Smjernice za dijagnozu i liječenje infekcije Helicobacterom pylori u djece i adolescenata

Mišak, Zrinjka; Hojsak, Iva; Despot, Ranka; Jadrešin, Oleg; Kolaček, Sanja; Konjik, Vlatka; Palčevski, Goran; Močić Pavić, Ana; Senečić-Čala, Irena; Tješić-Drinković, Duška; ...

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2022, 144, 197 - 206**

Journal article, Published version
Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

https://doi.org/10.26800/LV-144-7-8-1

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:206715

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Liječ Vjesn 2022;144:197–206
https://doi.org/10.26800/LV-144-7-8-1

Smjernice | Guidelines

Smjernice za dijagnozu i liječenje infekcije *Helicobacterom pylori* u djece i adolescenata

Recommendation on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents

Zrinjka Mišak[1]✉, Iva Hojsak[1], Ranka Despot[2], Oleg Jadrešin[1], Sanja Kolaček[1], Vlatka Konjik[3], Goran Palčevski[4], Ana Močić Pavić[1], Irena Senečić-Čala[5], Duška Tješić-Drinković[5], Jurica Vuković[5], Orjena Žaja[6]

[1] Referentni centar za dječju gastroenetrologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb
[2] Zavod za nefrologiju i gastroenterologiju, Klinika za dječje bolesti, KBC Split
[3] Odjel za dječju gastroenterologiju, hepatologiju, pulmologiju, alergologiju i imunologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Osijek
[4] Zavod za nefrologiju, gastroenterologiju, endokrinologiju i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka
[5] Zavod za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu s transplantacijom, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
[6] Klinika za pedijatriju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice

Deskriptori
HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJE – dijagnoza, farmakoterapija; HELICOBACTER PYLORI – djelovanje lijeka, izolacija; REZISTENCIJA BAKTERIJA NA LIJEKOVE; PROTUBAKTERIJSKI LIJEKOVI – terapijska uporaba; INHIBITORI PROTONSKE PUMPE – terapijska uporaba; KOMBINIRANA FARMAKOTERAPIJA; RASPORED PRIMJENE LIJEKOVA; DJECA; HRVATSKA; SMJERNICE

SAŽETAK. Obilježja infekcije *Helicobacterom (H.) pylori* kod djece razlikuju se od infekcije u odraslih pa su tako i dijagnostički i terapijski pristupi različiti. Osim toga, brojni podatci ukazuju na zabrinjavajući porast rezistencije na antibiotike i na nezadovoljavajuću stopu eradikacije *H. pylori* u dječjoj dobi. Zbog svega toga, a i budući da u Hrvatskoj postoje samo smjernice za odrasle, javila se potreba za smjernicama o dijagnozi i liječenju infekcije *H. pylori* kod djece i adolescenata. Pristup "testiraj i liječi" nije opravdan u dječjoj populaciji. Dijagnostičke se pretrage trebaju usmjeriti na otkrivanje uzroka simptoma, a ne na traženje *H. pylori*. Dijagnozu infekcije treba temeljiti na pozitivnom mikrobiološkom nalazu kulture ili kombinaciji nalaza bakterije u histopatološkom preparatu uz još jedan pozitivan test u bioptatu. Eradikacijska terapija treba se temeljiti na antimikrobnoj osjetljivosti/rezistenciji, koristeći dovoljno visoke doze lijekova tijekom 14 dana. Ako je osjetljivost na antibiotike nepoznata, prva linija terapije uključuje visoku dozu inhibitora protonske pumpe, amoksicilin i metronidazol kroz 14 dana. Nakon provedenog liječenja treba provjeriti eradikaciju koristeći ili C^{13}-urejni izdisajni test ili dokazivanjem antigena u stolici, najmanje četiri tjedna nakon završetka terapije. U slučaju neuspjele eradikacije koristi se druga linija terapije uzimajući u obzir već korištene antibiotike u prvoj liniji i trajanje terapije, a terapiju treba temeljiti na antibiogramu ako je moguće.

Descriptors
HELICOBACTER INFECTIONS – diagnosis, drug therapy; HELICOBACTER PYLORY – drug effects, isolation and purification; DRUG RESISTANCE, BACTERIAL; ANTI-BACTERIAL AGENTS – therapeutic use; PROTON PUMP INHIBITORS – therapeutic use; DRUG THERAPY, COMBINATION; DRUG ADMINISTRATION SCHEDULE; CHILD; CROATIA; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC

SUMMARY. The characteristics of *Helicobacter (H.) pylori* infection in children differ from the infection in adults, so diagnostic and treatment approaches are different. In addition, numerous data point to a worrying increase of antibiotic resistance and unsatisfactory eradication rate of *H. pylori* in children. Due to all this, and since there are only guidelines for adults in Croatia, there is a need for recommendation on diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in children and adolescents. The approach "test and treat" is not justified in children. Diagnostic tests should focus on detecting the cause of symptoms, and not on searching for *H. pylori*. The diagnosis of infection should be based on positive culture or a combination of finding bacteria on histopathology and one more positive biopsy-based test. The eradication treatment should be based on antimicrobial sensitivity/resistance, using adequate therapy dosages for 14 days. If sensitivity for antibiotics is not known, the first line of therapy includes high dosage of proton pump inhibitors, amoxicillin and metronidazol for 14 days. After treatment, the eradication should be checked using C^{13}-urea breath test or stool antigen test, at least four weeks after therapy. In case of unsuccessful eradication, the second line treatment is used, taking into account antibiotics already used as the first line, duration of therapy, and if possible the treatment should be based on culture and antibiotic sensitivity.

