

Znanje liječnika obiteljske medicine i studenata medicine o konsenzus izvješću Maastricht V/ Florence o liječenju infekcije *Helicobacter pylori*

Jukić, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:000978>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

IVANA JUKIĆ

**ZNANJE LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE I STUDENATA
MEDICINE O KONSENZUS IZVJEŠĆU MAASTRICHT V/ FLORENCE
O LIJEČENJU INFEKCIJE HELICOBACTER PYLORI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Split, 2021.

Ova doktorska disertacija izrađena je u sklopu istraživanja Zavoda za gastroenterologiju, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split i Katedre za farmaciju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Istraživanje je provedeno na području Republike Hrvatske.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Darko Modun, redoviti profesor na Zavodu za temeljnu i kliničku farmakologiju Medicinskog fakulteta u Splitu. Voditelj je studija Farmacija u Splitu i prodekan za studij Farmacija Medicinskog fakulteta u Splitu.

Zahvala i posveta

Zahvaljujem svima koji su doprinijeli realizaciji ove doktorske disertacije. Posebna zahvala mentoru Prof. dr.sc. Darku Modunu i kolegama.

Doktorsku disertaciju posvećujem svojim roditeljima i djeci.

„Scientia est potentia.“

„Znanje je moć.“

Francis Bacon

Sadržaj

Popis oznaka i kratica	1
1. UVOD	3
1.1 <i>Helicobacter pylori</i> infekcija	3
1.2. Maastricht V/Florence konsenzus izvješće	4
1.3. Nacionalne farmakoterapijske smjernice u liječenju <i>Helicobacter pylori</i> infekcije.....	14
1.4. Uspješnost liječenja <i>Helicobacter pylori</i> infekcije.....	18
1.5. <i>Helicobacter pylori</i> i antibiotska rezistencija	21
1.5.1. Čimbenici <i>Helicobacter pylori</i> sojeva u nastanku antibiotske rezistencije i prevalencija antibiotske rezistencije	21
1.5.2. Čimbenici domaćina	26
1.5.3. Okolišni čimbenici.....	26
1.6. Čimbenici koji pridonose razvoju globalne antimikrobne rezistencije	26
2. CILJEVI I HIPOTEZE.....	29
2.1. Cilj istraživanja	29
2.2. Hipoteze istraživanja	30
3. ISPITANICI I POSTUPCI	31
3.1. Ustroj istraživanja	31
3.2. Ispitanici	31
3.3. Veličina uzorka	32
3.4. Postupci	32
3.4.1. Anketni upitnik za liječnike obiteljske medicine	32
3.4.2. Anketni upitnik za studente medicine.....	33
3.4.3. Analiza usklađenosti pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju <i>Helicobacter pylori</i> infekcije s europskim i nacionalnim smjernicama za njihovu primjenu	34
3.5. Statistički postupci	37
4. REZULTATI.....	38
4.1. Znanje i stavovi liječnika obiteljske medicine te studenata medicine o smjernicama za dijagnostiku i liječenje <i>Helicobacter pylori</i> infekcije-Maastricht V/Florence konsenzus izvješću ...	38
4.1.1. Liječnici obiteljske medicine	38
4.1.2. Studenti medicine	49
4.1.3. Usporedba znanja i stavova liječnika obiteljske medicine i studenata medicine o smjernicama za dijagnostiku i liječenje <i>Helicobacter pylori</i> infekcije-Maastricht V/Florence konsenzus izvješću.....	59
4.2. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju <i>Helicobacter pylori</i> infekcije s europskim i nacionalnim smjernicama za njihovu primjenu	67
4.2.1. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju <i>Helicobacter pylori</i> infekcije s europskim i nacionalnim smjernicama za njihovu primjenu u Republici Hrvatskoj	67

4.2.2. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju <i>Helicobacter pylori</i> infekcije s europskim i nacionalnim smjericama za njihovu primjenu u Republici Sloveniji.....	71
4.2.3. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju <i>Helicobacter pylori</i> infekcije s europskim i nacionalnim smjericama za njihovu primjenu u Italiji	75
4.2.4. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju <i>Helicobacter pylori</i> infekcije s europskim i nacionalnim smjericama za njihovu primjenu u Ujedinjenom Kraljevstvu.....	79
4.2.5. Usporedba usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju <i>Helicobacter pylori</i> infekcije u Republici Hrvatskoj, Republici Sloveniji, Italiji i Ujedinjenom Kraljevstvu	82
5. RASPRAVA.....	84
5.1. Znanje i stavovi liječnika obiteljske medicine i studenata medicine o smjericama za dijagnostiku i liječenje <i>Helicobacter pylori</i> infekcije-Maastricht V/Florence konsenzus izvješću ...	84
5.2. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju <i>H. pylori</i> infekcije s europskim i nacionalnim smjericama za njihovu primjenu	88
6. ZAKLJUČCI	95
7. SAŽETAK.....	96
8. SUMMARY	98
9. POPIS LITERATURE	100
10. ŽIVOTOPIS	113
11. DODATCI.....	116
11.1. Anketa za liječnike obiteljske medicine	116
11.2. Anketa za studente medicine.....	121

Popis oznaka i kratica

ATK – Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija

BUT – brzi ureza test

CagA – citotoksično povezani protein

CL – razinu pouzdanosti (od engl. confidence level)

CI – interval pouzdanosti (od engl. confidence interval)

DDD – dnevna definirana doza

DNK– deoksiribonukleinska kiselina

Država Izrael – Izrael

ECDC – Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti (od engl. *European centre for disease prevention and control*)

EU – Europska unija

ELISA – enzimski povezani imunosorbentni test (od engl. enzyme-linked immunosorbent assay)

HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode

Helicobacter pylori - *H. pylori*

IP adresa – internet protokol adresa

IPC– inhibitor protonske crpke

Islamska Republika Pakistan – Pakistan

IU – internacionalna jedinica (od engl. *international unit*)

Kaps – kapsula

Kla – klaritromicin

Kraljevina Španjolska – Španjolska

MALT-limfom – ektranodalni B–stanični limfom marginalne zone tipa (od engl. mucosa associated lymphoid tissue)

Maastricht V/Florence konsenzus izvješće – Maastricht V izvješće
mg – miligram

ME – margina pogreške (od engl. margine of error)

Met – metronidazol

Narodna Republika Kina – Kina

NICE – Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost

n/p – nije primjenjivo

PCPs – od engl. *primary care physicians*, hrv. liječnici obiteljske medicine

Republika Peru – Peru

Republika Tunis – Tunis

Republika Turska –Turska

rRNK – ribosomalna ribonukleinska kiselina

Savezna Republika Njemačka – Njemačka

Sjedinjene Meksičke Države – Meksiko

SmPC – Sažetak opisa svojstava lijeka (od engl. *The Summary of Product Characteristics*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

UK – Ujedinjeno Kraljevstvo (od engl. *United Kingdom*)

VacA – vakuolizirajući citotoksin A

vs.- od latinski *versus* – za razliku od, nasuprot

1. UVOD

1.1 *Helicobacter pylori* infekcija

Helicobacter pylori (*H. pylori*) je spiralno oblikovana, mikroaerofilna, gram-negativna patogena bakterija (bacil) koja kolonizira ljudski želudac (1, 2). Načini prijenosa *H. pylori* još nisu u potpunosti utvrđeni, no sve dosadašnje spoznaje govore u prilog tome da se bakterija prenosi izravno od zaražene osobe na zdravu osobu: gastro-oralnim putem preko povraćenog sadržaja te nedovoljno sterilnim endoskopskim instrumentima tijekom endoskopije, oralno-oralnim putem preko sline i ranica u sluznici usne šupljine i fekalno-oralnim putem iz stolice zaražene osobe prljavim rukama (3, 4). *H. pylori* infekcija smatra se najčešćom kroničnom bakterijskom infekcijom u svijetu (5). Do infekcije ovom bakterijom najčešće dolazi u djetinjstvu, te ukoliko se ne liječi, može ostati doživotno prisutna. Upravo zbog toga, stopa prevalencije je visoka diljem svijeta te je povezana s različitim spektrom gastrointestinalnih bolesti (6).

Svi inficirani bolesnici razvijaju kronički gastritis, 20% inficiranih razvija peptičku ulkusnu bolest (želuca ili duodenuma), dok manje od 1% razvija adenokarcinom ili ektranodalni B–stanični limfom marginalne zone tipa (od engl. *mucosa associated lymphoid tissue*) tzv. MALT-limfom. *H. pylori* uzrokuje više od 90% duodenalnih i više od 80% želučanih ulkusa (7). *H. pylori* infekcija prepoznata je kao vodeći čimbenik rizika za razvoj karcinoma želuca, a eradikacija *H. pylori* smanjuje rizik razvoja karcinoma želuca. Glede činjenice da je *H. pylori* glavni etiološki čimbenik za želučani karcinom, isti se može prevenirati ranom detekcijom prije nastanka atrofije i metaplazije. Internacionalna agencija za istraživanje karcinoma i Svjetska zdravstvena organizacija (skr. SZO) klasificirale su *H. pylori* kao karcinogen prve skupine 1994. godine. Štoviše, eradikacija *H. pylori* u visoko rizičnim područjima reducira rizik za karcinom želuca kod asimptomatskih bolesnika (8-11).

Upalno-karcinomska sekvencija ili Correa kaskada prikazuje prijelaz iz upalnih promjena prema karcinomu želuca putem slijedećih stadija: akutni superficijalni gastritis, kronični gastritis, gastrična atrofija, spazmolitička eksprimirajuća metaplazija, intestinalna metaplazija, displazija (intraepitelna neoplazija) i invazivni adenokarcinom želuca (12).

Nakon dugotrajnog kroničnog upalnog procesa bolesnik može razviti karcinom želuca koji predstavlja javno zdravstveni problem diljem svijeta. Svake godine dijagnosticira se milijun novooboljelih bolesnika s karcinomom želuca. Karcinom želuca peti je po učestalosti

među karcinomima u svijetu te treći prema najvišoj stopi mortaliteta među karcinomima, kod obaju spolova (13).

Procjenjuje se da će 50% svjetske populacije biti inficirano s *H. pylori* tijekom života. Prema rezultatima novije meta-analize i preglednog članka ukupna globalna prevalencija *H. pylori* infekcije iznosi 44,3%. Stopa prevalencije iznosi 50,8% u zemljama u razvoju, dok u razvijenim zemljama iznosi 33,4%. Globalna prevalencija *H. pylori* infekcije kod osoba ženskog spola iznosi 42,7%, dok je kod osoba muškog spola stopa 46,3%. Prevalencija je kod odraslih osoba starijih od 18 godina značajno veća negoli kod djece (48,6% vs. 32,6%). Međutim, istraživači su uočili statistički neznačajno smanjenje prevalencije za razdoblje od 2009.-2016. godine u usporedbi sa razdobljem od 2000.-2009. godine.

Kontinenti s visokom prevalencijom ove bakterije su Afrika, Južna Amerika i Oceanija, dok su Sjeverna Amerika i Europa kontinenti s nižom prevalencijom *H. pylori*. Prema rezultatima ovoga istraživanja prevalencija *H. pylori* u Republici Hrvatskoj iznosi 47%, dok je stopa prevalencije nama susjednih zemalja značajno viša (npr. Republika Srbija 90%) (14).

Procijenjena prevalencija *H. pylori* prema rezultatima meta-analize iz 2017. godine za Republiku Hrvatsku iznosi 52,7%, za Ujedinjeno Kraljevstvo 35,5%, a za Italiju 56,2% (15). Stopa prevalencija za Republiku Sloveniju iznosi 25% (16,17). Prevalencija ove bakterije varira ovisno o geografskom području, životnoj dobi, spolu, socioekonomskom stanju, obrazovnom stupnju, zanimanju i životnom okruženju (18).

1.2. Maastricht V/Florence konsenzus izvješće

Europska skupina za istraživanje *H. pylori* infekcije osnovana je 1987. godine. Maastricht I konsenzus izvješće doneseno je 1996. godine, a publicirano 1997. godine (19). Maastricht II konsenzus izvješće doneseno je 2000. godine, a aktualno je od 2002. godine (20). Maastricht III izvješće doneseno je 2005. godine, a aktualno je od 2007. godine, dok je Maastricht IV konsenzus izvješće doneseno 2010. godine, a smjernice su publicirane 2012. godine (21, 22).

Izvješće Maastricht V/Florence konsenzusa, koje je objavila Europska skupina za istraživanje *H. pylori* infekcije krajem 2016. godine, najprihvaćenije su smjernice za postupanje s *H. pylori* infekcijom u Europskoj uniji (skr. EU) (23). Ovo izvješće pruža preporuke za dijagnostiku i liječenje *H. pylori* infekcije ovisno o antibiotskoj rezistenciji, prvenstveno na klaritromicin i metronidazol. Na Maastricht V/Florence konsenzus konferenciji tijekom 2015. godine, 43 stručnjaka iz 24 države u okviru radnih skupina donijeli su preporuke o *H. pylori*

infekciji te ih podijelili u 5 podskupina: (1) indikacije/povezanost; (2) dijagnoza; (3) liječenje; (4) prevencija/javno zdravstvo i (5) *H. pylori* i želučana mikroflora. Preporuke se temelje na najboljim dostupnim dokazima i relevantnosti primjene u praksi te su primjenjive za različite kliničke scenarije.

Preporuke Maastricht V/Florence konsenzus izvješća su sljedeće:

(1) indikacije/povezanost

Izjava 1: *H. pylori* gastritis je infektivna bolest bez obzira na simptome i komplikacije.

Izjava 2: Testiraj i liječi strategija prikladna je za neistraženu dispepsiju, ali nije prikladna za bolesnike s alarmantnim simptomima i bolesnike starije životne dobi.

Izjava 3: Na endoskopiji utemeljena strategija trebala bi se primjenjivati kod bolesnika s dispeptičkim simptomima, posebno u populacijama s niskom prevalencijom *H. pylori* infekcije.

Izjava 4: *H. pylori* gastritis može povećati ili smanjiti želučanu sekreciju. Liječenje može promijeniti ili djelomično promijeniti ovaj učinak.

Izjava 5: *H. pylori* infekcija raznoliki je entitet i uzrokuje dispeptičke simptome kod nekih bolesnika. Eradikacija *H. pylori* stvara dugotrajno olakšanje dispepsije kod 10% bolesnika u usporedbi s placebo ili acido-supresivnom terapijom.

Izjava 6: *H. pylori* gastritis treba isključiti prije postavljanja dijagnoze funkcionalne dispepsije.

Izjava 7: Acetilsalicilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi povećavaju rizik od ulkusne bolesti u bolesnika inficiranih s *H. pylori*. Antikoagulantna terapija (acetilsalicilna kiselina, varfarin, novi oralni antikoagulansi) povećava rizik od krvarenja kod bolesnika s peptičkim ulkusom.

Izjava 8: Dugotrajno liječenje inhibitorima protonske crpke (skr. IPC) mijenja topografiju *H. pylori* gastritisa. Eradikacija *H. pylori* liječi gastritis kod bolesnika koji dugotrajno uzimaju inhibitore protonske crpke.

Izjava 9: Postoje dokazi o povezanosti *H. pylori* i nerazjašnjene sideropenijske anemije, idiopatske trombocitopenične purpure i deficijencije vitamina B12. Kod ovih bolesti, trebalo bi eradicirati *H. pylori*.

Izjava 10: *H. pylori* je pozitivno i negativno povezan s brojnim drugim ekstra-gastroduodenalnim bolestima.

Izjava 11: Eradikacija *H. pylori* prva je linija terapije lokaliziranog želučanog MALT limfoma.

(2) Dijagnoza

Izjava 1: Urea izdisajni test najviše je istražen test te se preporučuje kao neinvazivni test izbora kod strategije „testiraj i liječi“. Monoklonalni antigen test iz stolice (tzv. fekalni antigen test) također se može koristiti.

Izjava 2: Inhibitore protonske crpke treba prekinuti minimalno 2 tjedna prije testiranja za *H. pylori* infekciju. Antibiotike i soli bizmuta treba prekinuti najmanje 4 tjedna prije testa.

Izjava 3: Kada postoji indikacija za endoskopijom u kliničkoj praksi, a nema kontraindikacije za biopsijom, test izbora je brzi ureza test (skr. BUT). U slučaju pozitivnog testa moguće je promptno uvođenje terapije. Uzima se jedan bioptički uzorak iz antruma i jedan iz korpusa želuca. BUT se ne preporučuje kao test potvrđivanja eradikacije bakterije.

Izjava 4: Za praćenje *H. pylori* gastritisa, minimum standardne biopsije je uzimanje 2 uzorka iz antruma i 2 iz srednjeg dijela korpusa želuca. Dodatna biopsija iz područja incizure potrebna je kod sumnje na prekancerozne lezije.

Izjava 5: Većina slučajeva *H. pylori* infekcije može se dijagnosticirati iz želučanih biopsija histokemijskom analizom. U slučaju kroničnog (aktivnog) gastritisa koji se nije dijagnosticirao histokemijskom analizom, preporučuje se imunohistokemijska analiza.

Izjava 6: Ukoliko je standardna terapija s klaritromicinom prva linija terapije, preporučuje se mikrobiološko testiranje osjetljivosti na klaritromicin, osim ukoliko se radi o području s niskom stopom rezistencije na klaritromicin (<15%).

Izjava 7: Nakon neuspjeha prve linije terapije savjetuje se test osjetljivosti na antibiotike, osim kada se planira uvesti bizmut četverostruka terapija.

Izjava 8: Serološki testovi imaju visoku točnost (lokalno validirani) te se mogu koristiti kao neinvazivni testovi.

Izjava 9: Pepsinogen (Pg) serološki test najviše je korišten neinvazivni test za dijagnosticiranje stanja želučane sluznice.

Izjava 10: Urea izdisajni test najbolji je test za dijagnostiku *H. pylori*, a fekalni antigen test je alternativa. Treba se izvoditi najmanje 4 tjedna nakon završetka terapije.

Izjava 11: Eradikacija *H. pylori* značajno poboljšava gastritis i atrofiju, ali nema utjecaj na intestinalnu metaplaziju.

(3) Liječenje

Izjava 1: Stopa rezistencije *H. pylori* na antibiotike je u porastu u većim dijelovima svijeta.

Izjava 2: Trojna terapija s klaritromicinom je napuštena ukoliko je stopa rezistencije *H. pylori* na klaritromicin >15%.

Izjava 3: Za bilo koji terapijski protokol, stopa eradikacije se može predvidjeti ako je poznata stopa prevalencije antibiotske rezistencije u populaciji i stopa izlječenja za rezistentne i osjetljive sojeve. Bez obzira na stopu antibiotske rezistencije u populaciji važan je anamnestički podatak o prethodnome abuzusu antibiotika kod bolesnika.

Izjava 4: Bizmut četverostruka ili ne-bizmut četverostruka terapija (konkomitantna) preporučuje se za područje s visokom rezistencijom na klaritromicin (>15%). U područjima s visokom dvojnomo rezistencijom na klaritromicin i metronidazol, kao prva linija terapije preporučuje se bizmut četverostruka terapija.

Izjava 5: Preporučeno trajanje bizmut četverostruke terapije treba biti 14 dana, osim ako lokalno nije dokazana djelotvornost terapije od 10 dana.

Izjava 6: Rezistencija na klaritromicin onemogućava primjenu trojne terapije i sekvencijske, rezistencija na metronidazol onemogućava primjenu sekvencijske terapije, a rezistencija na klaritromicin i metronidazol onemogućava primjenu sekvencijske, hibridne i konkomitantne terapije.

Izjava 7: Trenutno je konkomitantna terapija (IPC, amoksicilin, nitroimidazol, klaritromicin) najpoželjnija ne-bizmut četverostruka terapija pošto je najučinkovitija terapija glede problema antibiotske rezistencije.

Izjava 8: Preporučeno trajanje ne-bizmut četverostruke terapije treba biti 14 dana, osim ako lokalno nije dokazana djelotvornost terapije od 10 dana.

Izjava 9: U područjima s niskom rezistencijom na klaritromicin preporučuje se trojna terapija kao prva linija terapije. Bizmut četverostruka terapija je alternativa.

Izjava 10: Korištenje visokih doza IPC dvaput na dan povećava učinkovitost trojne terapije. Treba dati prednost esomeprazolu i rabeprazolu u Europi i Sjevernoj Americi pošto je visoka prevalencija brzih metabolizatora.

Izjava 11: Preporučeno trajanje trojne terapije s klaritromicinom treba biti 14 dana, osim ako lokalno nije dokazana djelotvornost terapije od 10 dana.

Izjava 12: Nakon neuspjeha bizmut četverostruke terapije preporučuje se trojna ili četverostruka terapija s fluorokinolonom. U slučaju visoke rezistencije na

fluorokinolone, preporučuje se terapija bizmutom i drugim antibioticima ili rifabutinom.

Izjava 13: Nakon neuspjeha trojne terapije s klaritromicinom i amoksicilinom preporučuje se bizmut četverostruka terapija i trojna ili četverostruka terapija s fluorokinolonom kao druga linija terapije.

Izjava 14: Nakon neuspjeha ne-bizmut četverostruke terapije, preporučuje se bizmut četverostruka terapija te trojna ili četverostruka terapija s fluorokinolonom.

Izjava 15: Nakon neuspjeha druge linije terapije preporučuje se mikrobiološki test osjetljivosti ili molekularno testiranje genotipske rezistencije.

Izjava 16: Nakon neuspjeha prve terapije s klaritromicinom i druge linije terapije s bizmutom preporučuje se terapija s fluorokinolonom. U slučaju visoke rezistencije na fluorokinolone, preporučuje se terapija bizmuta sa drugim antibioticima ili rifabutinom.

Izjava 17: Nakon neuspjeha prve linije terapije (trojna i ne-bizmut četverostruka) te druge linije (terapija s fluorokinolonom), preporučuje se bizmut četverostruka terapija.

Izjava 18: Nakon neuspjeha bizmut četverostruke terapije kao prve linije, te terapije s fluorokinolonom kao druge linije, preporučuje se trojna ili četverostruka terapija s klaritromicinom.

Izjava 19: U slučaju alergije na penicilin preporučuje se kao prva linija terapije (IPC + klaritromicin + metronidazol) u područjima niske rezistencije na klaritromicin, te bizmut četverostruka terapija u slučaju visoke rezistencije na klaritromicin.

(4) Prevencija/javno zdravstvo

Izjava 1: *H. pylori* je glavni etiološki čimbenik za karcinom želuca.

Izjava 2: *H. pylori* je čimbenik rizika za proksimalni karcinom želuca ukoliko su adenokarcinom jednjaka i junkcije isključeni.

Izjava 3: Eradikacija *H. pylori* smanjuje rizik razvoja karcinoma želuca.

Izjava 4: Utjecaj okolišnih čimbenika je manji od učinka *H. pylori*.

Izjava 5: Eradikacija *H. pylori* poništava upalni dogovor te prevenira progresiju preneoplastičnih lezija.

Izjava 6: Eradikacija *H. pylori* ima reverzibilni učinak na atrofiju, ali ne i na intestinalnu metaplaziju.

Izjava 7: Rizik razvoja karcinoma želuca može se smanjiti učinkovitom eradikacijom prije razvoja atrofije i intestinalne metaplazije.

Izjava 8: Eradikacija *H. pylori* kao prevencija nastanka karcinoma je ekonomski učinkovita u područjima s visokom prevalencijom karcinoma želuca.

Izjava 9: Eradikacija *H. pylori* pruža kliničke i ekonomske dobrobiti.

Izjava 10: U područjima s visokim rizikom od karcinoma preporučuje se strategija “probir i liječenje”.

Izjava 11: Strategija “probir i liječenje” preporučuje se u područjima srednjeg do niskog rizika za karcinom.

Izjava 12: Ova strategija preporučuje se kod pojedinaca s visokim rizikom za karcinom želuca.

Izjava 13: Probir utemeljen na endoskopiji preporučuje se za pojedince i društva s visokim rizikom za karcinom želuca.

Izjava 14: Uznapredovale preneoplastične lezije (atrofija i intestinalna metaplazija) treba endoskopski pratiti.

Izjava 15: Treba poticati javne kampanje za prevenciju karcinoma želuca.

Izjava 16: Masivna eradikacija *H. pylori* prema principu strategije „probir i liječenje“ s najčešće korištenim antibioticima može potaknuti antibiotsku rezistenciju na druge patogene osim *H. pylori*.

Izjava 17: Učinkovito cjepivo za *H. pylori* trebalo bi biti najbolja javno zdravstvena mjera protiv ove infekcije.

(5) *H. pylori* i želučana mikroflora

Izjava 1: Želučana mikroflora uključuje druge mikrobe osim *H. pylori*.

Izjava 2: Sastav želučane mikroflore i kako *H. pylori* djeluje na nju još nije u cijelosti razjašnjen.

Izjava 3: Sastav želučane mikroflore ima ulogu u razvoju *H. pylori* povezanih bolesti.

Izjava 4: Ne-*H. pylori* vrste mogu uzrokovati želučane bolesti ljudi.

Izjava 5: Eradikacija *H. pylori* narušava ravnotežu crijevne mikroflore.

Izjava 6: Eradikaciju *H. pylori* treba provesti oprezno kod nerazvijene ili nestabilne crijevne mikroflore.

Izjava 7: Eradikacija *H. pylori* može selektirati mikroorganizme crijevne mikroflore rezistentne na antibiotike.

Izjava 8: Dodatna istraživanja su potrebna glede učinka eradikacije *H. pylori* na sastav crijevne mikroflore.

Izjava 9: Samo neki probiotici pokazali su učinkovitost u redukciji nuspojava uzrokovanih eradikacijskom terapijom za *H. pylori*.

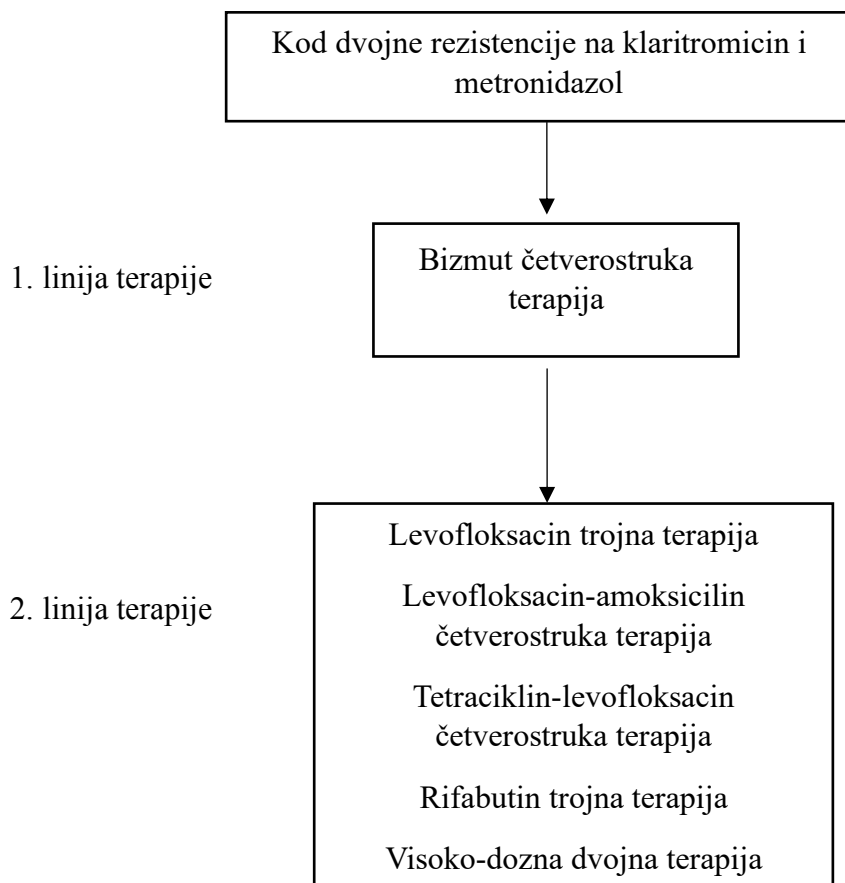
Izjava 10: Neki probiotici imaju blagotvorni učinak na eradikaciju *H. pylori*.

Glede visoke stope rezistencije *H. pylori* na klaritromicin u Republici Hrvatskoj, prva terapijska linija su bizmut četverostruka terapija i ne-bizmut četverostruka terapija ili konkomitantna terapija, a druga terapijska linija su bizmut četverostruka terapija i levofloksacin trojna ili četverostruka terapija (24). (Slika 1).

Idealna *H. pylori* eradikacijska terapija treba biti sigurna, učinkovita (>90%), ekonomski opravdana i jednostavno primjenjiva (25). Poželjna stopa eradikacije *H. pylori* infekcije je >90%, a prihvatljiva stopa eradikacije je >80% (26).



Slika 1. Hodogram terapijskog protokola za liječenje *H. pylori* infekcije prema Maastricht V/Florence konsenzus izvješću kod visoke rezistencije na klaritromicin ili prethodnog liječenja makrolidima.



Slika 2. Hodogram terapijskog protokola za liječenje *H. pylori* infekcije prema Maastricht V/Florence konsenzus izvješću kod dvojne rezistencije na klaritromicin i metronidazol.

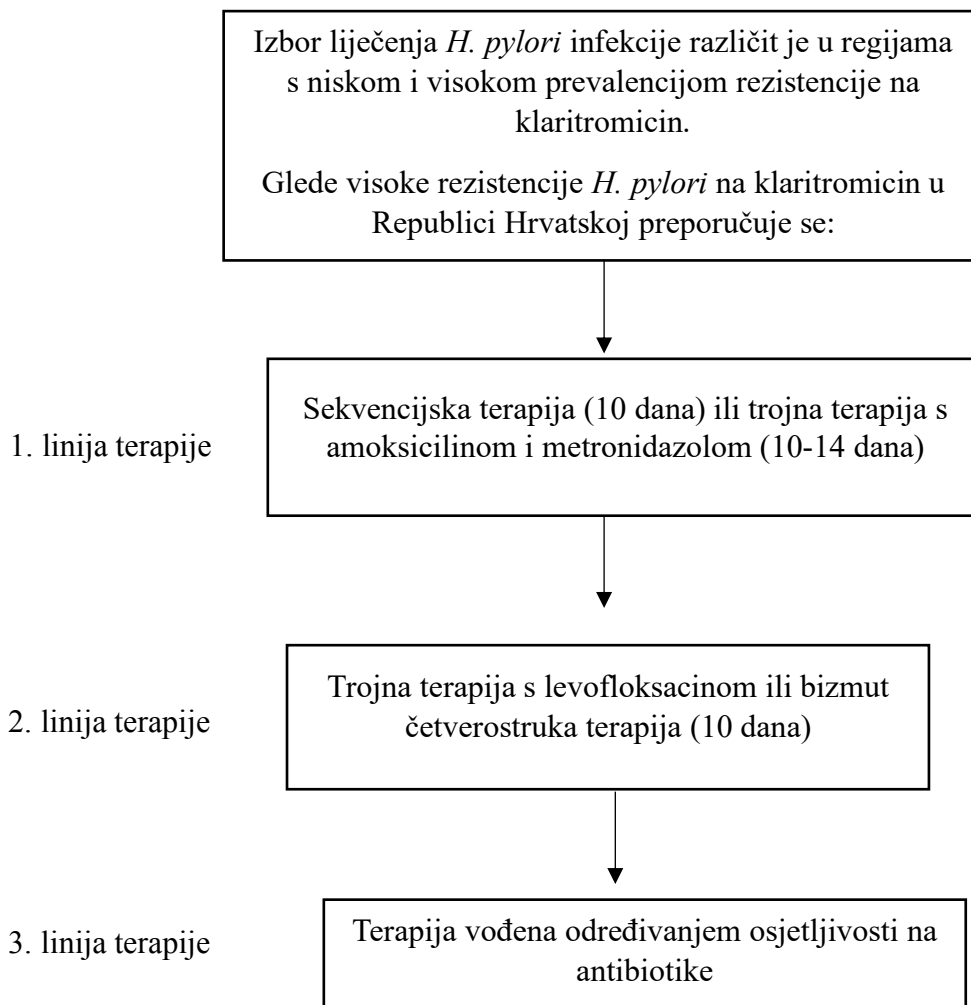
TERAPIJSKI PROTOKOLI	LIJEKOVI (DOZE)	DNEVNO DOZIRANJE	TRAJANJE TERAPIJE (DANI)
Trojna terapija klaritromicinom	IPC ¹	2x	10-14
	klaritromicin (500 mg)	2x	10-14
	amoksicilin (1000 mg) ili nitroimidazol (500 mg)	2x	10-14
		2x	14
Sekvencijska terapija klaritromicinom	¹ IPC	2x	10-14
	amoksicilin (1000 mg)	2x	5-7
	nitroimidazol (500 mg)	2x	5-7
	klaritromicin (500 mg)	2x	5-7
Konkomitantna terapija	¹ IPC	2x	10-14
	amoksicilin (1000 mg)	2x	10-14
	nitroimidazol (500 mg)	2x	10-14
	klaritromicin (500 mg)	2x	10-14
Hibridna terapija	¹ IPC	2x	14
	amoksicilin (1000 mg)	2x	14
	nitroimidazol (500 mg)	2x	7
	klaritromicin (500 mg)	2x	7
Bizmut četverostruka terapija	¹ IPC	2x	10-14
	Bizmut subsalicilat (525 mg) ili oksid (120 mg)	4x	10-14
	nitroimidazol (500 mg)	3x	10-14
	tetraciklin hidroklorid (500 mg)	4x	10-14
Levofloksacin trojna terapija	¹ IPC	2x	10-14
	amoksicilin (1000 mg)	2x	10-14
	levofloksacin (500 mg)	2x	10-14
Levofloksacin sekvencijska terapija	¹ IPC	2x	10-14
	amoksicilin (1000 mg)	2x	10-14
	levofloksacin (500 mg)	2x	5-7
	nitroimidazol (500 mg)	2x	5-7
Levofloksacin-amoksicilin četverostruka terapija	¹ IPC	2x	10-14
	amoksicilin (1000 mg)	2x	10-14
	levofloksacin (500 mg)	2x	10-14
	bizmut subsalicilat (525 mg) ili oksid (120 mg)	4x	10-14
Tetraciklin-levofloksacin četverostruka terapija	¹ IPC	2x	10-14
	tetraciklin hidroklorid (500 mg)	4x	10-14
	levofloksacin (500 mg)	2x	10-14
	bizmut subsalicilat (525 mg) ili oksid (120 mg)	4x	10-14
Visoko-dozna dvojna terapija	rabeprazol (20 mg)	2x	14
	amoksicilin (750mg)	4x	14
Rifabutin trojna terapija	¹ IPC	2x	10
	amoksicilin (1000 mg)	2x	10
	rifabutin (300mg)	1x	10
Furazolidon četverostruka terapija	¹ IPC	2x	10-14
	tetraciklin hidroklorid (500 mg)	4x	10-14
	furazolidon (100mg)	2x	10-14
	bizmut subsalicilat (525 mg) ili oksid (120 mg)	4x	10-14

¹IPC, inhibitor protonске crpke: pantoprazol 40 mg, omeprazol 20 mg, esomeprazol 40 mg, rabeprazol 20 ili lanzoprazol 30 mg

Tablica 1. Mogući terapijski protokoli prema Maastricht V/Florence konsenzus izvješću.

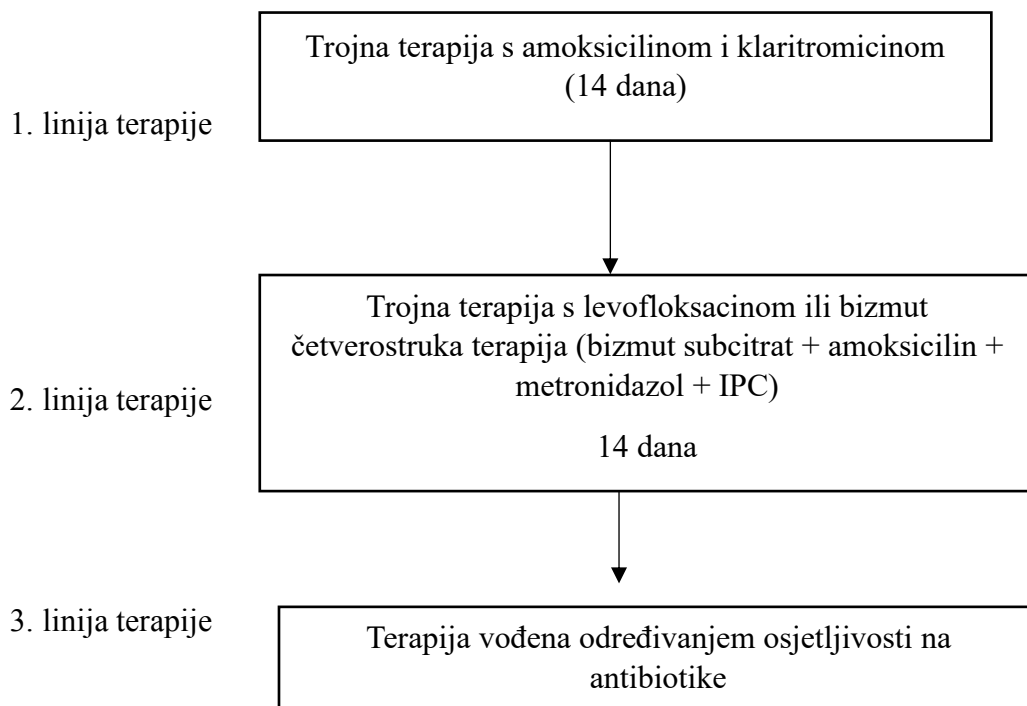
1.3. Nacionalne farmakoterapijske smjernice u liječenju *Helicobacter pylori* infekcije

Nacionalna gastroenterološka društva u Europi donose smjernice o liječenju *H. pylori* infekcije utemeljene na Maastricht konsenzus izvješću. Nacionalne smjernice za Republiku Hrvatsku donijelo je Hrvatsko gastroenterološko društvo 2014. godine utemeljene na Maastricht IV/Florence konsenzus izvješću: Hrvatski postupnik za dijagnostiku i liječenje infekcije *Helicobacterom pylori* (27). (Slika 3).



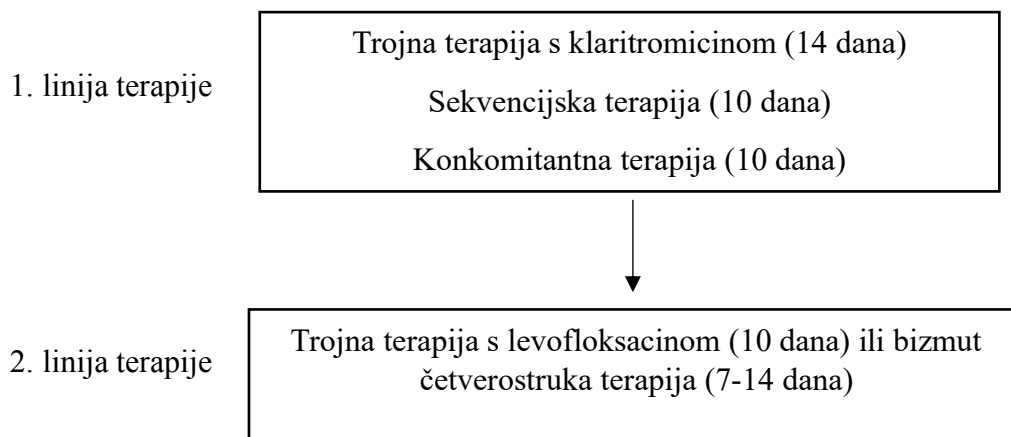
Slika 3. Hodogram postupnika za liječenje *H. pylori* infekcije u Republici Hrvatskoj.

Nacionalne smjernice za Republiku Sloveniju donijelo je 2018. godine Slovensko udruženje za gastroenterologiju i hepatologiju o liječenju bolesnika s *H. pylori* infekcijom: izvješće Slovenskog udruženja za gastroenterologiju i hepatologiju o liječenju bolesnika s *H. pylori* infekcijom (17). (Slika 4).



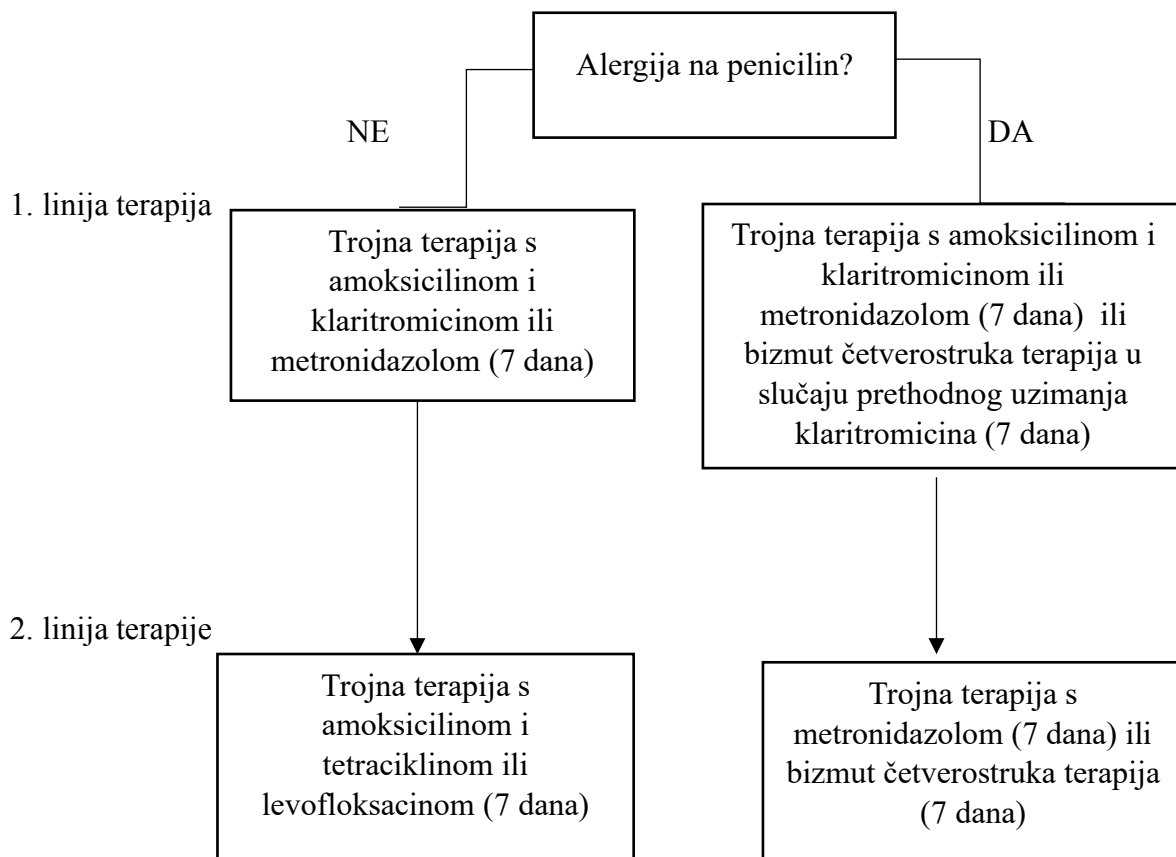
Slika 4. Hodogram postupnika za liječenje *H. pylori* infekcije u Republici Sloveniji.

Nacionalne smjernice za Italiju donijelo je 2015. godine Talijansko društvo za gastroenterologiju i Talijansko društvo za gastrointestinalnu endoskopiju: smjernice za liječenje *H. pylori* infekcije u Italiji: izvješće konsenzusa III radne skupine (28). (Slika 5).



Slika 5. Hodogram postupnika za liječenje *H. pylori* infekcije u Italiji.

Nacionalne smjernice za Ujedinjeno Kraljevstvo donio je 2019. godine Nacionalni institut za izvrsnost u zdravstvu i skrbi (NICE): gastroezofagealna refluksna bolest i dispepsija u odraslih: istraživanje i upravljanje. Kliničke smjernice CG184 (29) (Slika 6).



Slika 6. Hodogram postupnika za liječenje *H. pylori* infekcije u Ujedinjenom Kraljevstvu.

1.4. Uspješnost liječenja *Helicobacter pylori* infekcije

Liječnici obiteljske medicine imaju vrlo važnu ulogu u dijagnostici i liječenju *H. pylori* infekcije. Dosadašnja istraživanja o znanju, stavovima i primjeni smjernica za dijagnostiku i liječenje *H. pylori* infekcije utvrdila su nedovoljnu razinu znanju i adherencije sa smjernicama o postupanju s *H. pylori* infekcijom zadnja tri desetljeća.

Istraživanje znanja liječnika obiteljske medicine u Italiji davne 1999. godine o postupanju s gastrointestinalnim bolestima povezanim s *H. pylori* infekcijom, utvrdila su nedovoljnu razinu znanja o indikacijama za liječenje *H. pylori* infekcije, korištenju dijagnostičkih testova i praćenju bolesnika. Tada je aktualan bio Maastricht I konsenzus te su gotovo svi liječnici odabrali terapijski protokol u skladu sa smjernicama (trojnu terapiju s amoksicilinom i klaritromicinom ili trojnu terapiju s klaritromicinom i metronidazolom). Test koji su liječnici najviše koristili u dijagnostici *H. pylori* bila je gastroskopija s biopsijama sluznice želuca (55%), potom serološki test (24%), a ureu izdisajni test odabralo je samo 5% liječnika, te su sva tri bila u skladu s Maastricht I izvješćem. Eradikaciju *H. pylori* proveli bi kod peptičkog ulkusa (64%) što je bilo u skladu sa smjernicama, ali i kod refluksnog ezofagitisa (43%) i funkcionalne dispepsije (66%). Samo 7% liječnika liječilo bi sve *H. pylori* pozitivne bolesnike, međutim tada to nije bilo prema preporukama Maastricht izvješća. Kod peptičkog ulkusa eradikacija bakterije najčešće se potvrđivala gastroskopijom s biopsijom nakon 4 tjedna (58%) što je bilo prema preporukama, dok je 32% liječnika odabralo serološko testiranje 2 mjeseca nakon eradikacije (30).

Istraživanje iz Ujedinjenog Kraljevstva davne 1996. godine prije javnog objavljivanja Maastricht I izvješća, pokazalo je preskripciju inhibitora protonske crpke kod dispepsije u 24% liječnika, dok bi samo 8% eradicalo *H. pylori*. Tada je ukazana važnost na postojanje terapijskih smjernica (31).

Istraživanje na velikom broju ispitanika u Sjedinjenim Američkim Državama pokazalo je stopu probira ili liječenja *H. pylori* infekcije kod peptičke ulkusne bolesti u 55,6% bolesnika (32).

Studija o znanju obiteljskih liječnika iz Kraljevine Nizozemske (skr. Nizozemske) glede dijagnostike i liječenja *H. pylori*-povezane dispepsije pokazala je da 70% liječnika koristi endoskopiju, a 54% serologiju (enzimski povezani imunosorbentni test, engl. enzyme-linked immunosorbent assay, skr. ELISA) u detekciji *H. pylori*, dok se urea izdisajni test nije koristio (33, 34).

Studija iz Republike Peru (skr. Peru) pokazala je da gastroenterolozi dobro postupaju sa *H. pylori* infekcijom osim same potvrde eradikacije (samo 50% potvrđuje eradikaciju 4-6 tjedana nakon završenog liječenja) (35).

Studija iz Republike Turske (skr. Turske) publicirana 2005. godine pokazala je suboptimalnu razinu znanja liječnika obiteljske medicine o terapijskim smjernicama i kliničkoj praksi, posebno o fekalnom antigen testu kojeg bi koristilo samo 9,8% liječnika. 54,1 % liječnika uputilo bi bolesnike na liječenje specijalisti, dok većina propisuje trojnu terapiju u trajanju od 14 dana (od 7-28 dana trajanje terapije) (36).

Istraživanje iz Južne Koreje provedeno 2003.godine, a publicirano 2005. godine donosi slijedeće rezultate: samo 9,3% liječnika obiteljske medicine testira na *H. pylori* nakon provedene eradikacijske terapije, dok 28,3% liječnika uvodi terapiju na zahtjev bolesnika. Kao drugu liniju terapije 40,7% liječnika koristilo je isti terapijski protokol, 16,7% je zamijenilo sa drugom trojnom terapijom, a 25% je uvelo četverostruku terapiju (37).

Prema istraživanju provedenome u Islamskoj Republici Pakistanu (skr. Pakistanu) 2008. godine, 61% liječnika obiteljske medicine propisuje trojnu terapiju s klaritromicinom od 7-14 dana, dok samo 57% potvrđuje uspješnost eradikacije *H. pylori*, od čega 47% koristi serološke testove. U slučaju neuspjeha prve linije terapije, 36% liječnika bolesnike upućuje gastroenterologu radi preporuke o drugoj terapijskoj liniji (38).

Također rezultati iz Sjedinjenih Meksičkih Država (skr. Meksika) ukazuju kako se najviše propisuje trojna terapija s klaritromicinom i metronidazolom (63,8%), potom terapija s tetraciklinom i metronidazolom (16%). 92% meksičkih obiteljskih liječnika kao metodu potvrđivanja eradikacije *H. pylori* koristi endoskopiju s biopsijom, a samo 23% urea izdisajni test. Njihovi rezultati ukazuju na deficit znanja o dijagnostici i liječenju *H. pylori* infekcije, te ukazuju na potrebu daljnje izobrazbe liječnika putem konferencija, tečajeva i radionica (39).

Nadalje, podaci iz Irske objavljeni 2000. godine pokazuju kako je većina eradikacijskih protokola uvedena od strane obiteljskih liječnika, a 27% od specijalista gastroenterologa. Dvojna terapija čini 23% preskripcije, trojna terapija 72,5%, a 4,5% čini četverostruka terapija (40).

Bolji rezultati ne pristižu niti iz Savezne Republike Njemačke (skr. Njemačke) gdje je istraživanje provedeno 2017. godine, a autori zaključuju da liječnici obiteljske medicine ne slijede uvijek preporuke važećih nacionalnih smjernica. Testiranje za *H. pylori* bilo je provedeno kod 76% slučajeva s pozitivnom anamnezom za ulkusnu bolest, 66% kod dispepsije, 55% kod pozitivne obiteljske anamneze na karcinom želuca, 54% kod nespecifične nelagode u

trbuhu, te u 6% slučajeva prije uvođenja nesteroidnih protuupalnih lijekova ili acetilsalicilne kiseline (41).

Zaključak meta-analize iz 2002. godine naglašava kako smjernice konsenzusa nisu dovoljne za postizanje optimalne adherencije liječnika s postupnicima za liječenje *H. pylori* infekcije (42).

Novije istraživanje iz Kraljevine Španjolske (skr. Španjolske) dokazuje da samo 20% liječnika obiteljske medicine ima optimalnu adherenciju sa službenim preporukama o postupanju s *H. pylori* infekcijom. Više od 40% liječnika pročitao je najmanje jednom Maastricht konsenzus, a 24% Maastricht V konsenzus izvješće. Izabrana prva linija terapije bila je trojna terapija (56%), a potom konkomitantna (28%) (43).

Interesantno istraživanje provedeno je u Državi Izraelu (skr. Izrael) s liječnicima obiteljske medicine, internistima i gastroenterolozima kada je važeći bio Maastricht II-2000 konsenzus. Urea izdisajni test bio je test izbora kod 94,1% gastroenterologa, 88,9% internista i 60,0% liječnika obiteljske medicine. Značajne razlike u znanju gastroenterologa u usporedbi s internistima i liječnicima obiteljske medicine uočene su kod slijedećih pitanja: indikacije za eradikaciju *H. pylori* kod MALT limfoma, članova obitelji prvog koljena oboljelih od karcinoma želuca, atrofičnog gastritisa, funkcionalne dispepsije te istovremenog uzimanja nesteroidnih protuupalnih lijekova. Istraživači naglašavaju bolje usvajanje Maastricht preporuka kod obiteljskih liječnika (44).

Prema rezultatima studije iz Izraela tijekom 2016. godine kada je na snazi bio Maastricht IV/ Florence konsenzus, samo 3,8% liječnika obiteljske medicine odabralo je terapiju prve linije u skladu sa smjericama (bizmut četverostruka, ne-bizmut četverostruka terapija i sekvencijska terapija) (45). Tada nije bilo dostupnih epidemioloških studija o prevalenciji rezistencije *H. pylori* na klaritromicin u Izraelu. Većina liječnika (>90%) propisivala je trojnu terapiju s klaritromicinom (7-14 dana) kao prvu liniju terapije. Za drugu liniju terapije u skladu s Maastricht konsenzusom (terapija bazirana na levofloksacinu i bizmut četverostruka terapija), odlučilo se 30,3% liječnika. Nakon tri godine ciljane edukacijske intervencije u cijelom Izraelu sa ciljem optimizacije adherencije liječnika obiteljske medicine s Maastricht V konsenzusom, prvu liniju terapije točno je propisalo 37,1% liječnika, a drugu liniju 77,1%, što je bio statistički značajan porast. Međutim, usprkos edukacijskoj intervenciji znanje i stavovi liječnika bili su suboptimalni sa smjericama (46).

1.5. *Helicobacter pylori* i antibiotska rezistencija

U današnje vrijeme antibiotska rezistencija izazovno je područje u liječenju bakterijskih infekcija te je još uvijek svjetski javni zdravstveni problem (47, 48). Slično antibiotskim rezistencijama drugih bakterija, rezistencija *H. pylori* na lijekove glavni je čimbenik učinkovitosti važećih terapijskih protokola tj. neuspjeha liječenja (49).

Sukladno svjetskim trendovima rezistencije na antibiotike, stopa rezistencije *H. pylori* na antibiotike se povećava, a stopa eradikacije *H. pylori* infekcije opada (25, 50, 51). Stopa učinkovitosti trojne antibiotske terapije manja je od 80% na globalnoj razini, stoga više nije pogodna kao prva linija terapije u većini dijelova svijeta, iako je najpopisivaniji eradikacijski protokol (52).

Pri određivanju odgovarajućeg liječenja za eradikaciju *H. pylori* uzimaju se u obzir slijedeći čimbenici: lokalna osjetljivost bakterija na različite antibiotike i osobna anamneza alergije na antibiotike ili prethodni unos antibiotika u bolesnika (23).

Daljnji izazov u izboru terapijskog protokola za eradikaciju *H. pylori* predstavlja antimikrobna rezistencija koja se razlikuje u različitim regijama unutar iste zemlje, posebno glede klaritromicina. Podatci također pokazuju različite stope prevalencije *H. pylori* infekcije unutar različitih područja iste zemlje (28).

Neuspjeh eradikacije *H. pylori* može biti posljedica različitih mehanizama: čimbenika sojeva bakterije, čimbenika domaćina, okolišnih čimbenika i neodgovarajućeg liječenja.

1.5.1. Čimbenici *Helicobacter pylori* sojeva u nastanku antibiotske rezistencije i prevalencija antibiotske rezistencije

Čimbenici *H. pylori* sojeva koji pridonose neuspjehu eradikacijske terapije su genske mutacije, genotip i virulencija *H. pylori*, mjesto i gustoća kolonizacije *H. pylori* te konverzija u kokoidni oblik.

Glavni razlozi antibiotske rezistencije su prekomjerna i ne indicirana primjena antibiotika. Različiti antibiotici koristili su se u eradikacijskim protokolima za liječenje *H. pylori* infekcije: makrolidi, nitroimidazoli, laktami, aminoglikozidi, kinoloni, nitrofurani i tetraciklin.

Klaritromicin je najčešće korišten lijek u eradikacijskom protokolu za *H. pylori*. Stopa rezistencije na klaritromicin postepeno je rasla posljednjih godina, te je stopa rezistencije

obrnuto proporcionalna sa stopom eradikacije (25). Farmakološki ili antibakterijski učinak klaritromicina prevenira transpeptidaciju i translokaciju vežući se za domenu V *H. pylori* 23S ribosomalnu ribonukleinsku kiselinu (23S rRNK), te na taj način inhibira sintezu bakterijskih proteina (53). Mutacija 23S rRNK gena, uključujući A2143G, A2142G i A2142C, usko su povezane s rezistencijom na klaritromicin. Najčešće opisana mutacija je A2143G, koja čini 80-90% rezistencije na klaritromicin (54). Rezistencija na klaritromicin važan je čimbenik predviđanja neuspjeha eradikacijske terapije za *H. pylori* (55).

Primarna rezistencija na klaritromicin u Europi iznosi 31,3%, a u Aziji 30,9%. Niža stopa rezistencije prisutna je u Sjevernoj Americi te iznosi 18,5%, dok je u Južnoj Americi 19,4%. Više od polovice bolesnika nije bilo osjetljivo na klaritromicin u Republici Poljskoj, Arapskoj Republici Egiptu i Narodnoj Republici Kini (skr. Kina). Istraživanje u Kini 2005. godine pokazalo je stopu rezistencije od 27,6% koja je porasla narednih godina (25). Prema rezultatima meta-analize iz 2018. godine koja je uključila studije iz 65 zemalja, primarna rezistencija na klaritromicin u Americi i jugoistočnoj Aziji iznosi 10% (56).

Nedostaju noviji podatci o stopama rezistencije *H. pylori* na antibiotike u Republici Hrvatskoj, međutim dostupni podatci iz 2012. godine sugeriraju da je Republika Hrvatska zemlja s visokom rezistencijom na klaritromicin od 21,2% (24). U komparaciji s rezultatima istraživanja tijekom razdoblja od 2006. do 2007. godine, stopa primarne rezistencije na klaritromicin značajno je smanjena, međutim ona je i dalje visoka te premašuje 20%. Prema rezultatima istraživanja iz 2006. godine ista stopa rezistencije od 20,4% zabilježena je za klaritromicin i azitromicin, antibiotike skupine makrolida. Sojevi *H. pylori* izolirani iz ispitanika ženskog spola pokazali su statistički značajno veću stopu rezistencije na klaritromicin i azitromicin u usporedbi sa sojevima izoliranim iz osoba muškog spola (34,1% vs. 4,1%) (24, 57-59). Stopa primarne rezistencije na klaritromicin za susjednu Republiku Sloveniju iznosi 14,3% (16).

Metronidazol je najstariji korišteni antibiotik u eradikaciji *H. pylori* infekcije. Kod rezistencije *H. pylori* na metronidazol uočeno je nekoliko mehanizama. Uočene su različite mutacije *H. pylori* rdxA gena (60). Detekcija rdxA i frxA mutacija ne može sa sigurnošću predvidjeti rezistenciju na metronidazol (61). Rezistencija na metronidazol može uključiti druge čimbenike povezane s nitro-reduktazama. Većina istraživanja ograničena su istraživanjima na DNK (deoksiribonukleinskoj kiselini) razini, međutim potrebne su studije koje će ispitivati transkripciju i translaciju pošto je mehanizam rezistencije *H. pylori* na metronidazol složen i nerazjašnjen (62).

Stopa rezistencije na metronidazol među kineskom populacijom iznosi 75,6%, a u nekim područjima Kine doseže i do 95,4% (63). U suprotnosti s Kinom, Japan ima nisku stopu primarne rezistencije na metronidazol od 3,3% - 12,9% što može biti povezano s ograničenjem korištenja ovoga antibiotika (64). Primarna stopa rezistencije na metronidazol u Republici Hrvatskoj iznosi 10,2%, te je niža u usporedbi s razdobljem od 2006. do 2007. godine kada je iznosila 11,4% (24, 58). Stopa primarne rezistencije na metronidazol u Republici Sloveniji iznosi 28,6% (16).

Sa smanjenjem učinkovitosti standardne trojne terapije u eradikaciji *H. pylori* infekcije, levofloksacin je postao antibiotik sve šire primjene iako je dio druge linije terapije za eradikaciju *H. pylori* (21). Fluorokinoloni ostvaruju baktericidni učinak djelujući na DNK girazu, enzim potreban za održavanje spiralne strukture DNK. DNK giraza je tetramerni enzim kodiran genima *gyrA* i *gyrB*. Točkaste mutacije u genskim regijama koje određuju rezistenciju na kinolone, mogu spriječiti vezanje antibiotika na girazu, što dovodi do antibiotske rezistencije (65). Stopa rezistencije na levofloksacin u Kini iznosi 20,6%, dok je u Republici Hrvatskoj niska i iznosi 4,6% (24, 63). Stopa primarne rezistencije na kinolone u Republici Sloveniji iznosi 0,0% (16). Prema rezultatima preglednog članka i meta-analize stopa primarne rezistencije na levofloksacin u Europi iznosi 11,0% (56).

Rezistencija na amoksisilin može nastati različitim mehanizmima, a jedan od njih je mutacija bakterijskog gena PBP1A koji kodira protein koji se veže za penicilin, te dovodi do niske i umjerene rezistencije na amoksisilin (66). U Republici Hrvatskoj nije zabilježena rezistencija na amoksisilin, dok je na primjer u Kini registrirana stopa rezistencije na amoksisilin od 1% - 5%, a u drugim razvijenim zemljama svijeta i niža stopa (24, 25). Stopa primarne rezistencije na amoksisilin u Republici Sloveniji iznosi 3,6%. (Tablica 2).

Rezistencija na tetraciklin u Republici Hrvatskoj nije registrirana, a najviša stopa u svijetu je zabilježena u Africi i Istočnom Mediteranskom području (24, 56).

Tablica 2. Prevalencija primarne i sekundarne rezistencije *H. pylori* na antibiotike u svijetu prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji.

SZO regija	Prevalencija antibiotske rezistencije, % (95% CI)					
Afrika	Klaritromicin	Metronidazol	Levofloksacin	Kla+Met	Amoksisilin	Tetraciklin
Ukupna	15 (0–30)	91 (87–94)	14 (12–28)	—	38 (32–45)	13 (9–17)
Amerika	Klaritromicin ^a	Metronidazol	Levofloksacin	Kla+Met	Amoksisilin	Tetraciklin
Primarna	10 (4–16)	23 (2–44)	15 (5–16)	—	10 (2–19)	—
Sekundarna	18 (13–23)	30 (19–41)	22 (3–42)	—	7 (1–13)	—
Neodređeno ^b	—	—	—	3 (0–13) ^c	—	4 (1–11) ^c
Ukupna	14 (9–19)	27 (14–39)	14 (12–28)	3 (0–13) ^c	8 (3–13)	4 (1–11) ^c
Istočno Mediteransko područje	Klaritromicin	Metronidazol	Levofloksacin	Kla+Met	Amoksisilin	Tetraciklin
Primarna	33 (23–44)	56 (46–66)	19 (10–29)	19 (0–39)	14 (8–20)	10 (4–15)
Sekundarna	17 (10–27)	65 (54–74) ^c	30 (14–46)	11 (6–20)	10 (5–18) ^c	17 (8–26)
Neodređeno ^b	25 (17–32)	67 (61–72)	—	8 (4–11)	15 (8–22)	—
Ukupna	29 (23–25)	61 (55–67)	23 (14–32)	14 (5–23)	14 (10–18)	10 (8–13)
Europa	Klaritromicin ^a	Metronidazol ^a	Levofloksacin ^a	Kla+Met ^a	Amoksisilin	Tetraciklin
Primarna	18 (16–20)	32 (27–36)	11 (9–13)	1 (0–2)	0 (0–0)	0 (0–0)
Sekundarna	48 (38–57)	48 (38–58)	19 (14–24)	18 (16–20)	0 (0–0)	0 (0–1)
Neodređeno ^b	33 (26–39)	47 (35–39)	14 (10–18)	7 (0–13)	1 (0–2)	1 (0–2)
Ukupna	32 (25–31)	38 (33–42)	14 (12–16)	15 (12–18)	0 (0–0)	0 (0–0)
Jugoistočna Azija	Klaritromicin	Metronidazol ^a	Levofloksacin ^a	Kla+Met	Amoksisilin	Tetraciklin
Primarna	10 (5–16)	51 (26–76)	30 (14–46)	—	2 (0–5)	0 (0–1)
Sekundarna	15 (8–27) ^c	44 (32–58) ^c	24 (15–37)	—	—	—
Neodređeno ^b	25 (0–55)	80 (57–100)	5 (3–11)	6 (1–10)	28 (0–62)	1 (1–2)
Ukupna	17 (6–28)	59 (40–78)	25 (13–28)	6 (1–10)	12 (6–17)	0 (0–12)
Zapadni Pacifik	Klaritromicin ^a	Metronidazol ^a	Levofloksacin	Kla+Met ^a	Amoksisilin	Tetraciklin ^a
Primarna	34 (30–38)	47 (37–57)	22 (17–28)	8 (6–10)	1 (1–1)	2 (1–2)
Sekundarna	67 (54–80)	62 (50–71)	30 (20–39)	13 (8–18)	1 (1–2)	0 (0–1)
Neodređeno ^b	25 (21–29)	69 (64–74)	19 (17–21)	14 (11–18)	1 (1–2)	10 (7–14)
Ukupna	34 (30–38)	55 (51–59)	24 (21–26)	11 (9–13)	1 (1–1)	2 (1–2)

Kla+Met, dvojnja rezistencija na klaritromicin i metronidazol.

^aP vrijednost <0,05.

^bNeodređeno: nema podataka o rezistenciji prema ovoj studiji

^cu analizi je sudjelovala samo jedna studija

Genotip *H. pylori* usko je povezan s učinkovitosti antibiotske terapije. Sojevi S1/M1 i S1/M2 (uglavnom protein povezan sa citotoksinom CagA+) imaju veću osjetljivost na antibiotike negoli sojevi S2/M2 (67). Glavni čimbenici virulencije vakuolizirajući citotoksin A (VacA) i citotoksično povezani protein CagA imaju važnu ulogu ne samo u patogenezi *H. pylori* već i značajan učinak u eradikacijskoj terapiji ove bakterije.

VacA citotoksin ima vrlo važnu ulogu u patogenezi djelujući na interakciju sa želučanim epitelnim stanicama (68). Iz bioptata bolesnika s peptičkom ulkusnom bolesti izolirani su sojevi *H. pylori* s većom prevalencijom VacA sa s1a, m1 i i1 genotipovima negoli li iz bolesnika koji nisu imali ulkusnu bolest (69). VacA ima nekoliko uloga u staničnoj patogenosti te se smatra multifunkcionalnim toksinom koji izaziva višestruke učinke na stanice domaćina poput vakuolizacije i stanične nekroze (70). Brojne studije pokazale su staničnu apoptozu induciranu od VacA putem mitohondrijskog kaskadnog puta u želučanim epitelnim stanicama (71). Neke studije ukazuju da je stopa eradikacije CagA pozitivnih sojeva veća nego CagA negativnih sojeva (72).

H. pylori koji kolonizira fundus, antrum i tijelo želuca može biti otežano eradikirati posebno u području staničnih spojeva antruma i korpusa koji pokazuju jedinstvenu strukturu spojeva i dovode do različitog biološkog ponašanja, što dovodi do neuspjeha eradikacijske terapije. *H. pylori* NCTC11637(ATCC43504) sojevi mogu stvarati membransku površinsku strukturu netopljivu u vodi i koja sadrži polisaharide. *H. pylori* ima sposobnost stvaranja biofilma koji je protektivni mehanizam ove bakterije, a uz visoku gustoću kolonizacije izravno utječe na minimalnu inhibitornu koncentraciju. Stoga oba navedena čimbenika mogu pridonijeti neuspjehu eradikacijske terapije (73).

U nepovoljnom okruženju rasta *H. pylori* može se transformirati u kokoidni oblik koji nije osjetljiv na antibiotike. U kokoidnom obliku *H. pylori* može postojati u dva oblika: jedan je degenerirani ili mrtvi oblik, a drugi je *H. pylori* u inaktivnom stanju, iako živ, ali nije sposoban za reprodukciju. *H. pylori* u kokoidnom obliku, po završetku eradikacijske terapije, obnovit će svoju aktivnost. Kokoidni oblik *H. pylori* nije samo važan razlog neuspjeha eradikacijske terapije, već je također zarazan oblik što je vrlo važan uzrok relapsa ove infekcije (74).

1.5.2. Čimbenici domaćina

Inhibitori protonske crpke najpropisivaniji su lijekovi u liječenju gastrointestinalnih bolesti te sastavni dio eradikacijskog protokola za *H. pylori* infekciju. Polimorfizam gena (*CYP*) *2C19* za citokrom P450 utječe na učinkovitost eradikacijske terapije pošto se inhibitori protonske crpke uglavnom metaboliziraju preko *CYP2C19* kanala. Bolesnici koji su homozigoti, divlji tip wt/wt imaju značajno nižu serumsku koncentraciju inhibitora protonske crpke od slabih metabolizatora (homozigoti za mutaciju mt/mt) (75). Polimorfizam P-glikoproteina (*MDR1*) gena također ima utjecaj na učinkovitost eradikacijskog protokola koji sadrži inhibitor protonske crpke (76). Esomeprazol i rabeprazol povećavaju stopu eradikacije *H. pylori* infekcije, pošto u metaboliziranju ne ovise o *CYP2C19* genotipu kao omeprazol i lanzoprazol (23, 77).

Meta-analiza pokazala je da stopa eradikacije *H. pylori* ovisi i o gastrointestinalnoj bolesti koju se liječi, te je stopa neuspjeha eradikacije *H. pylori* infekcije značajno manja kod duodenalnog peptičkog ulkusa nego kod neulkusne dispepsije (21,9% vs. 33,7%) (78).

Pušenje smanjuje stopu eradikacije *H. pylori* infekcije za 8,4% u usporedbi sa nepušačima, na način da smanjuje prokrvljenost sluznice, pojačava sekreciju želučane kiseline i utječe na metabolizam inhibitora protonske crpke (79).

1.5.3. Okolišni čimbenici

Okolišni čimbenici također utječu na uspjeh eradikacije *H. pylori* i pojavnost antibiotske rezistencije. Glede poznatog puta transmisije infekcije (oralno-oralni i fekalno-oralni put prijenosa) čini se da važnu ulogu u prijenosu infekcije ima i slina glede rezultata istraživanja o porastu stope eradikacije *H. pylori* nakon provedene parodontološke terapije i čišćenja i sanacije usne šupljine (80). Poznato je da ruralna područja sa slabim sanitarnim uvjetima i područja nižeg socioekonomskog statusa pogoduju visokoj prevalenciji *H. pylori* infekcije.

1.6. Čimbenici koji pridonose razvoju globalne antimikrobne rezistencije

Antimikrobna rezistencija prepoznata je kao globalna prijetnja zdravstvenom sustavu. Neadekvatno korištenje antibiotika kod ljudi, životinja, biljaka i agrokulturi pridonosi stvaranju otpornosti na antibiotike. Centar za kontrolu i prevenciju bolesti smatra rezistentne gram-pozitivne i gram-negativne bakterije hitnom i ozbiljnom svjetskom prijetnjom zdravlju ljudi i

zdravstvenom sustavu u cjelini (81). Svjetska zdravstvena organizacija izradila je globalni akcijski plan koji je usvojen u svibnju 2015. na 68. zasjedanju Svjetske zdravstvene skupštine (dostupno na poveznici www.who.int/antimicrobialresistance/global-action-plan/en), a postavlja pet strateških ciljeva:

1. poboljšati svijest i razumijevanje antimikrobne rezistencije,
2. ojačati znanje kroz nadzor i istraživanje,
3. smanjiti učestalost infekcije,
4. optimizirati uporabu antimikrobnih sredstava,
5. razviti ekonomski slučaj održivog ulaganja koji će uzeti u obzir potrebe svih zemalja i povećati ulaganja u nove lijekove, dijagnostičke alate, cjepiva i druge intervencije.

Globalna konzumacija antibiotika porasla je za 65% između 2000. i 2015. godine sa 21,1 na 34,8 milijarde DDD (dnevna definirana doza). U navedenom razdoblju stopa potrošnje antibiotika porasla je za 39%, sa 1,3 na 15,7 DDD na 1000 stanovnika na dan.

2000. godine najveću stopu potrošnje antibiotika imale su Sjedinjene Američke Države, Novi Zeland, Republika Francuska, Kinesko posebno upravno područje Hong Kong i Španjolska, dok su 2015. godine najveću potrošnju imale Tunis, Turska, Demokratska Narodna Republika Alžir i Rumunjska (81). 2018. godine u Republici Hrvatskoj ukupna potrošnja antibiotika bila je 18,8 DDD na 1000 stanovnika prema podacima Europskog centra za sprečavanje i kontrolu bolesti, (dostupno na poveznici <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf>).

Ponašanje bolesnika, adherencija sa smjernicama i suradljivost pri liječenju kao i suvišak antibiotika trebali bi se identificirati kao potencijalni ciljevi za suzbijanje rezistencije na antibiotike (82-86). Ovo bi moglo biti od najvećeg interesa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ambulantnih bolesnika ili kod infekcija s visokom prevalencijom u što spada i *H. pylori*.

Dosadašnja istraživanja o usklađenosti pakiranja antibiotika sa smjernicama za liječenje najčešćih bakterijskih infekcija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti navode da je moguće da u zajednici postoji veliki suvišak ostataka antibiotika s obzirom na to da je neusklađenost pakiranja registriranih antibiotika značajno češća od usklađenosti (82, 83). Rusic D. i suradnici svojim istraživanjem dokazuju bolju usklađenost registriranih pakiranja antibiotika s nacionalnim nego međunarodnim smjernicama za liječenje grlobolje i mokraćnih infekcija (62). Nadalje, dokazano je da je suradljivost bolesnika s uzimanjem terapije obrnuto proporcionalna s brojem lijekova koje bolesnik uzima (87).

Prethodna istraživanja pokazuju da suvišak antibiotika može pridonijeti neprimjerenom konzumaciji antibiotika tj. mogu povećati rizik samoliječenja ovim lijekovima kada oni nisu indicirani i u kraćem trajanju nego je preporučeno, što dalje potiče rezistenciju na antibiotike.

Neprikladno zbrinjavanje suviška antibiotika (bacanje u otpadne vode ili miješani komunalni otpad) podupire nastanak antibiotske rezistencije. Suvišak jedinica antibiotika može opteretiti zdravstveni sustav na više različitih načina: neiskorišteni i nepotrebni lijekovi su financijsko opterećenje za zdravstveno osiguranje te čimbenici razvoja antimikrobne rezistencije(88).

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1. Cilj istraživanja

Znanje i stavovi liječnika mogu značajno smanjiti propisivanje antibiotika izvan preporuka smjernica. Međutim, objavljene studije postavile su pitanje ograničava li pakiranje antibiotika mogućnost kliničara da se pridržava smjernica za propisivanje istih. Stoga su ciljevi ovog istraživanja navedeni kao glavni ili primarni i sporedni ili sekundarni ciljevi.

Glavni su ciljevi istraživanja sljedeći:

1. Utvrditi znanje i stavove liječnika obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj s europskim smjernicama za dijagnostiku i liječenje *H. pylori* infekcije - Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem.
2. Usporediti znanje i stavove liječnika obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj i studenata medicine o Maastricht V/Florence konsenzus izvješću.

Sporedni cilj istraživanja je:

1. Utvrditi usklađenost pakiranja registriranih lijekova (antibiotika, inhibitora protonske crpke i soli bizmuta) s važećim europskih smjernicama za eradikaciju *H. pylori* infekcije- Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem i nacionalnim smjernicama za Republiku Hrvatsku, Republiku Sloveniju, Italiju i Ujedinjeno Kraljevstvo.
(Republika Slovenija kao i Republika Hrvatska predstavlja državu manjeg marketinškog tržišta, dok Italija i Ujedinjeno Kraljevstvo zemlje velikog marketinškog tržišta).
2. Usporediti usklađenost registriranih pakiranja lijekova za Republiku Hrvatsku, Republiku Sloveniju, Italiju i Ujedinjeno Kraljevstvo s važećim europskih smjernicama za eradikaciju *H. pylori* infekcije- Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem i nacionalnim smjernicama.

2.2. Hipoteze istraživanja

1. Znanje i stavovi liječnika obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj o europskim smjernicama za dijagnostiku i liječenje *H. pylori* infekcije- Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem su nedostatni.
2. Liječnici obiteljske medicine neće se razlikovati u znanju i stavovima o Maastricht V/Florence konsenzus izvješću od studenata četvrte, pete i šeste godine studija Medicine.
3. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju *H. pylori* infekcije (antibiotika, inhibitora protonske crpke i soli bizmuta) nije zadovoljavajuća s europskim smjernicama- Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem i nacionalnim smjernicama za Republiku Hrvatsku, Republiku Sloveniju, Italiju i Ujedinjeno Kraljevstvo.
4. Registrirana pakiranja lijekova imat će veću usklađenost s nacionalnim nego europskim smjernicama za njihovu primjenu.
5. Dostupnost i usklađenost pakiranja registriranih lijekova bolja je za zemlje većeg marketinškog tržišta, Italiju i Ujedinjeno Kraljevstvo, negoli Republiku Hrvatsku i Republiku Sloveniju.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje se sastoji od dva dijela. U prvom dijelu, glavno ili primarno istraživanje stavova i znanja liječnika obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj te studenata medicine, bilo je ustrojeno kao presječno anketno istraživanje. Istraživanje je bilo anonimno, a sudjelovanje u istraživanju dragovoljno. Ispitanicima nije bila ponuđena nagrada za sudjelovanje u istraživanju. Izvor podataka je bio primaran.

Istraživanja na liječnicima obiteljske medicine i studentima odobrena su od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu (Klasa: 003-08/19-03/0003, Ur. br.: 2181-198-03-04-19-0051).

U drugom dijelu, sporedno ili sekundarno istraživanje o usklađenosti pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju *H. pylori* infekcije s europskim (Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem) i nacionalnim smjernicama za njihovu primjenu bilo je ustrojeno kao presječno istraživanje. Izvor podataka je bio sekundaran (različite smjernice i regulatorni podatci o pakiranju dostupnih lijekova na različitim tržištima).

3.2. Ispitanici

U istraživanje o znanju i stavovima liječnika obiteljske medicine i studenata medicine o Maastricht V/Florence konsenzus izvješću za *H. pylori* infekciju bili su uključeni liječnici obiteljske medicine i studenti medicine.

Uvjet za uključenje liječnika obiteljske medicine u istraživanje bilo je posjedovanje odobrenja za samostalan rad u praksi, liječnici koji nisu umirovljeni, a zaposleni su u ordinacijama obiteljske medicine na području Republike Hrvatske. Uključili su se liječnici obiteljske medicine koji su zaposlenici Doma zdravlja ili su u koncesiji. Listu liječnika obiteljske medicine preuzeli smo sa službene internetske stranice Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Uzorak liječnika bio je prigodni.

Studenti koji udovoljavaju kriterijima uključenja bili su svi studenti četvrte, pete ili šeste godine studija Medicine na hrvatskom jeziku, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, koji su odslušali predmet Interna medicina tijekom akademske godine 2019/2020. Uzorak biranja studenata za sudjelovanje u istraživanju je bio prigodni.

Svi ispitanici studije su sudjelovali dragovoljno i anonimno. Ispitanicima nije ponuđena nagrada za sudjelovanje u istraživanju.

3.3. Veličina uzorka

Za izračun veličine i odgovarajuće reprezentativnosti uzorka obiteljskih liječnika odredili smo razinu pouzdanosti (CL) od 95%, i marginu pogreške (ME) od 6%. Uz ograničenu veličinu populacije liječnika obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj kojih je bilo registrirano 2350 timova obiteljske medicine na dan 30.05.2020. godine (89) te uz 95% raspon pouzdanosti i pretpostavku ujednačene raspodjele anketnih odgovora, potrebna veličina uzorka iznosila je 240 liječnika obiteljske medicine.

Za izračun veličine i odgovarajuće reprezentativnosti uzorka studenata odredili smo istu razinu pouzdanosti (CL) od 95%, i marginu pogreške (ME) od 6%. Pod pretpostavkom 6% pogreške anketnog uzorka i ograničenu veličinu populacije od 266 studenata studija Medicine Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Splitu u akademskoj godini 2019./2020. godine koji zadovoljavaju uvjete uključanja, određena je pripadajuća veličina uzorka od 134 studenata medicine.

Izračuni potrebne veličine uzorka su napravljeni koristeći besplatan alat za izračun veličine uzorka dostupan na <https://www.surveymonkey.com/mp/sample-size-calculator/> i <http://www.raosoft.com/samplesize.html>

3.4. Postupci

3.4.1. Anketni upitnik za liječnike obiteljske medicine

Prvi dio anketnog upitnika za liječnike obiteljske medicine sadržavao je pitanja o spolu ispitanika, broju godina radnog staža (od 0 -5 godina, od 5-10 godina, od 10-20 godina, od 20-30 godina, više od 30 godina radnog staža), formalnoj akademskoj edukaciji liječnika (bez specijalizacije, specijalizant obiteljske medicine, specijalist obiteljske medicine), načinima obrazovanja (kongresi, predavanja, seminari; putem interneta: platforme medija, web stranice udruženja obiteljskih liječnika, e-tečajevi, znanstveni članci; putem tiskanih materijala), županiji u kojoj rade, mjestu u kojem žive (pitanje nije obavezno). Obvezno je bilo pitanje o broju bolesnika s *H. pylori* infekcijom mjesečno (do 10, od 10-30, više od 30) te konzultiraju li se sa gastroenterologom prilikom liječenja pacijenata s *H. pylori* infekcijom (odgovori: nikada, povremeno, uvijek). Također u ovom dijelu anketnog upitnika bilo je pitanje koliko pacijenata dnevno imaju liječnici u svojoj ordinaciji (do 30, od 30-70, više od 70) te jesu li djelatnici Doma zdravlja ili su koncesionari.

U drugom dijelu ankete koristili smo anketni upitnik preuzet od skupine izraelskih autora koji su prethodno objavili dva istraživanja koristeći ovaj upitnik (42, 43).

Upitnik se sastojao od 14 pitanja s višestrukim izborom: 5 pitanja o dijagnostici *H. pylori* infekcije, 2 pitanja o liječenju, 3 pitanja o onkogenom potencijalu *H. pylori* infekcije i 4 pitanja povezana s probirom za *H. pylori* infekciju. Originalni upitnik proširen je s jednim dodatnim pitanjem žele li ispitanici dodatni besplatni internetski edukacijski tečaj o ovoj temi. Nezavisni istraživač preveo je originalni upitnik s engleskog jezika na hrvatski, potom ponovno na engleski jezik, kako bismo potvrdili točnost i prikladnost prijevoda.

Isti anketni upitnik glede znanja i stavova o Maastricht V/Florence konsenzus izvješću bio je ponuđen studentima medicine i liječnicima obiteljske medicine stoga je prije početka istraživanja bio pregledan od strane studenata medicine i liječnika obiteljske medicine kako bi se utvrdila razumljivost istoga za obje ispitne skupine (pilot istraživanje). Anketni upitnici su studentima i liječnicima bili podijeljeni putem elektroničke pošte koja sadrži poveznicu za upitnik preko internetske platforme Google Obrasci. Elektronička pošta bila je prosljeđena na osobne elektroničke adrese svih liječnika obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj te studentima medicine Sveučilišta u Splitu.

Istraživanje je provedeno u skladu sa Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka, NN 42/18 koji je na snazi od 25.05.2018. godine. Prema članku 33. o obradi osobnih podataka u statističke svrhe, postupano je u skladu sa stavkom 4) i stavkom 5). Obrada osobnih podataka u statističke svrhe smatra se podudarnom svrsi za koju su podatci prikupljeni, pod uvjetom da se poduzmu odgovarajuće zaštitne mjere. Osobni podatci obrađeni u statističke svrhe ne smiju omogućiti identifikaciju osobe na koju se podatci odnose (90).

Odgovori su se prikupljali elektroničkim putem tijekom razdoblja od dva mjeseca (od 23. lipnja do 23. kolovoza 2020. godine). Dozvoljen je bio jedan odgovor po IP adresi (internet protokol adresi).

Ogledni primjerak anketnog upitnika za liječnike obiteljske medicine vidi u poglavlju Dodatak.

3.4.2. Anketni upitnik za studente medicine

Prvi dio anketnog upitnika za studente medicine sadržavao je pitanja o spolu ispitanika, godini studija Medicine, ocjeni ispita iz Interne medicine i literaturi iz koje studenti uče

(službeni udžbenik, edukacija putem interneta -predavanja putem web platformi, strani udžbenik, znanstveni članci, drugi izvori).

Isti anketni upitnik glede znanja i stavova o Maastricht V/Florence konsenzus izvješću za dijagnostiku i liječenje *H. pylori* infekcije bio je ponuđen studentima medicine.

Odgovori su se prikupljali elektroničkim putem tijekom razdoblja od dva mjeseca (od 26. lipnja do 26. kolovoza 2020. godine). Dozvoljen je bio jedan odgovor po IP adresi (internet protokol adresi).

Ogledni primjerak anketnog upitnika za studente medicine vidi u poglavlju Dodatak.

3.4.3. Analiza usklađenosti pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju *Helicobacter pylori* infekcije s europskim i nacionalnim smjernicama za njihovu primjenu

U istraživanju usklađenosti pakiranja lijekova za eradikaciju *H. pylori* infekcije s europskim smjernicama Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem i nacionalnim smjernicama o *H. pylori* infekciji za Republiku Hrvatsku, Republiku Sloveniju, Italiju i Ujedinjeno Kraljevstvo, koristili smo važeće europske i nacionalne smjernice o *H. pylori* infekciji:

- Europska skupina za istraživanje *H. pylori* infekcije: Maastricht V/Florence konsenzus izvješće (23),
- Hrvatsko gastroenterološko društvo: hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori* (25).
- Slovensko udruženje za gastroenterologiju i hepatologiju o liječenju bolesnika sa *H. pylori* infekcijom: izvješće Slovenskog udruženja za gastroenterologiju i hepatologiju o liječenju bolesnika s *H. pylori* infekcijom (17).
- Talijansko društvo za gastroenterologiju i Talijansko društvo za gastrointestinalnu endoskopiju: smjernice za liječenje *H. pylori* infekcije u Italiji: izvješće konsenzusa III radne skupine (28).
- Nacionalni institut za izvrsnost u zdravstvu i skrbi (NICE): gastroezofagealna refluksna bolest i dispepsija u odraslih: istraživanje i upravljanje. Kliničke smjernice CG184 (29).

Maastricht V/Florence izvješće, postupnik o dijagnostici i liječenju *H. pylori* infekcije predlaže trajanje liječenja od 14 dana, osim ukoliko se lokalno dokaže djelotvornost terapije od 10 dana (23). Glede nedostatnosti podataka o učinkovitosti 10-dnevnog eradikacijskog protokola, u svrhu istraživanja, pozivajući se na Maastricht V/Florence konsenzus izvješće,

razmotreno je najkraće preporučeno trajanje liječenja od 10 dana i najdulje preporučeno trajanje liječenja od 14 dana.

Glede rezultata dosadašnjih istraživanja o nedostatnom znanju i stavovima obiteljskih liječnika o smjernicama za dijagnostiku i liječenje *H. pylori* infekcije diljem svijeta, te preskripciji eradikacijskih protokola za *H. pylori* koji nisu u skladu s važećim smjernicama, u istraživanje smo uključili sve dostupne eradikacijske protokole za *H. pylori* infekciju.

Trenutno dostupni eradikacijski protokoli (neovisno o stvarnom stanju rezistencije *H. pylori* na antibiotike gore navedenih europskih zemalja) s kojima smo analizirali usklađenost pakiranja registriranih lijekova za Republiku Hrvatsku, Republiku Sloveniju, Italiju i Ujedinjeno Kraljevstvo su sljedeći:

- trojna terapija s klaritromicinom
- sekvencijska terapija s klaritromicinom
- konkomitantna terapija (ne-bizmut četverostruka terapija)
- hibridna terapija
- bizmut četverostruka terapija
- trojna terapija s levofloksacinom
- sekvencijska terapija s levofloksacinom
- levofloksacin-amoksisicilin četverostruka terapija
- tetraciklin-levofloksacin četverostruka terapija
- visoko-dozna dvojna terapija
- trojna terapija s rifabutinom
- četverostruka terapija s furazolidonom.

Oralni oblici lijekova koju su sastavni dio gore navedenih eradikacijski protokola identificirani su u nacionalnim bazama podataka o lijekovima registriranim u Republici Hrvatskoj, Republici Sloveniji, Ujedinjenom Kraljevstvu i Italiji dostupnima na slijedećim poveznicama (91-94):

1. Hrvatska nacionalna baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) (91).
2. Agencija za lijekove i medicinske proizvode u Republici Sloveniji (92).
3. Elektronički zbornik lijekova Ujedinjenog Kraljevstva (93).
4. Talijanska agencija za lijekove. Baza podataka o lijekovima (94).

Spomenute baze podataka o registriranim lijekovima bile su pretražene s ograničenjem na aktivne tvari: amoksisicilin, metronidazol, tinidazol, klaritromicin, tetraciklin hidroklorid, doksiciklin, rifabutin, furazolidon, levofloksacin, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, bizmut (oksid ili subsalicilat) ili su pretražene uz ograničenje po Anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji (ATK). Preporučeni 500 mg metronidazola smatrao se zamjenjivim sa 400 mg metronidazola. Nadalje, tetraciklin hidroklorid nije registriran u Republici Hrvatskoj i Republici Sloveniji, pa je stoga bio zamijenjen doksiciklinom. Uspješni režimi liječenja *H. pylori* doksiciklinom prethodno su opisani u literaturi (95).

Za primjenu bizmut četverostruke terapije u Republici Hrvatskoj i Republici Sloveniji bio je primijenjen bizmut oksid (umjesto bizmut subsalicilata). Indikacija bizmut oksida za liječenje *H. pylori* identificirana je u sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC, od engl. *The Summary of Product Characteristics*). U ispitivanju su bile uzete u obzir aktivne tvari, jačina doze i predloženo trajanje liječenja (10 i 14 dana) za sve navedene lijekove i sve trenutno dostupne linije liječenja.

Bez obzira na preporučeni empirijski eradikacijski protokol prve i druge terapijske linije, u studiji se ispitala usklađenost pakiranja lijekova sa svim mogućim terapijskim protokolima. Različiti čvrsti oralni oblici (kapsule ili tablete) smatrali su se zamjenjivima. Ako se određena jačina lijeka nije mogla identificirati, uzimala se u obzir kombinacija različitih jakosti i čvrstih oblika koji se mogu podijeliti u dvije jednake doze (djeljivost doze mora biti navedena u SmPC). Samo oralne formulacije i jačina doze predložene u relevantnim smjernicama uzimale su se u obzir za uključivanje u studiju. Formulacije s produljenim oslobađanjem nisu se smatrale prikladnima. Lijekovi koji nisu stavljeni u promet, nisu registrirani ili im je trajno prekinuta opskrba ili ukinuto rješenje, bili su isključeni iz studije. Lijekovi koji su bili slobodni uzorci ili bolnička pakiranja isključeni su iz studije, neovisno o veličini pakiranja lijeka. Ukoliko smjernice označavaju klasu lijekova i ako je na tržištu dostupno više od jednog antibiotika, razmatralo se pakiranje lijekova koje bi rezultiralo s najmanje dodatnih jedinica lijeka (npr. metronidazol i tinidazol u Ujedinjenom Kraljevstvu).

Prilikom računanja suviška jedinica antibiotika, inhibitora protonske crpke i soli bizmuta pretpostavljena je 100% adherencija bolesnika. Pakiranja lijekova koja su u slučaju potpune adherencije na preporučenu terapiju rezultirala s nula jedinica lijeka u suvišku smatrala su se usklađenima. Rezultati su prikazani kao veličina pakiranja koja je u najboljem skladu s preporukom smjernice, minimalni broj pakiranja lijeka potreban da bi se dovršio preporučeni

tretman i broj jedinica lijeka u suvišku. Doze lijekova su navedene u miligramima (mg) ili internacionalnim jedinicama (IU) gdje je to primjenjivo.

3.5. Statistički postupci

Za istraživanje o razini znanja i stavova liječnika obiteljske medicine i studenata medicine o europskim smjernicama za *H. pylori* infekciju, analiza podataka je provedena pomoću MedCalca, verzija 19.1.2. (MedCalc Software, Ostend, Belgija). Podatci su prikazani kao apsolutni brojevi i postotci. Razlike između dvije skupine ispitanika (liječnika obiteljske medicine i studenata medicine), kao i među studentima različitih godina studija utvrđene su pomoću hi-kvadrat testa ili Fisherovog egzaktnog testa, gdje je to bilo primjenjivo.

Statistička značajnost postavljena je na $P < 0,05$.

Za istraživanje o usklađenosti pakiranja lijekova s europskim i nacionalnim smjernicama o *H. pylori* infekciji, rezultati su predstavljeni kao predloženi režim liječenja i dostupno pakiranje lijeka s najmanjim suviškom jedinica lijeka. Nakon unakrsne reference s preporukama smjernica, višak jedinica lijekova u odnosu na izvornu formulaciju je izračunat i predstavljen kao apsolutni brojevi i postotci. Režimi liječenja koji su se podudarali s pakiranjima lijekova i nisu rezultirali dodatnim jedinicama lijeka smatrali su se usklađenima. Rezultati su predstavljeni kao minimalni broj pakiranja lijekova potrebnih za završetak tretmana za eradikaciju i podudaranje s predloženim liječenjem.

Pretpostavilo se idealno pridržavanje liječenja od strane bolesnika, iako je u kliničkoj praksi adherencija bolesnika često varijabilna i loša.

4. REZULTATI

4.1. Znanje i stavovi liječnika obiteljske medicine te studenata medicine o smjernicama za dijagnostiku i liječenje *Helicobacter pylori* infekcije-Maastricht V/Florence konsenzus izvješću

4.1.1. Liječnici obiteljske medicine

Demografske i opće karakteristike

U istraživanju je sudjelovalo 249 liječnika obiteljske medicine od ukupno 2338 liječnika obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj. Svi ispitanici su 100% odgovorili na pitanja anketnog upitnika te nitko nije isključen iz istraživanja. Izračunata stopa odaziva i uključenja u istraživanje bila je 10,7%. 213 ispitanika (85,5%) bilo je ženskog spola, a 36 ispitanika (14,5%) muškog spola (Tablica 3).

Većina liječnika obiteljske medicine N=234 (94,0%) u kliničkoj praksi susreće se s manje od 10 bolesnika s *H. pylori* infekcijom mjesečno u svojoj ordinaciji, dok samo N=3 liječnika (1,2%) s više od 30 slučajeva *H. pylori* infekcije kod svojih bolesnika na mjesečnoj osnovi u ordinaciji.

Najveći broj liječnika uključenih u istraživanje N= 76 (30,5%) imao je više od 30 godina radnog staža kao obiteljski liječnici, 58 liječnika (23,3%) imalo je od 21-30 godina radnog staža, 46 liječnika (18,5%) imalo je od 11-20 godina radnog staža, 15 liječnika (6,0%) od 6-10 godina radnog staža, a do 5 godina staža imalo je N=54 (21,7%) liječnika obiteljske medicine.

U liječenju svojih bolesnika s *H. pylori* infekcijom većina liječnika obiteljske medicine, N 194 (77,9%) se samo povremeno konzultira sa specijalistom gastroenterologom, samo N= 5 (2,0%) uvijek, a čak N=50 (20,15%) liječnika nikada se ne konzultira s gastroenterologom. Gotovo polovica liječnika obiteljske medicine (51,4%) bili su zaposlenici Doma zdravlja, a preostali su radili u ordinacijama obiteljske medicine u koncesiji (48,6%).

Liječnici obiteljske medicine u najvećem broju (N=148, 59,4%) su se educirali putem kongresa, predavanja, seminara, putem interneta (platforme medija, web stranice udruženja obiteljske medicine, e-tečajevi, znanstveni članci) i putem tiskanih materijala (npr. Liječničkih novina), dok se njih 53 (21,3%) educiralo putem kongresa, predavanja, seminara i putem interneta (platforme medija, web stranice udruženja obiteljske medicine, e-tečajevi, znanstveni članci).

Tablica 3. Demografske i opće karakteristike liječnika obiteljske medicine.

	Liječnici obiteljske medicine N (%)
Ukupno	249 (100%)
Muškarci	36 (14,5%)
Žene	213 (85,5%)
<i>Helicobacter pylori</i> (slučajeva bolesnika/mjesečno)	
< 10	234 (94,0%)
10 – 30	12 (4,8%)
> 30	3 (1,2%)
Radno iskustvo (godine)	
0 – 5	54 (21,7%)
6 – 10	15 (6,0%)
11 – 20	46 (18,5%)
21 – 30	58 (23,3%)
> 30	76 (30,5%)
Obavljaju konzultacije s gastroenterologom kada liječe bolesnike s <i>H. pylori</i> infekcijom	
Uvijek	5 (2,0%)
Ponekad	194 (77,9%)
Nikada	50 (20,1%)
Formalno obrazovanje liječnika obiteljske medicine	
Nemam specijalizaciju	105 (42,16%)
Specijalist sam obiteljske medicine	122 (48,99%)
Specijalizant sam obiteljske medicine	22 (8,83%)
Status ordinacije obiteljske medicine	
Pri Domu zdravlja	128 (51,4%)
U koncesiji	121 (48,59%)
Kako se educirate u vašem poslu? (dozvoljeno više od jednog odgovora)	
Kongresi, predavanja, seminari	17 (6,8%)
Kongresi, predavanja, seminari; Putem interneta (platforme medija, web stranice udruženja obiteljske medicine, e-tečajevi, znanstveni članci);	53 (21,3%)
Kongresi, predavanja, seminari; Putem interneta (platforme medija, web stranice udruženja obiteljske medicine, e-tečajevi, znanstveni članci); Putem tiskanih materijala (npr. Liječničkih novina)	158 (59,4%)
Kongresi, predavanja, seminari; Putem tiskanih materijala (npr. Liječničke novine)	7 (2,8%)
Putem interneta (platforme medija, web stranice udruženja obiteljske medicine, e-tečajevi, znanstveni članci)	10 (4,0%)
Putem interneta (platforme medija, web stranice udruženja obiteljske medicine, e-tečajevi, znanstveni članci); Putem tiskanih materijala (npr. Liječničke novine)	11 (4,4%)
Putem tiskanih materijala (npr. Liječničke novine)	3 (1,2%)

Bilješka: podatci su predstavljeni kao brojevi (postotci).

Prikaz zastupljenosti liječnika obiteljske medicine prema županijama u Republici Hrvatskoj (Tablica 4.) Najveća stopa odaziva liječnika za sudjelovanjem u ovom istraživanju je registrirana u Splitsko -dalmatinskoj županiji, a potom u gradu Zagrebu. Iako pitanje u kojem gradu/mjestu žive liječnici obiteljske medicine nije bilo obavezano, odgovor je dalo N=235 ispitanika. Ukupno je bilo zastupljeno 81 gradova/mjesta, a najzastupljeniji su bili Split (N=66), Zagreb (N=29), Rijeka (N=11), Zadar (N=10) i Osijek (N=7).

Tablica 4. Zastupljenost liječnika obiteljske prema županijama Republike Hrvatske.

Županija	N (broj liječnika obiteljske medicine)
Šibensko-kninska	5 (2,0%)
Bjelovarsko-bilogorska	1 (0,40%)
Brodsko-posavska	4 (1,60%)
Dubrovačko-neretvanska	17 (6,82%)
Grad Zagreb	21 (8,43%)
Istarska	19 (7,63%)
Karlovačka	9 (3,61%)
Koprivničko-križevačka	2 (0,80%)
Ličko-senjska	2 (0,80%)
Osječko-baranjska	9 (3,61%)
Požeško-slavonska	2 (0,80%)
Primorsko-goranska	17 (6,82%)
Sisačko-moslavačka	1 (0,40%)
Splitsko-dalmatinska	102 (40,96%)
Varaždinska	8 (3,21%)
Virovitičko-podravska	1 (0,40%)
Vukovarsko-srijemska	3 (1,20%)
Zadarska	15 (6,02%)
Zagrebačka	11 (4,41%)

Bilješka: podatci su predstavljeni kao brojevi (postotci)

Liječenje H. pylori infekcije

U slučaju neuspjeha prve terapijske linije, u koju spadaju konkomitantna terapija i bizmut četverostruka terapija, predloženi empirijski protokoli druge terapijske linije su bizmut četverostruka terapija ili terapija bazirana na levofloksacinu za zemlje s visokom rezistencijom na klaritromicin, poput Republike Hrvatske.

Najpoželjnija tj. najpropisivanija prva linija terapije za liječenje *H. pylori* infekcije među liječnicima obiteljske medicine bila je 14-dnevna trojna terapija s klaritromicinom, 98 (39,4%). Trojnu terapiju s klaritromicinom (7-dnevna, 10-dnevna i 14-dnevna) ukupno bi propisalo 165 (66,3%) liječnika obiteljske medicine. Sekvencijska terapija bila je izbor 43 (17,3%) liječnika, iako nije u skladu sa važećim smjernicama.

Bizmut četverostruka terapija bila je najpropisivaniji terapijski protokol kao druga linija terapije kod 113 (45,5%) liječnika obiteljske medicine. Trojna terapija s levofloksacinom bila je izbor 18 (7,2%) liječnika, što je u skladu sa Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem, dok bi 27 (10,8%) liječnika obiteljske medicine izabralo mogućnost konzultacije s gastroenterologom (Tablica 5).

Tablica 5. Liječenje *H. pylori* infekcije.

	Liječnici obiteljske medicine (N=249)
Prva linija terapije za <i>H. pylori</i> infekciju (P<0,001*)	
7-dnevna trojna terapija s klaritromicinom	25 (10,0%)
10-dnevna trojna terapija s klaritromicinom	42 (16,9%)
14-dnevna trojna terapija s klaritromicinom	98 (39,4%)
Sekvencijska terapija	43 (17,3%)
Četverostruka terapija (bizmut ili ne-bizmut) †	12 (4,8%)
Neka druga terapija	29 (11,6%)
Druga linija terapije za <i>H. pylori</i> infekciju (P<0,001*)	
Ponoviti točno istu terapiju	2 (0,8%)
Koristiti iste lijekove kao prethodno, ali povećati dozu i/ili trajanje terapije	4 (1,6%)
Uputiti gastroenterologu za liječenje	27 (10,8%)
Trojna terapija s metronidazolom	76 (30,5%)
Bizmut-četverostruka terapija†	113 (45,4%)
Trojna terapija s levofloksacinom†	18 (7,2%)
Ja neću pokušati liječiti <i>H. pylori</i> po drugi put	9 (3,6%)

Bilješka: podatci su predstavljeni kao brojevi (postotci)

Kratice: *H. pylori*, *Helicobacter pylori*

*Hi-kvadrat test

† Odgovori u skladu s Maastricht V konsenzus smjernicama

Dijagnostika *H. pylori* infekcije

Iako se prema Maastricht V/Florence konsenzus izvješću najviše preporučuje C13-urea izdisajni test kao najviše ispitan neinvazivni test u dijagnostici *H. pylori* infekcije, njega bi koristilo samo 16 (6,4%) liječnika obiteljske medicine, dok većina liječnika obiteljske medicine (N=230, 92,4%) preferira imunokromatografski *H. pylori* antigen test iz stolice ili fekalni antigen test. Samo 2 (0,8%) liječnika obiteljske medicine bi koristilo IgG serološki test, dok 1 (0,4%) nikada ne bi testirao za *H. pylori* infekciju.

Prema europskim smjernicama potrebno je minimalno 2 tjedna prekinuti terapiju s inhibitorima protonске crpke, a minimalno 4 tjedna terapiju antibioticima i soli bizmuta prije testiranja na uspješnost eradikacije *H. pylori* infekcije. Smjernica se pridržava 77 (30,9%) liječnika obiteljske medicine. Čak 98 (39,4%) liječnika obiteljske medicine odgovorilo je 14 dana, a također netočan odgovor od 7 dana je zabilježen kod 52 (20,9%) liječnika.

Rezultati anketnog upitnika pokazali su da bi više od polovice liječnika obiteljske medicine (N= 161, 64,7%) rutinski potvrdili eradikaciju *H. pylori* s neinvazivnim testovima, dok bi 69 (27,7%) liječnika potvrdili eradikaciju kod pacijenata s kontinuiranim simptomima. Većina liječnika koji bi rutinski potvrdili eradikaciju *H. pylori* kod svih pacijenata što je u skladu sa smjernicama, imali su od 6-10 godina radnog staža (N=13, 86,7%, p=0,013) (Tablica 6).

U skladu s Maastrichtom V izvješćem potrebno je liječiti sve bolesnike kojima se dijagnosticira *H. pylori* infekcija te i asimptomatske pacijente, a samo 147 (59%) liječnika obiteljske medicine postupilo bi ispravno. Čak 99 (39,8%) liječnika obiteljske medicine liječilo bi samo simptomatske bolesnike s *H. pylori*, dok 3 (1,2%) liječnika nikada ne liječi *H. pylori* infekciju.

Kod bolesnika čiji simptomi upućuju na gastroezofagealnu refleksnu bolest nije potrebno tražiti *H. pylori* pošto ista ne uzrokuju simptome refluksa, a točan odgovor ponudilo je samo 2 (0,8%) liječnika obiteljske medicine, dok većina liječnika (N=107, 43,0%) obično testira ove bolesnike na *H. pylori* što nije u skladu sa smjernicama.

Tablica 6. Dijagnostika *H. pylori* infekcije.

	Liječnici obiteljske medicine (N=249)
Preferirani neinvazivni test u dijagnostici <i>H. pylori</i> infekcije (P<0,001*)	
Fekalni antigen test	230 (92,4%)
C13-urea izdisajni test†	16 (6,4%)
Validirani IgG serološki test	2 (0,8%)
Ja nikada ne testiram za <i>H. pylori</i> . Ukoliko sumnjam na infekciju, obraćam se gastroenterologu.	1 (0,4%)
Koliko dana prekivate terapiju inhibitorima protonske crpke i antibioticima prije testiranja na <i>H. pylori</i> ? (P=0,015*)	
0 dana	9 (3,6%)
5 dana	13 (5,3%)
7 dana	52 (20,9%)
14 dana	98 (39,4%)
30 dana †	77 (30,9%)
Da li potvrđujete eradikaciju <i>H. pylori</i> s neinvazivnim testovima? (P<0,001*)	
Ja redovito potvrđujem eradikaciju s neinvazivnim testovima.†	161 (64,7%)
Ja samo potvrđujem eradikaciju kod pacijenata sa kontinuiranim simptomima.	69 (27,7%)
Ja samo potvrđujem eradikaciju kod pacijenata sa značajnom patologijom, poput želučanog ulkusa ili MALT limfoma.	12 (4,8%)
Ja ne potvrđujem eradikaciju <i>H. pylori</i> kod bilo koje situacije.	7 (2,8%)
Što činite kada se suočite sa pozitivnim <i>H. pylori</i> testom kod asimptomatskog pacijenta? (P<0,001*)	
Ja liječim sve pacijente kojima otkrijem da imaju <i>H. pylori</i> infekciju.†	147 (59,0%)
Ja samo liječim simptomatske pacijente.	99 (39,8%)
Ja nikada ne liječim <i>H. pylori</i> infekciju.	3 (1,2%)
Da li tražite <i>H. pylori</i> kod pacijenata sa simptomima koji ukazuju na gastroezofagealni refluks? (P<0,001*)	
Stalno	46 (18,5%)
Obično	107 (43,0%)
Povremeno	79 (31,7%)
Rijetko	15 (6,0%)
<i>H. pylori</i> ne uzrokuje simptome refluksa, stoga ne tražim <i>H. pylori</i> u ovom slučaju†	2 (0,8%)

Bilješka: podatci su predstavljeni kao brojevi (postotci)

Kratica: *H. pylori*, *Helicobacter pylori*

*Hi-kvadrat test; † Odgovori u skladu s Maastricht V konsenzus smjernicama

Onkogeni potencijal H. pylori

Prema Maastricht V/Florence konsenzus izvješću postoji definitivna povezanost između *H. pylori* infekcije i karcinoma želuca, glede činjenice da *H. pylori* može uzrokovati karcinom želuca, a tu povezanost prepoznalo je 183 (73,5%) liječnika obiteljske medicine. Netočne odgovore da je nesigurna povezanost između *H. pylori* infekcije i karcinoma želuca dalo je 59 (23,7%) odnosno da nema povezanosti 7 (2,8%) ispitanih liječnika.

Samo 30 (12,0%) liječnika obiteljske medicine izrazito se složilo sa tvrdnjom da eradikacija *H. pylori* smanjuje rizik za razvoj karcinoma želuca.

U skladu sa smjernicama, pacijenta sa želučanom intestinalnom metaplazijom potrebno je uputiti na gastroskopiju s biopsijom svake 2-3 godine, a 56 (22,5%) liječnika obiteljske medicine učinilo bi u skladu s preporukama, dok bi većina liječnika 138 (55,4%) uputila pacijenta gastroenterologu na savjet (Tablica 7).

Tablica 7. Onkogeni potencijal *H. pylori*.

	Liječnici obiteljske medicine (N=249)
Koja je vrsta povezanosti između <i>H. pylori</i> i karcinoma želuca? (P<0.001*)	
Postoji definitivna povezanost između <i>H. pylori</i> infekcije i karcinoma želuca. <i>H. pylori</i> može uzrokovati karcinom želuca.†	183 (73,5%)
Povezanost između <i>H. pylori</i> infekcije i karcinoma želuca je nesigurna.	59 (23,7%)
Nema povezanosti između <i>H. pylori</i> infekcije i karcinoma želuca.	7 (2,8%)
Slažete li se da eradikacija <i>H. pylori</i> smanjuje rizik za razvoj karcinoma želuca? (P<0.001*)	
Izrazito se slažem†	30 (12,0%)
Slažem se	164 (65,9%)
Nesiguran sam	39 (15,7%)
Ne slažem se	8 (3,2%)
Izrazito se ne slažem	8 (3,2%)
Kako ćete pratiti pacijenta sa želučanom intestinalnom metaplazijom? (dozvoljeno je više od jednog odgovora) (P<0.001)	
Intestinalna metaplazija se obično viđa u patološkim izvještajima, te nema kliničku važnost i može se ignorirati.	2 (0,8%)
Ja upućujem gastroenterologu za savjet.	138(55,4%)
Ja upućujem na gastroskopiju sa biopsijom svake 2-3 godine.†	56 (22,5%)
Intestinalna metaplazija se obično viđa u patološkim izvještajima, te nema kliničku važnost i može se ignorirati. Ja upućujem gastroenterologu za savjet.	1 (0,4%)
Intestinalna metaplazija se obično viđa u patološkim izvještajima, te nema kliničku važnost i može se ignorirati. Ja upućujem gastroenterologu za savjet. Ja upućujem na gastroskopiju sa biopsijom svake 2-3 godine.	1 (0,4%)
Intestinalna metaplazija se obično viđa u patološkim izvještajima, te nema kliničku važnost i može se ignorirati. Ja upućujem na gastroskopiju sa biopsijom svake 2-3 godine.	2 (0,8%)
Ja upućujem gastroenterologu za savjet. Ja upućujem na gastroskopiju sa biopsijom svake 2-3 godine.	49 (19,7%)

Bilješka: podatci su predstavljeni kao brojevi (postotci)

Kratica: *H. pylori*, *Helicobacter pylori*

*Hi-kvadrat test; † Odgovori u skladu s Maastricht V konsenzus smjernicama

Probir za H. pylori

U skladu s europskim smjernicama potrebno je stalno raditi probir za *H. pylori* kod srodnika prvoga koljena od pacijenata s karcinomom želuca, a to bi učinilo samo 11 (4,4%) liječnika obiteljske medicine, dok bi većina liječnika 98 (39,4%) to uradila rijetko.

Probir za *H. pylori* kod asimptomatskih zdravih članova obitelji od *H. pylori* pozitivnih pacijenata se ne provodi, a ispravno bi postupio veliki broj liječnika 108 (43,4%)

Više od polovice liječnika obiteljske medicine nikada ne bi radilo probir za *H. pylori* prije uvođenja dugotrajne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Prije uvođenja dugotrajne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima kod pacijenata s peptičkom ulkusnom bolesti u anamnezi potrebno je stalno raditi probir za *H. pylori* što bi učinilo 24 (9,6%) liječnika obiteljske medicine, a značajno najveći postotak liječnika koji bi ispravno postupio imao je 6 do 10 godina radnog staža.

Na zadnje 15. pitanje anketnog upitnika, 201 (80,7%) liječnika obiteljske medicine izjavilo je da bi se željelo dalje educirati iz područja liječenja *H. pylori* infekcije.

Tablica 8. Probir za *H. pylori*.

Liječnici obiteljske medicine (N=249)	
Radite li probir za <i>H. pylori</i> kod srodnika prvoga koljena od pacijenata s karcinomom želuca? (P<0,001*)	
Stalno†	11 (4,4%)
Obično	35 (23,7%)
Povremeno	47 (18,9%)
Rijetko	98 (39,4%)
Nema preporuke za testiranjem zdravih članova obitelji, stoga ja ne tražim <i>H. pylori</i> u ovome slučaju.	58 (23,3%)
Radite li probir za <i>H. pylori</i> kod asimptomatskih članova obitelji od <i>H. pylori</i> pozitivnih pacijenata? (P<0,001*)	
Stalno	3 (1,2%)
Uvijek	15 (6,0%)
Povremeno	27 (10,8%)
Rijetko	96 (38,6%)
Nema preporuke za testiranjem zdravih članova obitelji, stoga ja ne tražim <i>H. pylori</i> u ovome slučaju. †	108 (43,4%)
Radite li probir za <i>H. pylori</i> prije uvođenja dugotrajne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima? (P<0,001)	
Stalno†	1 (0,4%)
Obično	16 (6,4%)
Povremeno	27 (10,8%)
Rijetko	75 (30,1%)
Nikada	130 (52,2%)
Radite li probir za <i>H. pylori</i> prije uvođenja dugotrajne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima kod pacijenata s peptičkom ulkusnom bolesti u anamnezi? (P<0,001)	
Stalno†	24 (9,6%)
Obično	66 (26,5%)
Povremeno	48 (19,3%)
Rijetko	56 (22,5%)
Nikada	55 (22,1%)

Bilješka: podatci su predstavljeni kao brojevi (postotci)

Kratice: *H. pylori*, *Helicobacter pylori*

*Hi-kvadrat test

† Odgovori u skladu s Maastricht V konsenzus smjernicama

4.1.2. Studenti medicine

Demografske i opće karakteristike

U istraživanju je sudjelovalo 169 studenata medicine od ukupno 266 studenata medicine, studija Medicine na hrvatskom jeziku, Sveučilišta u Splitu. Svi ispitanici su 100% odgovorili na sva pitanja anketnog upitnika te nitko nije isključen iz istraživanja. Izračunata stopa odaziva i uključenja u istraživanje bila je 63,5%. 120 ispitanika (71,0%) bilo je ženskog spola, a 49 ispitanika (29,0%) muškog spola. Većina studenata, njih 159 (94,1%) položila je ispit iz interne medicine. 55 (32,5%) studenata položilo je ispit iz interne medicine s ocjenom vrlo dobar, 46 (27,2%) studenata s ocjenom odličan, a 13 (7,7%) s ocjenom dovoljan. Distribucija ispitanika prema godinama studija bila je poprilično ujednačena.

Najveći broj studenata N= 76 (45,0%) uči iz službenog udžbenika, dok N= 39 (23,1%) u obrazovanju koristi službeni udžbenik, ali se educira i putem interneta (predavanja putem web platformi. npr. You Tube). Samo 12 (7,1%) studenata uči iz službenog i stranog udžbenika, dok 15 (8,9%) studenata medicine uči iz službenog udžbenika, putem interneta (predavanja putem web platformi. npr. You Tube) i znanstvenih članaka (Tablica 9).

Tablica 9. Demografske i opće karakteristike studenata medicine.

	Studenti medicine N (%)
Ukupno	169 (100%)
Muškarci	49 (29,0%)
Žene	120 (71,0%)
Godina studija	
4. godina	59 (34,9%)
5. godina	57 (33,7%)
6. godina	53 (31,4%)
Položili ispit iz interne medicine	159 (94,1%)
Koju ste ocjenu dobili iz interne medicine?	
2	13 (7,7%)
3	45 (26,6%)
4	55 (32,5%)
5	46 (27,2%)
Nisam položio/la	10 (5,9%)
Iz koje literature učite? (dozvoljeno je više od jednog odgovora)	
Edukacija putem interneta (predavanja putem web platformi, npr. You Tube)	1 (0,6%)
Edukacija putem interneta (predavanja putem web platformi, npr. You Tube); Strani udžbenik	2 (1,2%)
Edukacija putem interneta (predavanja putem web platformi, npr. You Tube); Strani udžbenik; Znanstveni članci	2 (1,2%)
Službeni udžbenik	76 (45,0%)
Službeni udžbenik; Edukacija putem interneta (predavanja putem web platformi, npr. You Tube);	39 (23,1%)
Službeni udžbenik; Edukacija putem interneta (predavanja putem web platformi, npr. You Tube); Strani udžbenik	11 (6,5%)
Službeni udžbenik; Edukacija putem interneta (predavanja putem web platformi, npr. You Tube); Znanstveni članci	15 (8,9%)
Službeni udžbenik; Edukacija putem interneta (predavanja putem web platformi, npr. You Tube); Strani udžbenik; Znanstveni članci	8 (4,7%)
Službeni udžbenik; Strani udžbenik	12 (7,1%)
Službeni udžbenik; Znanstveni članci	1 (0,6%)
Strani udžbenik	2 (1,2%)

Bilješka: podatci su predstavljeni kao brojevi (postotci)

Liječenje H. pylori infekcije

Prema rezultatima našeg presječnog istraživanja najpropisivanja terapija prve linije za eradikaciju *H. pylori* bila je 14-dnevna trojna terapija s klaritromicinom kod 89 (52,7%) studenata medicine, dok bi trojnu terapiju s klaritromicinom (7-dnevna, 10-dnevna i 14-dnevna) ukupno propisalo (79,9%) studenata medicine. Točan odgovor glede prve terapijske linije (konkomitantna i bizmut četverostruka terapija) znalo je samo 22 (13,0%) studenata.

Bizmut četverostruka terapija kao druga terapijska linija bila je izbor kod 59 (34,9%) studenata, a trojna terapija s levofloksacinom 25 (14,8%) studenata, te su oba odgovora u skladu s Maastricht V konsenzusom. Nije uočena statistički značajna razlika ($p=0,114$) između odgovora studenata na prvo i drugo pitanje anketnog upitnika u odnosu na njihove ocjene iz interne medicine.

Čak 18 (10,7%) studenata uputili bi bolesnike gastroenterologu za liječenje zbog druge linije terapije. Samo 12 (7,1%) studenata medicine preporučili bi točnu prvu i drugu liniju terapije za eradikaciju *H. pylori* infekcije (Tablica 10).

Tablica 10. Liječenje *H. pylori*.

	Studenti medicine (N=169)
<hr/> Prva linija terapije za <i>H. pylori</i> infekciju (P<0,001*) <hr/>	
7-dnevna trojna terapija s klaritromicinom	21 (12,4%)
10-dnevna trojna terapija s klaritromicinom	25 (14,8%)
14-dnevna trojna terapija s klaritromicinom	89 (52,7%)
Sekvencijska terapija	10 (5,9%)
Četverostruka terapija (bizmut ili ne-bizmut) †	22 (13,0%)
Neka druga terapija	2 (1,2%)
<hr/> Druga linija terapije za <i>H. pylori</i> infekciju (P<0,001*) <hr/>	
Ponoviti točno istu terapiju	9 (5,3%)
Koristiti iste lijekove kao prethodno, ali povećati dozu i/ili trajanje terapije	8 (4,7%)
Uputiti gastroenterologu za liječenje	18 (10,7%)
Trojna terapija s metronidazolom	50 (29,6%)
Bizmut četverostruka terapija †	59 (34,9%)
Trojna terapija s levofloksacinom †	25 (14,8%)
Ja neću pokušati liječiti <i>H. pylori</i> po drugi put	0 (0,0%)

Bilješka: podatci su predstavljeni kao brojevi (postotci)

Kratice: *H. pylori*, *Helicobacter pylori*

*Hi-kvadrat test

† Odgovori u skladu s Maastricht V konsenzus smjernicama

Dijagnostika H. pylori infekcije

Najveći postotak studenata medicine, njih 85 (50,3%) preporučilo bi C13-urea izdisajni test za dijagnostiku *H. pylori* infekcije, što je najpreporučeniiji neinvazivni test prema smjernicama, dok bi izbor 74 (43,8%) studenata bio imunokromatografski *H. pylori* Ag test iz stolice.

Samo 38 (22,5%) studenata bi nakon minimalno 30 dana od prekidanja terapije s inhibitorima protonske crpke i antibioticima provelo test detekcije za *H. pylori* s ciljem potvrde učinkovitosti eradikacije što bi bilo u okviru Maastricht V konsenzus izvješća.

Nešto više od polovice studenata 99 (58,6%) redovito bi potvrdilo eradikaciju s neinvazivnim testovima, dok 26 (15,4%) ne bi potvrdilo eradikaciju u bilo kojoj situaciji.

U skladu sa smjernicama, eradikaciju za *H. pylori* potrebno je provesti kod svih bolesnike pa i onih asimptomatskih, a tako bi postupila većina studenata medicine 138 (81,7%).

U skladu sa trenutnim smjernicama, 29 (17,2%) studenata ne bi tražilo *H. pylori* kod bolesnika sa simptomima koji ukazuju na gastroezofagealni refluks. Međutim, 51 (30,2%) studenata to bi učinilo stalno (Tablica 11).

Tablica 11. Dijagnostika *H. pylori* infekcije.

	Studenti medicine (N=169)
Preferirani neinvazivni test u dijagnostici <i>H. pylori</i> infekcije (P<0,001*)	
Fekalni antigen test	74 (43,8%)
C13-urea izdisajni test†	85 (50,3%)
Validirani IgG serološki test	7 (4,1%)
Ja nikada ne testiram za <i>H. pylori</i> . Ukoliko sumnjam na infekciju, obraćam se gastroenterologu.	3 (1,8%)
Koliko dana prekidate terapiju inhibitorima protonske crpke i antibioticima prije testiranja na <i>H. pylori</i> ? (P=0015*)	
0 dana,	12 (7,1%)
5 dana	12 (7,1%)
7 dana	54 (32,0%)
14 dana	53 (31,4%)
30 dana †	38 (22,5%)
Da li potvrđujete eradikaciju <i>H. pylori</i> s neinvazivnim testovima? (P<0,001*)	
Ja redovito potvrđujem eradikaciju s neinvazivnim testovima†	99 (58,6%)
Ja samo potvrđujem eradikaciju kod pacijenata sa kontinuiranim simptomima.	30 (17,8%)
Ja samo potvrđujem eradikaciju kod pacijenata sa značajnom patologijom, poput želučanog ulkusa ili MALT limfoma.	14 (8,3%)
Ja ne potvrđujem eradikaciju <i>H. pylori</i> kod bilo koje situacije.	26 (15,4%)
Što činite kada se suočite sa pozitivnim <i>H. pylori</i> testom kod asimptomatskog pacijenta? (P<0,001*)	
Ja liječim sve pacijente kojima otkrijem da imaju <i>H. pylori</i> infekciju†	138 (81,7%)
Ja samo liječim simptomatske pacijente.	30 (17,8%)
Ja nikada ne liječim <i>H. pylori</i> infekciju.	1 (0,6%)
Da li tražite <i>H. pylori</i> kod pacijenata sa simptomima koji ukazuju na gastroezofagealni refluks? (P<0,001*)	
Stalno	51 (30,2%)
Obično	59 (34,9%)
Povremeno	21 (12,4%)
Rijetko	9 (5,3%)
<i>H. pylori</i> ne uzrokuje simptome refluksa, stoga ne tražim <i>H. pylori</i> u ovom slučaju †	29 (17,2%)

Bilješka: podatci su predstavljeni kao brojevi (postotci)

Kratice: *H. pylori*, *Helicobacter pylori*

*Hi-kvadrat test

† Odgovori u skladu s Maastricht V konsenzus smjernicama

Onkogeni potencijal H. pylori

92,9% studenta medicine prepoznaju povezanost između *H. pylori* infekcije i karcinoma želuca, te se izrazito slaže 95 (56,2%) studenata da eradikacija *H. pylori* smanjuje rizik za razvoj karcinoma želuca što je u skladu sa smjernicama.

Glede praćenja pacijenta sa želučanom intestinalnom metaplazijom 42 (24,9%) studenata postupilo bi ispravno te bi uputilo bolesnika na gastroskopiju s biopsijom svake 2-3 godine (Tablica 12).

Tablica 12. Onkogeni potencijal *H. pylori*.

	studenti medicine (N=169)
Koja je vrsta povezanosti između <i>H. pylori</i> i karcinoma želuca? (P<0,001*)	
Postoji definitivna povezanost između <i>H. pylori</i> infekcije i karcinoma želuca. <i>H. pylori</i> može uzrokovati karcinom želuca.†	157 (92,9%)
Povezanost između <i>H. pylori</i> infekcije i karcinoma želuca je nesigurna.	11 (6,5%)
Nema povezanosti između <i>H. pylori</i> infekcije i karcinoma želuca.	1 (0,6%)
Slažete li se da eradikacija <i>H. pylori</i> smanjuje rizik za razvoj karcinoma želuca? (P<0,001*)	
Izrazito se slažem†	95 (56,2%)
Slažem se	65 (38,5%)
Nesiguran sam	3 (1,8%)
Ne slažem se	0 (0,0%)
Izrazito se ne slažem	6 (3,6%)
Kako ćete pratiti pacijenta sa želučanom intestinalnom metaplazijom? (dozvoljeno je više od jednog odgovora) (P<0,001)	
Intestinalna metaplazija se obično viđa u patološkim izvještajima, te nema kliničku važnost i može se ignorirati.	1 (0,6%)
Ja upućujem gastroenterologu za savjet.	41 (24,3%)
Ja upućujem na gastroskopiju sa biopsijom svake 2-3 godine.†	42 (24,9%)
Intestinalna metaplazija se obično viđa u patološkim izvještajima, te nema kliničku važnost i može se ignorirati. Ja upućujem gastroenterologu za savjet.	0 (0,0%)
Intestinalna metaplazija se obično viđa u patološkim izvještajima, te nema kliničku važnost i može se ignorirati. Ja upućujem gastroenterologu za savjet. Ja upućujem na gastroskopiju sa biopsijom svake 2-3 godine.	1 (0,6%)
Intestinalna metaplazija se obično viđa u patološkim izvještajima, te nema kliničku važnost i može se ignorirati. Ja upućujem na gastroskopiju sa biopsijom svake 2-3 godine.	0 (0,0%)
Ja upućujem gastroenterologu za savjet. Ja upućujem na gastroskopiju sa biopsijom svake 2-3 godine.	84 (49,7%)

Bilješka: podatci su predstavljeni kao brojevi (postotci)

Kratice: *H. pylori*, *Helicobacter pylori*

*Hi-kvadrat test

† Odgovori u skladu s Maastricht V konsenzus smjernicama

Probir za H. pylori

U skladu sa smjernicama Maastricht V izvješćem potrebno je stalno raditi probir za *H. pylori* kod srodnika prvoga koljena od pacijenata s karcinomom želuca, a to bi učinilo 26 (15,4%) studenata medicine, dok 44 (26,0%) studenata to ne bi napravilo nikada.

Probir za *H. pylori* kod asimptomatskih zdravih članova obitelji od *H. pylori* pozitivnih pacijenata se ne provodi, a ispravno bi postupila većina studenata 70 (41,4%).

Prije uvođenja dugotrajne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima potreban je stalan probir za *H. pylori* što bi učinilo 14 (8,3%) studenata, a kod pacijenata s peptičkom ulkusnom bolesti u anamnezi potrebno je također stalno raditi probir za *H. pylori* što bi učinilo 73 (43,2%) studenata medicine (Tablica 13).

Tablica 13. Probir za *H. pylori*.

	Studenti medicine (N=169)
Radite li probir za <i>H. pylori</i> kod srodnika prvoga koljena od pacijenata s karcinomom želuca? (P<0,001*)	
Stalno†	26 (15,4%)
Obično	54 (32,0%)
Povremeno	25 (14,8%)
Rijetko	20 (11,8%)
Nema preporuke za testiranjem zdravih članova obitelji, stoga ja ne tražim <i>H. pylori</i> u ovome slučaju.	44 (26,0%)
Radite li probir za <i>H. pylori</i> kod asimptomatskih članova obitelji od <i>H. pylori</i> pozitivnih pacijenata? (P<0,001*)	
Stalno	28 (16,6%)
Uvijek	30 (17,8%)
Povremeno	19 (11,2%)
Rijetko	22 (13,0%)
Nema preporuke za testiranjem zdravih članova obitelji, stoga ja ne tražim <i>H. pylori</i> u ovome slučaju. †	70 (41,4%)
Radite li probir za <i>H. pylori</i> prije uvođenja dugotrajne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima? (P<0,001)	
Stalno	32 (18,9%)
Uvijek	35 (20,7%)
Povremeno	43 (25,4%)
Rijetko	43 (25,4%)
Nikada	45 (26,6%)
Radite li probir za <i>H. pylori</i> prije uvođenja dugotrajne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima kod pacijenata s peptičkom ulkusnom bolesti u anamnezi? (P<0,001)	
Stalno†	73 (43,2%)
Obično	63 (37,3%)
Povremeno	17 (10,1%)
Rijetko	10 (5,9%)
Nikada	6 (3,6%)

Bilješka: podatci su predstavljeni kao brojevi (postotci)

Kratica: *H. pylori*, *Helicobacter pylori*

*Hi-kvadrat test

† Odgovori u skladu s Maastricht V konsenzus smjernicama

4.1.3. Usporedba znanja i stavova liječnika obiteljske medicine i studenata medicine o smjernicama za dijagnostiku i liječenje *Helicobacter pylori* infekcije-Maastricht V/Florence konsenzus izvješću

Demografske i opće karakteristike

Stopa odaziva liječnika obiteljske medicine bila je manja u usporedbi sa studentima medicine, 10,7% vs. 63,5%. Ženski spol je bio dominantan u obje ispitne skupine, a od ukupnog broja ispitanika u studiji 85,5% je bilo liječnica i 71,0% studentica medicine.

Distribucija studenata po godinama studija Medicine bila je poprilično ujednačena, kao i liječnika prema načinu zaposlenja (Dom zdravlja vs. koncesija), za razliku od asimetrične geografske distribucije prema županijama gdje su liječnici radili. Većina studenata medicine uključenih u studiju položila je ispit iz interne medicine (94,1%), dok je svega 48,99% liječnika imalo specijalizaciju iz obiteljske medicine.

Liječnici obiteljske medicine najčešće (N=148, 59,4%) su se educirali putem kongresa, predavanja, seminara, putem interneta (platforme medija, web stranice udruženja obiteljske medicine, e-tečajevi, znanstveni članci) i tiskanih materijala (npr. Liječničkih novina), a studenti medicine N= 76 (45,0%) putem službenog udžbenika. 53(21,3%) liječnika obiteljske medicine educiralo se putem kongresa, predavanja, seminara, interneta (platforme medija, web stranice udruženja obiteljske medicine, e-tečajevi) i znanstvenih članaka, dok samo 15 (8,9%) studenata medicine uči iz službenog udžbenika, putem interneta (predavanja putem web platformi. npr. You Tube) i znanstvenih članaka.

*Liječenje *H. pylori* infekcije*

Prema rezultatima anketnog istraživanja najpropisivanja prve linije terapije za eradikaciju *H. pylori* infekcije kod liječnika obiteljske medicine i studenata medicine bila je 14-dnevna trojna terapija s klaritromicinom (39,4% i 52,7%), dok je najčešći izbor druge linije terapije kod obje ispitne skupne bila bizmut četverostruka terapija (45,4% i 34,9%).

Samo 7 (2,8% liječnika obiteljske medicine) i 12 (7,1%) studenata preporučilo bi ispravnu terapiju prve i druge linije prema Maastricht V konsenzusu (Tablica 14).

Tablica 14. Liječenje *H. pylori*.

	Liječnici obiteljske medicine (N=249)	Studenti medicine (N=169)
Prva linija terapije za <i>H. pylori</i> infekciju (P<0,001*)		
7-dnevna trojna terapija s klaritromicinom	25 (10,0%)	21 (12,4%)
10-dnevna trojna terapija s klaritromicinom	42 (16,9%)	25 (14,8%)
14-dnevna trojna terapija s klaritromicinom	98 (39,4%)	89 (52,7%)
Sekvencijska terapija	43 (17,3%)	10 (5,9%)
Četverostruka terapija (bizmut ili ne-bizmut) †	12 (4,8%)	22 (13,0%)
Druge	29 (11,6%)	2 (1,2%)
Druga linija terapije za <i>H. pylori</i> infekciju (P<0,001*)		
Ponoviti točno istu terapiju	2 (0,8%)	9 (5,3%)
Koristiti iste lijekove kao prethodno, ali povećati dozu i/ili trajanje terapije	4 (1,6%)	8 (4,7%)
Uputiti gastroenterologu za liječenje	27 (10,8%)	18 (10,7%)
Trojna terapija s metronidazolom	76 (30,5%)	50 (29,6%)
Bizmut-četverostruka terapija†	113 (45,4%)	59 (34,9%)
Trojna terapija s levofloksacinom†	18 (7,2%)	25 (14,8%)
Ja neću pokušati liječiti <i>H. pylori</i> po drugi put	9 (3,6%)	0 (0,0%)

Bilješka: podatci su predstavljeni kao brojevi (postotci)

Kratice: *H. pylori*, *Helicobacter pylori*

*Hi-kvadrat test

† Odgovori u skladu s Maastricht V konsenzus smjernicama

Dijagnostika H. pylori infekcije

Prema rezultatima istraživanja značajno veći postotak studenata medicine izabrao bi C13-urea izdisajni test kao neinvazivni test u dijagnostici *H. pylori* infekcije (50,3% vs. 6,4%, $P < 0,001$). Većina liječnika ($N=230$, 92,4%) u neinvazivnoj dijagnostici prednost daje fekalnom antigen testu.

Terapiju inhibitorima protonске crpke i antibioticima potrebno je prekinuti minimalno 30 dana prije testiranja na *H. pylori*, što bi učinilo 30,9% liječnika i 22,5% studenata. Međutim, najveći broj liječnika ($N=98$, 39,4%) bi nakon 14 dana proveo testiranje u svrhu potvrde eradikacije *H. pylori*, a najveći broj studenata to bi učinio nakon 7 dana prekida terapije ($N=54$, 32,0%).

Statistički značajna razlika između liječnika i studenata uočena je glede potvrđivanja eradikacije ove bakterije (64,7% vs. 58,6%, $P < 0,001$). Značajno veći broj studenata u usporedbi s liječnicima liječio bi sve bolesnike s *H. pylori* infekcijom pa i asimptomatske (81,7% vs. 59,0%).

Kod bolesnika sa simptomima koji ukazuju na gastroezofagealni refluks nije potrebno tražiti *H. pylori*, a ispravno bi postupilo 17,2% studenata i 0,8% liječnika (Tablica 15).

Tablica 15. Dijagnostika *H. pylori* infekcije.

	Liječnici obiteljske medicine (N=249)	Studenti medicine (N=169)
Preferirani neinvazivni test u dijagnostici <i>H. pylori</i> infekcije (P<0,001*)		
Fekalni antigen test	230 (92,4%)	74 (43,8%)
C13-urea izdisajni test†	16 (6,4%)	85 (50,3%)
Validirani IgG serološki test	2 (0,8%)	7 (4,1%)
Ja nikada ne testiram za <i>H. pylori</i> . Ukoliko sumnjam na infekciju, obraćam se gastroenterologu.	1 (0,4%)	3 (1,8%)
Koliko dana prekidate terapiju inhibitorima protonske crpke i antibioticima prije testiranja na <i>H. pylori</i> ? (P=0.015*)		
0 dana	9 (3,6%)	12 (7,1%)
5 dana	13 (5,3%)	12 (7,1%)
7 dana	52 (20,9%)	54 (32,0%)
14 dana	98 (39,4%)	53 (31,4%)
30 dana†	77 (30,9%)	38 (22,5%)
Da li potvrđujete eradikaciju <i>H. pylori</i> s neinvazivnim testovima? (P<0,001*)		
Ja redovito potvrđujem eradikaciju s neinvazivnim testovima†	161 (64,7%)	99 (58,6%)
Ja samo potvrđujem eradikaciju kod pacijenata s kontinuiranim simptomima.	69 (27,7%)	30 (17,8%)
Ja samo potvrđujem eradikaciju kod pacijenata sa značajnom patologijom, poput želučanog ulkusa ili MALT limfoma.	12 (4,8%)	14 (8,3%)
Ja ne potvrđujem eradikaciju <i>H. pylori</i> kod bilo koje situacije.	7 (2,8%)	26 (15,4%)
Što činite kada se suočite s pozitivnim <i>H. pylori</i> testom kod asimptomatskog pacijenta (P<0,001*)?		
Ja liječim sve pacijente kojima otkrijem da imaju <i>H. pylori</i> infekciju†	147 (59,0%)	138 (81,7%)
Ja samo liječim simptomatske pacijente.	99 (39,8%)	30 (17,8%)
Ja nikada ne liječim <i>H. pylori</i> infekciju.	3 (1,2%)	1 (0,6%)
Da li tražite <i>H. pylori</i> kod pacijenata sa simptomima koji ukazuju na gastroezofagealni refluks? (P<0,001*)		
Stalno	46 (18,5%)	51 (30,2%)
Obično	107 (43,0%)	59 (34,9%)
Povremeno	79 (31,7%)	21 (12,4%)
Rijetko	15 (6,0%)	9 (5,3%)
<i>H. pylori</i> ne uzrokuje simptome refluksa, stoga ne tražim <i>H. pylori</i> u ovom slučaju †	2 (0,8%)	29 (17,2%)

Bilješka: podatci su predstavljeni kao brojevi (postotci)

Kratice: *H. pylori*, *Helicobacter pylori*

*Hi-kvadrat test

† Odgovori u skladu s Maastricht V konsenzus smjernicama

Onkogeni potencijal H. pylori

Studenti za razliku od liječnika obiteljske medicine mnogo češće prepoznaju povezanost između *H. pylori* infekcije i karcinoma želuca (92,9% vs. 73,5%), te se izrazito slaže 56,2% studenata da eradikacija smanjuje rizik od karcinoma želuca dok se s tom tvrdnjom slaže samo 12,0% liječnika.

Glede praćenja bolesnika sa želučanom intestinalnom metaplazijom, liječnici bi češće upućivali bolesnike gastroenterologu (Tablica 16).

Tablica 16. Onkogeni potencijal *H. pylori*.

	Liječnici obiteljske medicine (N=249)	Studenti medicine (N=169)
Koja je vrsta povezanosti između <i>H. pylori</i> i karcinoma želuca? (P<0,001*)		
Postoji definitivna povezanost između <i>H. pylori</i> infekcije i karcinoma želuca. <i>H. pylori</i> može uzrokovati karcinom želuca.†	183 (73,5%)	157 (92,9%)
Povezanost između <i>H. pylori</i> infekcije i karcinoma želuca je nesigurna.	59 (23,7%)	11 (6,5%)
Nema povezanosti između <i>H. pylori</i> infekcije i karcinoma želuca.	7 (2,8%)	1 (0,6%)
Slažete li se da eradikacija <i>H. pylori</i> smanjuje rizik za razvoj karcinoma želuca? (P<0,001*)		
Izrazito se slažem †	30 (12,0%)	95 (56,2%)
Slažem se	164 (65,9%)	65 (38,5%)
Nesiguran sam	39 (15,7%)	3 (1,8%)
Ne slažem se	8 (3,2%)	0 (0,0%)
Izrazito se ne slažem	8 (3,2%)	6 (3,6%)
Kako ćete pratiti pacijenta sa želučanom intestinalnom metaplazijom? (dozvoljeno je više od jednog odgovora) (P<0,001)		
Intestinalna metaplazija se obično viđa u patološkim izvještajima, te nema kliničku važnost i može se ignorirati.	2 (0,8%)	1 (0,6%)
Ja upućujem gastroenterologu za savjet.	138 (55,4%)	41 (24,3%)
Ja upućujem na gastrokopiju s biopsijom svake 2-3 godine.†	56 (22,5%)	42 (24,9%)
Intestinalna metaplazija se obično viđa u patološkim izvještajima, te nema kliničku važnost i može se ignorirati. Ja upućujem gastroenterologu za savjet.	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Intestinalna metaplazija se obično viđa u patološkim izvještajima, te nema kliničku važnost i može se ignorirati. Ja upućujem gastroenterologu za savjet. Ja upućujem na gastrokopiju s biopsijom svake 2-3 godine.	1 (0,4%)	1 (0,6%)
Intestinalna metaplazija se obično viđa u patološkim izvještajima, te nema kliničku važnost i može se ignorirati. Ja upućujem na gastrokopiju s biopsijom svake 2-3 godine.	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Ja upućujem gastroenterologu za savjet. Ja upućujem na gastrokopiju s biopsijom svake 2-3 godine.	49 (19,7%)	84 (49,7%)

Bilješka: podatci su predstavljeni kao brojevi (postotci)

Kratica: *H. pylori*, *Helicobacter pylori*

*Hi-kvadrat test

† Odgovori u skladu s Maastricht V konsenzus smjernicama

Probir za H. pylori infekciju

Liječnici obiteljske medicine i studenti medicine značajno se razlikuju u svim pitanjima glede probira za *H. pylori*. Čak četvrtina svih ispitanika smatra da ne treba testirati za *H. pylori* kod srodnika prvoga koljena od pacijenata s karcinomom želuca što nije u skladu sa smjericama (23,3 vs. 26,0%). Značajno veći postotak liječnika obiteljske medicine s radnim stažem od 6-10 godina testira za *H. pylori* prije uvođenja dugotrajne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima kod pacijenata s peptičkom ulkusnom bolesti u anamnezi.

Međutim, značajno veći postotak studenata medicine u odnosu na liječnike stalno testira za *H. pylori* prije uvođenja dugotrajne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima kod pacijenata s peptičkom ulkusnom bolesti u anamnezi (43,2% vs. 9,6%) (Tablica 17).

Zaključno, nešto veći broj liječnika nego studenata medicine je izrazio želju za daljnjom edukacijom o *H. pylori* infekciji, 201 (80,7%) vs. 122 (72,2%).

Tablica 17. Probir za *H. pylori*.

	Liječnici obiteljske medicine (N=249)	Studenti medicine (N=169)
Radite li probir za <i>H. pylori</i> kod srodnika prvoga koljena od pacijenata s karcinomom želuca? (P<0,001*)		
Stalno†	11 (4,4%)	26 (15,4%)
Obično	35 (14,1%)	54 (32,0%)
Povremeno	47 (18,9%)	25 (14,8%)
Rijetko	98 (39,4%)	20 (11,8%)
Nema preporuke za testiranjem zdravih članova obitelji, stoga ja ne tražim <i>H. pylori</i> u ovome slučaju.	58 (23,3%)	44 (26,0%)
Radite li probir za <i>H. pylori</i> kod asimptomatskih članova obitelji od <i>H. pylori</i> pozitivnih pacijenata? (P<0,001*)		
Stalno	3 (1,2%)	28 (16,6%)
Obično	15 (6,0%)	30 (17,8%)
Povremeno	27 (10,8%)	19 (11,2%)
Rijetko	96 (38,6%)	22 (13,0%)
Nema preporuke za testiranjem zdravih članova obitelji, stoga ja ne tražim <i>H. pylori</i> u ovome slučaju.	108 (43,4%)	70 (41,4%)
Radite li probir za <i>H. pylori</i> prije uvođenja dugotrajne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima? (P<0,001*)		
Stalno†	1 (0,4%)	14 (8,3%)
Obično	16 (6,4%)	32 (18,9%)
Povremeno	27 (10,8%)	35 (20,7%)
Rijetko	75 (30,1%)	43 (25,4%)
Nikada	130 (52,2%)	45 (26,6%)
Radite li probir za <i>H. pylori</i> prije uvođenja dugotrajne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima kod pacijenata s peptičkom ulkusnom bolesti u anamnezi? (P<0,001)		
Stalno†	24 (9,6%)	73 (43,2%)
Obično	66 (26,5%)	63 (37,3%)
Povremeno	48 (19,3%)	17 (10,1%)
Rijetko	56 (22,5%)	10 (5,9%)
Nikada	55 (22,1%)	6 (3,6%)

Bilješka: podatci su predstavljeni kao brojevi (postotci)

Kratice: *H. pylori*, *Helicobacter pylori*

*Hi-kvadrat test

† Odgovori u skladu s Maastricht V konsenzus smjernicama

4.2. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju *Helicobacter pylori* infekcije s europskim i nacionalnim smjernicama za njihovu primjenu

Sporedni, sekundarni cilj istraživanja bio je utvrditi usklađenost pakiranja registriranih lijekova (antibiotika, inhibitora protonske crpke i soli bizmuta) s važećim europskih smjernicama za eradikaciju *H. pylori* infekcije- Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem i nacionalnim smjernicama za Republiku Hrvatsku, Republiku Sloveniju, Italiju i Ujedinjeno Kraljevstvo.

Maastricht V/Florence izvješće, postupnik o dijagnostici i liječenju *H. pylori* infekcije predlaže trajanje liječenja od 14 dana, osim ukoliko se lokalno dokaže djelotvornost terapije od 10 dana (23). Glede nedostatnosti podataka o učinkovitosti 10-dnevnog eradikacijskog protokola, u svrhu istraživanja, pozivajući se na Maastricht V/Florence konsenzus izvješće, razmotreno je najkraće preporučeno trajanje liječenja od 10 dana i najdulje preporučeno trajanje liječenja od 14 dana za slijedeće terapijske protokole:

- trojna terapija s klaritromicinom
- sekvencijska terapija s klaritromicinom
- konkomitantna terapija (ne-bizmut četverostruka terapija)
- hibridna terapija
- bizmut četverostruka terapija
- trojna terapija s levofloksacinom
- sekvencijska terapija s levofloksacinom
- levofloksacin-amoksicilin četverostruka terapija
- tetraciklin-levofloksacin četverostruka terapija
- visoko-dozna dvojna terapija
- trojna terapija s rifabutinom
- četverostruka terapija s furazolidonom.

4.2.1. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju *Helicobacter pylori* infekcije s europskim i nacionalnim smjernicama za njihovu primjenu u Republici Hrvatskoj

Pretraživanjem nacionalne baze podataka HALMED o lijekovima registriranim u Republici Hrvatskoj, nisu identificirani: tetraciklin hidroklorid, tinidazol i bizmut subsalicilat koji su lijekovi prve linije terapije za *H. pylori* infekciju, dok također nisu identificirani rifabutin

i furazolidon. Bizmut oksid je u SmPC registriran kao lijek druge linije liječenja *H. pylori* infekcije u sklopu četverostruke terapije s bizmutom u slučaju neuspjeha liječenja prvom linijom terapije. Glede činjenice da je bizmut četverostruka terapija indicirana i kao prva linije terapije za zemlje s visokom rezistencijom na klaritromicin poput Republike Hrvatske, registracija ovoga lijeka isključivo u okviru druge linije terapije stvara ograničenje primjene ove terapije te moguće financijsko opterećenje za bolesnike glede financiranja troškova ovoga lijeka od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (skr. HZZO) samo kao druge linije terapije.

Rezultati usklađenosti pakiranja registriranih lijekova s Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem glede 10-dnevnog eradikacijskog protokola pokazali su usklađenost za sve terapijske protokole, osim sekvencijske terapije s klaritromicinom i levofloksacinom.

Nadalje, ni jedan od 12 predloženih 14-dnevnih eradikacijskih protokola nije bio usklađen (Tablica 18).

Inhibitori protonske crpke registrirani u Republici Hrvatskoj pakirani su u veličine prikladne za tjedne terapijske režime (npr. 7, 14, 28 jedinica po kutiji pakiranja), poput omeprazola,esomeprazola, rabeprazola i lanzoprazola. Samo pantoprazol je identificiran u pakiranju od 5 jedinica. Suvišak jedinica lijeka identificiran je za amoksicilin, metronidazol i doksiciklin.

Rezultati usklađenosti pakiranja registriranih lijekova s nacionalnim smjernicama za liječenje *H. pylori* infekcije pokazali su usklađenost za sve lijekove osim za amoksicilin i metronidazol (Tablica 19).

Tablica 18. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova s Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem o liječenju *H. pylori* infekcije u Republici Hrvatskoj.

Lijek	Smjernica (dnevna doza)	Preporučeno liječenje (10 dana)			Preporučeno liječenje (14 dana)		
		Veličina pakiranja	Minimalni broj pakiranja	Suvišak jedinica lijeka	Veličina pakiranja	Minimalni broj pakiranja	Suvišak jedinica lijeka
Trojna terapija							
klaritromicin	2 x 500 mg	20 x 500 mg	1	0	14 x 500 mg	2	0
metronidazol ¹	2 x 500 mg	20 x 400 mg	1	0	10 x 400 mg	3	2
amoksisicilin	2 x 1000 mg	20 x 1000 mg	1	0	16 x 1000 mg	2	4
IPC ²	varijabilno	pantoprazol	4	0	bilo koji	1	0
Klaritromicin sekvencijska terapija							
amoksisicilin	2 x 1000 mg	16 x 1000 mg	1	6	16 x 1000 mg	1	2
klaritromicin	2 x 500 mg	5 x 500 mg	2	0	14 x 500 mg	1	0
metronidazol ¹	2 x 500 mg	10 x 400 mg	1	0	20 x 400 mg	1	6
IPC ²	varijabilno	pantoprazol	4	0	bilo koji	1	0
Konkomitantna terapija							
amoksisicilin	2 x 1000 mg	20 x 1000 mg	1	0	16 x 1000 mg	2	4
klaritromicin	2 x 500 mg	5 x 500 mg	4	0	14 x 500 mg	2	0
metronidazol	2 x 500 mg	20 x 400 mg	1	0	10 x 400 mg	3	2
IPC ²	varijabilno	pantoprazol	4	0	bilo koji	1	0
Hibridna terapija							
amoksisicilin	2 x 1000 mg	n/p	n/p	n/p	16 x 1000 mg	2	4
klaritromicin	2 x 500 mg	n/p	n/p	n/p	14 x 500 mg	1	0
metronidazol ¹	2 x 500 mg	n/p	n/p	n/p	20 x 400 mg	1	6
IPC ²	varijabilno	pantoprazol	4	0	bilo koji	1	0
Bizmut četverostruka terapija							
bizmut oksid	4 x 120 mg	40 x 120 mg	1	0	56 x 120 mg	1	0
metronidazol ¹	3 x 500 mg	10 x 400 mg	3	0	10 x 400 mg	5	8
doksiciklin	2 x 100 mg	5 x 100 mg	4	0	6 x 100 mg	5	2
IPC ²	varijabilno	pantoprazol	4	0	bilo koji	1	0
Levofloksacin trojna terapija							
levofloksacin	2 x 500 mg	10 x 500 mg	2	0	14 x 500 mg	2	0
amoksisicilin	2 x 1000 mg	20 x 1000 mg	1	0	16 x 1000 mg	2	4
IPC ²	varijabilno	pantoprazol	4	0	bilo koji	1	0
Levofloksacin sekvencijska terapija							
amoksisicilin	2 x 1000 mg	16 x 1000 mg	1	6	16 x 1000 mg	1	2
levofloksacin	2 x 500 mg	10 x 500 mg	1	0	14 x 500 mg	1	0
metronidazol ¹	2 x 500 mg	10 x 400 mg	1	0	20 x 400 mg	1	6
IPC ²	varijabilno	pantoprazol	4	0	bilo koji	1	0
Levofloksacin-amoksisicilin četverostruka terapija							
bizmut oksid	4 x 120 mg	40 x 120 mg	1	0	56 x 120 mg	1	0
levofloksacin	2 x 500 mg	10 x 500 mg	2	0	14 x 500 mg	2	0
amoksisicilin	2 x 1000 mg	20 x 1000 mg	1	0	16 x 1000 mg	2	4
IPC ²	varijabilno	pantoprazol	4	0	bilo koji	1	0
Tetraciklin-levofloksacin četverostruka terapija							
bizmut oksid	4 x 120 mg	40 x 120 mg	1	0	56 x 120 mg	1	0
levofloksacin	2 x 500 mg	10 x 500 mg	2	0	14 x 500 mg	2	0

doksiciklin	2 x 100 mg	5 x 100 mg	4	0	6 x 100 mg	5	2
IPC ²	varijabilno	pantoprazol	4	0	bilo koji	1	0
Visoko-dozna dvojna terapija (14 dana terapija)							
amoksisicilin	4 x 750 mg	n/p	n/p	n/p	16 x 500 mg	6	12
rabeprazol	4 x 20 mg	n/p	n/p	n/p	28 x 20 mg	2	0
Rifabutin trojna terapija (10 dana terapija)							
rifabutin	1 x 300 mg	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
amoksisicilin	2 x 1000 mg	20 x 1000 mg	1	0	n/p	n/p	n/p
IPC ²	varijabilno	pantoprazol	4	0	n/p	n/p	n/p
Furazolidon četverostruka terapija							
furazolidon	2 x 100 mg	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
bizmut oksid	4 x 120 mg	40 x 120 mg	1	0	56 x 120 mg	1	0
doksiciklin	2 x 100 mg	5 x 100 mg	4	0	6 x 100 mg	5	2
IPC ²	varijabilno	pantoprazol	4	0	bilo koji	1	0

Kratica: n/p – nije primjenjivo

¹ 400 mg jačina doze primjenjena

² ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol ili rabeprazol

Tablica 19. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova s terapijskim protokolima hrvatskih nacionalnih smjernica u Republici Hrvatskoj.

Lijek	Smjernice (dnevna doza)	Preporučeno liječenje (10 dana)			Preporučeno liječenje (14 dana)		
		Veličina pakiranja	Minimalni broj pakiranja	Suvišak jedinica lijeka	Veličina pakiranja	Minimalni broj pakiranja	Suvišak jedinica lijeka
Klaritromicin Sekvencijska terapija (5-7 dana)	2 x 500 mg 2 x 500 mg	20 x 500 mg 5 x 500 mg	1 2	0 0	14 x 500 mg 14 x 500 mg	2 1	0 0
Metronidazol Sekvencijska terapija (5-7 dana)	2 x 500 mg 2 x 500 mg	20 x 400 mg 10 x 400 mg	1 1	0 0	10 x 400 mg 20 x 400 mg	3 1	2 6
Amoksicilin Sekvencijska terapija (5-7 dana)	2 x 1000 mg 2 x 1000 mg	20 x 1000 mg 16 x 1000 mg	1 1	0 6	16 x 1000 mg 16 x 1000 mg	2 1	4 2
tetraciklin hidroklorid ¹	4 x 500	5 x 100 mg	4	0	n/p	n/p	n/p
levofloksacin	2 x 500 mg	10 x 500 mg	2	0	n/p	n/p	n/p
Bizmut oksid	4 x 120 mg	40 x 120 mg	1	0	n/p	n/p	n/p
IPC ²	varijabilno	pantoprazol	4	0	bilo koji	1	0

Kratica: n/p – nije primjenjivo

¹ zamjenjen sa doksiciklinom 2 x 100 mg u Republici Hrvatskoj

² ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol ili rabeprazol

4.2.2. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju *Helicobacter pylori* infekcije s europskim i nacionalnim smjernicama za njihovu primjenu u Republici Sloveniji

Pretraživanjem slovenske nacionalne baze o lijekovima registriranim u Republici Sloveniji, nisu identificirani slijedeći lijekovi: tetraciklin hidroklorid, tinidazol, bizmut subsalicilat, rifabutin i furazolidon.

I u Republici Sloveniji kao i u Republici Hrvatskoj bizmut oksid je u SmPC registriran samo kao lijek druge linije liječenja *H. pylori* infekcije u sklopu četverostruke terapije s bizmutom u slučaju neuspjeha liječenja prvom linijom terapije. Međutim prema slovenskim nacionalnim smjernicama četverostruka terapija s bizmutom je druga linija terapije.

Rezultati usklađenosti pakiranja registriranih lijekova s Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem glede 10-dnevnih i 14-dnevnih eradikacijskih protokola nisu pokazali usklađenost ni za jedan od 12 terapijskih protokola glede ograničenja pakiranja antibiotika i inhibitora protonске crpke (Tablica 20).

Suvišak jedinica lijeka identificiran je za amoksicilin, metronidazol, doksiciklin, pantoprazol, rabeprazol, omeprazol, lanzoprazol i ezomeprazol.

Interesantno, slovenske nacionalne smjernice predlažu korištenje Pylere-a, međutim ista nije identificirana u nacionalnoj bazi registriranih lijekova. U Republici Sloveniji dostupna je oralna formulacija amoksicilina od 750 mg što osigurava primjenu visoko-dozne dvojne terapije.

Rezultati usklađenosti pakiranja registriranih lijekova sa slovenskim nacionalnim smjericama za liječenje *H. pylori* infekcije nisu pokazali usklađenost ni za jedan predloženi terapijski protokol (Tablica 21).

Tablica 20. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova s Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem o liječenju *H. pylori* infekcije u Republici Sloveniji.

Lijek	Smjernice (dnevna doza)	Preporučeno liječenje (10 dana)			Preporučeno liječenje (14 dana)		
		Veličina pakiranja	Minimalni broj pakiranja	Suvišak jedinica lijeka	Veličina pakiranja	Minimalni broj pakiranja	Suvišak jedinica lijeka
Trojna terapija							
klaritromicin	2 x 500 mg	10 x 500 mg	2	0	14 x 500 mg	2	0
metronidazol ¹	2 x 500 mg	10 x 400 mg	2	0	10 x 400 mg	3	2
amoksicilin	2 x 1000 mg	16 x 500 mg	3	8	16 x 1000 mg	2	4
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	8	bilo koji	1	0
Klaritromicin sekvencijska terapija							
amoksicilin	2 x 1000 mg	16 x 1000 mg	1	6	16 x 1000 mg	1	2
klaritromicin	2 x 500 mg	10 x 500 mg	1	0	14 x 500 mg	1	0
metronidazol ¹	2 x 500 mg	10 x 400 mg	1	0	10 x 400 mg	2	6
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	8	bilo koji	1	0
Konkomitantna terapija							
amoksicilin	2 x 1000 mg	16 x 500 mg	3	8	16 x 1000 mg	2	4
klaritromicin	2 x 500 mg	10 x 500 mg	2	0	14 x 500 mg	2	0
metronidazol	2 x 500 mg	10 x 400 mg	2	0	10 x 400 mg	3	2
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	8	bilo koji	1	0
Hibridna terapija							
amoksicilin	2 x 1000 mg	n/p	n/p	n/p	16 x 1000 mg	2	4
klaritromicin	2 x 500 mg	n/p	n/p	n/p	14 x 500 mg	1	0
metronidazol	2 x 500 mg	n/p	n/p	n/p	10 x 400 mg	2	6
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	8	bilo koji	1	0
Bizmut četverostruka terapija							
bizmut oksid	4 x 120 mg	40 x 120 mg	1	0	56 x 120 mg	1	0
metronidazol ¹	3 x 500 mg	10 x 400 mg	3	0	10 x 400 mg	5	8
doksiciklin	2 x 100 mg	10 x 100 mg	2	0	30 x 100 mg	1	2
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	8	bilo koji	1	0
Levofloksacin trojna terapija							
levofloksacin	2 x 500 mg	20 x 500 mg	1	0	7 x 500 mg	4	0
amoksicilin	2 x 1000 mg	16 x 1000 mg 16 x 500 mg	2 3	12 8	16 x 1000 mg	2	4
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	8	bilo koji	1	0
Levofloksacin sekvencijska terapija							
amoksicilin	2 x 1000 mg	16 x 1000 mg	1	6	16 x 1000 mg	1	2
levofloksacin	2 x 500 mg	10 x 500 mg	1	0	14 x 500 mg	1	0

metronidazol ¹	2 x 500 mg	10 x 400 mg	1	0	10 x 400 mg	2	6
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	8	bilo koji	1	0
Levofloksacin-amoksisicilin četverostruka terapija							
bizmut oksid	4 x 120 mg	40 x 120 mg	1	0	56 x 120 mg	1	0
levofloksacin	2 x 500 mg	10 x 500 mg	2	0	7 x 500 mg	4	0
amoksisicilin	2 x 1000 mg	16 x 500 mg	3	8	16 x 1000 mg	2	4
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	8	bilo koji	1	0
Tetraciklin-levofloksacin četverostruka terapija							
bizmut oksid	4 x 120 mg	40 x 120 mg	1	0	56 x 120 mg	1	0
levofloksacin	2 x 500 mg	10 x 500 mg	2	0	7 x 500 mg	4	0
doksiciklin	2 x 100 mg	10 x 100 mg	2	0	30 x 100 mg	1	2
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	8	bilo koji	1	0
Visoko-dozna dvojna terapija (14 dana terapija)							
amoksisicilin	4 x 750 mg	n/p	n/p	n/p	4 x 750 mg	14	0
rabeprazol	4 x 20 mg	n/p	n/p	n/p	28 x 20 mg	2	0
Rifabutin trojna terapija (10 dana terapija)							
rifabutin	1 x 300 mg	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
amoksisicilin	2 x 1000 mg	16 x 500 mg	3	8	n/p	n/p	n/p
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	8	n/p	n/p	n/p
Furazolidon četverostruka terapija							
furazolidon	2 x 100 mg	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
bizmut oksid	4 x 120 mg	40 x 120 mg	1	0	56 x 120 mg	1	0
doksiciklin	2 x 100 mg	10 x 100 mg	2	0	30 x 100 mg	1	2
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	8	bilo koji	1	0

Kratica: n/p – nije primjenjivo

¹ 400 mg jačina doze primjenjena

² ezomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol ili rabeprazol

³ ili rabeprazol 3 pakiranja od 7 x 20 mg s jednom jedinicom viška

Tablica 21. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova s terapijskim protokolima slovenskih nacionalnih smjernica u Republici Sloveniji.

Lijek	Smjernica (dnevna doza)	Preporučeno liječenje (14 dana)		
		Veličina pakiranja	Minimalni broj pakiranja	Suvišak jedinica lijeka
klaritromicin	2 x 500 mg	14 x 500 mg	2	0
metronidazol	3 x 400 mg	10 x 400 mg	5	8
	4 x 400 mg	10 x 400 mg	6	4
amoksicilin	2 x 1000 mg	16 x 1000 mg	2	4
	4 x 500 mg	14 x 500 mg	4	0
levofloksacin	1 x 500 mg	14 x 500 mg	1	0
bizmut oksid	4 x 120 mg	56 x 120 mg	1	0
esomeperazol	2 x 40 mg (14 dana)	28 x 40 mg	1	0
	2 x 40 mg (10 dana)	28 x 40 mg	1	8
Pylera ¹	4 x 3 kaps. / 10 dana	n/p	n/p	n/p

Kratica: n/p – nije primjenjivo

¹ Pylera 140 mg/125 mg/125 mg kapsula - bizmut subcitrata, 140 mg metronidazol, 125 mg tetraciklin hidroklorid

4.2.3. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju *Helicobacter pylori* infekcije s europskim i nacionalnim smjernicama za njihovu primjenu u Italiji

Pretraživanjem nacionalne baze podataka o lijekovima registriranim u Italiji identificirani su lijekovi potrebni za eradikaciju *H. pylori* uključujući tetraciklin hidroklorid i tinidazol osim bizmut subsalicilata, bizmut oksida i furazolidona. Također je registrirana kapsula Pylera koja sadrži tetraciklin hidroklorid, bizmut kalijev subcitrata i metronidazol.

Glede usklađenosti pakiranja lijekova s europskim smjernicama, bolja je usklađenost s 10-dnevnim terapijskim protokolom (osim za rifabutin), negoli 14-dnevnim terapijskim protokolom gdje je usklađenost jedino evidentirana kod trojne terapije s levofloksacinom (Tablica 22).

Usklađenost pakiranja lijekova sa talijanskim nacionalnim smjernicama bolja je s 10-dnevnim terapijskim protokolima (nisu usklađeni tetraciklin hidroklorid i rifabutin) od 14-dnevnih terapijskih protokola gdje nisu usklađeni tetraciklin hidroklorid i metronidazol (Tablica 23). Također nije primjenjiva visoko-dozna dvojna terapija zbog nedostupnosti amoksicilina u dozi od 750 mg.

Tablica 22. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova s Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem o liječenju *H. pylori* infekcije u Italiji.

Lijek	Smjernica (dnevna doza)	Preporučeno liječenje (10 dana)			Preporučeno liječenje (14 dana)		
		Veličina pakiranja	Minimalni broj pakiranja	Suvišak jedinica lijeka	Veličina pakiranja	Minimalni broj pakiranja	Suvišak jedinica lijeka
Trojna terapija							
klaritromicin	2 x 500 mg	20 x 500 mg	1	0	28 x 500 mg	1	0
metronidazol	2 x 500 mg	20 x 250 mg	2	0	20 x 250 mg	3	4
amoksisilin	2 x 1000 mg	20 x 1000 mg	1	0	28 x 1000 mg	1	0
IPC ¹	varijabilno	bilo koji	1 ²	0	bilo koji	1	0
Klaritromicin sekvencijska terapija							
amoksisilin	2 x 1000 mg	10 x 1000 mg	1	0	14 x 1000 mg	1	0
klaritromicin	2 x 500 mg	10 x 500 mg	1	0	14 x 500 mg	1	0
metronidazol	2 x 500 mg	20 x 250 mg	2	0	20 x 250 mg	3	4
IPC ¹	varijabilno	bilo koji	1 ²	0	bilo koji	1	0
Konkomitantna terapija							
amoksisilin	2 x 1000 mg	20 x 1000 mg	1	0	28 x 1000 mg	1	0
klaritromicin	2 x 500 mg	20 x 500 mg	1	0	28 x 500 mg	1	0
metronidazol	2 x 500 mg	20 x 250 mg	2	0	20 x 250 mg	3	4
IPC ¹	varijabilno	bilo koji	1 ²	0	bilo koji	1	0
Hibridna terapija							
amoksisilin	2 x 1000 mg	n/p	n/p	n/p	28 x 1000 mg	1	0
klaritromicin	2 x 500 mg	n/p	n/p	n/p	14 x 500 mg	1	0
tinidazole	2 x 500 mg	n/p	n/p	n/p	8 x 500 mg	2	2
IPC ¹	varijabilno	bilo koji	1 ²	0	bilo koji	1	0
Bizmut četverostruka terapija							
bizmut subsalicilat ³	4 x 525 mg	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
metronidazol	3 x 500 mg	20 x 250 mg	3	0	20 x 250 mg	5	8
tetraciklin hidroklorid	4 x 500 mg	16 x 250 mg	5	0	16 x 250 mg	7	0
IPC ¹	varijabilno	bilo koji	1 ²	0	bilo koji	1	0
Levofloksacin trojna terapija							
levofloksacin	2 x 500 mg	20 x 500 mg	1	0	28 x 500 mg	1	0
amoksisilin	2 x 1000 mg	20 x 1000 mg	1	0	28 x 1000 mg	1	0
IPC ¹	varijabilno	bilo koji	1 ²	0	bilo koji	1	0
Levofloksacin sekvencijska terapija							
amoksisilin	2 x 1000 mg	10 x 1000 mg	1	0	14 x 1000 mg	1	0
levofloksacin	2 x 500 mg	10 x 500 mg	1	0	14 x 500 mg	1	0
metronidazol	2 x 500 mg	20 x 250 mg	1	0	20 x 250 mg	2	12
IPC ¹	varijabilno	bilo koji	1 ²	0	bilo koji	1	0
Levofloksacin-amoksisilin četverostruka terapija							

bizmut subsalicilat ³	4 x 525 mg	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
levofloksacin	2 x 500 mg	20 x 500 mg	1	0	28 x 500 mg	1	0
amoksisicilin	2 x 1000 mg	20 x 1000 mg	1	0	28 x 1000 mg	1	0
IPC ¹	varijabilno	bilo koji	1 ²	0	bilo koji	1	0
Tetraciklin-levofloksacin četverostruka terapija							
bizmut subsalicilat ³	4 x 525 mg	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
levofloksacin	2 x 500 mg	20 x 500 mg	1	0	28 x 500 mg	1	0
tetraciklin hidroklorid	4 x 500 mg	16 x 250 mg	5	0	16 x 250 mg	7	0
IPC ¹	varijabilno	bilo koji	1 ²	0	bilo koji	1	0
Visoko-dozna dvojna terapija (14 dana terapija)							
amoksisicilin	4 x 750 mg	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
rabeprazol	4 x 20 mg	n/p	n/p	n/p	56 x 20 mg	1	0
Rifabutin trojna terapija (10 dana terapija)							
rifabutin	1 x 300 mg	30 x 150 mg	1	10	n/p	n/p	n/p
amoksisicilin	2 x 1000 mg	20 x 1000 mg	1	0	n/p	n/p	n/p
IPC ¹	varijabilno	bilo koji	1 ²	0	n/p	n/p	n/p
Furazolidon četverostruka terapija							
furazolidon	2 x 100 mg	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
bizmut subsalicilat ³	4 x 525 mg	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
tetraciklin hidroklorid	4 x 500 mg	16 x 250 mg	5	0	16 x 250 mg	7	0
IPC ¹	varijabilno	bilo koji	1 ²	0	bilo koji	1	0

Kratica: n/p – nije primjenjivo

¹ ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol ili rabeprazol

² Ezomperazol dva pakiranja

³ Bizmut subsalicilat i bizmut oksid nisu dostupni; Pylera 140 mg/125 mg/125 mg kapsula-bizmut subcitrat, 140 mg metronidazol, 125 mg tetraciklin hidroklorid

Tablica 23. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova s terapijskim protokolima talijanskih nacionalnih smjernica u Italiji.

Lijek	Smjernica (dnevna doza)	Preporučeno liječenje (10 dana)			Preporučeno liječenje (14 dana)		
		Veličina pakiranja	Minimalni broj pakiranja	Suvišak jedinica lijeka	Veličina pakiranja	Minimalni broj pakiranja	Suvišak jedinica lijeka
Klaritromicin sekvencijska terapija	2 x 500 mg 2 x 500 mg	20 x 500 mg 10 x 500 mg	1 1	0 0	28 x 500 mg n/p	1 n/p	0 n/p
Metronidazol sekvencijska terapija	2 x 500 mg 2 x 500 mg	20 x 250 mg 20 x 250 mg	2 1	0 0	20 x 250 mg n/p	3 n/p	4 n/p
Metronidazol BČT ¹ (7 dana)	3 x 500 mg	20 x 250 mg n/p	3 n/p	0 n/p	20 x 250 mg 20 x 250 mg	5 3	16 18
amoksicilin	2 x 1000 mg 2 x 1000 mg	20 x 1000 mg 10 x 1000 mg	1 1	0 0	28 x 1000 mg n/p	1 n/p	0 n/p
tetraciklin hidroklorid BČT ¹ (7 dana)	3 x 500	16 x 250 mg n/p	4 n/p	4 n/p	16 x 250 mg 16 x 250 mg	6 3	12 6
levofloksacin	1 x 500 mg	10 x 500 mg	1	0	n/p	n/p	n/p
Pylera ²	3 x 4 kaps.	1 x 120 kaps	1	0	n/p	n/p	n/p
bizmut subsalicilat	5 x 525 mg	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
bizmut oksid	40 x 120 mg	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
rifabutin	1 x 300 mg	30 x 150 mg	1	10	n/p	n/p	n/p
IPC ³	varijabilno	bilo koji	1 ⁴	0	bilo koji	1	0

Kratica: n/p – nije primjenjivo

¹ BČT- bizmut četerostruka terapija (7-14 dan, izračunato za 7, 10 i 14 dana)

esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol ili rabeprazol

² Pylera 140 mg/125 mg/125 mg kapsula- bizmut subcitrat, 140 mg metronidazol, 125 mg tetraciklin hidroklorid

³ Esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol ili rabeprazol

⁴ Esomperazol dva pakiranja

4.2.4. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju *Helicobacter pylori* infekcije s europskim i nacionalnim smjericama za njihovu primjenu u Ujedinjenom Kraljevstvu

Pretraživanjem nacionalne baze podataka o lijekovima registriranim u Ujedinjenom Kraljevstvu identificirani su svi lijekovi potrebni za eradikaciju *H. pylori* osim furazolidona. Za napomenuti je oralnu formulaciju bizmut subsalicilata u suspenziji.

Glede usklađenosti pakiranja lijekova s europskim smjericama ona je bolja za 14-dnevne terapijske protokole negoli 10-dnevne terapijske protokole, gdje usklađenost nije evidentirana za metronidazol (Tablica 24).

Rezultati usklađenosti pakiranja registriranih lijekova s nacionalnim NICE smjericama ukazuju na usklađenost svih lijekova terapijskog protokola osim za bizmut subsalicilat (Tablica 25).

Tablica 24. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova s Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem o liječenju *H. pylori* infekcije u Ujedinjenom Kraljevstvu.

Lijek	Smjernica (dnevna doza)	Preporučeno liječenje (10 dana)			Preporučeno liječenje (14 dana)		
		Veličina pakiranja	Minimalni broj pakiranja	Suvišak jedinica lijeka	Veličina pakiranja	Minimalni broj pakiranja	Suvišak jedinica lijeka
Trojna terapija							
klaritromicin	2 x 500 mg	20 x 500 mg	1	0	28 x 500 mg	1	0
metronidazol ¹	2 x 500 mg	21 x 500 mg	1	1	28 x 400 mg	1	0
amoksicilin	2 x 1000 mg	20 x 500 mg	2	0	28 x 500 mg	2	0
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	0	bilo koji	1	0
Klaritromicin sekvencijska terapija							
amoksicilin	2 x 1000 mg	20 x 500 mg	1	0	28 x 500 mg	1	0
klaritromicin	2 x 500 mg	10 x 500 mg	1	0	14 x 500 mg	1	0
metronidazol	2 x 500 mg	14 x 500 mg	1	4	14 x 500 mg	1	0
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	0	bilo koji	1	0
Konkomitantna terapija							
amoksicilin	2 x 1000 mg	20 x 500 mg	2	0	28 x 500 mg	2	0
klaritromicin	2 x 500 mg	20 x 500 mg	1	0	28 x 500 mg	1	0
metronidazol ¹	2 x 500 mg	21 x 500 mg	1	1	28 x 400 mg	1	0
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	0	bilo koji	1	0
Hibridna terapija							
amoksicilin	2 x 1000 mg	n/p	n/p	n/p	28 x 500 mg	2	0
klaritromicin	2 x 500 mg	n/p	n/p	n/p	14 x 500 mg	1	0
metronidazol	2 x 500 mg	n/p	n/p	n/p	14 x 500 mg	1	0
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	0	bilo koji	1	0
Bizmut četverostruka terapija							
bizmut subsalicilat	4 x 525 mg	1 x 300 ml (525 mg/30 ml) ⁴	4	0	1 x 300 ml 1 x 180 ml (525 mg/30 ml) ⁴	5+1	0
metronidazol ¹	3 x 500 mg	30 x 400 mg	1	0	21 x 400 mg	2	0
tetraciklin hidroklorid	4 x 500 mg	50 x 250 mg + 30 x 250 mg	1	0	112 x 250 mg	1	0
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	0	bilo koji	1	0
Levofloksacin trojna terapija							
levofloksacin	2 x 500 mg	20 x 500 mg	1	0	14 x 500 mg	2	0
amoksicilin	2 x 1000 mg	20 x 500 mg	2	0	28 x 500 mg	2	0
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	0	bilo koji	1	0
Levofloksacin sekvencijska terapija							
amoksicilin	2 x 1000 mg	20 x 500 mg	1	0	28 x 500 mg	1	0
levofloksacin	2 x 500 mg	10 x 500 mg	1	0	14 x 500 mg	1	0
metronidazol	2 x 500 mg	14 x 500 mg	1	4	14 x 500 mg	1	0
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	0	bilo koji	1	0
Levofloksacin-amoksicilin četverostruka terapija							
bizmut subsalicilat	4 x 525 mg	1 x 300 ml (525 mg/30 ml) ⁴	4	0	1 x 300 ml 1 x 180 ml (525 mg/30 ml) ⁴	5+1	0

levofloksacin	2 x 500 mg	20 x 500 mg	1	0	14 x 500 mg	2	0
amoksicilin	2 x 1000 mg	20 x 500 mg	2	0	28 x 500 mg	2	0
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	0	bilo koji	1	0
Tetraciklin-levofloksacin četverostruka terapija							
bizmut subsalicilat	4 x 525 mg	1 x 300 ml (525 mg/30 ml) ⁴	4	0	1 x 300 ml 1 x 180 ml (525 mg/30 ml) ⁴	5+1	0
levofloksacin	2 x 500 mg	20 x 500 mg	1	0	14 x 500 mg	2	0
tetraciklin hidroklorid	4 x 500 mg	50 x 250 mg + 30 x 250 mg	1	0	112 x 250 mg	1	0
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	0	bilo koji	1	0
Visoko-dozna dvojna terapija (14 dana terapija)							
amoksicilin	4 x 750 mg	n/p	n/p	n/p	28 x 500 mg + 28 x 250 mg	2 + 2	0
rabeprazol	4 x 20 mg	n/p	n/p	n/p	56 x 20 mg	1	0
Rifabutin trojna terapija (10 dana terapija)							
rifabutin	1 x 300 mg	30 x 150 mg	1	10	n/p	n/p	n/p
amoksicilin	2 x 1000 mg	20 x 500 mg	2	0	n/p	n/p	n/p
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	0	n/p	n/p	n/p
Furazolidon četverostruka terapija							
furazolidon	2 x 100 mg	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p
bizmut subsalicilat	4 x 525 mg	1 x 300 ml (525 mg/30 ml) ⁴	4	0	1 x 300 ml 1 x 180 ml (525 mg/30 ml) ⁴	5+1	0
tetraciklin hidroklorid	4 x 500 mg	50 x 250 mg + 30 x 250 mg	1	0	112 x 250 mg	1	0
IPC ²	varijabilno	bilo koji ³	1	0	bilo koji	1	0

Kratica: n/p – nije primjenjivo.

¹ 400 mg jačina doze primjenjena.

² Esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol ili rabeprazol.

³ Osim lanzoprazola.

⁴ Oralna suspenzija 525 mg/30mL.

Tablica 25. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova s terapijskim protokolima britanskih nacionalnih smjernica u Ujedinjenom Kraljevstvu.

Lijek	Smjernica (7 dana) (dnevna doza)			
		Veličina pakiranja	Minimalni broj pakiranja	Suvišak jedinica lijeka
amoksisilin	2 x 1000 mg	28 x 500 mg	1	0
klaritromicin	2 x 500 mg	14 x 500 mg	1	0
metronidazol	2 x 400 mg	14 x 500 mg	1	0
tetraciklin hidroklorid	4 x 500 mg	56 x 250 mg	1	0
levofloksacin	2 x 500 mg	14 x 500 mg	1	0
bizmut subsalicilat	4 x 525 mg	1 x 300 ml (525 mg/30 ml) ²	3	2 (60 ml)
IPC ¹	varijabilno	bilo koji	1	0

¹ Esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol ili rabeprazol

² Oralna suspenzija 525 mg/30mL.

4.2.5. Usporedba usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju *Helicobacter pylori* infekcije u Republici Hrvatskoj, Republici Sloveniji, Italiji i Ujedinjenom Kraljevstvu

Uspoređujući usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju *H. pylori* infekcije za četiri europske zemlje, istraživanje je dokazalo kako države manjeg marketinškog tržišta, Republika Hrvatska i Republika Slovenija nemaju registrirane lijekove tetraciklin hidroklorid, tinidazol, bizmut subsalicilat, rifabutin i furazolidon. Također, obje zemlje imaju bizmut oksid registriran samo kao lijek druge linije liječenja *H. pylori* infekcije u sklopu bizmut četverostruke terapije, a u slučaju neuspjeha liječenja prvom linijom terapije.

Usklađenosti pakiranja registriranih lijekova u Republici Hrvatskoj s Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem bolja je s 10-dnevnim eradikacijskim protokolima, negoli 14-dnevnim protokolima, što je također registrirano i glede usklađenosti s nacionalnim smjernicama.

U Republici Sloveniji postoji neusklađenost pakiranja registriranih lijekova s Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem i nacionalnim smjernicama glede svih terapijskih 10-dnevnih i 14-dnevnih eradikacijskih protokola. Za napomenuti je dostupnost amoksicilina u dozi od 750 mg što osigurava primjenu visoko-dozne dvojne terapije u kliničkoj praksi. Komparirajući dvije susjedne zemlje sličnog marketinškog tržišta, Republika Hrvatska ima bolju usklađenost pakiranja lijekova s 10-dnevnim terapijskim protokolima od Republike Slovenije.

U Italiji je registriran tetraciklin hidroklorid za razliku od Republike Hrvatske i Republike Slovenije, ali nisu registrirani bizmut subsalicilat, bizmut oksid i furazolidon. Italija

na tržištu ima dostupnu Pyleru, fiksnu kombinaciju lijekova u jednoj kapsuli za primjenu bizmut četverostruke terapije. Italija ima bolju usklađenosti pakiranja lijekova s europskim i nacionalnim smjericama za 10-dnevne terapijske protokole negoli 14-dnevne protokole.

Ujedinjeno Kraljevstvo ima dobru usklađenost pakiranja lijekova s nacionalnim smjericama (osim bizmut subsalicilata), dok je usklađenosti pakiranja lijekova s europskim smjericama bolja za 14-dnevne terapijske protokole nego 10-dnevne terapijske protokole.

Uspoređujući zemlje većeg marketinškog tržišta sa zemljama manjeg marketinškog tržišta, studija je pokazala bolju dostupnost i usklađenost registriranih pakiranja lijekova za Ujedinjeno Kraljevstvo i Italiju negoli Republiku Hrvatsku i Republiku Sloveniju. Republika Slovenija ima najveću neusklađenost pakiranja lijekova, dok Ujedinjeno Kraljevstvo ima najbolju usklađenost pakiranja lijekova.

5. RASPRAVA

5.1. Znanje i stavovi liječnika obiteljske medicine i studenata medicine o smjernicama za dijagnostiku i liječenje *Helicobacter pylori* infekcije-Maastricht V/Florence konsenzus izvješću

Sukladno Maastricht V/Florence konsenzus izvješću, trojna terapija s klaritromicinom ne preporučuje se za zemlje s visokom stopom rezistencije na klaritromicin poput Republike Hrvatske čija stopa rezistencije iznosi 21,1 % (24, 57). Prva linija terapija za Republiku Hrvatsku prema smjernicama je konkomitantna terapija ili bizmut četverostruka terapija. Međutim, ovo je bio izbor samo 4,8% liječnika obiteljske medicine dok bi 66,3% izabralo trojnu terapiju s klaritromicinom kao prvu terapijsku liniju u eradikaciji *H. pylori*. Najviše preferirana prva linija terapije za *H. pylori* kod liječnika obiteljske medicine i studenata bila je 14- dnevna trojna terapija s klaritromicinom (39,4% i 52,7%).

Prema smjernicama, nakon neuspjeha prva linije terapije slijede bizmut četverostruka terapija ili levofloksacin trojna ili četverostruka terapija kao druge linije terapije (23). U našem istraživanju točan odgovor glede bizmut četverostruke izabralo je 45,4% liječnika i 34,9% studenata medicine, dok bi levofloksacin trojnu terapiju odabralo 7,2% liječnika i 14,8% studenata, te bi zaključno 52,6% liječnika i 49,7% studenata odabralo drugu liniju terapiju u skladu sa smjernicama. U našoj studiji najčešći izbor druge linije terapije nakon bizmut četverostruke terapije bila je trojna terapija s metronidazolom kod 30,5% liječnika i 29,6% studenata. Znanje liječnika i studenata bolje je glede druge terapijske linije negoli prve linije terapije.

Glede činjenice o važnosti prvog pokušaja eradikacije *H. pylori* infekcije, pošto tijekom uzastopnih tj. višekratnih pokušaja eradikacije *H. pylori*, stopa rezistencije na antibiotike klaritromicin i metronidazol raste, ovi rezultati o nepoznavanju prve terapijske linije su zabrinjavajući. Sekundarna rezistencija na klaritromicin i metronidazol iznosi 48%, a dvojna rezistencija klaritromicin i metronidazol iznosi 18% (25, 96). Problem postaje izraženiji kada uzmemo u obzir činjenicu da se 20,1% liječnika obiteljske medicine nikada ne konzultira sa gastroenterolozima glede liječenja svojih bolesnika s *H. pylori* infekcijom.

Rezultati ovoga istraživanja pokazali su slabu razinu znanja i stavova o Maastricht V/Florence konsenzus izvješću te ukazuju na nešto bolju razinu znanja o zadnjim Maastricht smjernicama u liječenju *H. pylori* infekcije kod studenata medicine u usporedbi s liječnicima obiteljske medicine. Ipak, potrebno je naglasiti kako su točne odgovore na pitanja o potrebnom vremenom intervalu (točan odgovor 30 dana) bez terapije prije potvrde eradikacije *H. pylori*,

potom potvrde eradikacije *H. pylori* neinvazivnim testom i probira na *H. pylori* kod asimptomatskih članova obitelji, u većem postotku dali liječnici obiteljske medicine negoli studenti (30,9% vs. 22,5%, 64,7% vs. 58,6%, 43,4 vs. 41,4%).

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na nedovoljnu razinu znanja liječnika o probiru na *H. pylori* infekciju. Prema Maastricht konsenzusu bolesnike sa želučanom intestinalnom metaplazijom trebalo bi upućivati na gastroskopiju s biopsijom svake 2-3 godine, a to bi učinilo svega 22,5% liječnika odnosno 19,7% bi bolesnike uputili na gastroskopiju s biopsijom te na pregled gastroenterologu. Naše rezultate možemo djelomično objasniti malim brojem bolesnika s *H. pylori* infekcijom s kojima se liječnici susreću u svojim ordinacijama obiteljske medicine (94% liječnika ima manje od 10 bolesnika mjesečno s *H. pylori*). Nezadovoljavajući probir na ovu bakteriju, nedijagnosticirana i neliječena infekcija, povećavaju rizik od razvoja karcinoma želuca jer je *H. pylori* glavni etiološki čimbenik želučane karcinogeneze.

Vrlo je važno naglasiti kako je antibiotike i soli bizmuta potrebno ukinuti najmanje 30 dana prije testiranja, a IPC najmanje 2 tjedna prije testiranja, što je sukladno važećem Maastricht V konsenzusu. U ovom istraživanju niti trećina svih ispitanika (30,9% liječnika i 22,5% studenata) poznaje odgovarajući vremenski interval o ukidanju terapije prije testiranja. Slabo poznavanje smjernica i neodgovarajuća primjena istih u kliničkoj praksi mogu rezultirati nepouzdanim rezultatima testova tj. lažno negativnim rezultatima.

Neke razlike primijećene u stavovima između liječnika obiteljske medicine i studenata medicine su više praktične razlike koje proizlaze iz kliničke prakse. Studenti kao neinvazivni test u dijagnostici *H. pylori* infekcije izabiru C13-urea izdisajni test (50,3%), a tek potom fekalni antigen test (43,8%), dok se 92,4% liječnika odlučuje na fekalni antigen test. Ovi rezultati su posljedica dostupnosti testova u kliničkoj praksi i razlike u cijeni između C13-urea izdisajnog testa i imunokromatografskog testa za detekciju antigena *H. pylori* iz stolice tj. fekalnog antigen testa (97). Sukladno Maastricht V konsenzusu C13-urea izdisajni test najbolji je test za dijagnostiku *H. pylori*, a fekalni antigen test je alternativa koji se može koristiti zbog visoke osjetljivosti i specifičnosti iako je manje precizan od urea izdisajnog testa (23, 98).

Primjena Maastricht V smjernica u kliničkoj praksi i uspješnost eradikacije *H. pylori* infekcije ovisi ne samo o znanju i stavovima liječnika već i o drugim važnim čimbenicima poput dostupnosti lijekova i odgovarajućih doza lijekova koji su sastavni dio eradikacijskog protokola, suradljivosti bolesnika s terapijom te o dostupnosti podataka o osjetljivosti *H. pylori* na antibiotike u lokalnoj sredini. Glede činjenice da su zadnji podatci o primarnoj rezistenciji *H. pylori* na antibiotike u Republici Hrvatskoj objavljeni 2012. godine, svakako su potrebni noviji podatci (24).

Glede činjenice da se stopa prevalencije *H. pylori* infekcije razlikuje ne samo među zemljama već i unutar različitih regija iste zemlje, a također i stopa rezistencije *H. pylori* na antibiotike, vrlo je važno objavljivati novije podatke o prevalenciji patogena i rezistenciji na antibiotike jer na temelju njih kliničari izabiru odgovarajući empirijski eradikacijski protokol (25, 28, 67).

U skladu s prethodnim istraživanjima diljem svijeta o znanju i stavovima liječnika o smjernicama za liječenje *H. pylori* infekcije, razina znanja i primjena istoga je niska, a edukacija o novijim spoznajama kasni i nedostatna je. Stoga je prijeko potrebna ciljana, učinkovita i kontinuirana edukacija liječnika obiteljske medicine, ali i bolja edukacija studenata medicine jer su oni naši budući liječnici.

Rezultati ove studije u skladu su sa prethodno objavljenim studijama. Veliko istraživanje Europskog registra za *H. pylori* infekciju provedeno u 27 europskih zemalja, koje je obuhvatilo 21 533 tretmana prve linije za *H. pylori* pokazalo je da je trojna terapija s amoksicilinom i klaritromicinom najčešće propisana terapija u 39% slučajeva. Nadalje, stopa eradikacije *H. pylori* infekcije veća od 90% postigla se s 10-dnevnom bizmut četverostrukom terapijom ili 14-dnevnom konkomitantnom terapijom. Međutim, niti jedan od ova dva režima nije pouzdano postigao stope izlječenja koje bi se mogle očekivati od tipičnih terapija infektivnih bolesti. Ovi rezultati ukazuju na to da je gastroenterologija kao struka uglavnom zakazala sa svojim aktivnostima da educira i usmjeri liječnike, dodatno pridonoseći pojavi antimikrobne rezistencije (99, 100).

Prema rezultatima istraživanja s liječnicima obiteljske medicine iz Izraela tijekom 2016. godine, kada je Maastricht IV konsenzus bio na snazi, samo je 3,8% liječnika odabralo terapiju u skladu s tadašnjim smjernicama (bizmut četverostruku terapiju, konkomitantnu terapiju i sekvencijsku) za prvu liniju liječenja. Tada nisu postojala epidemiološka ispitivanja koja bi procijenila prevalenciju primarne rezistencije na klaritromicin u Izraelu.

Većina (> 90%) ispitanih izraelskih liječnika obiteljske medicine propisivala je trojnu terapiju s klaritromicinom (u trajanju od 7-14 dana) kao prvu liniju terapije u usporedbi sa 66,3% liječnika obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj i 79,9% studenata medicine. Ovi rezultati su zabrinjavajući jer izbor ove terapije nije u skladu s Maastricht konsenzusom. Druga linija terapije trebala bi se sastojati od terapije s levofloksacinom ili bizmut četverostruke terapije, a ove terapije su izbor 30,3% liječnika obiteljske medicine u Izraelu i 52,6% liječnika u Republici Hrvatskoj (45). Nakon 3 godine ciljane edukacije liječnika u Izraelu broj liječnika koji je odabrao prvu liniju terapije u skladu sa smjernicama porastao je s 3,8% na 37,1% te od

30,3% na 77,1% glede točnog izbora druge terapijske linije. Autori su zaključili kako i nakon edukacijske intervencije adherencija liječnika sa smjernicama je suboptimalna (46).

Novije istraživanje iz Španjolske dokazuje da samo 20% liječnika obiteljske medicine ima optimalnu adherenciju sa službenim preporukama o postupanju s *H. pylori* infekcijom. Izabrana terapija prve linije bila je trojna terapija (56%), a potom konkomitantna (28%) (43).

Bolji rezultati glede adherencije liječnika obiteljske medicine sa smjernicama ne pristižu niti iz Nizozemske, Njemačke, Pakistana, Turske, Južne Koreje, Meksika, Perua i Irske (36, 37, 39-43, 99).

Znajući da je *H. pylori* klasificiran kao karcinogen prve skupine, a razina znanja preduvjet uspješne eradikacije ove bakterije, rezultati ovog istraživanja još jednom naglašavaju ovo problematiku pošto se radi o globalnom alarmantnom problemu. Prevalencija *H. pylori* je još uvijek visoka, stopa eradikacije u opadanju, a stopa rezistencije u porastu.

Ograničenja ovoga istraživanja o adherenciji liječnika obiteljske medicine i studenata medicine s Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem su slijedeća:

1. Uzimajući u razmatranje stopu odaziva ispitanika, moguće je da se liječnici i studenti koji su pristali sudjelovati u ovom istraživanju razlikuju od onih liječnika i studenata koji nisu pristali sudjelovati, posebno u smislu znanja o *H. pylori* infekciji.

2. Rezultati ove studije ukazuju na nešto veće znanje o Maastricht smjernicama studenata medicine od liječnika obiteljske medicine. Međutim, neke razlike u znanju mogu nastati zbog praktičnih razloga poput cijene ili nedostupnosti određenog testa ili lijekova. U prilog tome ukazuje lošija adherencija studenata sa smjernicama u komparaciji s liječnicima za pitanja potvrde eradikacije *H. pylori*, potrebnog ukidanja terapije prije testiranja te za probir kod asimptomatskih članova obitelji.

3. Ograničenje ove studije je stopa odaziva liječnika obiteljske medicine koja iznosi 10.7%.

Iako je u istraživanje uključen reprezentativan uzorak svih liječnika obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj, mogući razlog za nižu stopu odaziva liječnika u odnosu na studente je COVID-19 pandemija.

5.2. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju *H. pylori* infekcije s europskim i nacionalnim smjernicama za njihovu primjenu

Slaba usklađenost pakiranja registriranih lijekova sa smjernicama za njihovu primjenu već je ranije uočena u Indiji, Australiji i Republici Hrvatskoj za najčešće indikacije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ili za antibiotike koji se najčešće primjenjuju u praksi (82-84). Rezultate zapažanja prethodnih istraživanja trebalo bi proširiti za indikacije i bakterijske infekcije s visokom prevalencijom kod kojih se očekuje porast incidencije ili je potrebna primjena kombinacije antibiotika. *H. pylori* infekcija je upravo bakterijska infekcija s visokom prevalencijom, porastom stope rezistencije na antibiotike, smanjenjem stope eradikacije, a sami eradikacijski protokoli se sastoje od kombinacije više antibiotika. Istraživanja o usklađenosti pakiranja lijekova s eradikacijskim protokolima za *H. pylori* do sada nisu istraživani. Neusklađenost pakiranja registriranih antibiotika je mogući čimbenik daljnjeg generiranja antibiotske rezistencije.

Manja marketinška tržišta potencijalno mogu značiti slabiju dostupnost i registraciju lijekova, manju raznolikost u pakiranju registriranih lijekova i jačine doza lijekova. Za primjer su lijekovi koji nisu registrirani u Republici Hrvatskoj i Republici Sloveniji, a sastavni su dio prve linije terapije za eradikaciju *H. pylori*: tetraciklin hidroklorid, oralni oblik metronidazola od 500 mg, tinidazol, bizmut subsalicilat.

Ovim istraživanjem dokazali smo manju raznolikost pakiranja registriranih lijekova za Republiku Hrvatsku i Republiku Sloveniju u komparaciji s drugim europskim zemljama većeg marketinškog tržišta, Italijom i Ujedinjenim Kraljevstvom. Međutim, usprkos većoj raznolikosti pakiranja lijekova za zemlje većeg tržišta, to ipak nije rezultiralo apsolutnom usklađenosti pakiranja registriranih lijekova sa smjernicama u Italiji i Ujedinjenom Kraljevstvu.

Moguće je da veća tržišta nude mogućnosti za veći prihod, pa se zbog toga mogu zanemariti troškovi registracije i stavljanja na tržište određenog broja različitih pakiranja za jedan lijek, što dovodi do veće raznolikosti u registriranim veličinama pakiranja lijekova na većim tržištima. Međutim, regulatori bi se trebali pobrinuti za bolje usklađivanje pakiranja lijekova s relevantnim smjernicama za liječenje. To može predstavljati izazov s obzirom na brojnost smjernica za različite indikacije, ali i glede činjenice da se smjernice liječenja značajno razlikuju od sezone do sezone.

Nadalje, prema smjernicama za liječenje *H. pylori* infekcije lijekovi (antibiotici i IPC) se najčešće primjenjuju u dvije dnevne doze u trajanju terapije od 7-dnevnog do 14-dnevnog režima (101). Rezultati ovog istraživanja pokazali su apsolutnu usklađenost inhibitora

protonske crpke (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol ili rabeprazol) sa smjernicama za liječenje *H. pylori* infekcije pošto se najčešće pakiraju u veličini od 7, 14 ili 28 jedinica što je u skladu sa doziranjem od dvaput na dan tijekom 7 do 14 dana eradikacijskog protokola. Pretraživanjem HALMED baze lijekova, rabeprazol od 20 mg ima veliku varijabilnost pakiranja te je dostupan u pakiranjima od 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 90, 98 i 100 tableta u blisteru u kutiji (91). Ova usklađenost pakiranja nažalost nije prisutna kod antibiotske terapije (25).

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da su pakiranja registriranih lijekova u Republici Hrvatskoj usklađena s 10-dnevnim terapijskim protokolima prema Maastricht V/Florence konsenzus izvješću osim sekvencijske terapije.

Pakiranja lijekova registrirana u Republici Sloveniji imaju slabu usklađenost s europskim i nacionalnim smjernicama za 10-dnevne i 14-dnevne terapijske režime, dok je u Italiji dobra usklađenost s 10-dnevnim terapijskim protokolima.

U Ujedinjenom Kraljevstvu bolja je usklađenost s nacionalnim smjernicama (NICE) nego europskim Maastricht V izvješćem. Potrebno je naglasiti da u Ujedinjenom Kraljevstvu postoji dobra usklađenost pakiranja registriranih lijekova s nacionalnim smjernicama te bi ona trebala služiti za primjer drugim zemljama i regulatorima. Nadalje, ovi rezultati iz Ujedinjenog Kraljevstva glede usklađenosti pakiranja su ohrabrujući, a preduvjet uvođenja odgovarajuće empirijske antimikrobne terapije je poznavanje lokalne osjetljivosti patogena na antibiotike (23).

Interesantno je za napomenuti da je bizmut predložen u talijanskim i slovenskim nacionalnim smjernicama prije negoli je registriran u Italiji i Republici Sloveniji. Također, slovenske nacionalne smjernice predlažu korištenje Pylera, međutim ista nije identificirana u nacionalnoj bazi registriranih lijekova (17, 101). Dosadašnja multicentrična istraživanja o novoj bizmut četverostrukoj terapiji uz primjenu kapsule Pylera i IPC pokazala su izvrsne rezultate kao prve i druge linije terapije, uz postignutu stopu eradikacije *H. pylori* infekcije od 93,5%, te dobar sigurnosni profil (102, 103).

U Republici Hrvatskoj su amoksisilin i metronidazol neusklađeni sa 14-dnevnim terapijskim protokolima. Također u Republici Sloveniji amoksisilin nije usklađen s nacionalnim niti europskim smjernicama. Ovi rezultati su obeshrabrujući u kontekstu amoksicilina kao polusintetskog antibiotika penicilinske skupine, širokog spektra i beta-laktamskog antibiotika za koji se smatra da ima povoljniji sigurnosti profil od drugih skupina antibiotika (104-106).

Interesantno je uočiti da se pakiranja registriranih lijekova u Republici Hrvatskoj i Italiji bolje podudaraju s 10-dnevnim terapijskim protokolima, dok lijekovi registrirani u Ujedinjenom Kraljevstvu bolje podudaraju sa 14-dnevnim protokolima.

Procijenjena prevalencija *H. pylori* infekcije prema podacima iz 2018. godina za Republiku Hrvatsku iznosi 47,0%, za Ujedinjeno Kraljevstvo 27,0%, za Italiju 45,0%, a za Republiku Sloveniju 25,0% (14, 17, 107). Prema rezultatima meta-analize iz 2017. godine prevalencija *H. pylori* za Republiku Hrvatsku iznosi 52,7%, za Ujedinjeno Kraljevstvo 35,5%, a za Italiju 56,2%, dok podaci za Republiku Sloveniju nisu bili dostupni (15).

Noviji podaci o rezistenciji *H. pylori* na antibiotike za Republiku Hrvatsku nedostaju, međutim prema dostupnim podacima Republika Hrvatska je zemlja s visokom stopom primarne rezistencije na klaritromicin, stoga je prva linija terapije bizmut i ne-bizmut četverostruka terapija u trajanju od 14 dana. Imajući u vidu stopu prevalencije i rezistencije, većina bolesnika zahtijeva terapiju duljeg trajanja.

Prema podacima HALMED-a, tetraciklin hidroklorid nije registriran u Republici Hrvatskoj (91). Tetraciklin hidroklorid je lijek prve i druge linije terapije za eradikaciju *H. pylori*, međutim drugi antibiotici iz iste klase antibiotika su registrirani u Republici Hrvatskoj, poput doksiciklina. Iako su rezultati meta-analize pokazali učinkovitost ovog antibiotika kao zamjene za tetraciklin hidroklorid ukoliko isti nije registriran i dostupan na tržištu, talijanske nacionalne smjernice ga ne preporučuju u eradikaciji *H. pylori* (28, 95). Međutim, bez obzira na preporuke određenih nacionalnih društava i smjernica, to jasno nije prepreka za korištenjem doksiciklina u eradikaciji *H. pylori*, a u Republici Hrvatskoj ga se primjenjuje u kliničkoj praksi. Također, potrebno je istaknuti da bolesnici u državama manjeg marketinškog tržišta mogu imati ponekad ograničenja glede terapijskih opcija.

Iako neki autori kritiziraju empirijsko liječenje *H. pylori* infekcije te predlažu personaliziranu terapiju s mikrobiološkim testiranjem osjetljivosti *H. pylori* na antibiotike, u svakodnevnoj kliničkoj praksi i dalje se primjenjuje empirijsko liječenje kao prva i druga linija terapije što je u skladu sa Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem (23, 108, 109). Međutim, antimikrobna rezistencija i empirijska terapija povećavaju troškove liječenja (110, 111). Ova problematika je još naglašenija kada empirijska terapija dovodi do suviška jedinica antimikrobnih lijekova.

U ovom istraživanju ispitivali smo usklađenost pakiranja registriranih lijekova s terapijskim smjericama za Republiku Hrvatsku, Republiku Sloveniju, Italiju i Ujedinjeno Kraljevstvo. Moguće je da su rezultati ove studije od veće važnosti za Republiku Hrvatsku i Republiku Sloveniju pošto ove zemlje imaju manje registriranih pakiranja lijekova od Italije i

Ujedinjenog Kraljevstva. Također su prethodna istraživanja identificirala potrošnju antibiotika kao nezavisnog čimbenika antibiotske rezistencije u južnoj Europi (112). Također, bilo bi od značajnog interesa istražiti da li i druge zemlje manjeg marketinškog tržišta također imaju slabu usklađenost pakiranja lijekova s nacionalnim i europskim smjernicama.

Rezultati ove studije temelje se na usporedbi usklađenosti pakiranja registriranih lijekova s terapijskim smjernicama za liječenje *H. pylori* infekcije uz pretpostavku 100% adherencije bolesnika s liječenjem. Međutim, u skladu sa smjernicama postoji više terapijskih protokola za eradikaciju *H. pylori* i oni se mijenjaju sa nadolaskom novih znanja i spoznaja o učinkovitosti terapije.

Trebalo bi naglasiti kako se od nacionalnih smjernica očekuje specifičniji terapijski pristup negoli od međunarodnih smjernica, jer se nacionalne smjernice temelje na podacima stope rezistencije *H. pylori* infekcije na antibiotike za određenu zemlju ili regije unutar zemlje. Glede velike raznolikosti o prevalenciji *H. pylori* infekcije i stope antibiotske rezistencije među kontinentima i zemljama svijeta, od izuzetne je važnosti da nacionalna gastroenterološka udruženja donose nacionalne smjernice, ažuriraju ih u skladu sa promjenama međunarodnih smjernica te da ista budu dostupna svim liječnicima obiteljske medicine kako bi nove znanstvene spoznaje provodili u kliničkoj praksi.

Liječnici obiteljske medicine su temelj zdravstvenoga sustava te je educiranje i informiranje istih o novim smjernicama od važnosti za što uspješnije liječenje *H. pylori* infekcije.

Ograničenje ovog istraživanja je pretpostavka 100% adherencije bolesnika s liječenjem, pošto su prethodna istraživanja dokazala lošu i varijabilnu adherenciju bolesnika sa brojnim terapijskim protokolima (113).

Optimalna stopa eradikacije može se postići samo ukoliko je adherencija bolesnika s terapijom dovoljno visoka. Jedan od razloga slabe adherencije bolesnika je životna dob i zaboravljivost za redovitim uzimanjem terapije. Također je dokazana statistički značajna povezanost između adherencije bolesnika s liječenjem i odsutnosti kliničkog poboljšanja na terapiju (113). Glede činjenice da eradikacijska terapija za *H. pylori* uključuje 3-4 lijeka u protokolu od koji se neki uzimaju dvaput dnevno (poput amoksicilina i klaritromicina), a neki poput soli bizmuta i tetraciklin hidroklorida četiri puta dnevno, u trajanju od 7-14 dana, idealnu adherenciju bolesnika s terapijom glede svih prethodnih istraživanja na ovu temu nije realno očekivati. Istraživanje adherencije pedijatrijske populacije s terapijom za *H. pylori* pokazalo je da se postiže stopa eradikacije za *H. pylori* od 89,9% ukoliko su uzeli najmanje 90% propisane terapije, dok je kod ne adherentnih ispitanika zabilježena stopa eradikacije *H. pylori* od 36,6%

(114). Nedavna studija pokazala je 65% adherenciju bolesnika s terapijom za *H. pylori*, a čimbenici rizika loše adherencije s terapijom bili su pojava nuspojava, životna dob veća od 50. godina i niži obrazovni status ispitanika (115).

Također je ograničenje istraživanja nedostupnost određenih veličina pakiranja lijekova na tržištu tj. lijekovi koji nisu registrirani, stoga se nije mogla učiniti analiza usklađenosti lijekova s terapijskim smjernicama, poput furazolidona, rifabutina, tetraciklin hidroklorida, amoksicilina od 750 mg, bizmut subsalicilata.

Sukladno Maastricht V/Florence konsenzus izvješću 10-dnevna terapija preporučuje se samo ukoliko je dokazana lokalna učinkovitost iste (23). Podaci o učestalosti preskripcije 10-dnevne ili 14-dnevne terapije nisu dostupni, kao što za mnoge europske zemlje nisu objavljena istraživanja o učinkovitosti 10-dnevne terapije u usporedbi sa 14- dnevnom terapijom. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na manji suvišak ostataka antibiotika kod 10- dnevne terapije za zemlje Republiku Hrvatsku i Italiju. Međutim, smjernice za liječenje *H. pylori* infekcije obično slijede tjedne terapijske režime i nisu svi registrirani lijekovi uključeni u ovu studiju pokazali usklađenost sa 7- dnevnim ili 14- dnevnim terapijskim protokolima (101).

Važnost ovog istraživanja je otkriće nedovoljne usklađenosti pakiranja registriranih antibiotika s indikacijama za njihovu primjenu koje dovodi do stvaranja suviška ostataka antibiotika. Suvišak jedinica antibiotika koji ostaje u domaćinstvu može se koristiti u budućnosti kada nije indicirana antibiotska terapija pošto stvaranje „kućnih ljekarni“ može povećati rizik samoliječenja ovim lijekovima kada oni nisu indicirani ili u kraćem trajanju nego je preporučeno, što dalje potiče rezistenciju na antibiotike (116, 117). Pacijenti su ne samo skloni zadržati zaostale antibiotike već ih odložiti u miješani komunalni otpad nesvjesni programa za sigurno zbrinjavanje otpada dostupnih besplatno u javnim ljekarnama (88).

Velika neusklađenost, općenito i među lijekovima na listi, može otvoriti prostor za velike uštede u zdravstvenom sustavu. Jedan od načina kako to postići je točna usklađenost pakiranja lijeka s indikacijom. Međutim, ovo može podizati cijenu registracije lijekova nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Neki autori predlažu izdavanje točnog broja jedinica lijekova (tzv. engl. *dispensing*) u slučaju propisivanja antibiotske terapije kao mjere s ciljem suzbijanja stvaranja suviška antibiotika (118). Izdavanja točnog broja jedinica lijekova prema rezultatima prethodnih istraživanja dovodi i do bolje adherencije bolesnika s farmakoterapijom posebno kod dužeg vremenskog razdoblja abuzusa i uzimanjem više vrsta lijekova tzv. politerapije, što ne znači nužno i polipragmaziju. Jedinično izdavanje lijekova znači prepakiranje solidnih oralnih

lijekova (tableta i kapsula) od strane zdravstvenih djelatnika, obično gradskih ljekarnika ili bolničkih ljekarnika s ciljem da se pomogne bolesnicima s politerapijom (119).

Rezultati ove studije govore u prilog razmišljanju da izdavanje točnog broja tableta možda ima prednost nad izdavanjem gotovih pakiranja lijekova proizvođača kada je riječ o antibioticima. Prethodna istraživanja svjedoče da je izdavanje točnog broja tableta antibiotika smanjuje broj tableta koje plaća zdravstveno osiguranje, smanjuje broj neregistriranih tableta i ima pozitivan učinak na okoliš i adherenciju pacijenata (105).

Ostaje i nadalje u kliničkoj praksi nejasna mogućnost jediničnog izdavanja lijekova glede direktive EU od 8. lipnja 2011. godine od kada je snazi pravilnik Europskog parlamenta i Vijeća Europe s ciljem prevencije ulaska falsificiranih medicinskih proizvoda u legalnu opskrbnu mrežu lijekova. Upravo s ciljem borbe protiv ilegalne distribucije krivotvorenih lijekova prema pravilniku Vijeća Europe svako pakiranje lijekova mora imati jedinstveni identifikacijski broj jer je uvedena serijalizacija (120, 121). U slučaju jediničnog izdavanja lijekova, proizvod s jedinstvenim identifikacijskim brojem ne dolazi do krajnjeg korisnika, već je potrebno repakiranje lijeka za osobnu upotrebu bolesnika što zahtijeva dodatno vremenski angažman ljekarnika i pojačane tehničke kapacitete glede osoblja u sustavu zdravstva. To podiže cijenu ljekarničkih usluga i ograničava vrijeme dostupno za savjetovanje pacijenata.

Neki kliničari smatraju da bi jedinično izdavanje lijekova bio potencijalno veći problem negoli bolja opcija, posebno kod gerijatrijske populacije (122).

Važno je istaknuti da suvišak jedinica bilo kojeg lijeka dovodi do povećanja troškova zdravstvenog osiguranja i zdravstvenog sustava u cjelini te pridonosi stvaranju farmaceutskog otpada. Suvišak lijeka potencijalno dovodi do neprimjerene konzumacije lijeka uključujući i inhibitore protonske crpke. Prekomjerna upotreba IPC može dovesti do razvoja deficijencije mikronutrijenata, kroničnog bubrežnog oštećenja i promjena u gastrointestinalnoj mikroflori što je čimbenik razvoja pneumonije i *Clostridium difficile* enterokolitisa (123).

Suvišak antibiotika predstavlja ne samo financijsko opterećenje zdravstvenom sustavu već je i promotor daljnjeg razvoja antibiotske rezistencije, globalnog zdravstvenog problema.

Iako prirodni faktori rezistencije doprinose nastanku antimikrobne rezistencije, uporaba antibiotika podupire njihovo širenje, stoga ljudska aktivnost igra važnu ulogu u evoluciji antimikrobne rezistencije. Prema literaturi, glavni čimbenici koji doprinose antimikrobnoj rezistenciji u slabije razvijenim državama su manjak nadzora nad razvojem rezistencije, slaba kontrola kakvoće dostupnih antibiotika, klinička zlouporaba i pretjerana dostupnost antibiotika (124, 125).

Farmaceutski proizvodi globalni su izazov iz više aspekata, a posebno s ekološkog. Potrebno je pravilno postupanje s farmaceutskim otpadom, pravilno odlaganje istog te općenito sprječavanje i smanjenje ulaska istoga u okoliš (126).

Potrebno je ukazivati i predlagati revizije veličina pakiranja antibiotika od strane farmaceutske industrije i zdravstvene politike kako bi se razvili koraci za smanjenje ostataka antibiotika, te pronaći prikladnije načine izdavanja točnog broja tableta antibiotika i drugih lijekova kako bi u konačnici napravili ekonomske uštede, ali i smanjili razvoj antibiotske rezistencije. Ukoliko bi se uvelo jedinično izdavanje lijekova potrebno je mijenjati i Zakon o ljekarništvu te osigurati dodatne kapacitete u osoblju posebno glede broja ljekarnika.

6. ZAKLJUČCI

Zaključci koji proizlaze iz ovog istraživanja su sljedeći:

1. Liječnici obiteljske medicine i studenti medicine imaju nedostatnu razinu znanja i stavove o važećim europskim smjernicama za liječenje *H. pylori* infekcije-Maastricht V/Florence konsenzus izvješću. Općenita razina znanja studenata medicine je bolja negoli liječnika obiteljske medicine.
2. Rezultati ovoga istraživanja o znanju liječnika obiteljske medicine s Maastricht konsenzusom slični su dosadašnjim rezultatima iz drugih zemalja svijeta zadnjih 30-tak godina.
3. Potrebno je provoditi ciljane i kontinuirane edukacije liječnika obiteljske medicine o smjernicama za eradikaciju *H. pylori* infekcije.
4. Nedostatak podataka o antibiotskoj rezistenciji za države, a posebno za različite regije unutar iste države onemogućuje primjenu smjernica o liječenju *H. pylori* i uvođenje adekvatne empirijske prve i druge linije terapije.
5. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju *H. pylori* infekcije s europskim i nacionalnim smjernicama za njihovu primjenu bolja je za zemlje većeg marketinškog tržišta, Ujedinjeno Kraljevstvo i Italiju, negoli zemlje manjeg marketinškog tržišta, Republiku Hrvatsku i Republiku Sloveniju.
6. Zemlje većeg marketinškog tržišta nude veću dostupnost registriranih pakiranja lijekova kao i veću raznolikost pakiranja lijekova.
7. Usklađenost pakiranja registriranih lijekova bolja je s nacionalnim negoli međunarodnim smjernicama.
8. Potrebno je provoditi sve mjere s ciljem suzbijanja antibiotske rezistencije.
9. Glede prisutnog suviška ostataka antibiotika potrebno je mijenjati legislativu tj. Zakon o ljekarništvu te poticati jedinično izdavanje lijekova kako bi ostatak antibiotika bio što manji, a samim time manji troškovi za zdravstveni sustav i smanjenje antibiotske rezistencije.
10. Poticati zdravstvenu politiku i farmaceutsku industriju na bolju usklađenost pakiranja registriranih lijekova sa smjernicama za njihovu primjenu, veću raznolikost pakiranja lijekova i bolju dostupnost lijekova.

7. SAŽETAK

Uvod i cilj istraživanja: Eradikacija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekcije postaje sve teža. Visoka prevalencija *H. pylori* infekcije, složenost njenog liječenja, slaba usklađenost registriranih pakiranja lijekova ili nedostatna adherencija bolesnika s terapijskim protokolom pridonose antibiotskoj rezistenciji i porastu troškova u zdravstvenom sustavu. Cilj našeg presječnog istraživanja bio je odrediti znanje i stavove liječnika obiteljske medicine i studenata medicine u Republici Hrvatskoj s važećim smjernicama za liječenje *H. pylori* infekcije, Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem. Cilj našeg sekundarnog istraživanja bio je utvrditi usklađenost pakiranja registriranih lijekova koji su sastavni dio eradikacijskog protokola za liječenje *H. pylori* infekcije s europskim i nacionalnim terapijskim smjernicama.

Ispitanici i postupci: Istraživanje je provedeno s liječnicima obiteljske medicine i studentima medicine s ciljem utvrđivanja adherencije s europskim smjernicama za liječenje *H. pylori* infekcije, Maastricht V/Florence konsenzus izvješćem. Anketni upitnik je podijeljen putem elektroničke pošte u 2338 ordinacija obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj te studentima medicine četvrte, pete i šeste godine studija Medicine Sveučilišta u Splitu. Odgovori su se skupljali elektronskim putem tijekom razdoblja od 23. lipnja do 26. kolovoza 2020. godine. U sekundarnom istraživanju ispitali smo usklađenosti pakiranja registriranih lijekova za eradikaciju *H. pylori* infekcije s europskim i nacionalnim smjernicama o *H. pylori* infekciji za odrasle bolesnike za Republiku Hrvatsku, Republiku Sloveniju, Italiju i Ujedinjeno Kraljevstvo. Pri tome smo istražili usklađenost pakiranja lijekova sa svim dostupnim terapijskim protokolima, a lijekove smo identificirali u nacionalnim bazama lijekova u srpnju 2019. godine.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 249 liječnika obiteljske medicine i 169 studenata medicine. Bizmut četverostruka terapija ili ne-bizmut četverostruka terapija (konkomitantna), koje su prva linija terapije za eradikaciju *H. pylori* infekcije, u Republici Hrvatskoj bile su izbor 4,8% liječnika obiteljske medicine i 13% studenata medicine, dok bi 66,3% liječnika obiteljske medicine i 79,9% studenata medicine izabralo trojnu terapiju s klaritromicinom, što nije u skladu s važećim smjernicama. Bizmut četverostruka terapija bila je najčešći izbor kao druga linija terapije (što je u skladu sa smjernicama), kod 45,4% liječnika obiteljske medicine i 34,9% studenata medicine. Međutim, samo 2,8% liječnika obiteljske medicine i 7,1% studenata medicine bi točno preporučilo prvu i drugu liniju terapije za eradikaciju *H. pylori* infekcije. Značajno veći postotak studenata preferira C13-urea izdisajni test od liječnika obiteljske medicine (50,3% vs. 6,4%). Samo 59,0% liječnika obiteljske medicine bi liječilo *H. pylori* kod

svih bolesnika uključujući i asimptomatske. Studenti medicine značajno češće prepoznaju povezanost između *H. pylori* infekcije i karcinoma želuca u odnosu na liječnike (92,9% vs. 73,5%).

U drugom dijelu istraživanja gdje smo ispitivali usklađenost pakiranja registriranih lijekova sa smjericama za liječenje, rezultati za Republiku Hrvatsku su pokazali usklađenost lijekova s 10-dnevnim terapijskim protokolom za sve terapijske protokole osim sekvencijske terapije. Usklađenost lijekova nije registrirana sa svim predloženim 14-dnevnim terapijskim protokolima u Republici Hrvatskoj. Neusklađenost pakiranja registriranih lijekova u Republici Hrvatskoj posljedica je ograničene dostupnosti i pakiranja lijekova. U Ujedinjenom Kraljevstvu pakiranja lijekova su češće usklađena sa 14-dnevnim terapijskim protokolima i nacionalnim smjericama. U Italiji je bolja usklađenost pakiranja lijekova s 10-dnevnim terapijskim protokolima prema europskim smjericama, dok u Republici Sloveniji postoji neusklađenost pakiranja lijekova sa svim predloženim terapijskim protokolima. Ovim istraživanjem smo dokazali značajno manju raznolikost u pakiranju lijekova registriranih u Republici Hrvatskoj i Republici Sloveniji, u usporedbi s pakiranjima lijekova u Italiji i Ujedinjenom Kraljevstvu.

Zaključci: Znanje liječnika obiteljske medicine i studenata medicine o smjericama za liječenje *H. pylori* infekcije je nedostatno u Republici Hrvatskoj. Potrebne su daljnje kontinuirane ciljane edukacijske intervencije s ciljem mijenjanja stavova i znanja o dijagnostici i terapiji *H. pylori* infekcije. S obzirom na lošu usklađenost pakiranja registriranih lijekova sa smjericama za liječenje *H. pylori* infekcije, u kliničku praksu kao uobičajeni dio liječenja bolesnika trebalo bi uvesti edukaciju bolesnika, jer je adherencija sa smjericama od izuzetne važnosti.

8. SUMMARY

Background and Objectives: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication is becoming increasingly difficult. High prevalence of *H. pylori* infection, the complexity for its treatment, poor accordance of registered drug packs or poor patient adherence to the treatment may contribute to antibiotic resistance and healthcare costs.

The aim of our cross-sectional study was to determine the knowledge of current guidelines (Maastricht V/Florence consensus report) and attitude in the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in primary care physicians (PCPs) and medical students in Croatia. The aim of our secondary study was to investigate whether registered drug packs are in accordance with European and national guidelines for *H. pylori* eradication with reference to the number of drug units.

Subjects and Methods: A study was conducted among PCPs and medical students to evaluate adherence to Maastricht V consensus guidelines. Questionnaire was distributed by e-mail to 2338 PCPs offices in Croatia and to the medical students from the University of Split School of Medicine. Responses were collected electronically from June 23 to August 26 of 2020.

In secondary study we considered treatment options for management of *H. pylori* infection recommended by the Maastricht V/Florence Consensus Report and by national guidelines in United Kingdom (UK), Croatia, Italy and Slovenia for adults. Drugs proposed by the guidelines were identified in national drug databases in July of 2019.

Results: 249 PCPs and 169 medical students were included in the study. Bismuth or non-bismuth based quadruple therapy as first-line treatment for *H. pylori* was the choice of 4,8% of PCPs and 13% of students, while 66,3% PCPs and 79,9% students would choose clarithromycin-based triple therapy. Bismuth-based quadruple therapy was the most preferred second-line of treatment for 45,4% of PCPs and 34,9% of students. Only 2,8% PCPs and 7,1% of students would correctly recommend first and second line of treatment for *H. pylori* infection. A larger proportion of students than PCPs would prefer C13-urea breath test (50,3% vs. 6,4%). Only 59,0% PCPs would treat for *H. pylori* in all patients including the asymptomatic ones. Students more frequently recognized the link between *H. pylori* and gastric cancer compared to PCPs (92,9% vs. 73,5%).

In our secondary study when considering accordance for 10-day treatment regimens, drug packs registered in Croatia could not be matched with sequential therapies, only. A number of

proposed treatments could not be matched due to limited availability of drugs in Croatia. None of the 14-day treatment regimens could be matched. Drug packs registered in UK more often matched 14-day treatment regimens and national guidelines. Considering European guidelines, 10-day treatments could more frequently be matched in Italy and in Slovenia none of the proposed treatments could be matched. Furthermore, in this study, we identified a sensibly smaller variety in drug pack size registered in Croatia and Slovenia when compared to UK and Italy.

Conclusions: PCPs and medical students' knowledge of *H. pylori* guidelines are insufficient in Croatia and ask for additional training. Considering poor accordance of drug packs with treatment guidelines for *H. pylori*, discussing adherence to antimicrobial treatment with patients should be introduced as a standard of patient care and education.

9. POPIS LITERATURE

1. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical microbiology reviews*. 2006;19(3):449-90.
2. Blanchard TG, Nedrud JG. Laboratory maintenance of *Helicobacter* species. *Current protocols in microbiology*. 2012;Chapter 8:Unit8B 1.
3. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM i sur. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(37):5578-89.
4. Quaglia NC, Dambrosio A. *Helicobacter pylori*: A foodborne pathogen? *World journal of gastroenterology*. 2018;24(31):3472-87.
5. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017;22 Suppl 1.
6. Yang L, Ying X, Liu S, Lyu G, Xu Z, Zhang X i sur. Gastric cancer: Epidemiology, risk factors and prevention strategies. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2020;32(6):695-704.
7. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(8):1808-25.
8. Polk DB, Peek RM, Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nature reviews Cancer*. 2010;10(6):403-14.
9. Mommersteeg MC, Yu J, Peppelenbosch MP, Fuhler GM. Genetic host factors in *Helicobacter pylori*-induced carcinogenesis: Emerging new paradigms. *Biochimica et biophysica acta Reviews on cancer*. 2018;1869(1):42-52.
10. 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(5):1113-24 e5.
11. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer letters*. 2014;345(2):196-202.

12. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterology clinics of North America*. 2013;42(2):211-7.
13. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. 2020;396(10251):635-48.
14. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J i sur. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;47(7):868-76.
15. 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(2):420-9.
16. Tepes B, Kastelic M, Vujasinovic M, Lampic P, Seruga M, Jurecic NB i sur. Helicobacter Pylori Treatment Results in Slovenia in the Period 2013-2015 as a Part of European Registry on Helicobacter Pylori Management. *Radiology and oncology*. 2018;52(1):1-6.
17. Tepes B, Stabuc B. A position statement of the Slovenian Association for Gastroenterology and Hepatology on the management of patients infected with Helicobacter pylori. *Zdrav Vestn*. 2018;87:176-90.
18. Burucoa C, Axon A. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2017;22 Suppl 1.
19. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M i sur. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht Consensus Report. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1997;9(1):1-2.
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A i sur. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(2):167-80.
21. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D i sur. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56(6):772-81.

22. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F i sur. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012;61(5):646-64.
23. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66(1):6-30.
24. 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(3):182-4.
25. Zhang M. High antibiotic resistance rate: A difficult issue for Helicobacter pylori eradication treatment. World journal of gastroenterology. 2015;21(48):13432-7.
26. Graham DY, Dore MP. Helicobacter pylori therapy: a paradigm shift. Expert review of anti-infective therapy. 2016;14(6):577-85.
27. Katicic M, Duvnjak M, Kanizaj TF, Krznicaric Z, Marusic M, Mihaljevic S i sur. [Croatian guidelines for diagnostics and treatments of Helicobacter pylori infection]. Lijecnicki vjesnik. 2014;136(1-2):1-17.
28. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B i sur. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2015;47(11):903-12.
29. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical guidelines CG184. [Internet] [citirano: 7. svibnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184>.
30. MacOni G, Tosetti C, Miroglio G, Parente F, Colombo E, Sainaghi M i sur. Management of Helicobacter pylori-related gastrointestinal diseases by general practitioners in Italy. Alimentary pharmacology & therapeutics. 1999;13(11):1499-504.
31. Bodger K, Daly MJ, Heatley RV. Prescribing patterns for dyspepsia in primary care: a prospective study of selected general practitioners. Alimentary pharmacology & therapeutics. 1996;10(6):889-95.

32. Hood HM, Wark C, Burgess PA, Nicewander D, Scott MW. Screening for *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in medicare patients hospitalized with peptic ulcer disease. *Archives of internal medicine*. 1999;159(2):149-54.
33. Weijnen CF, de Wit NJ, Numans ME, Quartero AO, Verheij TJ. Dyspepsia management in primary care in The Netherlands: to what extent is *Helicobacter pylori* diagnosis and treatment incorporated? Results from a survey among general practitioners in The Netherlands. *Digestion*. 2001;64(1):40-5.
34. Weijnen CF, Numans ME, de Wit NJ, Smout AJ, Moons KG, Verheij TJ i sur. Testing for *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients suspected of peptic ulcer disease in primary care: cross sectional study. *BMJ*. 2001;323(7304):71-5.
35. Escala Perez-Reyes AY, Jimenez Carranza AE, Bussalleu Rivera A. [How do gastroenterologists in Peru deal with *Helicobacter pylori* infection? Study based on a survey conducted in 2014]. *Revista de gastroenterologia del Peru : organo oficial de la Sociedad de Gastroenterologia del Peru*. 2015;35(4):295-305.
36. Canbaz S, Sunter AT, Peksen Y, Leblebicioglu H. Survey of general practitioners' knowledge about *Helicobacter pylori* infection. *BMC gastroenterology*. 2005;5:4.
37. Kim BG, Kim JW, Jeong JB, Jung YJ, Lee KL, Park YS i sur. Discrepancies between primary physician practice and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(1):66-9.
38. Ahmed S, Salih M, Jafri W, Ali Shah H, Hamid S. *Helicobacter pylori* infection: approach of primary care physicians in a developing country. *BMC gastroenterology*. 2009;9:23.
39. Cano-Contreras AD, Rascon O, Amieva-Balmori M, Rios-Galvez S, Maza YJ, Meixueiro-Daza A i sur. Approach, attitudes, and knowledge of general practitioners in relation to *Helicobacter pylori* is inadequate. There is much room for improvement! *Revista de gastroenterologia de Mexico*. 2018;83(1):16-24.
40. Lee JM, Deasy E, O'Morain CA. *Helicobacter pylori* eradication therapy: a discrepancy between current guidelines and clinical practice. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2000;12(4):433-7.

41. Fischbach W, Zerl A, Klassert C. [How do primary care physicians manage their patients with *Helicobacter pylori* infection? Results of a survey and their implementation into the German S2k guideline 2016]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2017;55(2):136-9.
42. O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* and dyspepsia: physicians' attitudes, clinical practice, and prescribing habits. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(3):487-96.
43. McNicholl AG, Amador J, Ricote M, Canones-Garzon PJ, Gene E, Calvet X i sur. Spanish primary care survey on the management of *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia: Information, attitudes, and decisions. *Helicobacter*. 2019;24(4):e12593.
44. Shirin H, Birkenfeld S, Shevah O, Levine A, Epstein J, Boaz M i sur. Application of Maastricht 2-2000 guidelines for the management of *Helicobacter pylori* among specialists and primary care physicians in israel: are we missing the malignant potential of *Helicobacter pylori*? *Journal of clinical gastroenterology*. 2004;38(4):322-5.
45. Boltin D, Kimchi N, Dickman R, Gingold-Belfer R, Niv Y, Birkenfeld S. Attitudes and practice related to *Helicobacter pylori* infection among primary care physicians. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;28(9):1035-40.
46. Boltin D, Dotan I, Birkenfeld S. Improvement in the implementation of *Helicobacter pylori* management guidelines among primary care physicians following a targeted educational intervention. *Annals of gastroenterology*. 2019;32(1):52-9.
47. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature medicine*. 2004;10(12 Suppl):S122-9.
48. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2008;5(6):321-31.
49. Nishizawa T, Suzuki H. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and molecular testing. *Frontiers in molecular biosciences*. 2014;1:19.
50. Kasahun GG, Demoz GT, Desta DM. Primary Resistance Pattern of *Helicobacter pylori* to Antibiotics in Adult Population: A Systematic Review. *Infection and drug resistance*. 2020;13:1567-73.
51. O'Connor A, Furuta T, Gisbert JP, O'Morain C. Review - Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2020. *Helicobacter*. 2020;25 Suppl 1:e12743.

52. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59(8):1143-53.
53. Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, Griffy MV, Beyer J, Flamm RK i sur. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in Helicobacter pylori. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1996;40(2):477-80.
54. Megraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*. 2004;53(9):1374-84.
55. Agudo S, Perez-Perez G, Alarcon T, Lopez-Brea M. High prevalence of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(10):3703-7.
56. 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(5):1372-82 e17.
57. Tonkic A, Tonkic M, Brnic D. Increasing prevalence of primary clarithromycin resistance in Helicobacter pylori strains in Split, Croatia. *J Chemother*. 2009;21(5):598-9.
58. Tonkic M, Tonkic A, Goic-Barisic I, Jukic I, Simunic M, Punda-Polic V. Primary resistance and antibiotic minimum inhibitory concentrations for Helicobacter pylori strains, in Split, Croatia. *J Chemother*. 2006;18(4):437-9.
59. Tonkic A, Tonkic M, Barisic IG, Jukic I, Mise S. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori isolated in Split, Southern Croatia. *International journal of antimicrobial agents*. 2005;25(5):449-50.
60. Solca NM, Bernasconi MV, Piffaretti JC. Mechanism of metronidazole resistance in Helicobacter pylori: comparison of the rdxA gene sequences in 30 strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(8):2207-10.
61. Bereswill S, Krainick C, Stahler F, Herrmann L, Kist M. Analysis of the rdxA gene in high-level metronidazole-resistant clinical isolates confirms a limited use of rdxA mutations as a marker for prediction of metronidazole resistance in Helicobacter pylori. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2003;36(3):193-8.
62. Chisholm SA, Owen RJ. Mutations in Helicobacter pylori rdxA gene sequences may not contribute to metronidazole resistance. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;51(4):995-9.

63. Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q i sur. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter*. 2013;18(4):274-9.
64. Kobayashi I, Murakami K, Kato M, Kato S, Azuma T, Takahashi S i sur. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(12):4006-10.
65. Tankovic J, Lascols C, Sculo Q, Petit JC, Soussy CJ. Single and double mutations in *gyrA* but not in *gyrB* are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(12):3942-4.
66. Okamoto T, Yoshiyama H, Nakazawa T, Park ID, Chang MW, Yanai H i sur. A change in PBP1 is involved in amoxicillin resistance of clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2002;50(6):849-56.
67. van Doorn LJ, Schneeberger PM, Nouhan N, Plaisier AP, Quint WG, de Boer WA. Importance of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* status for the efficacy of antibiotic treatment. *Gut*. 2000;46(3):321-6.
68. Tsugawa H, Suzuki H, Saya H, Hatakeyama M, Hirayama T, Hirata K i sur. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. *Cell host & microbe*. 2012;12(6):764-77.
69. Markovska R, Boyanova L, Yordanov D, Stankova P, Gergova G, Mitov I. Status of *Helicobacter pylori* *cag* pathogenicity island (*cagPAI*) integrity and significance of its individual genes. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2018;59:167-71.
70. Radin JN, Gonzalez-Rivera C, Ivie SE, McClain MS, Cover TL. *Helicobacter pylori* *VacA* induces programmed necrosis in gastric epithelial cells. *Infection and immunity*. 2011;79(7):2535-43.
71. Luo JJ, Li CY, Liu S, Yu W, Tang SY, Cai HL i sur. Overexpression of *Helicobacter pylori* *VacA* N-terminal fragment induces proinflammatory cytokine expression and apoptosis in human monocytic cell line through activation of NF-kappaB. *Canadian journal of microbiology*. 2013;59(8):523-33.
72. Sumida T, Kitadai Y, Hiyama T, Shinagawa K, Tanaka M, Kodama M i sur. Antibodies to *Helicobacter pylori* and CagA protein are associated with the response to antibacterial

therapy in patients with H. pylori-positive API2-MALT1-negative gastric MALT lymphoma. *Cancer science*. 2009;100(6):1075-81.

73. Stark RM, Gerwig GJ, Pitman RS, Potts LF, Williams NA, Greenman J i sur. Biofilm formation by *Helicobacter pylori*. *Letters in applied microbiology*. 1999;28(2):121-6.

74. Bode G, Mauch F, Malfertheiner P. The coccoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiology and infection*. 1993;111(3):483-90.

75. Schwab M, Schaeffeler E, Klotz U, Treiber G. CYP2C19 polymorphism is a major predictor of treatment failure in white patients by use of lansoprazole-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2004;76(3):201-9.

76. Babic Z, Svoboda-Beusan I, Kucisec-Tepes N, Dekaris D, Troskot R. Increased activity of Pgp multidrug transporter in patients with *Helicobacter pylori* infection. *World journal of gastroenterology*. 2005;11(18):2720-5.

77. Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z, Huang Z i sur. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2008;13(6):532-41.

78. Broutet N, Tchamgoue S, Pereira E, Lamouliatte H, Salamon R, Megraud F. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy--results of an individual data analysis of 2751 patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;17(1):99-109.

79. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, Sawaki A, Hirose K, Wakai K i sur. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *The American journal of medicine*. 2006;119(3):217-24.

80. Song HY, Li Y. Can eradication rate of gastric *Helicobacter pylori* be improved by killing oral *Helicobacter pylori*? *World journal of gastroenterology*. 2013;19(39):6645-50.

81. Morehead MS, Scarbrough C. Emergence of Global Antibiotic Resistance. *Primary care*. 2018;45(3):467-84.

82. Mukherjee S, Saha N. Correlation of Recommendations of Treatment Guidelines and Frequently Prescribed Antibiotics: Evaluation of Their Pharmaceutical Pack Size. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2018;122(3):317-21.

83. McGuire TM, Smith J, Del Mar C. The match between common antibiotics packaging and guidelines for their use in Australia. *Australian and New Zealand journal of public health*. 2015;39(6):569-72.
84. Rusic D, Bozic J, Bukic J, Seselja Perisin A, Leskur D, Modun D i sur. Evaluation of accordance of antibiotics package size with recommended treatment duration of guidelines for sore throat and urinary tract infections. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2019;8:30.
85. Karkman A, Do TT, Walsh F, Virta MPJ. Antibiotic-Resistance Genes in Waste Water. *Trends in microbiology*. 2018;26(3):220-8.
86. Machowska A, Stalsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *International journal of environmental research and public health*. 2018;16(1).
87. Kini V, Ho PM. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *Jama*. 2018;320(23):2461-73.
88. Lum EPM, Page K, Nissen L, Doust J, Graves N. Australian consumer perspectives, attitudes and behaviours on antibiotic use and antibiotic resistance: a qualitative study with implications for public health policy and practice. *BMC public health*. 2017;17(1):799.
89. Ministarstvo zdravstva. Popis doktora ugovorenih u djelatnosti opće obiteljske medicine. [Internet] [citirano: 30. svibnja 2020.]. Dostupno na: https://hzzo.hr/sites/default/files/inline-files/web_opca_042020.xls.
90. Zakon o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka, NN 42/2018 (2018).
91. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Baza lijekova. [Internet] [citirano: 7. svibnja 2021.]. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/en/Lijekovi/Baza-lijekova/>.
92. Agencija za lijekove i medicinske proizvode u Republici Sloveniji. Centralna baza zdravil. [Internet] [citirano: 7. svibnja 2021.]. Dostupno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView).
93. The electronic Medicines Compendium. [Internet] [citirano: 7. svibnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc>.
94. The Italian Medicines Agency. La Banca Dati Farmaci. [Internet] [citirano: 7. svibnja 2021.]. Dostupno na: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>.

95. Niv Y. Doxycycline in Eradication Therapy of *Helicobacter pylori*--a Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion*. 2016;93(2):167-73.
96. Wuppenhorst N, Draeger S, Stuger HP, Hobmaier B, Vorreiter J, Kist M i sur. Prospective multicentre study on antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Germany. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(11):3127-33.
97. Tonkic A, Vukovic J, Vrebalov Cindro P, Pesutic Pisac V, Tonkic M. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection : A short review. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2018;130(17-18):530-4.
98. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B i sur. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;3:CD012080.
99. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Perez-Aisa A, 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(1):40-54.
100. Graham DY, El-Serag HB. European Registry on *Helicobacter pylori* management shows that gastroenterology has largely failed in its efforts to guide practitioners. *Gut*. 2021;70(1):1-2.
101. De Francesco V, Bellesia A, Ridola L, Manta R, Zullo A. First-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a critical reappraisal of updated guidelines. *Annals of gastroenterology*. 2017;30(4):373-9.
102. Tursi A, Franceschi M, Allegretta L, Savarino E, De Bastiani R, Elisei W i sur. Effectiveness and Safety of Pylera(R) in Patients Infected by *Helicobacter Pylori*: A Multicenter, Retrospective, Real Life Study. *Dig Dis*. 2018;36(4):264-8.
103. Agudo-Fernandez S, Gonzalez Blanco A. Retrospective analysis of the use of quadruple therapy with bismuth (Pylera((R))) in real-life clinical practice in Spain. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2018;41(8):483-9.
104. Fernandez M, Givens Merkel K, Ortiz JD, Downey Quick R. Oral Narrow-Spectrum Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infection in Infants Younger Than 60 Days. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020;9(3):378-81.

105. Gerber JS, Ross RK, Bryan M, Localio AR, Szymczak JE, Wasserman R i sur. Association of Broad- vs Narrow-Spectrum Antibiotics With Treatment Failure, Adverse Events, and Quality of Life in Children With Acute Respiratory Tract Infections. *Jama*. 2017;318(23):2325-36.
106. Vardakas KZ, Kalimeris GD, Triarides NA, Falagas ME. An update on adverse drug reactions related to beta-lactam antibiotics. *Expert opinion on drug safety*. 2018;17(5):499-508.
107. Roberts SE, Morrison-Rees S, Samuel DG, Thorne K, Akbari A, Williams JG. Review article: the prevalence of *Helicobacter pylori* and the incidence of gastric cancer across Europe. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(3):334-45.
108. Liou JM, Chen PY, Kuo YT, Wu MS. Toward population specific and personalized treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of biomedical science*. 2018;25(1):70.
109. Cho JH, Jin SY. Optimized diagnosis of *Helicobacter pylori* and tailored eradication therapy for preventing gastric cancer: a proposal for SHAKE strategy. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2020;14(7):553-64.
110. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;22(5):416-22.
111. Collignon P. Antibiotic resistance: are we all doomed? *Internal medicine journal*. 2015;45(11):1109-15.
112. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC infectious diseases*. 2014;14:13.
113. Shakya Shrestha S, Bhandari M, Thapa SR, Shrestha R, Poudyal R, Purbey B i sur. Medication Adherence Pattern and Factors affecting Adherence in *Helicobacter Pylori* Eradication Therapy. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2016;14(53):58-64.
114. Kotilea K, Mekhael J, Salame A, Mahler T, Miendje-Deyi VY, Cadranel S i sur. Eradication rate of *Helicobacter Pylori* infection is directly influenced by adherence to therapy in children. *Helicobacter*. 2017;22(4).
115. Vargas Cardenas G, Balvin Yanes L, Chaina Meza JM, Llanos Tejada F. [Therapeutic adherence to *Helicobacter pylori* eradication treatment and its associated factors in a public

hospital in Peru]. *Revista de gastroenterologia del Peru : organo oficial de la Sociedad de Gastroenterologia del Peru*. 2020;40(3):224-9.

116. McNulty CA, Boyle P, Nichols T, Clappison P, Davey P. The public's attitudes to and compliance with antibiotics. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60 Suppl 1:i63-8.

117. McNulty CA, Boyle P, Nichols T, Clappison P, Davey P. Don't wear me out--the public's knowledge of and attitudes to antibiotic use. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;59(4):727-38.

118. Treibich C, Lescher S, Sagaon-Teyssier L, Ventelou B. The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills. *PloS one*. 2017;12(9):e0184420.

119. Hersberger KE, Boeni F, Arnet I. Dose-dispensing service as an intervention to improve adherence to polymedication. *Expert review of clinical pharmacology*. 2013;6(4):413-21.

120. Council Directive 2011/62/EU amending Directive 2001/83/EC of 1 July 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products, 2011/62/EU (2011).

121. Commission Delegated Regulation (EU) 2016/161 of 2 October 2015 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council by laying down detailed rules for the safety features appearing on the packaging of medicinal products for human use, 2016/161/EU (2016).

122. Bobrova V, Heinamaki J, Honkanen O, Desselle S, Airaksinen M, Volmer D. Older adults using multi-dose dispensing exposed to risks of potentially inappropriate medications. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2019;15(9):1102-6.

123. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Therapeutic advances in drug safety*. 2019;10:2042098618809927.

124. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial Resistance. *Jama*. 2016;316(11):1193-204.

125. Chokshi A, Sifri Z, Cennimo D, Horng H. Global Contributors to Antibiotic Resistance. *Journal of global infectious diseases*. 2019;11(1):36-42.

126. aus der Beek T, Weber FA, Bergmann A, Hickmann S, Ebert I, Hein A i sur. Pharmaceuticals in the environment--Global occurrences and perspectives. Environmental toxicology and chemistry. 2016;35(4):823-35.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI

Prim. IVANA JUKIĆ, dr. med.
specijalist interne medicine
uži specijalist gastroenterologije
Klinika za unutarnje bolesti
Zavod za gastroenterologiju
Odjel za hepatologiju
KBC Split
Spinčićeva 1
21 000 Split
Tel. +385 (0)91 412 – 2610
E-mail: ivjukic@gmail.com

OSOBNE INFORMACIJE

Datum/mjesto rođenja: 26. listopada 1975. / Split
Adresa i mjesto stanovanja: Duvanjska 4, Split

EDUKACIJA

2018. – 2019. Poslijediplomski studij „Biologija novotvorina”, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet (razlikovna godina)
31. 08. 2018. Ispit iz uže specijalizacije gastroenterologije
10. 03. 2010. Specijalistički ispit iz interne medicine
2002. - 2004. Poslijediplomski studij „Klinička medicina utemeljena na dokazima”, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet
18.11. 2001. Stručni ispit za doktora medicine
1994. –2000. Dodiplomski studij za doktora medicine, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
1990. – 1994. Prirodoslovno-matematička (III.) gimnazija, Split

RADNO ISKUSTVO

2019. – Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu, naslovni asistent
2004. – Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, KBC Split
2003. – 2004. Rad u ordinacijama obiteljske medicine
2003. Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju i dijalizu (volonter)
2002. Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, Katedra za farmakologiju, (znanstveni rad), volonter
2000. – 2001. jednogodišnji staž za doktora medicine (KBC „Sestre Milosrdnice“, Zagreb)

IZBORI

- 3.6. 2020. priznavanje naziva Primarijus

NASTAVNE AKTIVNOSTI

2019. – Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu, asistent

STIPENDIJE

2007. nacionalna stipendija iz hepatologije u Hannoveru, Njemačka

ZNANSTVENE I DRUGE AKTIVNOSTI

Autorica/koautorica 43 znanstvena članka, 1 stručnog članka, te aktivna sudionica brojnih međunarodnih i domaćih kongresa s međunarodnim sudjelovanjem.

Recenzentica svjetskih znanstvenih časopisa. Autorica poglavlja više sveučilišnih i stručnih knjiga i udžbenika.

Od 2006. godine suradnik Liječničkih novina (rubrika - Novosti u medicinskoj literaturi). Predavač poslijediplomskog tečaja I. kategorije i Poslijediplomskog specijalističkog studija (Interna medicina i Gastroenterologija), Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

PUBLIKACIJE IZ DOKTORSKE DISERTACIJE

1. Jukic I, Rusic D, Vukovic J, Zivkovic PM, Bukic J, Leskur D, Seselja Perisin A, Luksic M, Modun D. Correlation of registered drug packs with Maastricht V/Florence Consensus Report and national treatment guidelines for management of Helicobacter pylori infection. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020 Mar;126(3):212-225. doi: 10.1111/bcpt.13322.
Broj citata: 6
2. Jukic I, Rusic D, Vukovic J, Modun D. Response to the Letter to the Editor entitled "Correlation of registered drug packs in Greece with Maastricht V/Florence and Hellenic Helicobacter pylori infection treatment Consensuses: A poor or a proper match?". Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020 Jul;127(1):8-9. doi: 10.1111/bcpt.13420.
Broj citata: 3
3. Jukic I, Vukovic J, Rusic D, Bozic J, Bukic J, Leskur D, Seselja Perisin A, Modun D. Adherence to Maastricht V/Florence consensus report for the management of Helicobacter pylori infection among primary care physicians and medical students in Croatia: A cross-sectional study. Helicobacter. 2021 Apr;26(2):e12775. doi: 10.1111/hel.12775. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33368852.

Sažetak kongresnog priopćenja s međunarodnim sudjelovanjem

Rusic D i Jukic I, Leskur D, Seselja Perisin A, Modun D. Accordance of registered drug packs with Helicobacter pylori treatment (Napomena prvo autorstvo dijele Doris Rušić i Ivana Jukić). Hrvatski kongres farmakologije sa međunarodnim sudjelovanjem 25.-28. rujna 2019.g. 1. nagrada za najbolju poster prezentaciju,

ČLANSTVA

Hrvatska liječnička komora

Hrvatsko gastroenterološko društvo

European Association for the Study of the Liver

11. DODATCI

11.1. Anketa za liječnike obiteljske medicine

Istraživanje o poznavanju smjernica o eradikaciji *H. pylori* u liječnika obiteljske medicine

*Obavezno

1. Vaš spol* (označite jedan odgovor)
 - Žena
 - Muškarac

2. Navedite broj godina radnog staža*: (označite jedan odgovor)
 - Od 0 do 5 godina
 - Od 5 do 10 godina
 - Od 10 do 20 godina
 - Od 20 do 30 godina
 - Više od 30 godina

3. Kao liječnik obiteljske medicine*: (označite jedan odgovor)
 - Nemam specijalizaciju
 - Specijalizant sam obiteljske medicine
 - Specijalist sam obiteljske medicine

4. Kako se educirate u vašem poslu? * (dozvoljeno je više od jednog odgovora)
 - Kongresi, predavanja, seminari
 - Putem interneta (platforme medija, web stranice udruženja obiteljskih liječnika, e-tečajevi, znanstveni članci)
 - Putem tiskanih materijala (npr. Liječničkih novina)

5. U kojoj županiji radite? * (označite jedan odgovor)
 - Zagrebačka
 - Krapinsko-zagorska
 - Sisačko-moslavačka
 - Karlovačka
 - Varaždinska
 - Koprivničko-križevačka
 - Bjelovarsko-bilogorska
 - Primorsko-goranska
 - Ličko-senjska
 - Virovitičko-podravska
 - Požeško-slavonska
 - Brodsko-posavska

- Zadarska
- Osječko-baranjska
- Šibensko-kninska
- Vukovarsko-srijemska
- Splitsko-dalmatinska
- Istarska
- Dubrovačko-neretvanska
- Međimurska
- Grad Zagreb

6. U kojem gradu/mjestu živite?

.....

7. Koliko pacijenta sa *H. pylori* imate mjesečno? * (označite jedan odgovor)

- Do 10
- 10-30
- Više od 30

8. Prilikom liječenja *H. pylori* konzultirate li se s gastroenterologom? *
(označite jedan odgovor)

- Nikada
- Povremeno
- Uvijek

9. Koliko pacijenata imate dnevno u vašoj ordinaciji? * (označite jedan odgovor)

- Do 30
- 30-70
- Više od 70

10. Vaša je ordinacija ? * (označite jedan odgovor)

- U koncesiji
- Pri Domu zdravlju

Liječenje *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

P1. Koja je vaša prva linija terapije kojoj dajete prednost u liječenju *H. pylori* infekcije? *
(označite jedan odgovor)

- 7-dnevna trojna terapija s klaritromicinom
- 10-dnevna trojna terapija s klaritromicinom
- 14-dnevna trojna terapija s klaritromicinom
- Sekvencijska terapija
- Četverostruka terapija (bizmut ili ne-bizmut)
- Druga (molim vas odredite)

P2. Koja je vaša druga linija terapije kojoj dajete prednost u liječenju *H. pylori* infekcije? * (označite jedan odgovor)

- Ponoviti točno istu terapiju
- Koristiti iste lijekove kao prethodno, ali povećati dozu i/ili trajanje terapije
- Uputiti gastroenterologu za liječenje
- Trojna terapija s metronidazolom
- Bizmut četverostruka terapija
- Trojna terapija s levofloksacinom
- Ja neću pokušati liječiti *H. pylori* po drugi put

Dijagnostika *H. pylori*

P3. Koji je vaš neinvazivni test kojemu dajete prednost u dijagnostici *H. pylori* infekcije? * (označite jedan odgovor)

- Validirani IgG serološki test
- C13-urea izdisajni test
- Fekalni antigen test
- Ja nikada ne testiram za *H. pylori*. Ukoliko ja sumnjam na infekciju obraćam se gastroenterologu.

P4. Koliko dana prekidate terapiju inhibitorima protonske crpke i antibioticima prije testiranja na *H. pylori*? * (označite jedan odgovor)

- 0 dana
- 5 dana
- 7 dana
- 14 dana
- 30 dana

P5. Da li potvrđujete eradikaciju *H. pylori* sa neinvazivnim testovima? * (označite jedan odgovor)

- Ja redovito potvrđujem eradikaciju s neinvazivnim testovima
- Ja samo potvrđujem eradikaciju kod pacijenata s kontinuiranim simptomima
- Ja samo potvrđujem eradikaciju kod pacijenata sa značajnom patologijom, poput ulkusa želuca ili MALT limfoma
- Ja ne potvrđujem eradikaciju *H. pylori* kod bilo koje situacije

P6. Što činite kada se suočite s pozitivnim *H. pylori* testom kod asimptomatskog pacijenta? * (označite jedan odgovor)

- Ja liječim sve pacijente kojima otkrijem da imaju *H. pylori* infekciju
- Ja samo liječim simptomatske pacijente
- Ja nikada ne liječim *H. pylori* infekciju

P7. Da li tražite *H. pylori* kod pacijenata sa simptomima koji ukazuju na gastroezofagealni refluks? * (označite jedan odgovor)

- H. pylori* ne uzrokuje simptome refluksa, stoga, ja ne tražim *H. pylori* u ovom slučaju
- Rijetko
- Povremeno
- Obično
- Stalno

Onkogeni potencijal *H. pylori*

P8. Koja je vrsta povezanosti između *H. pylori* i karcinoma želuca? * (označite jedan odgovor)

- Postoji definitivna povezanost između *H. pylori* infekcije i karcinoma želuca.
- H. pylori* može uzrokovati karcinom želuca
- Povezanost između *H. pylori* infekcije i karcinoma želuca je nesigurna.
- Nema povezanosti između *H. pylori* infekcije i karcinoma želuca

P9. Slažete li se da eradikacija *H. pylori* smanjuje rizik za razvoj karcinoma želuca? * (označite jedan odgovor)

- Izrazito se ne slažem
- Ne slažem se
- Nesiguran sam
- Slažem se
- Izrazito se slažem

P10. Kako ćete pratiti pacijenta sa želučanom intestinalnom metaplazijom? * (dozvoljeno je više od jednog odgovora)

- Intestinalna metaplazija se obično viđa u patološkim izvještajima, te nema kliničku važnost i može se ignorirati
- Ja upućujem gastroenterologu za savjet
- Ja upućujem na gastrokopiju s biopsijom svake 2-3 godine

Probir za *H. pylori*

P 11. Radite li probir za *H. pylori* kod srodnika prvoga koljena od pacijenata s karcinomom želuca? * (označite jedan odgovor)

- Nema preporuke za testiranjem zdravih članova obitelji, stoga ja ne tražim *H. pylori* u ovome slučaju
- Rijetko
- Povremeno
- Obično
- Stalno

P12. Radite li probir za *H. pylori* kod asimptomatskih članova obitelji od *H. pylori* pozitivnih pacijenata? * (označite jedan odgovor)

- Nema preporuke za testiranjem zdravih članova obitelji, stoga ja ne tražim *H. pylori* u ovome slučaju
- Rijetko
- Povremeno
- Obično
- Stalno

P13. Radite li probir za *H. pylori* prije uvođenja dugotrajne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima? * (označite jedan odgovor)

- Nikada
- Rijetko
- Povremeno
- Obično
- Stalno

P14. Radite li probir za *H. pylori* prije uvođenja dugotrajne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima kod pacijenata s peptičkom ulkusnom bolesti u anamnezi? * (označite jedan odgovor)

- Nikada
- Rijetko
- Povremeno
- Obično
- Stalno

P15. Biste li htjeli biti dodatno educirani iz ovog područja putem besplatnog on-line tečaja? * (označite jedan odgovor)

- Da
- Možda
- Ne

11.2. Anketa za studente medicine

Istraživanje o poznavanju smjernica o eradikaciji *H. pylori* u liječnika obiteljske medicine

*Obavezno

1. Vaš spol* (označite jedan odgovor)

- Žena
- Muškarac

2. Na kojoj ste godini studija*(označite jedan odgovor)

- 4. godini
- 5. godini
- 6. godini

3. Jeste li položili ispit iz interne medicine? *(označite jedan odgovor)

- Da
- Ne

4. Koju ste ocjenu dobili na ispitu iz Interne medicine? *(označite jedan odgovor)

- Nisam položio/la
- 2
- 3
- 4
- 5

5. Iz koje literature učite? * (dozvoljeno je više od jednog odgovora)

- Službeni udžbenik
- Edukacija putem interneta (predavanja putem društvenih platformi npr. You Tube)
- Strani udžbenik
- Znanstveni članci

Poštovani studenti, ukoliko biste u budućnosti radili na mjestu obiteljskog liječnika, molimo vas da odgovorite za koje bi se dijagnostičko-terapijske postupke odlučili kod *H. pylori* infekcije

Liječenje *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

P1. Koja je vaša prva linija terapije kojoj dajete prednost u liječenju *H. pylori* infekcije? * (označite jedan odgovor)

- 7-dnevna trojna terapija s klaritromicinom

- 10-dnevna trojna terapija s klaritromicinom
- 14-dnevna trojna terapija s klaritromicinom
- Sekvencijska terapija
- Četverostruka terapija (bizmut ili ne-bizmut)
- Druga (molim vas odredite)

P2. Koja je vaša druga linija terapije kojoj dajete prednost u liječenju *H. pylori* infekcije? * (označite jedan odgovor)

- Ponoviti točno istu terapiju
- Koristiti iste lijekove kao prethodno, ali povećati dozu i/ili trajanje terapije
- Uputiti gastroenterologu za liječenje
- Trojna terapija s metronidazolom
- Bizmut-četverostruka terapija
- Trojna terapija s levofloksacinom
- Ja neću pokušati liječiti *H. pylori* po drugi put

Dijagnostika *H. pylori*

P3. Koji je vaš neinvazivni test kojemu dajete prednost u dijagnostici *H. pylori* infekcije? * (označite jedan odgovor)

- Validirani IgG serološki test
- C13-urea izdisajni test
- Fekalni antigen test
- ja nikada ne testiram za *H. pylori*. Ukoliko ja sumnjam na infekciju obraćam se gastroenterologu.

P4. Koliko dana prekidate terapiju inhibitorima protonske crpke i antibioticima prije testiranja na *H. pylori*? * (označite jedan odgovor)

- 0 dana
- 5 dana
- 7 dana
- 14 dana
- 30 dana

P5. Da li potvrđujete eradikaciju *H. pylori* s neinvazivnim testovima? * (označite jedan odgovor)

- Ja redovito potvrđujem eradikaciju s neinvazivnim testovima
- Ja samo potvrđujem eradikaciju kod pacijenata s kontinuiranim simptomima
- Ja samo potvrđujem eradikaciju kod pacijenata sa značajnom patologijom, poput ulkusa želuca ili MALT limfoma
- Ja ne potvrđujem eradikaciju *H. pylori* kod bilo koje situacije

P6. Što činite kada se suočite s pozitivnim *H. pylori* testom kod asimptomatskog pacijenta? * (označite jedan odgovor)

- Ja liječim sve pacijente kojima otkrijem da imaju *H. pylori* infekciju
- Ja samo liječim simptomatske pacijente
- Ja nikada ne liječim *H. pylori* infekciju

P7. Da li tražite *H. pylori* kod pacijenata sa simptomima koji ukazuju na gastroezofagealni refluks? * (označite jedan odgovor)

- *H. pylori* ne uzrokuje simptome refluksa, stoga ja ne tražim *H. pylori* u ovom slučaju
- Rijetko
- Povremeno
- Obično
- Stalno

Onkogeni potencijal *H. pylori*

P8. Koja je vrsta povezanosti između *H. pylori* i karcinoma želuca? * (označite jedan odgovor)

- Postoji definitivna povezanost između *H. pylori* infekcije i karcinoma želuca.
- *H. pylori* može uzrokovati karcinom želuca
- Povezanost između *H. pylori* infekcije i karcinoma želuca je nesigurna.
- Nema povezanosti između *H. pylori* infekcije i karcinoma želuca

P9. Slažete li se da eradikacija *H. pylori* smanjuje rizik za razvoj karcinoma želuca? * (označite jedan odgovor)

- Izrazito se ne slažem
- Ne slažem se
- Nesiguran sam
- Slažem se
- Izrazito se slažem

P10. Kako ćete pratiti pacijenta sa želučanom intestinalnom metaplazijom? * (dozvoljeno je više od jednog odgovora)

- Intestinalna metaplazija se obično vidi u patološkim izvještajima, te nema kliničku važnost, i može se ignorirati
- Ja upućujem gastroenterologu za savjet
- Ja upućujem na gastroskopiju sa biopsijom svake 2-3 godine

Probir za *H. pylori*

P 11. Radite li probir za *H. pylori* kod srodnika prvoga koljena od pacijenata s karcinomom želuca? * (označite jedan odgovor)

- Nema preporuke za testiranjem zdravih članova obitelji, stoga ja ne tražim *H. pylori* u ovome slučaju
- Rijetko
- Povremeno
- Obično
- Stalno

P12. Radite li probir za *H. pylori* kod asimptomatskih članova obitelji od *H. pylori* pozitivnih pacijenata? * (označite jedan odgovor)

- Nema preporuke za testiranjem zdravih članova obitelji, stoga ja ne tražim *H. pylori* u ovome slučaju
- Rijetko
- Povremeno
- Obično
- Stalno

P13. Radite li probir za *H. pylori* prije uvođenja dugotrajne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima? * (označite jedan odgovor)

- Nikada
- Rijetko
- Povremeno
- Obično
- Stalno

P14. Radite li probir za *H. pylori* prije uvođenja dugotrajne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima kod pacijenata s peptičkom ulkusnom bolesti u anamnezi? * (označite jedan odgovor)

- Nikada
- Rijetko
- Povremeno
- Obično
- Stalno

P15. Biste li htjeli biti dodatno educirani iz ovog područja putem besplatnog on-line tečaja? * (označite jedan odgovor)

- Da
- Možda
- Ne