

## Dijagnostika i liječenje infekcije s *Helicobacter pylori*

### *Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection*

Vrebalov Cindro Maja<sup>1,2</sup>, Vrebalov Cindro Pavle<sup>3,4</sup>, Tomičić Marion<sup>1,2</sup>

#### Sažetak

**Uvod.** Infekcija *H. pylori* obično nastupa već u djetinjstvu. Čimbenici rizika uključuju nizak socioekonomski status, veći broj braće i sestara te zaraženi roditelji, posebno majke. Uzrokuje kronični gastritis kod svih koloniziranih pojedinaca.

**Dijagnostika.** Urea izdisajni test (C13 urea test) ili monoklonsko ispitivanje fekalnog antigena prva su neinvazivna metoda testiranja na aktivnu infekciju *H. pylori*. C13 urea test i dalje ostaje najbolja neinvazivna pretraga za otkrivanje infekcije s *H. pylori*. ELISA test monoklonskog fekalnog antigena je također prihvatljiv zbog visoke osjetljivosti i specifičnosti kad C13 urea nije dostupan.

**Liječenje.** *H. pylori* se obično liječi kombinacijom antibiotika uz inhibitor protonske pumpe (IPP). Standardna trojna terapija sastoji se od IPP s klaritromicinom i amoksicilinom ili metronidazolom. Međutim, kad je stopa rezistencije na klaritromicin veća od 15%, trostruku terapiju bez prethodne provjere osjetljivosti treba napustiti.

Istovremeno davanje IPP-a, amoksicilina, klaritromicina i nitroimidazola u trajanju od 14 dana poželjna je, standardna četverostruka terapija. Alternativa je četverostruka terapija koja sadrži bizmut. Trojna terapija koja se temelji na levofloksacinu, učinkovita je druga linija nakon neuspjeha kombinacije s klaritromicinom te nakon zakazivanja četverostruke terapije s bizmutom. U slučaju visoke rezistencije na kinolone, dolazi u obzir kombinacija bizmuta s drugim antibioticima ili rifabutinom. Nakon neuspjeha u drugoj liniji liječenja, preporučuje se kultura uz antibiogram ili genotipiziranje rezistencije. U bolesnika s dokumentiranom alergijom na penicilin, učinkovito je 10-dnevno davanje IPP + tetraciklin + metronidazol. Ova kombinacija uz dodavanje bizmuta (četverostruki protokol), može biti i dobra alternativa za prvu crtu liječenja pri alergiji na penicilin.

**Ključne riječi:** *H. pylori*, dijagnostika, liječenje

<sup>1</sup> Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

<sup>2</sup> Katedra za obiteljsku medicinu, Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet

<sup>3</sup> Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KBC Split

<sup>4</sup> Katedra za internu medicinu, Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet

kontakt: mvrebalovcindro@gmail.com

## Summary

**Introduction.** *H. pylori* infection usually occurs in childhood. Risk factors include low socioeconomic status, higher number of siblings, infected parents, especially mothers. It causes chronic gastritis in all colonized subjects.

**Diagnosis.** Urea expiratory test (C13 urea test) or monoclonal fecal antigen test is the first non-invasive method in detecting active *H. pylori* infection. The C13 urea test remains the best non-invasive test for the diagnosis of *H. pylori* infection. Monoclonal fecal antigen ELISA is also acceptable because of its high sensitivity and specificity when C13 urea is not available.

**Treatment.** *H. pylori* is usually treated with a combination of antibiotics plus a proton pump inhibitor (PPI). Standard triple therapy consists of PPI with clarithromycin and amoxicillin or metronidazole. However, when a clarithromycin resistance rate in the region is over 15%, triple therapy without prior sensitivity testing should be abandoned. Concomitant quadruple therapy (i.e. PPI + amoxicillin + clarithromycin + nitroimidazole) for 14 days is the preferred standard. Bismuth-containing quadruple therapy is an alternative. Triple therapy based on levofloxacin, known as effective second line drug after clarithromycin failure, should also be recommended after the failure of quadruple, bismuth-containing therapy. In case of high quinolone resistance, the combination of bismuth with other antibiotics or rifabutin may be an option. Following the second line treatment failure, culture with susceptibility test (antibiogram) or molecular genotype resistance determination is recommended for tailored management. In patients with documented penicillin allergy, 10 days of PPI + tetracycline + metronidazole is effective. This triple combination with the addition of bismuth (quadruple therapy) may also be a good alternative for the first line treatment in the presence of penicillin allergy.

**Key words:** *H. pylori*, diagnostics, management

## Uvod

Bakterija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) je otkrivena 1982. godine, zbog čega su australski istraživači, patolog Robin Warren i gastroenterolog Barry Marshall 2005. godine dobili Nobelovu nagradu za medicinu. To je gramnegativna, spiralna bakterija koja se prenosi sa čovjeka na čovjeka<sup>1</sup>. Infekcija se obično događa tijekom djetinjstva. Čimbenici rizika uključuju nizak socioekonomski status, veći broj braće i sestara te zaražene roditelje, posebno majku<sup>1</sup>. Uzrokuje kronični gastritis u svih koloniziranih ispitanika. To može dovesti do peptičke ulkusne bolesti, atrofičnog gastritisa, želučanog adenokarcinoma i MALT limfoma (engl. *mucosa-associated lymphoid tissue*; limfno tkivo povezano s mukozom). Smatra se zaraznom bolešću, neovisno o prirodi ili izočnosti simptomima u pojedinca<sup>1</sup>.

## Dijagnostika

Primjeren dijagnostički postupak je presudan za učinkovito iskorjenjivanje *H. pylori*<sup>2</sup>. Danas postoji više takvih testova, čija je osjetljivost i specifičnost mahom visoka. Razlikuju se invazivne i neinvazivne pretrage. U neinvazivne spadaju ureaza izdisajni test, testiranje fecesa na antigen *H. pylori* te serološko ispitivanje. Invazivne metode uključuju ezofagogastroduodenoskopiju s biopsijom za histološku analizu, brzo ispitivanje ureaze, molekularne metode i kultura<sup>1,2</sup>. Radi izbjegavanja lažno negativnih rezultata ispitivanje treba obaviti dva tjedna nakon završetka liječenja inhibitorima protonske pumpe (PPI) ili četiri tjedna nakon završetka antibiotske terapije.

**Neinvazivne metode. Ureaza izdisajni test** (UIT, engl. UBT od *urease breath test*) neinvazivan je i prikladan za utvrđivanje infekcije *H. pylori* i za potvrđivanje iskorijenjenosti nakon provedenog liječenja. UIT je zlatni standard među neinvazivnim pretragama, visoko je osjetljiv i specifičan<sup>3,4</sup>. Temelji se na činjenici da nakon gutanja uree označene s

C<sup>13</sup> ili C<sup>14</sup>, kao rezultat razgradnje ureazom iz *H. pylori*, bolesnik izdiše CO<sub>2</sub> s obilježenim atomom ugljika<sup>1,2</sup>. Kako bi se izbjegli lažno negativni nalazi, antibiotike treba izostaviti najmanje četiri tjedna prije UIT. Da bi dokazali iskorijenjenost *H. pylori*, kontrolni UIT bi trebalo napraviti najmanje 4-8 tjedana nakon završetka liječenja<sup>1</sup>.

**Testiranje fecesa na antigen *H. pylori*** (engl. *stool antigen test* – SAT) otkriva *H. pylori* antigen pomoću enzimske imunološke analize (EIA) ili imunokromatografske analize (ICA)<sup>2</sup>. Može koristiti za početnu dijagnozu infekcije *H. pylori* i za provjeru iskorijenjenosti nakon liječenja<sup>5</sup>. U tu svrhu SAT treba ponoviti barem četiri tjedna nakon završetka terapije. Lažno negativan rezultat može se pojaviti u slučaju malog broja bakterija ili ako je pacijent nedavno primao IPP ili antibiotsku terapiju<sup>8</sup>.

**Serološko testiranje** određuje titar IgG protutijela na *H. pylori* u serumu. Kako su IgG protutijela dugo prisutna, u nekih osoba doživotno, čak i nakon eradikacije uzročnika, ova pretraga nije prihvatljiva kao dokaz aktualne infekcije jer ne razlikuje prošlu od trenutačne. Serološko se testiranje najčešće koristi u epidemiološkim ispitivanjima<sup>1,2</sup>.

**Invazivne metode. Endoskopija**, navlastito endomikroskopija, nova je metoda koja omogućava utvrđivanje infekcije s *H. pylori*. Međutim, još se ne koristi u svakodnevnom radu jer zahtijeva posebno obrazovane stručnjake, posebne uređaje i uzima puno vremena<sup>2</sup>.

**Brzi ureazni test.** *H. pylori* proizvodi enzim ureazu, što je podloga ove pretrage (RUT, od engl. *rapid urease test*). Enzim iz bioptata razgrađuje ureu pa nastaje amonijak koji promjenom pH mijenja boju analitičkog reagensa. Prije izvođenja RUT-a savjetuje se izostaviti IPP barem dva tjedna, a antibiotsku terapiju bar četiri tjedna<sup>1,2</sup>.

**Histologija** se još uvijek smatra zlatnim standardom za izravnu dijagnozu *H. pylori* infekcije<sup>1</sup>.

**Kultura.** Izolacija *H. pylori* provodi se kultivacijom uzorka želučane biopsije na selektivnim medijima

kao Pylori agar, Columbia agar s konjskom krvlju i dodatkom antibiotika te drugi, slični mediji<sup>10</sup>. Budući da je *H. pylori* snažna, mikroaerofilna bakterija, osjetljiva na atmosferske uvjete, uzorci biopsije moraju se čuvati i transportirati u tekućem mediju koji se može dobiti u mikrobiološkom laboratoriju. Prema tzv. Maastricht V konsenzusu, izoliranje kulture i ispitivanje osjetljivosti na antibiotike trebalo bi obaviti ako je primarna rezistencija na klaritromicin na određenom području veća od 15% ili nakon neuspjeha druge linije liječenja<sup>1</sup>. Zato je neobično korisno poznavanje terapijske pristupačnosti sojeva *H. pylori* u vlastitoj sredini (npr. u županiji).

Mlade bolesnike s dispepsijom poželjno je prethodno testirati na *H. pylori* te ih potom liječiti, umjesto da im se odmah propiše IPP ili upute na ezofago-gastro-duodenoskopiju (EGDS)<sup>1</sup>. Ipak, uz alarmantne simptome (gubitak težine, disfagija, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, palpabilna abdominalna masa ili sideropenična anemija), potrebno je učiniti EGDS<sup>1</sup>. UIT (C<sup>13</sup> urea test) ili monoklonsko ispitivanje fekalnog antigena prve su neinvazivne metode za aktivnu infekciju *H. pylori*, no C<sup>13</sup> urea test je najbolji pri sumnji na infekciju. Ako C<sup>13</sup> urea nije dostupna, zbog visoke osjetljivosti i specifičnosti prihvatljiv je i ELISA test monoklonskog fekalnog antigena<sup>3</sup>. Serološka ispitivanja koriste se za određivanje titra IgG protutijela na *H. pylori*. Budući da se vrlo dugo zadržavaju u serumu, nisu prihvatljiva za dokazivanje aktualne infekcije ili za potvrdu uspješnog izlječenja<sup>2</sup>.

## Liječenje

*H. pylori* se mahom liječi kombinacijom antibiotika i IPP. Standardna trojna (trostruka) terapija sastoji se od IPP s klaritromicinom i amkoscilinom ili metronidazolom. Nažalost, stope eradikacije *H. pylori* pokazuju postupni pad, a rezistencija na antibiotike raste<sup>1,8,9</sup>. Postoji nekoliko objašnjenja za gubitak djelotvornosti ove, standardne terapije:

neprikladnost, visoka kiselost želuca, visoki broj bakterija i bakterijskih sojeva te, najvažnije, porast otpornosti *H. pylori* na klaritromicin. Na osnovi intervala pouzdanosti dobivenih podataka o prevalenciji rezistencije, kao i regionalnih razlika u određenoj zemlji, za odvajanje područja visoke i niske rezistencije na klaritromicin preporučeno je prag od 15%. Kada stopa rezistencije na klaritromicin u određenoj regiji premaši 15%, trojnu terapiju bez prethodne provjere osjetljivosti uzročnika treba napustiti<sup>1</sup>.

Uspjeh iskorjenjivanja ovisi o individualnoj nazočnosti otpornih uzročnika, što je povezano s lokalnim podacima o otpornosti *H. pylori* i s prethodnim unosom antibiotika<sup>1,8,9</sup>. U područjima gdje je otpornost na metronidazol gotovo zanemariva (npr. Japan), zamjena klaritromicina metronidazolom u trostrukoj terapiji (tj. IPP-metronidazol-amoksicilin) još uvijek pokazuje visoke stope izlječenja<sup>10</sup>.

Dvostruka otpornost na klaritromicin i na metronidazol (>15%) narušit će djelotvornost svih mjera koje ne uključuju bizmut<sup>11</sup>. U regijama s visokom rezistencijom na klaritromicin (15-40%), ali niskom do srednje visokom na metronidazol (<40%) što je često u većini zemalja središnje i južne Europe te SAD<sup>1</sup>, četverostruka terapija bez bizmuta, uzimana kroz 14 dana, može biti učinkovita alternativa jer je prevalencija dvostruko otpornih sojeva još uvijek <15%<sup>12</sup>. Nedavna ispitivanja u Španjolskoj, Grčkoj i Italiji o istodobnoj primjeni metronidazola i klaritromicina pokazala su izlječenje u rasponu od 85% do 94%<sup>13,14</sup>. U regijama s visokom prevalencijom (>15%) dvostruko otpornih sojeva na klaritromicin i metronidazol, izbor pada na četverostruku terapiju koja sadrži bizmut. U tom slučaju klaritromicin treba izbjegavati i davati alternativne antibiotike na koje još nema znatne otpornosti (npr. amoksicilin, tetraciklin, furazolidon, rifabutin) ili se rezistencija prevladava povećanjem doze (npr. metronidazola), intervala doziranja i trajanja terapije<sup>15</sup>. U područjima s visokom dvostrukom rezistencijom

na klaritromicin i metronidazol, ako bizmut nije dostupan, dolaze u obzir levofloksacin, rifabutin te dvostruke doze IPP i amoksicilina. Ako tetraciklin nije dostupan, može se propisati četvorna ili četverostruka terapija s bizmutom, koja kombinira furazolidon i metronidazol ili amoksicilin s metronidazolom, kao i bizmut s trostrukom terapijom (IPP, amoksicilin te klaritromicin ili levofloksacin)<sup>1,15,16</sup>.

Preparati bizmuta se obično daju 7-14 dana, a metaanaliza 35 pokusa sa 4763 bolesnika pokazala je da su soli bizmuta, samostalno ili skupa s drugim antimikrobnim lijekovima i sigurne i dobro podnošljive<sup>17</sup>. Četvorna kombinacija IPP-a, bizmuta, metronidazola i tetraciklina (BQT, od engl. bismuth quadruple therapy) u trajanju od 10-14 dana postigla je ≥85% iskorjenjivanja, čak i u područjima s visokom stopom rezistencije na metronidazol<sup>1</sup>. Cochrane sistematski pregled 75 kontroliranih pokusa pokušao je odgovoriti na pitanje koliko je optimalno trajanje eradikacijske terapije. Kombinacije antibiotika uključivale su tetraciklin i metronidazol, furazolidon i amoksicilin te klaritromicin i amoksicilin. Postotak iskorjenjenja *H. pylori* uspoređen je između terapija od 14 prema 7 dana, od 10 prema 7 dana i od 14 prema 10 dana<sup>18</sup>. Dulje liječenje se pokazalo efikasnijim. U područjima visoke rezistencije na metronidazol BQT je učinkovit ako su doze antibiotika dovoljne, a liječenje traje bar 10, po mogućnosti 14 dana<sup>19</sup>. Davanje metronidazola kroz dva tjedna može prevladati negativan učinak rezistencije na metronidazol<sup>1</sup>. Četverostruke terapije bez bizmuta su bolje od trojnog liječenja i vrlo učinkovite na klaritromicin-rezistentne sojeve<sup>11</sup>.

**Uzastopna (susljedna) ili sekvencijska terapija**, tj. davanje IPP uz amoksiciklin kroz 5-7 dana, potom IPP, klaritromicin i nitroimidazol kroz 5-7 dana, postiže veće stope izlječenja od sojeva otpornih na klaritromicin nego 7 ili 10 dana trostrukog liječenja, ali nije bolja od 14-dnevne trostruke terapije<sup>1,20</sup>. Istovremeno davanje IPP-a, amoksicilina, klaritromicina i nitroimidazola je

danas standardna četvorna terapija, najučinkovitija u suzbijanju rezistencije<sup>1</sup>.

Nedavno je uspoređena djelotvornost i podnošljivost standardnog i "optimiziranog" pristupa (nova generacija IPP-a u visokim dozama - 40 mgesomeprazola dva puta dnevno kroz 14 dana) i nađene su veće stope eradikacije s "optimiziranim" protokolom (91%: 86%)<sup>20</sup>. Iako je incidencija nuspojava bila viša uz tako poboljšano liječenje, one su bile uglavnom blage i nisu remetile podnošljivost<sup>20</sup>. U drugom, OPTRICON, multicentričnom pokusu<sup>14</sup>, uspoređena je učinkovitost i sigurnost dvaju istovremenih, "optimizirano" trostrukih, i sekvencijskog liječenja (sesomeprazolom 40 mg 2x dnevno) tijekom 14 dana. Poboljšana istovremena terapija postigla je znatno veće stope iskorjenjivanja. Nuspojave su međutim bile češće; ako nema jasnih lokalnih dokaza o djelotvornosti 10-dnevnog liječenja preporuča se četverostruka terapija bez bizmuta kroz 14 dana<sup>1,14</sup>.

Više metaanaliza pokazuje da 14 dana trostruke terapije povećava izlječenje u usporedbi sa 7 pa i s 10 dana (10 je bilo bolje od 7), uz podjednaku učestalost nuspojava<sup>1,18</sup>. Uz dugotrajnu primjenu klaritromicina valja razmotriti njegove kardiovaskularne nuspojave<sup>21</sup>. Općenito, kraće liječenje bi trebalo rezervirati za područja gdje je uspješnost takvog pristupa dokazana<sup>22</sup>. Trojna terapija se preporuča kao prva linija empirijskog liječenja u područjima niske rezistencije na klaritromicin. Alternativa je četverostruka terapija s bizmutom<sup>1</sup>.

*H. pylori* se ne množi kad je želučani pH nizak (pH 3 – 6); podizanjem pH potiče diobu bakterija ulaze pa postaju osjetljive na amoksicilin i klaritromicin<sup>23</sup>. Ulogu IPP-a u tom smislu podupire nekoliko metaanaliza, u kojima su nađene znatno veće stope eradikacije s klaritromicinom i amoksicilinom ili trostrukim terapijskim pristupom s IPP-om dva puta dnevno u usporedbi s IPP-om jednom dnevno<sup>1,23</sup>. Trostruke terapije koje sadrže omeprazol i lansoprazol smanjuju CYP2C19 polimorfizam, što ne vrijedi za režime s rabeprazolom i esome-

prazolom. Rabeprazol je najmanje podložan enzimu CYP2C19 jer se uglavnom razgrađuje neenzimskim putem. Eesomeprazol i rabeprazol postižu veću stopu eradikacije, posebno esomeprazol 40 mg 2x dnevno, dok je rabeprazol 10 i 20 mg 2x dnevno postizavao rezultate slične IPP-ima prve generacije<sup>1,24</sup>. Primjena visoke doze IPP-a 2x dnevno povećava dakle djelotvornost trostrukog liječenja. Eesomeprazol i rabeprazol imaju prednost u Europi i u Sjevernoj Americi, gdje je prevalencija opsežnih metabolizatora IPP-a visoka<sup>1</sup>.

Nakon neuspjeha BQT-a može se primijeniti svaki protokol, uključujući ponavljanje istog BQT-a s duljim davanjem i višim dozama metronidazola. Sheme koje sadrže klaritromicin kao drugu liniju liječenja nakon neuspjeha BQT-a nisu praktične jer se za visoku rezistenciju na klaritromicin obično predlaže bizmut kao prvi izbor. Nakon neuspjeha četverostruke terapije koji sadrži bizmut dolazi u obzir trojna terapija koja se temelji na levofloksacinu jer je dokazano učinkovita nakon neuspjeha klaritromicina. U slučaju visoke rezistencije na kinolon, nameće se kombinacija bizmuta s drugim antibioticima, ili rifabutinom<sup>1</sup>.

Iza neuspjele trojne terapije IPP-klaritromicin-amoksicilin treba očekivati primarnu ili stečenu rezistenciju na klaritromicin pa takvu kombinaciju valja izbjegavati. U Maastricht IV smjernicama se tu savjetuje četverostruka terapija s bizmutom ili trostruka terapija s fluorokinolonom<sup>1</sup>. Nedavna metaanaliza podržava trojnu terapiju koja sadrži levofloksacin ili četvornu s bizmutom<sup>25</sup>. Nedavno je međutim primijećeno povećanje primarne rezistencije na levofloksacin<sup>26</sup>. Stoga, četvorna terapija koja sadrži bizmut i dalje predstavlja valjanu drugu liniju suzbijanja *H. pylori*, posebno u područjima s visokim otpornošću na fluorokinolone. Dvotjedna, četverostruka terapija pruža veće stope eradikacije od jednotjednog liječenja<sup>27</sup>. Kombiniranje bizmuta i levofloksacina u 14-dnevnoj četvornoj terapiji je učinkovito ( $\geq 90\%$  eradikacije), jednostavno i pouzdano u bolesnika čija prethodna, standardna trojna terapija nije uspjela<sup>28</sup>.

Nekoliko pokusa procjenjivalo je četverostruki pristup (IPP, amoksicilin, levofloksacin i bizmut) i zabilježilo zadovoljavajuće rezultate. Stoga, nakon neuspjeha trojnog IPP-klaritromicin-amoksicilin liječenja, na drugoj se crti preporuča kombinacija s bizmutom ili trojna odnosno četvorna terapija koja sadrži fluorokinolon<sup>1</sup>.

Bizmut ima sinergistički učinak s antibioticima i pomaže u prevladavanju rezistencije na klaritromicin i levofloksacin<sup>29,30</sup>. Stoga, četvorna terapija koja sadrži levofloksacin/bizmut predstavlja dobru drugu opciju ne samo u bolesnika kojima nije uspjela standardna trojna terapija, već i pri zakazivanju četvorne terapije bez bizmuta<sup>1</sup>.

Nakon neuspjeha u drugoj liniji liječenja, preporuča se kultura s ispitivanjem osjetljivosti (antibiogram) ili molekularno određivanje genotipa rezistencije<sup>1</sup>. Otpornost na klaritromicin, levofloksacin ili rifabutin djeluje vrlo nepovoljno na rezultate trojnih terapija. Otpornost na metronidazol je manje nepovoljna. Trojne terapije, vođene osjetljivošću prema antibiogramu, u prvoj liniji liječenja su se pokazale učinkovitije od empirijskih trostrukih terapija<sup>1,31</sup>. Bolji rezultati s trojnom terapijom na temelju osjetljivosti bili su osobito izraženi u krajevima s visokom rezistencijom na klaritromicin<sup>32</sup>. Rezistencija je najmanje utjecala na četverostruke terapije koje sadrže bizmut. Otpornost na tetraciklin je vrlo rijetka i ne očekuje se unatoč zakazivanju liječenja. Rezistencija na metronidazol ne smanjuje stope iskorjenjivanja<sup>1,31</sup>. Nekoliko radova potvrdilo je djelotvornost treće linije kombinacije IPP-a, amoksicilina i levofloksacina nakon dva neuspjeha eradikacije<sup>1, 22,25,33</sup>. Međutim, s obzirom na porast rezistencije na levofloksacin, potrebno je uzeti u obzir njenu prevalenciju<sup>34</sup>. Pri visokoj rezistenciji na fluorokinolon, bolju opciju vjerojatno predstavlja rifabutin<sup>35</sup>. Četverostruko davanje bizmuta, metronidazola, tetraciklina i omeprazola postiže visoku stopu eradikacije u bolesnika s prethodnim neuspjehom. Nadalje, BQT smanjuje rezistenciju na klindamicin i fluorokinolone<sup>1, 35</sup>.

U bolesnika s alergijom na penicilin, u područjima s niskom rezistencijom na klaritromicin, na prvoj se crti može se propisati kombinacija IPP - klaritromicin - metronidazol, a u regijama visoke rezistencije na klaritromicin, prednost se daje četvornim BQT kombinacijama<sup>1</sup>. Malo pacijenata s anamnezom alergije na penicilin ima dokaz imunološki posredovane preosjetljivosti. Negativan ishod ispitivanja preosjetljivosti na penicilin omogućuje davanje penicilina (amoksicilina) na prvoj crti liječenja<sup>1, 36</sup>. Deset dana IPP-tetraciklin-metronidazol terapije bilo je učinkovito u bolesnika s dokumentiranom alergijom na penicilin<sup>37,38</sup>. Ova trojna kombinacija bila je još bolja uz dodavanje bizmuta, može biti dobra alternativa za prvu terapiju pri alergiji na penicilin (osobito u područjima s visokom rezistencijom na metronidazol i/ili klaritromicin)<sup>39</sup>. Kod takvih bolesnika, nakon neuspjeha prethodnog IPP- klaritromicin-metronidazol liječenja, vrlo je djelotvoran klasični BQT (IPP-bizmut-tetraciklin-metronidazol) ili modificirani četvorni protokol (IPP-bizmut-tetraciklin-furazolidin) u trajanju od 10 do 14 dana<sup>1</sup>. Kombinacije s fluorokinonom mogu predstavljati empirijski izbor druge linije spašavanja kod alergije na penicilin<sup>1,39</sup>. Međutim, rezistencija na kinolone se lako stječe pa je u zemljama s visokom potrošnjom tih lijekova stopa otpornosti relativno visoka<sup>1</sup>.

## Zaključak

*H. pylori* je globalni patogen visokog rizika. Na njega treba testirati sve bolesnike sa simptomima dispepsije. Prve su dijagnostičke metode UIT ili monoklonsko ispitivanje fekalnih antigena. Prije svih pretraga na *H. pylori*, osim serologije, pacijent ne smije primati antibiotike najmanje 4 tjedna, a IPP najmanje 2 tjedna.

Trojna terapija s klaritromicinom povijesno je prva linija liječenja, no porast rezistencije na taj makrolid zahtijeva nove pristupe u obliku četvornog liječenja, s ili bez bizmuta. Provjera iskorijenjenosti

uzročnika preporuča se tek 4-8 tjedana nakon završetka liječenja. Ako lokalna rezistencija na klaritromicin premaši 15%, kao što je slučaj i u Hrvatskoj, bez prethodne provjere osjetljivosti takav pristup treba napustiti. U sredinama s visokom učestalošću (>15%) sojeva dvostruko otpornih i na klaritromicin i na metronidazol, izbor pada na četvornu terapiju koja sadrži i bizmut (BQT). Tada valja izbjegavati klaritromicin u korist antibiotika s nižom stopom rezistencije (npr. amoksicilin, tetraciklin, furazolidon, rifabutin). Terapijska se otpornost može uspješno prevladati i povećanjem doze (npr. metronidazola), skraćanjem razmaka između doza i produženjem liječenja. Bizmut je učinkovit ako su doze antibiotika dovoljne, a liječenje traje najmanje 10 dana (u područjima visoke rezistencije na metronidazol i 14 dana; tako se ona zna prevladati). Otpornost na tetracikline je rijetka pa se ne očekuje ni nakon neuspjeha liječenja, a otpornost na metronidazol ne smanjuje izgleda stope iskorjenjivanja<sup>1</sup>. Četverostruke terapije i bez bizmuta bolje su od trostrukih i učinkovite pri otpornosti na klaritromicin. Dvotjedno liječenje je dokazano djelotvornije od jednotjednoga. Uloga IPP-a vrlo je važna, a stope iskorjenjenosti su znatno više uz dvokratno dnevno davanje. Zbog visoke prevalencije opsežnih metabolizatora IPP-a, u Europi i u Sjevernoj Americi daje se prednost esomeprazolu i rabeprazolu.

Nakon neuspjeha standardne terapije (IPP-klaritromicin-amoksicilin) pretpostavlja se rezistencija na klaritromicin. Tada, pa i nakon neuspjeha četvorne terapije koji sadrži bizmut, predlaže se trojno liječenje s levofloksacinom. U slučaju visoke rezistencije na kinolone dolazi u obzir kombinacija bizmuta s ostalim antibioticima, uključujući rifabutin. Ako i takvo liječenje bude neuspješno, savjetuje se kultura uzročnika s antibiogramom ili genetičko utvrđivanje rezistencije.

U alergičnih na penicilin, pri niskoj rezistenciji na klaritromicin, može se propisati trojna kombinacija IPP-klaritromicin-metronidazol, a pri visokoj rezistenciji prednost imaju četverostruke kombi-

nacije s bizmutom. Učinkovito je i desetodnevno trojno liječenje IPP-tetraciklin-metronidazol. Ta je kombinacija još djelotvornija uz dodatak bizmuta, a uključivanje jednog fluorokinolona predstavlja empirijski izbor drugog reda.

## Literatura

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, i sur. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6-30.
2. Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2012;17(Suppl. 1):1-8.
3. Tonkic A, Vukovic J, Vrebalo Cindro P, Pesutic Pisac V, Tonkic M. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a short review. *Wien Klin Wochenschr*. 2018;130:530-4.
4. Epple HJ, Kirstein FW, Bojarski C, Frege J, Fromm M, Riecken EO, i sur. 13C-urea breath test in *Helicobacter pylori* diagnosis and eradication. Correlation to histology, origin of 'false' results, and influence of food intake. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:308-14.
5. Vaira D, Vakil N, Menegatti M, van't Hoff B, Ricci C, Gatta L, sur. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med*. 2002;136:280-7.
6. Manes G, Balzano A, Iaquinto G, Ricci C, Piccirillo MM, Giardullo N, i sur. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:73-9.
7. Walsh EJ, Moran AP. Influence of medium composition on the growth and antigen expression of *Helicobacter pylori*. *J Appl Microbiol*. 1997;83:67-75.
8. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, i sur. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:514-33.
9. Liou JM, Chang CY, Chen MJ, Chen CC, Fang YJ, Lee JY, i sur. The primary resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan after the National Policy to Restrict Antibiotic Consumption and its Relation to Virulence Factors - a nationwide study. *PLoS One*. 2015;10:e0124199.
10. Nishizawa T, Maekawa T, Watanabe N, Harada N, Hosoda Y, Yoshinaga M, i sur. Clarithromycin

- versus metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter, prospective, randomized controlled study in Japan. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:468–71.
11. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:177–86.
  12. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol*. 2014;20:10338–47.
  13. Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, Carrascosa MF, Ochagavia M, Fernandez-Forcelledo JL, i sur. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against *Helicobacter pylori*: an open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2376–81.
  14. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, i sur. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPRICON study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:581–9.
  15. Liang X, Xu X, Zheng Q, Zhang W, Sun Q, Lin W, i sur. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:802–7.
  16. Srinarong C, Siramolpiwat S, Wongcha-um A, Mahachai v, Vilaichone RK. Improved eradication rate of standard triple therapy by adding bismuth and probiotic supplement for *Helicobacter pylori* treatment in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:9909–13.
  17. Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, Santana J, Khan M, Moayyedi P. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:7361–70.
  18. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis G, i sur. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD008337. doi: 10.1002/14651858.CD008337.pub2. PMID: 24338763.
  19. Graham DY, Shiotani A. Which therapy for *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterology*. 2012;143:10–12.
  20. McNicholl A, Molina-Infante J, Bermejo F, Harb Y, Modolell J, Anton R, i sur. Non-bismuth quadruple concomitant therapies in the eradication of *Helicobacter pylori*: standard vs. optimized (14 days, high-doseIPP) regimens in clinical practice. *Helicobacter*. 2014;19(Suppl. 1):11–9.
  21. Wong AY, Root A, Douglas IJ, Chui CS, Chan EW, Ghebremichael-Weldeslassie Y, i sur. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ*. 2016;352:h6926.
  22. Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015;148:719–31.
  23. Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15:413–31.
  24. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:414–25.
  25. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:843–61.
  26. Saracino IM, Zullo A, Holton J, Castelli V, Fiorini G, Zaccaro C, i sur. High prevalence of primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Italy. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2012;21:363–5.
  27. Chung JW, Lee JH, Jung HY, Yun SC, Oh TH, Choi KD, i sur. Second-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter*. 2011;16:289–94.
  28. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, i sur. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:768–75.
  29. Hu TH, Chuah SK, Hsu PI, Wu DC, Tai WC, Chiu YC, i sur. Randomized comparison of two nonbismuth-containing rescue therapies for *Helicobacter pylori*. *Am J Med Sci*. 2011;342:177–81.
  30. Liao J, Zheng Q, Liang X, Wei Z, Sun Q, Lin W, i sur. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple



- therapy. *Helicobacter*. 2013;18:373–7.
31. López-Góngora S, Puig I, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Muñoz N, i sur. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2447–55.
  32. Cosme A, Lizasoan J, Montes M, Tamayo E, Alonso H, Mendarte U, i sur. Antimicrobial susceptibility-guided therapy versus empirical concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in a region with high rate of clarithromycin resistance. *Helicobacter*. 2016;21: 29–34.
  33. O'Morain C, Borody T, Farley A, De Boer WA, Dallaire C, Schuman R, i sur. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:415–20.
  34. Wueppenhorst N, Stueger HP, Kist M, Glocker EO. High secondary resistance to quinolones in German *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1562–6.
  35. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:209–21.
  36. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:628–38.
  37. Sagar PS, Katelaris CH. Utility of penicillin allergy testing in patients presenting with a history of penicillin allergy. *Asia Pac Allergy*. 2013;3:115–9.
  38. Rodríguez-Torres M, Salgado-Mercado R, Ríos-Bedoya CF, Aponte-Rivera E, Marxuach-Cuétara AM, Rodríguez-Orengo JF, i sur. High eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with first- and second-line combination of esomeprazole, tetracycline, and metronidazole in patients allergic to penicillin. *Dig Dis Sci*. 2005;50:634–39.
  39. Matsushima M, Suzuki T, Kurumada T, Watanabe S, Watanabe K, Kobayashi K, i sur. Tetracycline, metronidazole and amoxicillin-metronidazole combinations in proton pump inhibitor-based triple therapies are equally effective as alternative therapies against *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(1 Pt 2):232–6.
  - 40.