Helicobacter (H.) pylori je gram-negativna spiralna bakterija koja kolonizira samo želudac, a njome je inficirano oko 50% svjetske populacije.[1,2] Infekcija dovodi do kroničnog gastritisa koji može ostati asimptomatski ili može progredirati u peptičku ulkusnu bolest ili premaligne (intestinalnu metaplaziju, displaziju) i

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Zrinjka Mišak, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-1944-3536
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb;
e-pošta: zrinjka.misak@gmail.com
Primljeno 28. veljače 2022., prihvaćeno 25. ožujka 2022.

maligne promjene (limfom, adenokarcinom). Zbog toga je *H. pylori* uvršten u prvu skupinu karcinogena.[1] Smjer u kojem će krenuti infekcija ovisi o osobitostima bakterije, o odgovoru domaćina na bakteriju, ali i njihovoj složenoj interakciji.[2]

Infekcija *H. pylori* u dječjoj dobi razlikuje se uvelike u odnosu na infekciju u odraslih, epidemiološki, patogenezom, kliničkom prezentacijom, dijagnostičkim i terapijskim protokolom.[3,4] Zbog toga u svijetu postoje posebne smjernice za dijagnostiku i liječenje infekcije *H. pylori* u dječjoj dobi, a posljednje takve izdalo je 2016. godine zajednički Sjevernoameričko (NASPGHAN) i Europsko pedijatrijsko društvo za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN).[4]

Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu pri Hrvatskom liječničkom zboru na svom je sastanku jednoglasno prihvatilo ove smjernice. Međutim, s obzirom na dostupne novije podatke u našoj populaciji o porastu stope rezistencije *H. pylori* na antibiotike i na nedovoljno uspješnu eradikaciju u dječjoj dobi[5,6] nametnula se potreba za prilagodbom smjernica našim uvjetima. Cilj ovog članka jest prikazati postupnik za dijagnostički i terapijski pristup infekciji *H. pylori* u dječjoj dobi s naglaskom na razlike prema odraslim bolesnicima[7] te time poboljšati uspješnost eradikacije i smanjiti učestalost rezistencije. Ove smjernice odnose se na pedijatrijske bolesnike, djecu i adolescente mlađe od 18 godina i temelje se na smjernicama ESPGHAN-a i NASPGHAN-a.[4] Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

Metode

Smjernice su nastale na temelju sustavnog pregleda znanstvene i stručne literature na takav način da su prvo proučene smjernice relevantnih europskih društava, pregledni znanstveni radovi i metaanalize. Potom su pregledani i pojedinačni radovi objavljeni nakon smjernica i preglednih radova, ako su objavljeni. Nakon uvida u znanstvenu literaturu i europske smjernice Upravni je odbor HDPGHP-a izradio hrvatske smjernice. Na sastancima i komunikacijom *online* raspravljene su sve nedoumice i neslaganja. Na kraju je provedeno glasanje *online* za svaki zaključak smjernica i ovdje su prezentirani oni koji su prihvaćeni od najmanje 90% autora.

Situacija u Hrvatskoj

Prema ispitivanju provedenom u Hrvatskoj krajem 90-ih godina 20. stoljeća prevalencija infekcije *H. pylori* u odrasloj dobi bila je 67%[8], dok istovrsni podatci za djecu ne postoje. Premda se posljednjih godina u različitim zemljama svijeta bilježi pad učestalosti infekcije u dječjoj dobi, zabrinjavajuća je činjenica da stopa rezistencije raste te da je uspješnost eradikacije manja od poželjne.[4,9,10] Naime, prema istraživanju Hojsak i sur.[5] i prikazu desetogodišnjeg iskustva (2001. – 2010.) rezistencija na klaritromicin u neliječenih bolesnika (engl. „*treatement naive*“) iznosila je 11,9%, a na metronidazol 10,1%. Tijekom sljedećeg desetljeća statistički je značajno porasla rezistencija na klaritromicin (na više od 20%). Zabilježen je i porast rezistencije na metronidazol na 16%, ali bez statističke značajnosti.[6] Osim toga, stopa eradikacije kod neliječenih pacijenata bila je u oba istraživanja[5,6] ispod 90%, odnosno ispod razine koja se smatra poželjnom.[4]

Kada tražiti *H. pylori*?

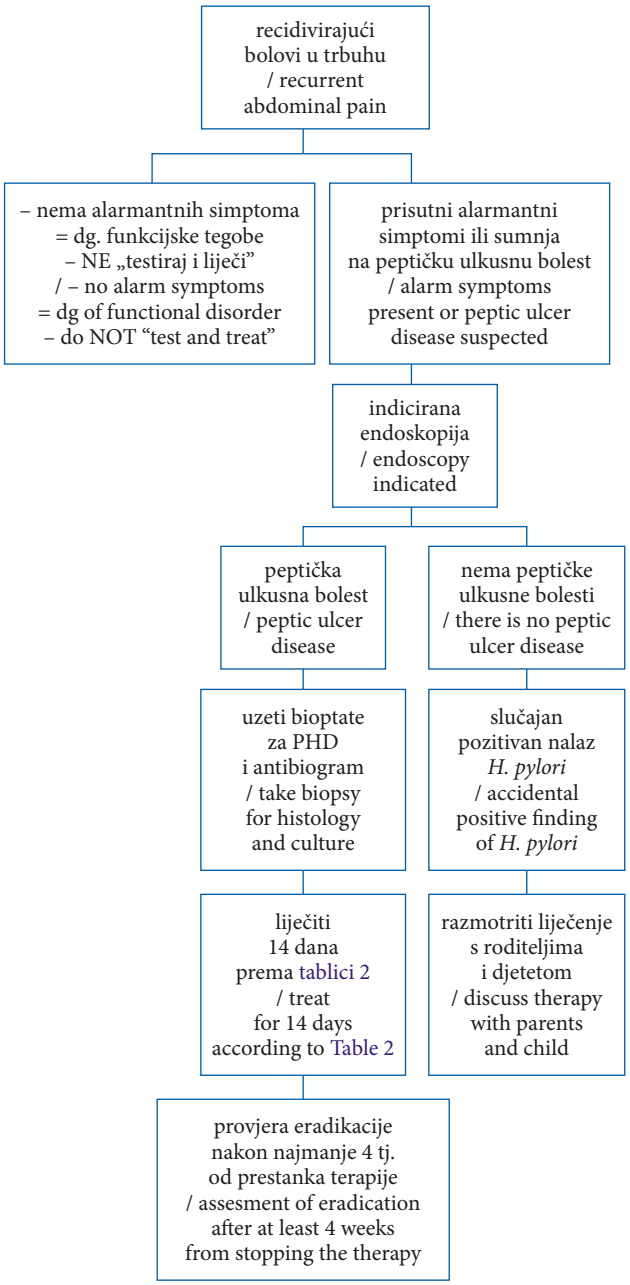
Gastrointestinalni simptomi i infekcija H. pylori (slika 1)

Djeca se često žale na bolove u trbuhu koji su najčešće funkcijski. Naime, djeca s recidivirajućim bolovima u trbuhu bez simptoma ili znakova upozorenja (tablica 1) najčešće imaju funkcijsku abdominalnu bol neovisnu o statusu *H. pylori*.[11] Dosadašnja ispitivanja u dječjoj populaciji nisu dokazala da postoji uzročno-posljedična povezanost *H. pylori*, gastritisa i dispepsije ili bolova u trbuhu, osim u slučaju peptičke ulkusne bolesti.[4,11] Zbog toga testiranje (ni invazivno niti neinvazivno) na *H. pylori* nije opravdano u djece koja zadovoljavaju Rimske kriterije za funkcijske tegobe.[11,12] Cilj kliničke obrade jest pronaći uzrok djetetovim tegobama, a ne dokazivati postojanje infekcije *H. pylori*. Stoga, ako se sumnja na organski uzrok tegoba (prvenstveno peptičku ulkusnu bolest), savjetuje se učiniti endoskopsku pretragu gornjeg dijela probavnog trakta, a ne neinvazivne testove na *H. pylori*.[4,13]

Osim toga, dokazano je da liječenje infekcije *H. pylori* u odsutnosti peptičke ulkusne bolesti neće poboljšati simptome kod djece.[4,14] Ako se infekcija *H. pylori* ipak dokaže, bolesniku i roditeljima treba objasniti da *H. pylori* vjerojatno nije uzrok simptoma i da se ne očekuje da će liječenje dovesti do nestanka simptoma.

Slučajan nalaz infekcije H. pylori

H. pylori gastritis može biti slučajan nalaz na endoskopiji koja je bila indicirana iz nevezanih razloga, npr. tijekom obrade kronične upalne bolesti crijeva ili celijakije. Kod takvog nalaza, bez lezija u duodenumu ili želucu, prije propisivanja eradikacijske terapije treba imatu na umu sljedeće: gastritis uzrokovan *H. pylori* bez ulkusne bolesti u dječjoj dobi rijetko izaziva simptome ili progredira do razvoja komplikacija[12], a nakon uspješne eradikacije može doći do reinfekcije, uz napomenu da je to češće u zemljama s visokom prevalencijom (u Boliviji je stopa reinfekcije 20% u djece mlađe od 10 godina) u odnosu na zemlje s niskom prevalencijom (u Njemačkoj 2,4% godišnje).[15,16]



Slika 1. Postupnik dijagnoze i liječenja infekcije *H. pylori* u djece (temeljeno na ref. 4)

Figure 1. Algorithm for the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in children (based on ref. 4)

Rizik razvoja karcinoma ili MALT limfoma (engl. *mucosa-associated lymphoid tissue-lymphoma*) tijekom djetinjstva izrazito je nizak. Danas, međutim, ne postoje biomarkeri kojima bi se identificirale osobe koje će kasnije u životu razviti ozbiljne posljedice infekcije.[13,17] Stoga odluku o liječenju slučajnog nalaza gastritisa uzrokovanog *H. pylori* bez peptičke ulkusne bolesti pedijatrijski gastroenterolog treba raspraviti s roditeljima imajući u vidu potencijalne rizike s jedne strane i korist s druge.

H. pylori *i peptička ulkusna bolest*

Ako se endoskopskim pregledom nađu erozije, ulkusi ili ožiljci, savjetuje se uzeti bioptate kako bi se pokušalo identificirati *H. pylori* i u slučaju pozitivnog nalaza provesti eradikacijsku terapiju. U slučaju peptičke ulkusne bolesti, nakon provedene eradikacijske terapije, savjetuje se još tijekom dva do četiri tjedna provesti monoterapiju inhibitorom protonske pumpe. Uspješna eradikacija *H. pylori* dovodi do izlječenja peptičke ulkusne bolesti i do prevencije ponovne pojave ulkusa.[4]

H. pylori *i druge bolesti*

Sideropenična anemija. Budući da kod djece nije dokazana uzročno-posljedična povezanost sideropenične anemije i infekcije *H. pylori*, ne savjetuje se testiranje na *H. pylori* u okviru inicijalne obrade anemije.[4] Međutim, kod djece s refrakternom sideropeničnom anemijom koja nisu odgovorila na terapiju preparatom željeza ili su ubrzo imala relaps, a isključeni su drugi uzroci, treba razmotriti mogućnost da je sideropenična anemija posljedica gubitka krvi zbog peptičke ulkusne bolesti ili potrošnje željeza zbog prisutnosti bakterije. Stoga, ako postoje kliničke indikacije za gornju endoskopiju, savjetuje se uzeti bioptate za pretrage kojima će se potvrditi ili isključiti infekcija *H. pylori*. Ako se postavi dijagnoza infekcije *H. pylori*, savjetuje se provesti eradikacijsku terapiju u kombinaciji s terapijom preparata željeza.[4]

Kronična idiopatska trombocitopenička purpura. Uloga *H. pylori* u razvoju ove autoimunosne bolesti nije potpuno jasna, ali postoje studije u odraslih koje su pokazale značajan porast broja trombocita nakon eradikacije bakterije.[18] U dječjoj dobi nema puno studija, ali postoje pokazatelji da bi odgovor na terapiju kronične idiopatske trombocitopeničke purpure mogao biti bolji nakon eradikacije *H. pylori*.[19] Na temelju toga savjetuje se testiranje na *H. pylori* i, u ovom slučaju, upotrijebiti neki od neinvazivnih testova. Ako je test pozitivan, treba procijeniti za svakog bolesnika s idiopatskom trombocitopeničkom purpurom posebno, ovisno o stanju i o broju trombocita, treba li učiniti endoskopiju prije propisivanja eradikacijske terapije.[4]

Niski rast. Iako od ranije postoji hipoteza da bi eradikacija infekcije *H. pylori* kod djece prevenirala zastoj u rastu, ne postoje dovoljno dobro dizajnirane studije koje bi to potvrdile i koje uzimaju u obzir i druge čimbenike koji utječu na rast, kao što su socioekonomska situacija te loša prehrana i slično. Stoga se za sada ne savjetuje testirati na *H. pylori* u okviru dijagnostičke obrade niskog rasta.[4]

Prema gore navedenom savjetuju se sljedeće smjernice:

- primarni cilj kliničke obrade gastrointestinalnih simptoma treba biti otkrivanje uzroka simptoma,

Tablica 1. Znakovi upozorenja kod djece s bolovima u trbuhu
Table 1. Alarm features in children with abdominal pain

Znakovi upozorenja kod djece s bolovima u trbuhu / Alarm features in children with abdominal pain	
– perzistentna bol u gornjem ili donjem desnom kvadrantu / persistent right upper or right lower quadrant pain – disfagija / dysphagia – odinofagija / odynophagia – perzistentno povraćanje / persistent vomiting – noćni proljev / nocturnal diarrhea – krvarenje iz probavnog trakta / gastrointestinal blood loss – nenamjeran gubitak tjelesne mase / involuntary weight loss	– artritis / arthritis – usporeni linearni rast / deceleration of linear growth – perirektalna bolest / perirectal disease – odgođeni pubertet / delayed puberty – neobjašnjiva vrućica / unexplained fever – pozitivna obiteljska anamneza za kronične upalne bolesti crijeva, celijakiju ili peptičku ulkusnu bolest / family history of inflammatory bowel disease, celiac disease, or peptic ulcer disease

a ne samo potvrđivanje ili isključivanje infekcije *H. pylori*;
- ne savjetuje se koristiti strategiju „testiraj i liječi" u pristupu infekciji *H. pylori* kod djece;
- ako se infekcija *H. pylori* slučajno nađe na endoskopiji, treba razmotriti liječenje nakon razgovora s roditeljima;
- kod djece koja imaju želučanu ili duodenalnu peptičku ulkusnu bolest savjetuje se tražiti *H. pylori;* ako se dokaže infekcija *H. pylori*, treba započeti liječenje i potvrditi uspješnost eradikacije;
- ne preporučuje se djecu koja imaju funkcijske bolove u trbuhu testirati na *H. pylori*;
- ne preporučuje se obavljati testiranje na *H. pylori* u sklopu inicijalne obrade sideropenične anemije; kod djece s refrakternom sideropeničnom anemijom kod koje su isključeni drugi uzroci može se razmotriti testiranje na *H. pylori* tijekom gornje endoskopije;
- neinvazivno testiranje na *H. pylori* može se razmotriti u okviru obrade kronične imunosne trombocitopeničke purpure; ukoliko je neinvazivni test pozitivan, treba odlučiti individualno, ovisno o broju trombocita, je li potrebna endoskopija prije eradikacijske terapije.

Kako postaviti dijagnozu infekcije *H. pylori*?

Prije testiranja

Primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) i antibiotika smanjuje osjetljivost testova za dokaz infekcije *H. pylori*, koji mogu postati lažno negativni.[4,20] Stoga prije testiranja treba postaviti pitanje (i djetetu i roditelju) o uzimanju lijekova tijekom prethodna četiri tjedna. To se odnosi i na invazivne i neinvazivne testove prije postavljanja dijagnoze infekcije kao i kod provjere eradikacije.[4]

Ukoliko dijete uzima IPP, potrebno je prekinuti davanje lijeka na najmanje dva tjedna prije testiranja. Ako to nije moguće zbog ponovne pojave simptoma, savjetuje se promijeniti terapiju u antagoniste H2-receptora koje treba prestati davati dva dana prije testiranja. U slučaju uzimanja antibiotika, testiranje je potrebno odgoditi na najmanje četiri tjedna od prestanka terapije.[4]

Dijagnostički postupnik

Inicijalna dijagnoza infekcije *H. pylori* postavlja se na temelju[4]:

1. pozitivne mikrobiološke kulture

ili

2. histološkog nalaza gastritisa uzrokovanog *H. pylori* na temelju klasifikacije Sydney + najmanje još jednoga pozitivnog testa u bioptatu (*rapid ureasa test* [RUT], *polymerase chain reaction* [PCR] ili *fluorescent in situ hybridization* [FISH]).

Bakterijska kultura ima specifičnost 100% i pozitivan mikrobiološki nalaz dovoljan je za dijagnozu. S druge strane, samo pozitivan histološki nalaz nije dovoljan za dijagnozu jer je njegova pozitivna prediktivna vrijednost niska u populacijama s niskom prevalencijom (većina europskih i sjevernoameričkih zemalja) pa se dijagnozu savjetuje temeljiti na dva testa. Stoga je tijekom endoskopije potrebno uzeti najmanje šest bioptata sluznice želuca i to: dvije biopsije iz antruma i dvije iz korpusa za histopatološku evaluaciju koristeći klasifikaciju Sydney i najmanje jednu biopsiju iz antruma i jednu iz korpusa za mikobiološku kulturu ili najmanje jednu biopsiju iz antruma i jednu iz korpusa za dodatni test (RUT ili PCR ili FISH).[4]

Neinvazivni testovi kao što su urejni izdisajni test i test određivanja antigena *H. pylori* u stolici nisu dovoljni za inicijalnu dijagnozu infekcije *H. pylori* i ne treba ih upotrebljavati. Međutim, pozitivan neinvazivni test može poduprijeti dijagnozu u slučajevima kada je histologija jedini raspoloživi test. Serološke testove, određivanje imunoglobulina (Ig) A ili IgG protutijela u serumu, punoj krvi, urinu ili slini ne treba rabiti u kliničkoj praksi bilo za određivanje aktivne infekcije *H. pylori* bilo kao provjeru uspješnosti eradikacije.[4]

Stoga se preporučuje sljedeće:

- Najmanje dva tjedna prije testiranja na *H. pylori* treba prekinuti davanje IPP-a, a najmanje četiri tjedna prije treba prekinuti davanje antibiotika.

- Dijagnozu infekcije *H. pylori* treba temeljiti na sljedećem:

1. pozitivna kultura

ili

2. histološki nalaz *H. pylori* gastritisa + najmanje još jedan pozitivan test na temelju biopsije (RUT, PCR, FISH).

- Za dijagnozu *H. pylori* savjetuje se tijekom endoskopije uzeti najmanje šest bioptata sluznice želuca.
- Serološke testove, određivanje protutijela u serumu, punoj krvi, urinu ili slini ne treba rabiti u kliničkoj praksi bilo za određivanje aktivne infekcije *H. pylori* bilo kao provjeru uspješnosti eradikacije.

Liječenje infekcije *H. pylori*

Liječenje infekcije *H. pylori* temelji se na antimikrobnoj osjetljivosti bakterije koja se dobiva iz mikrobiološkog nalaza kulture (E-test ili *agar dilution*) ili na temelju molekularnih testova (*real-time* PCR, FISH).[4]

S ciljem povećanja osjetljivosti određivanja antimikrobne osjetljivosti/rezistencije *H. pylori* savjetuje se uzeti bioptate za mikrobiološke testove i molekularne testove s najmanje dviju različitih lokacija (antrum i korpus) i transportirati bioptički materijal u specijalnim, za to posebno pripremljenim medijima, radije nego u fiziološkoj otopini.[4]

Antimikrobna rezistencija *H. pylori* razlikuje se od zemlje do zemlje, a predstavlja glavni čimbenik koji određuje uspješnost eradikacijske terapije.[4,9] Najčešća je rezistencija na klaritromicin i metronidazol.

Učestalost rezistencije na klaritromicin u zapadnim zemljama je visoka i iznosi više od 20% kod bolesnika koji ranije nisu provodili eradikacijsku terapiju, a u nekim zemljama, kao što su Kina i Peru, i znatno je viša te iznosi čak 80%.[9,21] Neka područja, pak, imaju visoku rezistenciju na metronidazol, od oko 20% u Europi do više od 80% u istočnim mediteranskim zemljama.[21]

Stoga, budući da ispitivanje antimikrobne osjetljivosti nije raspoloživo u svim centrima, prema ESPGHAN-ovim smjernicama terapijske postupnike treba temeljiti na nacionalnim ili regionalnim podatcima o antibiotskoj rezistenciji.[4]

Prema podatcima za dječju populaciju u Hrvatskoj, rezistencija na metronidazol iznosi nešto više od 10% i stabilna je zadnjih 20 godina, dok je rezistencija na klaritromicin u neliječenih bolesnika narasla s 11% na čak više od 20%.[5,6]

Osim rezistencije bakterije, značajan rizični čimbenik za neuspjeh terapije jest i nepridržavanje protokola liječenja, budući da nije jednostavno provoditi terapiju s tri različita lijeka tijekom 14 dana uz moguće (iako najčešće blage) nuspojave. Stoga, kako bi se povećala uspješnost terapije, važno je roditeljima i djetetu prije započinjanja liječenja detaljno objasniti način davanja terapije, moguće nuspojave i važnost pridržavanja cijeloga preporučenog protokola.[4] U tu svrhu ESPGHAN je priredio letke koji su prevedeni na hrvatski.[22]

Tablica 2. Doze lijekova za eradikaciju *H. pylori* u pedijatrijskoj dobi

Table 2. Dosages of medication for eradication of *H. pylori* in pediatric age

	IPP / PPI	AMO / AMO	MET / MET	CLA / CLA	Bizmut subsalicilat / Bismuth subsalicylate
Standardna doza / standard dosage					
15–24 kg	2 x 20 mg	2 x 500 mg	2 x 250 mg	2 x 250 mg	<10 godina / <10 years 4 x 262 mg
25–34 kg	2 x 30 mg	2 x 750 mg	2 x 500 mg	2 x 500 mg	>10 godina / >10 years 4 x 524 mg
>35 kg	2 x 40 mg	2 x 1000 mg	2 x 500 mg	52 x 00 mg	
Visoka doza / high dosage					
15–24 kg		2 x 750 mg			
25–34 kg		2 x 1000 mg			
>35 kg		2 x 1500 mg			

IPP = inhibitor protonske pumpe / PPI = proton pump inhibitor; AMO = amoksicilin / amoxicillin; CLA = klaritromicin / clarithromycin; MET = metronidazol / metronidazole

Doze lijekova i trajanje liječenja

Doze lijekova (IPP-a i antibiotika) treba izračunati ovisno o tjelesnoj masi na način prikazan u tablici 2. Viša doza IPP-a povećava uspješnost terapije koja uključuje amoksicilin i klaritromicin. Osim toga, kako bi se postigla zadovoljavajuća supresija kiseline, mlađa djeca trebaju veću dozu IPP-a u odnosu na tjelesnu masu u usporedbi s adolescentima i odraslima.[4]

Metaanalizom je potvrđeno da se stopa eradikacije povećava s produžavanjem terapije i da je optimalna duljina davanja trojne terapije 14 dana.[23]

Odabir IPP-a

Kod odabira IPP-a treba imati na umu da postoje osobe s CYP2C19 genetskim polimorfizmom i brzim metabolizmom, kojih je prema provedenom ispitivanju u Hrvatskoj čak 73%.[24] Budući da su esomeprazol i rabeprazol manje osjetljivi na degradaciju kod brzog metabolizma, imaju prednost u liječenju.[4] Doze za IPP navedene u tablici 2 odnose se na esomeprazol i ome-

Tablica 3. Prva linija liječenja infekcije *H. pylori* kod djece
Table 3. First line treatment of infection *H. pylori* in children

Osjetljivost *H. pylori* na antibiotike / *H. pylori* susceptibility to antibiotics	Liječenje / Treatment		
	Lijekovi / Drugs	Doza / Dosage	Trajanje liječenja / Duration of therapy
Poznata osjetljivost / Known susceptibility			
osjetljiv na CLA + osjetljiv na MET / susceptible to CLA + suscpetible to MET	IPP + AMO + MET* ili / or IPP + AMO + CLA*	standardna doza / standard dosage	14 dana / 14 days
rezistentan na CLA + osjetljiv na MET / resistant to CLA + susceptible to MET	IPP + AMO + MET** ili / or terapija uz bizmut / bismuth therapy	standardna doza / standard dosage	14 dana / 14 days
rezistentan na MET + osjetljiv na CLA / resistant to MET + susceptible to CLA	IPP + AMO + CLA** ili / or terapija uz bizmut / bismuth therapy	standardna doza / standard dosage	14 dana / 14 days
rezistentan na MET + rezistentan na CLA / resistant to MET + resistant to CLA	IPP + AMO + MET** ili / or terapija uz bizmut / bismuth therapy ili / or konkomitantna terapija / concomitant therapy (IPP+AMO+MET+CLA)	visoka doza AMO / high dose of AMO	14 dana / 14 days
Nepoznata osjetljivost / Unknown susceptibility			
	IPP + AMO + MET** ili / or terapija uz bizmut / bismuth therapy ili / or konkomitantna terapija / concomitant therapy (IPP+AMO+MET+CLA)	visoka doza AMO / high dose of AMO	14 dana / 14 days

IPP = inhibitor protonske pumpe / proton pump inhibitor; AMO = amoksicilin / amoxicillin; CLA = klaritromicin / clarithromycin; MET = metronidazol / metronidazole; * S obzirom na visoku rezistenciju na CLA u Hrvatskoj (>20%) prednost dati MET-u. / Because of high resitance to CLA in Croatia (>20%) MET should be preferred; ** U slučaju alergije na penicilin, ako je soj osjetljiv na CLA i MET, može se dati MET umjesto AMO; ako je soj rezistentan na CLA, koristiti terapiju uz bizmut s tetraciklinom umjesto AMO kod djece starije od 8 godina. / In case of allergy to penicillin, if the strain is susceptible to CLA and MET, MET could be given instead of AMO; if the strain is resistant to CLA, use bismuth therapy with tetracycline in children older than 8 years.

prazol i treba ih prilagoditi ako se daje neki drugi IPP. Poželjno je dati IPP najmanje 15 minuta prije obroka.

Terapijske sheme kod osjetljivih sojeva H. pylori

Kod infekcije sojevima osjetljivim na klaritromicin (CLA) i metronidazol (MET) sukladno smjernicama ESPGHAN/NASPGHAN-a, preporučuje se trojna terapija: IPP, amoksicilin (AMO) i CLA tijekom 14 dana, uz napomenu da terapiju s CLA treba ograničiti samo na sojeve osjetljive na CLA.[4,25] Budući da je rezistencija na CLA u Hrvatskoj visoka, savjetuje se prednost dati shemi s MET-om.

Sekvencijska terapija tijekom deset dana (IPP i AMO tijekom pet dana i nakon toga IPP, CLA i MET još pet dana) u smjernicama ESPGHAN/NASPGHAN-a namijenjena je liječenju osjetljivog soja, kao i u hrvatskim smjernicama za liječenje odraslih bolesnika, ali je novije međunarodne smjernice ne savjetuju u ulozi prve ili druge linije terapije.[4,7,26] Ovu terapiju ne treba provoditi ako postoji rezistencija *H. pylori* na neki od antibiotika. Nedostatak je sekvencijske terapije to što izlaže dijete trima različitim antibioticima. Osim toga, multicentrična europska pedijatrijska studija pokazala je da se desetodnevna sekvencijska terapija s visokim dozama ne može preporučiti kod djece kao prva linija liječenja.[27]

Terapijske sheme kod rezistentnih sojeva (tablica 3)

Budući da rezistentnost soja na neki od antibiotika negativno utječe na uspješnost terapije, proporučuje se ordinirati terapiju na temelju testa osjetljivosti na antibiotike.[4,25]

Kod rezistentnih sojeva, dolazi u obzir i četverostruka terapija s bizmutom.[4,28] Za djecu mlađu od osam godina, ova terapija podrazumijeva bizmut, IPP, AMO i MET, dok za djecu stariju od osam godina uključuje bizmut, IPP, MET i tetraciklin.[4]

U slučaju dvostruke rezistencije *H. pylori* može se upotrijebiti i trojna terapija s visokim dozama AMO uz metronidazol (tablice 2 i 3). Dodatna opcija je i konkomitantna četverostruka terapija (IPP, AMO, MET i CLA tijekom 10 do 14 dana), koja je bolje ispi-

Tablica 4. Druga linija eradikacijske terapije za *H. pylori* kod pedijatrijskih bolesnika
Table 4. Second line of eradication therapy for *H. pylori* in pediatric patients

Inicijalna antibiotska osjetljivost / Initial susceptibility to antibiotics	Prethodno liječenje / Previous treatment	Druga linija eradikacijske terapije / Second line eradication therapy
osjetljiv na CLA + osjetljiv na MET / susceptible to CLA + susceptible to MET	IPP + AMO + CLA	IPP + AMO + MET
	IPP + AMO + MET	IPP + AMO + CLA
	Sekvencijska terapija / Sequential therapy	Razmotriti kontrolnu endoskopiju i ciljano liječenje tijekom 14 dana ili liječiti kao dvostruko rezistentnu bakteriju (tablica 3)* / Consider repeating endoscopy and tailored treatment during 14 days or treat as double resistance (Table 3)*
rezistentan na CLA / resistant to CLA	IPP + AMO + MET	Liječiti kao dvostruko rezistentnu bakteriju (tablica 3)* / Treat as double resistance (Table 3)*
rezistentan na MET / resistant to MET	IPP + AMO + CLA	Razmotriti kontrolnu endoskopiju i ciljano liječenje tijekom 14 dana ili liječiti kao dvostruko rezistentnu bakteriju (tablica 3)* / Consider repeating endoscopy and tailored treatment during 14 days or treat as double resistance (Table 3)*
Nepoznata primarna osjetljivost / Unknown primary resistance	Trojna terapija ili sekvencijska terapija / Triple therapy or sequential therapy	Razmotriti kontrolnu endoskopiju i ciljano liječenje tijekom 14 dana ili liječiti kao dvostruko rezistentnu bakteriju (tablica 3)* / Consider repeating endoscopy and tailored treatment during 14 days or treat as double resistance (Table 3)*

* Kod adolescenata dolazi u obzir levofloksacin ili tetraciklin. / In adolescents levofloxacin or tetracycline could be considered.

tana kod odraslih bolesnika, dok su za djecu studije malobrojne.[4,26]

Terapijske sheme kod nepoznate osjetljivosti

Ako mikrobiološki nalaz i antibiogram nisu poznati (kod prvog postavljanja dijagnoze), tada, prema smjernicama ESPGHAN/NASPGHAN-a, trojnu terapiju na bazi CLA ne bi trebalo koristiti kao prvu liniju zbog visoke rezistencije na CLA širom svijeta.[4] Ova smjernica vrijedi i za Hrvatsku zbog visoke rezistencije na CLA.[5,6]

Nadalje, kada osjetljivost na antibiotike nije poznata, može se preporučiti i četverostruka terapija s dodatkom bizmuta.[4]

Uloga probiotika

Više je studija i metaanaliza koje su proučavale moguću ulogu probiotika u smanjivanju nuspojava i povećanju učinkovitosti eradikacijske terapije, ali to za sada nije potvrđeno. Najveći nedostatak je što su korišteni različiti sojevi, različite doze, različita duljina davanja pa nije moguće uspoređivati rezultate.[4,29]

U liječenju *H. pylori* savjetuje se stoga sljedeće:

- potrebno je odrediti antibiogram i antimikrobnu osjetljivost *H. pylori* i na temelju toga ciljano odrediti eradikacijsku terapiju;
- liječnik treba objasniti djetetu i roditeljima važnost provođenja terapije za eradikaciju *H. pylori* kako bi se povećala uspješnost eradikacije;
- prva linija terapije za infekciju *H. pylori* navedena je u tablici 3.

Provjera eradikacije

Neuspjeh eradikacijske terapije *H. pylori* u rutinskoj praksi često je povezan s neodgovarajućim izborom terapije, lošim pridržavanjem terapije i antimikrobnom rezistencijom. Osim što će neuspješna terapija podvrći dijete dodatnim dijagnostičkim i terapijskim postupcima i povećati troškove, neuspjela eradikacija povećat će i rizik za antibiotsku rezistenciju *H. pylori*, dodatno smanjujući uspješnost eradikacije. Kako bi se sve to izbjeglo, primarni uspjeh terapije trebao bi biti veći od 90%. U većini do sada objavljenih radova to nije postignuto, ali možemo očekivati da će se uz dosljednije provođenje smjernica uspješnost povećati.[4,10]

Kod sve djece koja su liječena zbog infekcije *H. pylori* treba odgovarajućim testom provjeriti je li eradikacija bila uspješna. U tu svrhu savjetuje se rabiti neinvazivne testove: ^{13}C-urejni izdisajni test (UBT) ili određivanje antigena u stolici.[4] ^{13}C-UBT ima visoku osjetljivost i specifičnost, ali može dati lažno negativne rezultate ako dijete uzima antibiotsku terapiju ili IPP.[2] Osim toga, može dati lažno pozitivne rezultate kod djece mlađe od šest godina zbog niže distribucije volumena i različitih stopa produkcije ugljičnog dioksida, ali i zbog nesuradnje kod gutanja uzorka i u izvođenju testa.[4] Monoklonalni test određivanja antigena u stolici ima rezultate usporedive s ^{13}C-UBT, ali je jednostavniji za izvođenje i nije ovisan o dobi. Međutim, i rezultati ovog testa mogu biti lažno-negativni ako se istovremeno uzimaju antibiotici ili IPP.[2] Zbog toga, testiranje uspješnosti eradikacije treba provesti najmanje četiri tjedna nakon završetka terapije kako bi se izbje-

Tablica 5. Usporedba smjernica za liječenje infekcije *H. pylori* za odrasle i za djecu
Table 5. Comparison of guidelines for treating *H. pylori* infection in adults and children

Smjernice za odrasle (prema ref. 7) / Guidelines for adults (according to ref. 7)	**Smjernice za mlađe od 18 godina / Guidelines for those younger than 18 years**
Strategija „testiraj i liječi". Bolesnike s dispeptičkim tegobama mlađe od 50 godina i bez alarmantnih simptoma potrebno je neinvazivno testirati na infekciju *H. pylori*. U svih pozitivnih bolesnika potrebno je provesti liječenje infekcije *H. pylori*. / Strategy „test and treat". Patients with dyspeptic symptoms younger than 50 years and with no alarm symptoms should be tested for *H. pylori* infection with non-invasive tests.	Primarni cilj kliničkog obrađivanja gastrointestinalnih simptoma jest otkrivanje uzroka tegoba, a ne samo potvrđivanje ili isključivanje infekcije *H. pylori*. **Ne savjetuje se koristiti strategiju „testiraj i liječi"** u pristupu infekciji *H. pylori* kod djece. / Primary aim of clinical evaluation of gastrointestinal symptoms is to reveal the cause of the problem, not only to confirm or exclude *H. pylori* infection. **„Test and treat" strategy is not recommended** for *H. pylori* infection in children.
Dokazana je povezanost infekcije *H. pylori* s kroničnom neobjašnjenom sideropeničnom anemijom, idiopatskom trombocitopeničnom purpurom i manjkom vitamina B12. U svim tim poremećajima potrebno je provesti dijagnostiku i liječenje infekcije *H. pylori*. Zasada ne postoji nedvojbeno dokazana povezanost između infekcije *H. pylori* i drugih ekstragastričnih poremećaja, uključujući kardiovaskularne i neurološke poremećaje. / *H. pylori* infection has been shown to be associated with chronic unexplained iron-deficiency anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, and vitamin B12 deficiency. In all these disorders it is necessary to carry out the diagnostic procedure and treatment of *H. pylori* infection. To date, there is no unequivocally proven association between *H. pylori* infection and other extragastric disorders, including cardiovascular and neurological disorders.	Ne preporučuje se provoditi testiranje na *H. pylori* u okviru inicijalne obrade sideropenične anemije. Kod djece s refrakternom sideropeničnom anemijom kod kojih su isključeni drugi uzroci može se razmotriti testiranje na *H. pylori* tijekom gornje endoskopije. Neinvazivno testiranje na *H. pylori* može se razmotriti u okviru obrade kronične imune trombocitopeničke purpure. / Testing for *H. pylori* as part of the initial investigation of sideropenic anemia is not recommended. In children with refractory sideropenic anemia in whom other causes are excluded, testing for *H. pylori* during upper endoscopy may be considered. Non-invasive testing for *H. pylori* may be considered as part of the investigation of chronic immune thrombocytopenic purpura.
Urejni izdisajni test najbolji je neinvazivni test za dijagnostiku infekcije *H. pylori* i praćenje uspjeha liječenja. Test antigena u stolici može biti približno jednako djelotvoran ako se rabi test baziran na monoklonskim protutijelima. / Urea breath test is the best noninvasive test for diagnosing *H. pylori* infection and monitoring treatment success. A stool antigen test may be approximately equally effective if a monoclonal antibody test is used.	Dijagnozu infekcije *H. pylori* treba temeljiti na sljedećem: 1. pozitivna kultura ili 2. histološki nalaz gastritisa *H. pylori* s najmanje jednim pozitivnim na biopsiji baziranim testom. **Ne preporučuje se rabiti neinvazivne testove za postavljanje dijagnoze infekcije *H. pylori*.** / Diagnosis of *H. pylori* infection should be based on the following: 1. positive culture or 2. histological *H. pylori* positive gastritis plus at least 1 other positive biopsy-based test. **The use of non-invasive tests to diagnose *H. pylori* infection is not recommended.**
Pri serološkoj dijagnostici potrebno je rabiti samo validirane IgG kvantitativne testove. Njihova se uporaba preporučuje u bolesnika koji aktualno krvare, koji su na protusekretornoj terapiji (IPP), pri nalazu atrofije ili maligne bolesti želučane sluznice. / Only validated IgG quantitative tests should be used in serological diagnostics. Their use is recommended in patients who are currently bleeding, who are on antisecretory therapy (IPP), when atrophy or malignant disease of the gastric mucosa is found.	**Serološke testove, određivanje imunoglobulina (Ig) A, IgG protutijela u serumu, punoj krvi, urinu ili slini ne treba koristiti u kliničkoj praksi** bilo za određivanje aktivne infekcije *H. pylori* ili kao provjeru uspješnosti eradikacije. / Serological tests, determination od immunoglobulin (Ig) A, IgG antibodies in serum, whole blood, urine or saliva should not be used in the clinical setting either for diagnosing active *H. pylori* infection or to assess if the erradication was successful.
Za histološku analizu u rutinskom radu potrebno je uzeti najmanje dva uzorka sluznice želuca; jedan iz korpusa, drugi iz antruma. Za potpunu histološku analizu potrebno je uzeti najmanje dva uzorka sluznice iz korpusa, dva uzorka sluznice iz antruma i jedan uzorak iz područja angulusa. / At least two samples of gastric mucosa should be taken for histological analysis in routine work; one from the corpus, the other from the antrum. For a complete histological analysis it is necessary to take at least two samples of mucosa from the corpus, two samples of mucosa from the antrum and one sample from the angulus.	Kod dijagnoze *H. pylori* savjetuje se tijekom endoskopije **uzeti najmanje 6 biopsija sluznice želuca**. / For the diagnosis *H. pylori* infection it is recommended **to obtain at least 6 gastric biopsies** at upper gastrointestinal endoscopy.

▶

Tablica 5. Nastavak
Table 5. Continued

Smjernice za odrasle (prema ref. 7) / Guidelines for adults (according to ref. 7)	Smjernice za mlađe od 18 godina / Guidelines for those younger than 18 years
U hrvatskim regijama gdje je primarna rezistencija *H. pylori* na klaritromicin iznad 20% potrebno je, prije uvođenja trojne terapije koja sadržava klaritromicin, učiniti kulturu i potvrditi osjetljivost *H. pylori* na klaritromicin. Poželjno je, ako se vrši endoskopski pregled, uzeti kulturu i odrediti osjetljivost na antibiotike prije uvođenja druge linije terapije, a obvezno je prije uvođenja treće linije terapije. / In Croatian regions where the primary resistance of *H. pylori* to clarithromycin is above 20%, it is necessary, before the introduction of triple therapy containing clarithromycin, to do a culture and confirm the susceptibility of *H. pylori* to clarithromycin. It is desirable, if endoscopy is performed, to take a culture and determine the sensitivity to antibiotics before the introduction of the second line therapy, and it is mandatory before the introduction of the third line therapy.	Savjetuje se odrediti antibiogram i antimikrobnu osjetljivost *H. pylori* i na temelju toga ciljano odrediti eradikacijsku terapiju. / It is recommended to determine the antibiogram and the antimicrobioal susceptibility of *H. pylori* and based on that to tailor the eradication. treatment.
Ekspertna hrvatska grupa preporučuje da prva hrvatska terapija bude „sekvencijska" desetodnevna terapija ili IPP-amoksicilin-metronidazol u trajanju od 10 do 14 dana. / The Croatian group of experts recommends for the first Croatian therapy to be a "sequential" 10-day therapy or IPP-amoxicillin-metronidazole for 10 to 14 days.	Sekvencijska desetodnevna terapija ne preporučuje se kao prva linija liječenja infekcije *H. pylori* u djece. / Sequential 10-days therapy is not recommended as a first line therapy for *H. pylori* infection in children.
Produženje trajanja IPP-trojne terapije sa 7 na 10 – 14 dana popravlja uspjeh terapije za 5 – 10% i može se preporučiti. / Prolonging the duration of IPP-triple therapy from 7 to 10 – 14 days improves the success of therapy by 5 – 10% and can be recommended.	Optimalna duljina davanja trojne terapije jest 14 dana. / Optimal duration of triple therapy is 14 days.
Pojedini probiotički sojevi pokazuju povoljne učinke na snižavanje stope neželjenih učinaka pri antibiotskoj eradikacijskoj terapiji, što indirektno može utjecati na povišenje stope eradikacije. / Some probiotic strains show beneficial effects on lowering the rate of side effects in antibiotic eradication therapy, which may indirectly affect the increase in the eradication rate.	**Za sada ne postoje dokazi da dodatak probiotika povećava uspješnost eradikacijske terapije ili smanjuje nuspojave**. / To date, there is no evidence that the addition of probiotics increases the effectiveness of eradication therapy or reduces side effects.
(1) