sasaki F i sur. Helicobacter pylori eradication improves the quality of life regardless of the treatment outcome: A multicenter prospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2017;96:e9507.
293. Kulich KR, Madisch A, Pacini F, Piqué JM, Regula J, Van Rensburg CJ i sur. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. Health Qual Life Outcomes. 2008;6:12.
294. Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS--a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. Dig Dis Sci. 1988;33:129-34.
295. Dimenäs E, Glise H, Hallerbäck B, Hernqvist H, Svedlund J, Wiklund I. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms. An improved evaluation of treatment regimens? Scand J Gastroenterol. 1993;28:681-7.
296. Dimenäs E, Glise H, Hallerbäck B, Hernqvist H, Svedlund J, Wiklund I. Well-being and gastrointestinal symptoms among patients referred to endoscopy owing to suspected duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol. 1995;30:1046-52.

297. Revicki DA, Wood M, Wiklund I, Crawley J. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. Qual Life Res. 1998;7:75-83.
298. Dimenäs E, Carlsson G, Glise H, Israelsson B, Wiklund I. Relevance of norm values as part of the documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease. Scand J Gastroenterol Suppl. 1996;221:8-13.
299. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut. 2010;59:1143-53.
300. Bae HJ, Kim JS, Kim BW, Nam YJ. Concomitant or sequential therapy as the first-line therapy for eradication of Helicobacter pylori infection in Korea: a systematic review and meta-analysis. Korean J Gastroenterol. 2018;71:31-7.
301. Kapizioni C, Koutoufaris G, Ntouli V, Makris K, Milioni K, Kourkoulis P i sur. Optimal duration of concomitant nonbismuth quadruple therapy as first-line therapy for Helicobacter pylori: a prospective, open-label, comparative study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019;31:1206-10.
302. Fallone CA, Moss SF, Malfertheiner P. Reconciliation of recent Helicobacter pylori treatment guidelines in a time of increasing resistance to antibiotics. Gastroenterology. 2019;157:44-53.
303. Chen MJ, Chen CC, Chen YN, Chen CC, Fang YJ, Lin JT i sur. Systematic review with meta-analysis: concomitant therapy vs. triple therapy for the first-line treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol. 2018;113:1444-57.
304. Wang B, Wang YH, Lv ZF, Xiong HF, Wang H, Yang Y i sur. Review: efficacy and safety of hybrid therapy for Helicobacter pylori infection: a systematic review and meta-analysis. Helicobacter. 2015;20:79-88.
305. Heo J, Jeon SW, Jung JT, Kwon JG, Lee DW, Kim HS i sur. Concomitant and hybrid therapy for Helicobacter pylori infection: a randomized clinical trial. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30:1361-6.
306. Alhooei S, Tirgar Fakheri H, Hosseini V, Maleki I, Taghvaei T, Valizadeh SM i sur. Comparison between hybrid and concomitant regimens for Helicobacter pylori eradication: a randomized clinical trial. Middle East J Dig Dis. 2016;8:219-225.
307. Zullo A, Vaira D, Vakil N, Hassan C, Gatta L, Ricci C i sur. High eradication rates of Helicobacter pylori with a new sequential treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:719-26.

308. Ashokkumar S, Agrawal S, Mandal J, Sureshkumar S, Sreenath GS, Kate V. Hybrid therapy versus sequential therapy for eradication of Helicobacter pylori: a randomized controlled trial. J Pharmacol Pharmacother. 2017;8:62-7.
309. Zagari RM, Rabitti S, Eusebi LH, Bazzoli F. Treatment of Helicobacter pylori infection: A clinical practice update. Eur J Clin Invest. 2018;48.
310. Liou JM, Chen CC, Chang CY, Chen MJ, Chen CC, Fang YJ i sur. Sequential therapy for 10 days versus triple therapy for 14 days in the eradication of Helicobacter pylori in the community and hospital populations: a randomised trial. Gut. 2016;65:1784-92.
311. Sardarian H, Fakheri H, Hosseini V, Taghvaei T, Maleki I, Mokhtare M. Comparison of hybrid and sequential therapies for Helicobacter pylori eradication in Iran: a prospective randomized trial. Helicobacter. 2013;18:129-34.
312. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, Federico A, Gravina AG, Pozzati L i sur. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with Helicobacter pylori infection in populations with high rates of antibiotic resistance. Gastroenterology. 2013;145:121-8.
313. Zullo A, Scaccianoce G, De Francesco V, Ruggiero V, D'Ambrosio P, Castorani L i sur. Concomitant, sequential, and hybrid therapy for H. pylori eradication: a pilot study. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013;37:647-50.
314. Chen L, Xu W, Lee A, He J, Huang B, Zheng W i sur. The impact of Helicobacter pylori infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. EBioMedicine. 2018;35:87-96.
315. He C, Peng C, Wang H, Ouyang Y, Zhu Z, Shu X i sur. The eradication of Helicobacter pylori restores rather than disturbs the gastrointestinal microbiota in asymptomatic young adults. Helicobacter. 2019;24:e12590.
316. Yamada S, Tomatsuri N, Kawakami T, Nakatsugawa Y, Nishimura T, Fujii H i sur. Helicobacter pylori eradication therapy ameliorates latent digestive symptoms in chronic atrophic gastritis. Digestion. 2018;97:333-9.
317. Rosenstock S, Kay L, Rosenstock C, Andersen LP, Bonnevie O, Jørgensen T. Relation between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal symptoms and syndromes. Gut. 1997;41:169-76.
318. Du LJ, Chen BR, Kim JJ, Kim S, Shen JH, Dai N. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2016;22:3486-95.

319. Yoshioka T, Takeshita E, Sakata Y, Hara M, Akutagawa K, Sakata N i sur. Helicobacter pylori infection status had no influence on upper gastrointestinal symptoms: a cross-sectional analysis of 3,005 Japanese subjects without upper gastrointestinal lesions undergoing medical health checkups. Esophagus. 2017;14:249-53.
320. Jonaitis L, Kriukas D, Kiudelis G, Kupčinskas L. Risk factors for erosive esophagitis and Barrett's esophagus in a high Helicobacter pylori prevalence area. Medicina (Kaunas). 2011;47:434-9.
321. Chang AH, Haggerty TD, de Martel C, Leung CW, Parsonnet J. Effect of Helicobacter pylori infection on symptoms of gastroenteritis due to enteropathogenic Escherichia coli in adults. Dig Dis Sci. 2011;56:457-64.
322. Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: a network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98:e15180.
323. Chen L, Xu W, Lee A, He J, Huang B, Zheng W i sur. The impact of Helicobacter pylori infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: an open-label, randomized clinical trial. EBioMedicine. 2018;35:87-96.
324. Murata M, Sugimoto M, Otsuka T, Nishida A, Inatomi O, Bamba S i sur. Successful Helicobacter pylori eradication therapy improves symptoms of chronic constipation. Helicobacter. 2018;23:e12543.
325. Guo Y, Zhang Y, Gerhard M, Gao JJ, Mejias-Luque R, Zhang L i sur. Effect of Helicobacter pylori on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqu, a high-risk area of gastric cancer. Gut. 2020;69:1598-607.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Antonio Meštrović

Datum rođenja: 25. rujna 1986.

Email: antonio.mestrovic1@gmail.com

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE:

2001. - 2005. IV. gimnazija 'Marko Marulić', Split

2005. - 2011. studij Medicina, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

2011. doktor medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

2012. stručni ispit

2015. - 2018. Poslijediplomski spec. studij Gastroenterologija, Medicinski fakultet u Rijeci

2015. - danas Poslijediplomski studij Biologija novotvorina, Medicinski fakultet u Splitu

2018. specijalist gastroenterologije

RADNO ISKUSTVO

2011. - 2012. pripravnik doktor medicine, Klinički bolnički centar Split

2012. - 2013. liječnik, Zavod za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije

2013. - 2018. specijalizant gastroenterologije, Klinički bolnički centar Split

2018. - danas specijalist gastroenterologije, Klinički bolnički centar Split

NASTAVNA AKTIVNOST

2020. - danas asistent, Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

STRANI JEZICI

Engleski jezik (napredno), talijanski jezik (pasivno)

PUBLIKACIJE

1. Mestrovic A, Perkovic N, Bozic J, Pavicic Ivelja M, Vukovic J, Kardum G i sur. Randomised clinical trial comparing concomitant and hybrid therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. PLoS One. 2020;15:e0244500.

2. Meštrović A, Žaja I, Ardalić Ž, Vrebalov-Cindro P, Šustić I, Puljiz M i sur. A Patient with Ulcerative Colitis Complicated by Systemic Vein Thrombosis. Case Rep Gastroenterol. 2018;12:322-6.

3. Mestrovic A, Bozic J, Vukojevic K, Tonkic A. Impact of Different *Helicobacter pylori* Eradication Therapies on Gastrointestinal Symptoms. Medicina (Kaunas). 2021;57:803.
4. Perkovic N, Mestrovic A, Bozic J, Ivelja MP, Vukovic J, Kardum G i sur. Randomized Clinical Trial Comparing Concomitant and Tailored Therapy for Eradication of *Helicobacter pylori* Infection. J Pers Med. 2021;11:534.
5. Pavicic Ivelja M, Dolic K, Tandara L, Perkovic N, Mestrovic A, Ivic I. Blood markers of endothelial dysfunction and their correlation to cerebrovascular reactivity in patients with chronic hepatitis C infection. PeerJ. 2021;9:e10723.
6. Pavicic Ivelja M, Ivic I, Dolic K, Mestrovic A, Perkovic N, Jankovic S. Evaluation of cerebrovascular reactivity in chronic hepatitis C patients using transcranial color Doppler. PLoS One. 2019;14:e0218206.
7. Zjacic Puljiz D, Mestrovic A, Zaja I, Tonkic A, Grgurevic I, Duplancic D i sur. Impact of hemodialysis on liver stiffness measured with real-time two-dimensional shear wave elastography. Wien Klin Wochenschr. 2021;133:96-101.
8. Bratanic A, Bozic D, Mestrovic A, Martinovic D, Kumric M, Ticinovic Kurir T i sur. Role of endoscopic ultrasound in anticancer therapy: Current evidence and future perspectives. World J Gastrointest Oncol 2021;13:1863-79.