

Strokovna stališča Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o obravnavi bolnikov, okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori*

A position statement of the Slovenian Association for Gastroenterology and Hepatology on the management of patients infected with *Helicobacter pylori*

Bojan Tepeš,¹ Borut Štabuc²

¹ Abakus Medico, Diagnostični center Rogaška, Rogaška Slatina

² Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Bojan Tepeš, e: bojan.tepes@siol.net

Ključne besede:

priporočila SZGH; *H. pylori*; zdravljenje; primarna in sekundarna prevencija raka želodca

Key words:

SAGH recommendations; *H. pylori*; treatment; primary and secondary gastric cancer prevention

Prispelo: 4. 5. 2017
Sprejeto: 13. 2. 2018

Izvleček

V članku so prikazana stališča Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) o obravnavi bolnikov z okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Stališča so bila predstavljena in sprejeta na 64. sestanku SZGH, 11. novembra 2016 v Portorožu.

Vsak bolnik, ki je okužen s *H. pylori* potrebuje zdravljenje. Priporočena prva shema zdravljenja je 14-dnevna shema z esomeprazolom, amoksicilinom in klaritromicinom. Uspeh zdravljenja je potrebno kontrolirati z neinvazivnimi preiskavami (urea dihalni test) mesec ali več po zaključku zdravljenja. V primeru, da je zdravljenje neuspešno, svetujemo bolnika napotiti na sekundarno raven. V tem primeru predlagamo 14-dnevno zdravljenje z levofloksacinom (esomeprazol, amoksicilin, levofloksacin), ali 14-dnevno zdravljenje s koloidnim bizmutom (esomeprazol, koloidni bizmut, oksitetraciklin/amoksicilin, metronidazol). Vse ostalo zdravljenje, kolikor je izjemoma potrebno, naj bo sestavljeno na osnovi rezultatov antibiograma.

H. pylori je karcinogen I. reda in odgovoren za 89 % vseh primerov raka želodca, razen raka kardije. Zato SZGH predlaga, da je potrebno v Sloveniji pri populaciji brez simptomov v starosti med 20. in 30. letom pričeti nacionalni program presejanja na okužbo in nato zdraviti okužene bolnike po 14-dnevni shemi (esomeprazol, koloidni bizmut, oksitetraciklin/amoksicilin, metronidazol). Program se mora organizirati in nadzorovati po vzoru programa SVIT.

Navedena so tudi stališča SZGH za sekundarno prevencijo pri tistih starejših bolnikih, ki so kot posledico večdesetletne okužbe s *H. pylori* razvili obsežne predrakave spremembe sluznice želodca (intestinalna metaplazija in atrofija).

Abstract

The article presents a position statement of the Slovenian Association for Gastroenterology and Hepatology on the management of patients infected with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Position statement was presented and adopted at the 64th SAGH meeting on 11 November 2016 in Portorož.

Every patient infected with *H. pylori* needs treatment. Recommended first-line regimen is a 14-day treatment with esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin. The success of treatment must be monitored by non-invasive tests (urea breath test) one month or more after completing the treatment. When the first-line treatment fails, we recommend that patient is referred to a gastroenterologist. The recommended second-line therapy consists of a 14-day treatment with levofloxacin (esomeprazole, amoxicillin, levofloxacin), or 14 per day treatment with colloidal bi-

smuth (esomeprazole, colloidal bismuth, oxytetracycline / amoxicillin, metronidazole). All third-line treatments should be based on the results of antibiotic susceptibility testing.

H. pylori is grade I carcinogen and is responsible for 89 % of all cancers of the stomach, with the exception of cancer of the cardia. Therefore, the SAGH recommends that we should start with a national screening programme for *H. pylori* infection in asymptomatic Slovenian population aged between 20 and 30 years. All *H. pylori* infected patients should be treated with a 14-day quadruple regimen (esomeprazole, colloidal bismuth, oxytetracycline / amoxicillin, metronidazole). The program must be organised and supervised along the lines of the SVIT programme.

Position statement is also given for secondary gastric cancer prevention in older patients with chronic *H. pylori* infection and diffuse preneoplastic gastric mucosa changes (atrophy and intestinal metaplasia).

Citirajte kot/Cite as: Tepeš B, Štabuc B. Strokovna stališča Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o obravnavi bolnikov, okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori*. Zdrav Vestn. 2018;87(3–4):176–90.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2615

1. Uvod

Okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) je najpogostejša okužba pri ljudeh. Vsi okuženi imajo aktivni kronični gastritis, ki poteka pri večini bolnikov brez simptomov. Približno 20 % bolnikov pa v življenju zaradi okužbe zbolijo za peptično razjedo želodca ali dvanajstnika, rakom želodca ali limfomom MALT. Okužba predstavlja tudi tveganje za nastanek neulkusne dispepsije (1). V Sloveniji je prevalenca okužbe 25,1 % (2). Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) je že leta 2010 sprejelo priporočilo, da je potrebno zdraviti vsakega bolnika, ki je okužen z bakterijo *H. pylori* (3). Temu so pritrili tudi svetovni izvedenci s konsenzom v Kyotu, kjer so postavili trditev, da je okužba s *H. pylori* infektivna bolezen, ki jo je potrebno zdraviti ne glede na simptome bolnika in klinični stadij okužbe. Dispepsija, pozitivna na *H. pylori*, je bila v teh priporočilih tudi izvzeta iz skupine neulkusne dispepsije (4). Takšna priporočila so zapisana tudi v zadnjih evropskih priporočilih Maastricht / Florence V (1).

Uspeh ozdravitve okužbe s *H. pylori* s protimikrobnimi zdravili trajanju sedem dni je v Sloveniji in v svetu v zadnjih letih upadel pod želeno vsaj 80-odstotno stopnjo uspešnosti. Vzrok za to je predvsem v porastu odpornosti bakterije *H. pylori* na uporabljene antibiotike (1,5).

Poleg tega so v zadnjih letih raziskave dodatno potrdile vzročno povezanost okužbe s *H. pylori* z nastankom raka želodca. Mednarodna agencija za raziskavo raka Svetovne zdravstvene organizacije (IARC) je v letu 2014 priporočila, da se v državah s srednjim in visokim tveganjem za nastanek raka želodca začne s programi primarne in sekundarne preprečitve nastanka raka na želodcu (6). Takšen pristop je tudi z vidika analize stroški/korist cenovno ustrezen (7,8).

V SZGH smo zaradi vseh sprememb pripravili Strokovna stališča za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*, ki so bila sprejeta na 64. sestanku SZGH, 11. novembra 2016 v Portorožu.

2. Indikacije za zdravljenje

Vsak bolnik, ki ima dokazano okužbo z bakterijo *H. pylori*, ima tudi indikacijo za zdravljenje.

2.1. Diagnosticiranje

Okužbo dokažemo z direktnimi, ali indirektnimi testi. Bolnik ne sme pred testiranjem na okužbo en mesec jemati antibiotikov, vsaj 7–14 dni pa ne zaviralcev protonske črpalke (ZPČ). Uporaba zaviralcev H₂ ne vpliva na natančnost testov (1).

Med indirektnimi testi, ki ne zahtevajo izvedbe endoskopije, je najboljši urea dihalni test (UDT), ki je primeren za diagnosticiranje okužbe tudi pri otrocih in nosečnicah (1,9). Ta test se je tudi uporabil v veliki večini vseh raziskav o zdravljenju *H. pylori* okužbe.

Če izvedba UDT ni možna, je na drugem mestu monoklonski test določanja *H. pylori* v blatu (10). Ta test je primeren za dokazovanje okužbe v posamezni ustanovi. Če pa se test ne odčita v 2–3 dneh, oz. če je test izpostavljen temperaturi > 8 °C ali je blato tekoče, je natančnost te preiskave manjša (11). Zato ta test ni primeren za presejalne programe.

V epidemiološke namene in pri dokazovanju okužbe s *H. pylori* pri bolnikih z aktivno krvavitvijo iz peptične razjede, je možno uporabiti tudi serološke preiskave, vendar ne ambulantno izvedenih testov iz polne krvi, ampak serološke teste po metodi ELISA (12). Te serološke preiskave je najprej potrebno lokalno validirati. Uporabimo jih lahko tudi pri bolnikih z limfomom MALT, rakom želodca ali pri obsežni intestinalni metaplaziji in atrofiji, torej v vseh primerih, ko je gostota poselitve bakterije v želodcu nizka (1).

V primeru, da je bolnik poslan na endoskopijo, pa za dokaz okužbe uporabi-

mo invazivne teste, npr. hitri ureazni test (HUT). Zanj odvezamemo dve biopsiji iz korpusa in antruma. Test odčitamo prvič po eni uri. Negativen je le v primeru, ko se ne obarva po 24 urah. Občutljivost testa je vsaj 90 %, specifičnost pa med 95 % in 100 %. HUT je lahko lažno negativen pri bolniku z akutno krvavitvijo iz želodca, pri trenutni ali nedavni uporabi antibiotikov, pripravkov bizmuta, ZPČ ali pri obsežni atrofiji ali intestinalni metaplaziji sluznice želodca (13,14).

Če želimo poleg dokaza okužbe z bakterijo *H. pylori* preveriti tudi stopnjo preneoplastičnih sprememb (atrofije in intestinalne metaplazije) je potrebno odvzeti 5 biopsij po Sydneyški shemi (dva iz antruma – mala in velika krivina vsaj 3 cm pred pilorusom, eno biopsijo iz angularne gube in dva iz korpusa – sredina korpusa velika in mala krivina) z namenom določiti stopnjo tveganja za nastanek raka želodca po lestvici OLGIM (15).

Bioptične vzorce lahko uporabimo tudi za novejšo molekularnogenetske teste ugotavljanja prisotnosti okužbe in določanja antimikrobne rezistencnosti (1).

Vzorci za kulturo odvezamemo iz korpusa in antruma pred začetkom zdravljenja, če nas zanima primarna rezistenca *H. pylori* na antibiotike, sicer pa v primeru dveh neuspešnih poskusov zdravljenja okužbe s *H. pylori* (1,16). V Sloveniji je problem predvsem strošek kulture in antibiograma, ki ga ZZS ne prizna.

Pri vsakem bolniku, ki je poslan na endoskopijo, je potrebno preveriti prisotnost okužbe s *H. pylori* ne glede na endoskopsko najdbo. V primerih, ko je pričakovana gostota bakterijske poselitve želodca majhna (obsežna intestinalna metaplazija, po endoskopski submukozni disekciji zgodnjega raka želodca, v primeru limfoma MALT), je vedno pot-

rebno uporabiti več diagnostičnih metod (npr. HUT, histologijo, UDT, serologijo, molekularnogenetske preiskave).

2.2. Bolezenska stanja, pri katerih je treba aktivno iskati okužbo z bakterijo *H. pylori*

2.2.1. Dispepsija

Pri bolnikih z dispepsijo smo glede na predhodna stališča SZGH (3) tokrat sprejeli nekoliko drugačna priporočila, ki so posledica novih spoznanj in prevelike obremenitve endoskopskih centrov (3,17).

Pri bolnikih z dispeptičnimi težavami, ki so mlajših kot 35 let in nimajo v anamnezi ali statusu simptomov ali znakov alarma (disfagija, očitna krvavitev iz prebavil, hujšanje, tipen tumor v epigastriju, slabokrvnost, bruhanje) svetujemo, da družinski zdravnik z uporabo neinvazivnih diagnostičnih preiskav (UDT) preveri prisotnost okužbe z bakterijo *H. pylori*. Bolnike, okužene s *H. pylori*, je potrebno zdraviti in uspeh zdravljenja kontrolirati mesec ali več po končanem zdravljenju. Takšen pristop je primeren v državi, kjer je prevalenca okužbe s *H. pylori* višja kot 20 %. Če je prevalenca okužbe nižja, velja najprej preizkusiti zdravljenje z ZPČ.

Takšen pristop k obravnavi bolnika je tudi cenejši kot takojšnja napotitev bolnika na endoskopijo, kar je dodaten razlog za spremembo priporočil (18). Moayyedi je ugotovil, da je potrebno zdraviti 14 okuženih bolnikov, da dolgoročno ozdravimo enega bolnika z dispepsijo (19).

V priporočilih Maastricht/Florence so tudi uvedli spremembo glede diagnoze funkcionalne dispepsije. Najprej je potrebno izključiti prisotnost okužbe s *H. pylori*, nato pa samo pri tistih bolnikih, ki niso okuženi, lahko govorimo o funkcionalni dispepsiji (1).

2.2.2. Dolgotrajno zdravljenje z antiagregacijskimi in nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami

Pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja z antiagregacijskimi zdravili in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSPVZ) je potrebno bolnike testirati na okužbo in pozitivne zdraviti (20) NSPVZ, acetilsalicilna kislina in okužba s *H. pylori* so neodvisni dejavniki za nastanek razjed želodca in dvanajstnika in za zaplete, NSPVZ in *H. pylori* imata pri nastanku teh zapletov tudi aditivni učinek (21,22).

2.2.3. Dolgotrajno zdravljenje z zaviralci protonске črpalke

Pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja z ZPČ je potrebno bolnike testirati na okužbo in pozitivne zdraviti. V nasprotnem primeru lahko pride ob zvišanju pH do premika bakterijske kolonizacije v telo želodca, kar lahko tam pospeši nastanek predrakavih sprememb (23).

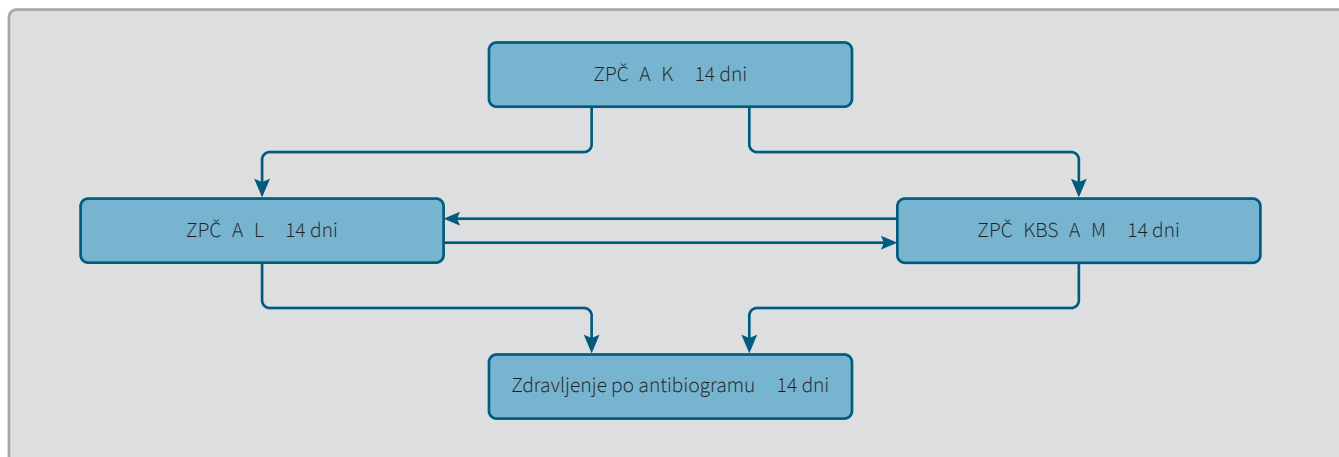
2.2.4. Družinska obremenjenost z rakom želodca

Svojce prvega reda bolnika z rakom na želodcu je potrebno testirati na prisotnost okužbe s *H. pylori* in okužene takoj zdraviti. Zaradi možnosti genetsko podobne agresivnejše imunske reakcije na okužbo s *H. pylori* lahko pride do povečanega tveganja za nastanek raka želodca tudi pri ožjih družinskih članih (24).

2.2.5. Druga bolezenska stanja

Na okužbo s *H. pylori* moramo testirati tudi vse bolnike z anemijo zaradi pomanjkanja železa brez znanega razloga (25,26), bolnike z idiopatsko trombocitopenično purpuro (ITP) (27) in bolnike s pomanjkanjem vitamina B₁₂ (28).

Nekateri poročajo, da je okužba s HP povezana tudi z nastankom aterosklero-



Slika 1: Algoritem zdravljenja okužbe s *H. pylori* v Sloveniji.

Legenda: ZPČ - Zaviralec protonске črpalke; A - amoksidilin; K - klaritromicin; M - metronidazol; KBS - koloidni bizmutov subcitrata.

ze in s številnimi nevrološkimi boleznimi, kot so možganska kap, Alzheimerjeva bolezen, idiopatska Parkinsonova bolezen. Za vzročno povezavo je zaenkrat še premalo dokazov (1).

3. Zdravljenje

Trotirna antimikrobna kombinacija (ZPČ, amoksidilin, klaritromicin ali metronidazol) v trajanju 7 dni je v tujini in tudi v Sloveniji v zadnjih letih dajala mejne (80 %) ali slabe rezultate (< 80 %) ozdravitve okužbe s *H. pylori* (5,29,30). Dva glavna napovedna dejavnika uspešnosti zdravljenja okužbe s *H. pylori* sta odpornost bakterije na antibiotike in sodelovanje bolnika pri zdravljenju (31-34).

V primeru, da je v neki regiji odpornost *H. pylori* na klaritromicin > 15 %, se ta antibiotik v antimikrobni shemi ne priporoča (1). Zato moramo poznati lokalno rezistentnost *H. pylori* na antibiotike pred načrtovanjem zdravljenja. Primarno odpornost *H. pylori* na antibiotike lahko ugotovljamo le v prospektivnih raziskavah, v katere vključimo bolnike, ki prej niso bili zdravljeni zaradi *H. pylori* okužbe. Glede na podatke

iz prospektivnih raziskav je odpornost *H. pylori* v Sloveniji na klaritromicin 10,5 %, na metronidazol 25,9 %, dvojna odpornost na klaritromicin in metronidazol je 3,9 %, na amoksidilin pa le 0,6 % (35).

Uporaba ZPČ nove generacije (esomeprazol, rabeprazol) v visokem odmerku dvakrat dnevno izboljša uspešnost zdravljenja okužbe za 3–10 % (36,37). To si razlagamo s polimorfizmom citohroma 2C19, kar ima predvsem pri belcih,

Tabela 1: Začetno zdravljenje okužbe s *H. pylori* v Sloveniji.

Zdravilo	Odmerek	Čas zdravljenja
esomeprazol	2 × 40 mg	14 dni
klaritromicin	2 × 500 mg	
amoksidilin	2 × 1000 mg	
V primeru alergije na penicilin:		
esomeprazol	2 × 40 mg	14 dni
klaritromicin	2 × 500 mg	
metronidazol	3 × 400 mg	

pri katerih je prisotna v 56–81 %, vpliv na hitrejšo razgradnjo pantoprazola, omeprazola in lanzoprazola. Višji pH v želodcu je pomemben pri izkoreninjenju, saj omogoča, da je več *H. pylori* v replikativni fazi, kar izboljšuje učinkovitost antibiotikov (38).

Podaljšanje trajanja zdravljenja *H. pylori* okužbe s tretirno antimikrobno terapijo iz 7 na 14 dni izboljša učinkovitost zdravljenja za 5–6 % (39,40). Na osnovi matematičnih analiz predvidevamo, da bo 14-dnevno zdravljenje z esomeprazolom 2 × 40 mg, klaritromicinom 2 × 500 mg in amoksicilinom 2 × 1000 mg v Sloveniji uspešna v nad 90 % (41).

3.1. Začetno zdravljenje

V novih stališčih glede na vse dokaze, ki so bili že navedeni, in rezultate zdravljenja 1.774 slovenkih bolnikov vključenih v European Helicobacter

pylori Registry (sprejeto v objavo v Radiology and Oncology), kot zdravljenje prve izbire (Slika 1) predlagamo esomeprazol 2 × 40 mg, klaritromicin 2 × 500 mg in amoksicilin 2 × 1000 mg v trajanju 14 dni.

Zelo pomembno je, da zdravnik bolnika opozori na možne sopojavae zdravljenja in da mu predoči pomen odstranitve okužbe za zmanjšanje tveganja za resne bolezni in zaplete v prihodnosti. Sodelovanje bolnika pri zdravljenju je drugi najpomembnejši dejavnik, ki odloča o uspehu zdravljenja (42).

Kot alternativa temu zdravljenju bi bila lahko štiritirna terapija z koloidnim bizmutom (esomeprazol 2 × 40 mg, koloidni bizmut subcitrát – KBS 4 × 120 mg, oksitetraciklin 4 × 500 mg / amoksicilin 4 × 500 mg in metronidazol 4 × 400 mg) 14 dni. Tudi uspehi tega zdravljenja presegajo 90 % ozdravitev okužbe (36,43), vendar trenutno KBS in tudi oksitetraciklin v Sloveniji nista dosegljiva.

3.2. Zdravljenje drugega reda

Če pa bolnik ni ozdravljen s prvo shemo zdravljenja, predlagamo bolnika napotiti k gastroenterologu. Kot shemo druge izbire v primeru neuspeha začetnega zdravljenja s tretirno terapijo s klaritromicinom predlagamo 14 dnevno tretirno shemo z levofloksacinom (esomeprazol 2 × 40 mg, amoksicilin 2 × 1000 mg in levofloksacin 500 mg). Uspeh te sheme je 76 %. Alternativa tej shemi je ponovno lahko štiritirna shema z bizmutom, če je nismo uporabili kot prvo zdravljenje. Uspešnost tega zdravljenja je 78 % (1). Uspešnost te sheme je ogrožena le v primeru rezistence *H. pylori* na levofloksacin, ki je večja kot 13 % (34). V Sloveniji je zadnji merodajni podatek o primarni rezistenca *H. pylori* na kinolone 3,1 % (44).

Tabela 2: Priporočeno zdravljenje okužbe s *H. pylori* druge izbire v Sloveniji v primeru neuspeha prvega zdravljenja.

	Zdravilo	Odmerek	Čas zdravljenja
A.	esomeprazol	2 × 40 mg	14 dni
	amoksicilin	2 × 1000 mg	
	levofloksacin	500 mg	
B.	esomeprazol	2 × 40 mg	10 dni
	Pylera	4 × 3 caps	
C.	esomeprazol	2 × 40 mg	14 dni
	koloidni bizmut subcitrát	4 × 120 mg	
	amoksicilin	4 × 500 mg	
	metronidazol	4 × 400 mg	

3.3. Zdravljenje tretjega reda

Zdravljenje tretjega reda je potrebno le pri 2–3 % bolnikov (29,41). V primeru, da smo bolnika zdravili s trotirno shemo s klaritromicinom in nato s trotirno shemo z levofloksacinom, lahko v tretjem poskusu predpišemo štiritirno zdravljenje z KBS 14 dni, ali pa 10 dnevno zdravljenje s Pylero (vsebuje 140 mg bizmut subcitrate, 125 mg metronidazole in 125 mg tetraciklina po kapsuli): esomeprazol 2 × 40 mg Pylera 4 × 3 kaps 10 dni. Uspeh tega zdravljenja je lahko tudi okrog 90 % (1,41,45,46).

V priporočilih je predvideno, da lahko po dveh, ali treh neuspešnih poskusih zdravljenja pri kontrolni gastroskopiji bolniku odvzamemo 2 biopsiji (korpus in antrum) za kulturo in bolnika zdravimo skladno z rezultati antibiograma. Predhodna uporaba kulture in antibiograma ni smiselna, saj je ob neuspehu prvega zdravljenja skoraj vedno razlog rezistenca na klaritromicin. klaritromicina zato v nadaljnjih shemah ne uporabljamo. Neuspeh druge sheme zdravljenja pa je navadno povzročen z rezistenco *H. pylori* na levofloksacin (1,41).

3.4. Reševalno zdravljenje po treh neuspešnih poskusih

Reševalno zdravljenje je sestavljeno glede na rezultate antibiograma v trajanju 14 dni z uporabo esomeprazole 2 × 40 mg, KBS in dodatnih dveh antibiotikov. Kot možni antibiotiki so oksitetraciklin, amoksisilin, antibiotika na katera *H. pylori* redko razvije rezistenca (47) in izjemoma rifabutina (300 mg dnevno) (48,49). Če slednjega uporabimo le v trajanju 14 dni, ne obstaja možnost razvoja rezistentnosti nanj pri *Mycobacterium tuberculosis* (49).

3.5. Zdravljenje pri bolnikih, ki so alergični na penicilin

Po ameriških podatkih ima le 10 % bolnikov s podatkom o alergiji na penicilin v resnici alergijo. Zato moramo najprej alergijo na penicilin potrditi (50).

V primeru alergije na penicilin priporočamo 14-dnevno zdravljenje z esomeprazolom 2-krat 40 mg, klaritromicinom 2-krat 250 mg in metronidazolom 3-krat 400 mg, ki dosega uspeh ozdravitve prek 80 % (29). V primeru neuspeha tega zdravljenja se v drugem poskusu svetuje 14-dnevno zdravljenje s KBS ali 10-dnevno zdravljenje s Pylero. Kolikor tudi to zdravljenje v izjemnih primerih ne bi bilo uspešno, je nadaljnja izbira antibiotikov odvisna od rezultatov kulture in antibiograma (49).

3.6. Kontrola uspešnosti zdravljenja

Po vsakem zdravljenju okužbe s HP je potrebna kontrola uspešnosti eradikacijskega zdravljenja (1). Potrebno je počakati najmanj 1 mesec od zadnjega odmerka katerega koli antibiotika ali KBS, vsaj 7–14 dni pa mora bolnik biti brez ZPČ. Test izbire je UDT, ki se tudi vedno uporablja v kliničnih raziskavah. UDT omogoča tudi izvedbo v kateri koli ambulanti in pošiljanje vzorcev v laboratorij po pošti. Test *H. pylori* v blatu se lahko uporabi, če UDT ni mogoče narediti. Takega vzorca pa ni možno pošiljati po pošti, razen če ni zamrznjen na –80 °C (51).

4. *Helicobacter pylori* in rak želodca

H. pylori je karcinogen prvega reda, odgovoren za nastanek 89 % vseh primerov raka želodca, razen raka kardije (6).

Plummer v svojem članku ugotavlja, da je okužba s *H. pylori* vzrok 50 % vseh primerov raka v razvitem svetu, ki so posledica kronične okužbe in bi jih bilo z ustreznim preventivnim zdravljenjem možno preprečiti (52). Rak želodca je v svetu po incidenci na petem mestu, po smrtnosti (9 % vseh smrti zaradi raka) pa na tretjem mestu med vsemi primeri raka na svetu.

Leta 2012 je v svetu za rakom želodca zbolelo 951.594 ljudi, umrlo pa jih je 723.027 (53).

Istega leta je v Sloveniji za rakom želodca zbolelo 461 ljudi, kar je kar 4,0 % vseh rakov pri moških in 2,8 % rakov pri ženskah. Rak želodca je tako sedmi najpogostejši rak v Sloveniji v letu 2007. Bolezen se začne po 40. letu z vrhom med 60–80 leti starosti. Smrtnost boleznici je zelo visoka – 72,1 %, tako da je petletno preživetje kljub napredku kirurgije in adjuvantnega zdravljenja le 27,9 % (54). Po najnovjših podatkih je prevalenca okužbe s *H. pylori* v starejši slovenski populaciji (50–75 let) 76 % (sprejeto v

objavo v *Radiology and Oncology*), torej višja, kot smo jo ugotovili v letu 2005 (2).

Razlog za slabo petletno preživetje je predvsem v tem, da se bolezen ugotovi pozno. K izboljšanju preživetja bi lahko bistveno prispevala zgodnja diagnoza. Še bolj pomembno pa bi bilo preprečiti nastanek raka želodca, saj danes poznamo glavne razloge za nastanek raka želodca (55,56).

Večina bolnikov (90 %) z rakom želodca ima žlezni rak (adenokarcinom), preostalih 10 % bolnikov pa ima limfom ali gastrointestinalni stromalni tumor (GIST). Želodčne žlezne rake delimo po Laurenu na intestinalno obliko (50 %) in difuzno obliko (33 %), preostali bolniki pa imajo mešano, ali neklasificirano obliko žleznega raka (56,57).

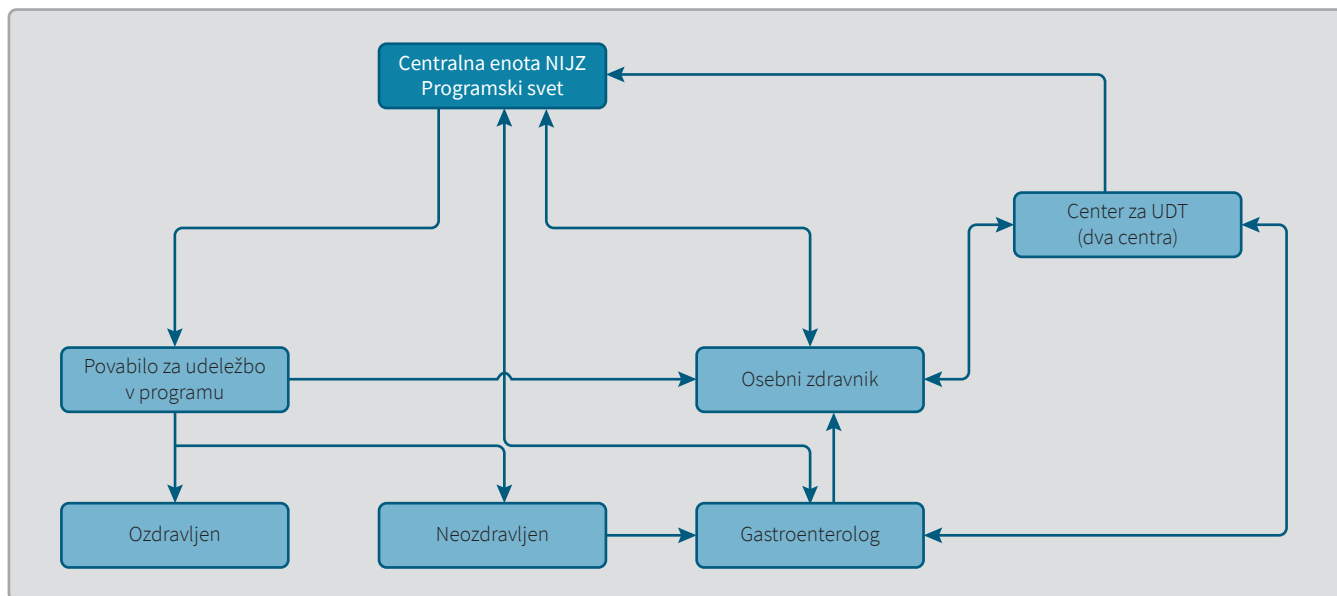
Bakterijo *H. pylori* je že leta 1994 Mednarodna organizacija za raziskavo raka Svetovne zdravstvene organizacije (IARC) spoznala za karcinogen I. reda (57). IARC navaja v svoji zadnji publikaciji, namenjeni *H. pylori* in možnosti preprečevanja raka želodca, objavljeni v letu 2014, da je 89 % vseh rakov želodca (difuzni in intestinalni tip) brez raka kadije posledica okužbe s *H. pylori* (6). Mnenja nekaterih drugih raziskovalcev pa temu nasprotujejo in menijo, da je okužba s *H. pylori* prisotna skoraj pri vseh bolnikih z žleznim rakom želodca, ni pa nujno, da je prisotna ob postavitvi diagnoze rak želodca (58-60).

Čeprav danes vemo, da bo samo od 1 % do največ 3 % bolnikov s to okužbo v življenju zbolelo za rakom želodca, ni mogoče v naprej napovedati, pri katerem bolniku z okužbo s *H. pylori* bo do razvoja raka prišlo (61). Na nastanek raka želodca vpliva lahko več dejavnikov tveganja (Tabela 3), daleč najbolj pomembna pa je okužba s *H. pylori*.

Za intestinalno obliko žleznega raka še vedno velja kaskadna teorija po Pelayo Correi (55). Vsi bolniki, ki so okuženi s

Tabela 3: Dejavniki tveganja za nastanek žleznega raka želodca.

Genetski difuzni rak (mutacije gena za E-cadherin CDH1)
Polimorfizmi genetskih zapisov za pro- in anti- vnetne citokine in celične receptorje v sklopu prirojene imunosti.
Dejavniki okolja:
Infekcijski dejavniki: bakterija <i>Helicobacter pylori</i> , virus Epstein Barr
Prehrana: nitriti, sol, vnos antioksidantov
Drugi dejavniki
Perniciozna anemija
Stanja po resekcijskih operacijah želodca
Polipi želodca
Spol
Kajenje



Slika 2: Model programa presejanja in zdravljenja okužbe s *H. pylori* v Sloveniji.

H. pylori, imajo aktivni kronični gastritis, ki navadno poteka brez simptomov. Pri približno 1 % do največ 3 % vseh okuženih bolnikov lahko skozi desetletja preko atrofije, intestinalne metaplazije (predrakavih sprememb) in displazije nastane intestinalna oblika raka želodca.

Atrofija in intestinalna metaplazija se pojavljata v obliki večžariščnih sprememb, najprej v predelu angularne gube, na stiku korpusnega in antralnega epitela. Intestinalna metaplazija se najprej pojavi kot metaplazija tipa I. (kompletna, metaplazija tankega črevesja), nato pa kot tip II. oz. III. (nekompletna, metaplazija debelega črevesja). Pomembna pa je tudi metaplazija SPEM (spasmolitic polypeptide expressing metaplasia), ki predstavlja obliko psevdopilorične metaplazije v korpusu in jo najdemo pri bolnikih z rakom v reseciranih želodcih, 16–20 let po prvi operaciji (62).

Displazijo oz. intraepitelno neoplazijo delimo na nizko in visoko stopnjo. Visoka stopnja je indikacija za kirurško zdravljenje, saj se v tem primeru rak želodca razvije v 60–85 % (63,64).

4.1. Intervencijske raziskave

Odstranitev okužbe s *H. pylori* povzroči izginotje nevtrofilne vnetne infiltracije in postopno regresijo mononuklearne celične vnetne infiltracije (64). Glede reverzibilnosti atrofije in intestinalne metaplazije pa obstajajo različna mnenja. Večina študij ugotavlja reverzibilnost atrofije, ne pa tudi intestinalne metaplazije (65–73).

V raziskavi bolnikov s preneoplastično spremembo sluznice želodca, ki je trajala 17 let, ugotavljajo, da je pri tistih, ki so bili ozdravljeni okužbe s *H. pylori*, atrofija in izjemoma tudi intestinalna metaplazija reverzibilna, pri približno tretjini bolnikov pa preneoplastične spremembe kljub izkoreninjenju okužbe napredujejo (74).

Uemura je v triletni prospektivni nekontrolirani študiji ugotovil, da po endoskopski resekciji zgodnjega raka želodca in eradikaciji okužbe s *H. pylori* nihče izmed uspešno ozdravljenih ni ponovno zbolel za rakom želodca (0/65), za razliko od 6 bolnikov (6/67), ki niso bili

ozdravljeni okužbe. Isti avtor je v svoji 4,8–8,5 letni prospektivni nekontrolirani študiji ugotovil, da nihče izmed 235 bolnikov, ki so bili ozdravljeni *H. pylori* okužbe, ni zbolel za rakom želodca, za razliko od 36 bolnikov med 993 nezdravljenimi bolniki (75).

Wong je v prospektivno randomizirano raziskavo vključil 1.630 bolnikov s prisotno bakterijo *H. pylori*, ki jih je razdelil v dve skupini. Bolniki v prvi skupini so bili zdravljeni s klasično trotirno eradikacijsko terapijo, bolniki v drugi skupini pa s placebom. Po 7,5 letih je 7/817 (0,9 %) bolnikov iz skupine aktivnega zdravljenja in 11/813 (1,3 %) bolnikov iz skupine placebo zbolelo za rakom želodca ($p = 0,33$). Ko je primerjal med sabo bolnike brez prekancerovnih sprememb ob vključitvi v študijo, je ugotovil, da se rak želodca ni pojavil pri nikomer od bolnikov, pri katerih so izkoreninili bolezen, in pri 6 v skupini s placebom ($p = 0,02$) (76).

Fukase in sod. so randomizirali 544 bolnikov po endoskopski resekciji začetnega raka želodca v skupino, ki so ji ozdravili okužbo s *H. pylori*, in v kontrolno skupino s *H. pylori* pozitivnih bolnikov, ki niso prejeli eradikacijskega zdravljenja. V prvi skupini so ob rednih endoskopskih kontrolah odkrili 9 ponovnih žleznih rakov, v kontrolni skupini pa 24 ($p < 0,001$). Raziskavo so iz etičnih razlogov prekinili po 3 letih (77). Rezultate te raziskave potrjuje tudi metaanaliza Junga in sod., ki ugotavlja, da pri bolnikih z napredovalimi predrakavimi spremembami in endoskopsko odstranitvijo začetnega raka želodca, po eradikaciji okužbe s *H. pylori* zmanjšamo možnost vznika metahronnega raka (RO 0,392) (78).

Zaradi rezultatov te raziskave je Japonsko združenje za raziskavo *H. pylori* spremenilo doktrinarna priporočila. V novih priporočilih je potrebno zdraviti vse

bolnike s *H. pylori* okužbo in po letu 2013, ko je to indikacijo priznala tudi njihova zdravstvena zavarovalnica, letno ozdravijo okužbo pri več kot 1 milijonu Japoncev (prof. Sugano, osebno sporočilo).

Stališče, da je potrebno zdraviti vsakega bolnika, okuženega s *H. pylori*, je zapisano tudi v Kyotski konsenzualni konferenci o gastritisu (4), kot tudi zadnjih priporočilih Maastricht V/Florence (1). V Slovenskih priporočilih je indikacija za zdravljenje pri vseh okuženih bolnikih podana že leta 2011 (3).

Raziskava na otoku Matsu na Taiwanu je pokazala, da se je ob populacijskem presejanju in zdravljenju okužbe s *H. pylori* pojavnost raka na želodcu po 8 letih zmanjšala za 25 %, pojavnost razjed želodca in dvanajstnika pa za 67,4 % (79).

V prospektivni raziskavi Shandong, ki ima sicer nekaj metodoloških problemov, so po 14,7 letih pri skupini bolnikov, ki so jim ozdravili okužbo s *H. pylori*, ugotovili 39 % manj raka želodca kot pri nezdravljeni skupini (80).

Vse analize stroški/korist glede uvedbe presejanja na okužbo in zdravljenja, ki jih povzema IARC (6), so dokazale, da je tak pristop stroškovno učinkovit. Poleg zmanjšane tveganja za raka želodca se zmanjša tudi možnost nastanka razjed želodca in dvanajstnika in pojav dispeptičnih težav.

4.2. Strokovna stališča za primarno in sekundarno preprežijo raka želodca v Sloveniji

Zaključki prej omenjenih raziskav in tudi drugih so vplivali na odločitev Azijsko-Pacifiške konsenzualne konference v letu 2008, ki je sprejela sklep, da je potrebno začeti populacijsko presejanje na prisotnost okužbe s *H. pylori* in zdravljenje vseh okuženih v vseh dr-

žavah, v katerih incidenca raka želodca presega 20 / 100.000 prebivalcev (81). Relativno tveganje za nastanek raka želodca po odstranitvi okužbe je 0,53 (95 % IZ 0,44–0,64). Ta podatek so pridobili v metaanalizi, ki pa je vključila raziskave na starejši populaciji z že razvitimi predrakavimi spremembami (atrofija in intestinalna metaplazija) (82). Upravičeno lahko pričakujemo, da bi bilo zmanjšanje pojavnosti raka želodca še bistveno večje, v kolikor bi odstranitev okužbe dosegli v starosti, ko okuženi še nimajo razvitih predrakavih sprememb sluznice. V državah z visokim tveganjem (Azija ima incidenco raka od 40–70 na 100.000), npr. na Kitajskem je potrebno ozdraviti le 15 moških bolnikov, okuženih s *H. pylori*, da preprečimo nastanek enega raka želodca (6).

Presejanje na okužbo s *H. pylori* se mora začeti pri starosti med 20 in 30 leti, ko še ni prišlo do nastanka atrofije in intestinalne metaplazije kot posledice okužbe s *H. pylori*. V kolikor bi uspeli ozdraviti okužbo s *H. pylori* pri generaciji te starosti, bi se relativna možnost za nastanek raka želodca kasneje v življenju zmanjšala za najmanj 50 % (82).

4.2.1. Primarna prevencija

Slovenija sodi z incidenco 23,5 na 100.000 prebivalcev v skupino držav srednjim tveganjem za nastanek raka želodca (54). Predlagani model primarne prevencije raka želodca z izkoreninjenjem okužbe s *H. pylori* je predstavljen v Sliki 2. Po vzoru programa SVIT bi le tega tudi vodili v okviru NIJZ s programskim svetom, ki bi bil sestavljen iz specialistov za javno zdravje, gastroenterologov, infektologov, mikrobiologov in specialistov družinske medicine.

Zdrave prebivalce Slovenije bi v starosti med 20. in 30. letom z lokalno validiranim serološkim testom ELISA testirali na prisotnost okužbe s *H. pylori*.

Tiste, ki bi imeli pozitivno raven protiteles IgG na *H. pylori*, bi testirali še z UDT, da bi dobili potrditev trenutno prisotne okužbe. Vse pozitivne bolnike bi zdravili s 14-dnevno štiritirno shemo z KBS. Tako bi uporabili antibiotike, ki jih sicer redko uporabljamo in ne bi imeli velikega vpliva na antimikrobno odpornost drugih bakterij. Pričakovani uspeh eradikacije je > 90 % (41). Neozdravljeni bi potem prejeli drugo zdravljenje pri gastroenterologih. Vse podatke o programu bi bilo potrebno po vzoru SVIT-a centralno zbirati in imeti kontrolo nad vsemi fazami programa, odzivnostjo prebivalstva, uspešnostjo ozdravitve, sopojava oz. zapleti zdravljenja itd. Predlog tega programa je potrdil RSK internističnih strok.

4.2.2. Sekundarna prevencija

Pri starejših bolnikih s predrakavimi spremembami (atrofija in intestinalna metaplazija) lahko z eradicanjem *H. pylori* in z zgodnjim odkrivanjem predrakavih sprememb na želodčni sluznici izboljšamo preživetje. Whiting in sod (83). so ugotovili, da je petletno preživetje bolnikov z rakom želodca 50 %, če imajo redne letne endoskopsko histološke preglede v primerjavi z 10 % petletnim preživetjem bolnikov z rakom, ki niso imeli rednih endoskopskih kontrolnih pregledov. V skupini z endoskopskimi kontrolami so ugotovili rak želodca v prvem in drugem stadiju pri 67 % bolnikov v skupini brez endoskopskih kontrol le pri 23 % bolnikov.

De Vries in sod (84). ugotavljajo da je na Nizozemskem letna incidence raka želodca 0,1 % pri bolnikih z atrofičnim gastritisem, 0,25 % pri bolnikih z intestinalno metaplazijo, 0,6 % pri bolnikih z blago do srednjo displazijo in 6 % pri bolnikih z displazijo visoke stopnje. Tveganje za nastanek raka je statistično višje pri moških in starejših bolnikih (> 75 let). De Vriesova in sodelavci ugotavljajo, da je pri

bolnikih z displazijo blage in srednje stopnje možnost nastanka raka večja kot pa pri bolnikih, za katere že obstajajo sprejeta priporočila za endoskopsko in histološko sledenje (bolniki po odstranitvi adenomov črevesja, bolniki z Barrettovim požiralnikom in bolniki z dolgotrajno Kronično vnetno boleznijo črevesja).

Pri vseh bolnikih z predrakavimi spremembami želodca je potrebna natančna diagnostika *H. pylori* okužbe, po potrebi tudi z več testi (HUT, histologija, UDT). Pri vseh pozitivnih bolnikih je okužbo potrebno pozdraviti.

Pri bolnikih s prerakavimi spremembami je potrebno odvzeti najmanj 5 bi-

opsij (dve iz antruma, eno iz angularne gube in dve iz korpusa) za določitev stopnje tveganja za raka želodca po metodi OLGIM.

Pri vseh bolnikih z obsežno atrofijo in intestinalno metaplazijo v korpusu in antrumu so potrebne endoskopske in histološke kontrole vsaka 3 leta. Pri bolnikih z intraepitelialno neoplazijo (IEN) nizke stopnje so potrebne kontrole vsakih 6 mesecev v prvem letu sledenja, nato pa enkrat letno.

Bolniki z IEN visoke stopnje, ki jo potrudi tudi drugi izkušen patolog, potrebujejo endoskopsko operativno zdravljenje ali kirurški poseg (85-87).

Literatura

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6-30.
2. Gubina M, Tepeš B, Vidmar G, Ihan A, Logar J, Wraber-Herzog B. Prevalenca protiteles proti bakteriji Helicobacter pylori v Sloveniji v letu 2005. *Zdrav Vestn*. 2006;75(3):169-73.
3. Tepeš B, Štabuc B. Priporočila slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo za zdravljenje okužbe z bakterijo Helicobacter pylori. *Zdrav Vestn*. 2011;80(6):647-56.
4. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1353-67.
5. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb;43(4):514-33.
6. IARC/WHO. Helicobacter pylori eradication as a strategy for preventing gastric cancer. IARC working group report. 2014(8) [2016 Aug 23]. Available from: https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/Helicobacter_pylori_Eradication.pdf.
7. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.
8. Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating Helicobacter pylori for gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Dec;27(6):933-47.
9. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, et al. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan;21(4):1305-14.
10. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1921-30.
11. Shimoyama T. Stool antigen tests for the management of Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec;19(45):8188-91.
12. Buruoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Mégraud F, Zerbib F, et al. Comparative evaluation of 29 commercial Helicobacter pylori serological kits. *Helicobacter*. 2013 Jun;18(3):169-79.
13. Woo JS, el-Zimaity HM, Genta RM, Yousfi MM, Graham DY. The best gastric site for obtaining a positive rapid ureas test. *Helicobacter*. 1996 Dec;1(4):256-9.
14. Weston AP, Campbell DR, Hassanein RS, Cherian R, Dixon A, McGregor DH. Prospective, multivariate evaluation of CLOtest performance. *Am J Gastroenterol*. 1997 Aug;92(8):1310-5.
15. Tepeš B, Zidar N. Priporočila za endoskopsko in histološko spremljanje bolnikov s kroničnim gastritisom in predkancerozami želodca. *Zdrav Vestn*. 2014;83(2):93-101.
16. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, Kehu Y, Lei J, Donghai W, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for Helicobacter pylori infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med*. 2010;49(12):1103-9.
17. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe z bakterijo Helicobacter pylori v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 1998;67(3):159-62.

18. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, Arents NL, Lassen AT, Logan RF, et al. Helicobacter pylori "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1838–44.
19. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr;(2):CD002096.
20. Štabuc B, Tepeš B, Skok P, Vujasinović M, Blinc A, Čerček M, et al. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn*. 2015;84(1):3–15.
21. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002 Jan;359(9300):14–22.
22. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, Roncales P, Arruebo M, Arroyo MT, et al. Peptic ulcer bleeding risk. The role of Helicobacter pylori infection in NSAID/low-dose aspirin users. *Am J Gastroenterol*. 2015 May;110(5):684–9.
23. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, Hazenberg HJ, Bloemena E, Lindeman J, et al. Increase of Helicobacter pylori-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol*. 1995 Sep;90(9):1401–6.
24. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646–64.
25. Yuan W, Li Yumin, Yang Kehu, Ma Bin, Guan Quanlin, Wang D, et al. Iron deficiency anemia in Helicobacter pylori infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Jun;45(6):665–76.
26. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011 Oct;60(10):1309–16.
27. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan;115(2):168–86.
28. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013 May;368(21):2041–2.
29. Tepeš B, Ojsteršek Z. Uspešnost zdravljenja okužbe s Helicobacter pylori v Sloveniji v letu 2008. *Zdrav Vestn*. 2010;79(1):19–24.
30. Vujasinović M, Jeverica S, Roba N, Dolinar U, Tepeš B. Uspešnost zdravljenja okužbe z bakterijo Helicobacter pylori v koroški regiji. *Zdrav Vestn*. 2013;83(1):36–44.
31. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb;43(4):514–33.
32. Kobayashi I, Murakami K, Kato M, Kato S, Azuma T, Takahashi S, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of Helicobacter pylori strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol*. 2007 Dec;45(12):4006–10.
33. Karamanolis GP, Daikos GL, Xouris D, Goukos D, Delladetsima I, Ladas SD. The evolution of Helicobacter pylori antibiotics resistance over 10 years in Greece. *Digestion*. 2014;90(4):229–31.
34. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. Study Group participants. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013 Jan;62(1):34–42.
35. Tepeš B, Vujasinović M, Šeruga M, Stefanović M, Forte A, Jeverica S. Randomized clinical trial comparing 10-day sequential, 7-day concomitant and 7-day standard triple therapies for Helicobacter pylori eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;28(6):676–83.
36. Mc Nicholl AG, Gasbarini A, Tepeš B, Lerang F, Bordin DS, Schvets O, et al. Pan-European registry on H. pylori management (HP-EUREG) first line treatments. *Helicobacter*. 2014;19 Suppl 1:129.
37. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Oct;28(7):868–77.
38. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for Helicobacter pylori in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug;20(30):10338–47.
39. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Ann Intern Med*. 2007 Oct;147(8):553–62.
40. Flores HB, Salvana A, Ang EL, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Duration of proton-pump inhibitor-based triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2010 May;138(5):S-340.
41. Rimbara E, Fischbach LA, Graham DY. Optimal therapy for Helicobacter pylori infections. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;8(2):79–88.
42. Lee M, Kemp JA, Canning A, Egan C, Tataronis G, Farraye FA. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for Helicobacter pylori therapy. *Arch Intern Med*. 1999 Oct;159(19):2312–6.
43. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for Helicobacter pylori eradication). *Expert Opin Pharmacother*. 2013 May;14(7):843–61.
44. Jeverica S, Tepeš B, Ihan A, Skvarč M. Primarna odpornost bakterije Helicobacter pylori. *Zdrav Vestn*. 2010;79(1):25–30.
45. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spénard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus

- omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol*. 2003 Mar;98(3):562–7.
46. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, et al. Pylora Study Group. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Mar;377(9769):905–13.
 47. Shiota S, Reddy R, Alsarraj A, El-Serag HB, Graham DY. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Among Male United States Veterans. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(9):1616–24.
 48. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jan;35(2):209–21.
 49. Gisbert JP. “Rescue” regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J Gastroenterol*. 2008 Sep;14(35):5385–402.
 50. Macy E. Penicillin allergy: optimizing diagnostic protocols, public health implications, and future research needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug;15(4):308–13.
 51. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection — a critical review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov;20(10):1001–17.
 52. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*. 2015 Jan;136(2):487–90.
 53. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87–108.
 54. Zadnik V, Bračko M, Hočevar M, Jarm K, Pompe Kirn V, Žakelj Primic M, et al. Rak v Sloveniji v 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka Republike Slovenije; 2016.
 55. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet*. 1975 Jul;2(7924):58–60.
 56. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1–241.
 57. Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, Markowitz SD, Willis J, Lynch H, et al. E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat*. 1999;14(3):249–55.
 58. Kato S, Matsukura N, Tsukada K, Matsuda N, Mizoshita T, Tsukamoto T, et al. *Helicobacter pylori* infection-negative gastric cancer in Japanese hospital patients: incidence and pathological characteristics. *Cancer Sci*. 2007 Jun;98(6):790–4.
 59. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The association between *Helicobacter pylori* infection and early gastric cancer: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1789–98.
 60. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1991 Oct;325(16):1127–31.
 61. Yamaguchi H, Goldenring JR, Kaminishi M, Lee JR. Identification of spasmolytic polypeptide expressing metaplasia (SPEM) in remnant gastric cancer and surveillance postgastrectomy biopsies. *Dig Dis Sci*. 2002 Mar;47(3):573–8.
 62. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol*. 2000 Feb;24(2):167–76.
 63. de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2007 Feb;12(1):1–15.
 64. Tepeš B, Kavčič B, Zaletel LK, Gubina M, Ihan A, Poljak M, et al. Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *J Pathol*. 1999 May;188(1):24–9.
 65. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, Zhou LY, To KF, Wang RT, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology*. 2000 Jul;119(1):7–14.
 66. Rocco A, Suriani R, Cardesi E, Venturini I, Mazzucco D, Nardone G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia changes 8 years after *Helicobacter pylori* eradication. A blind, randomised study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2002 Jun;48(2):175–8.
 67. Ito M, Haruma K, Kamada T, Mihara M, Kim S, Kitadai Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Aug;16(8):1449–56.
 68. Zhou L, Sung JJ, Lin S, Jin Z, Ding S, Huang X, et al. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. *Chin Med J (Engl)*. 2003 Jan;116(1):11–4.
 69. Lu B, Chen MT, Fan YH, Liu Y, Meng LN. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 3-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2005 Nov;11(41):6518–20.
 70. Salih BA, Abasiyanik MF, Saribasak H, Hutten O, Sander E. A follow-up study on the effect of *Helicobacter pylori* eradication on the severity of gastric histology. *Dig Dis Sci*. 2005 Aug;50(8):1517–22.
 71. Mera R, Fonham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 2005 Nov;54(11):1536–40.
 72. Arkkila PE, Seppälä K, Färkkilä MA, Veijola L, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication in the healing of atrophic gastritis: a one-year prospective study. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Jul;41(7):782–90.

73. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Hamada F, Yoshida T, Yokota K, et al. Seventeen-year effects of eradicating *Helicobacter pylori* on the prevention of gastric cancer in patients with peptic ulcer; a prospective cohort study. *J Gastroenterol*. 2015 Jun;50(6):638–44.
74. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997 Aug;6(8):639–42.
75. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. China Gastric Cancer Study Group. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan;291(2):187–94.
76. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Japan Gast Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Aug;372(9636):392–7.
77. Jung DH, Kim JH, Chung HS, Park JC, Shin SK, Lee SK, et al. *Helicobacter pylori* Eradication on the Prevention of Metachronous Lesions after Endoscopic Resection of Gastric Neoplasm: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Apr;10(4):e0124725.
78. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013 May;62(5):676–82.
79. Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Mar;104(6):488–92.
80. Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. Gastric Cancer Consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 2008 Mar;103(3):510–4.
81. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016 May;150(5):1113–1124.e5.
82. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut*. 2002 Mar;50(3):378–81.
83. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):945–52.
84. Tepeš B, Kavalar R. Želodčni rak, možnosti presejanja in predlog za endoskopsko in histološko sledenje bolnikov z predrakavimi spremembami sluznice želodca. *Zdrav Vestn*. 2010;79(4):366–74.
85. Tepeš B, Židar N. Priporočila za endoskopsko in histološko spremljanje bolnikov s kroničnim gastritisom in predkarcinoma želodca. *Zdrav Vestn*. 2014;83(2):93–101.
86. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European *Helicobacter* Study Group; European Society of Pathology; Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012 Jan;44(1):74–94.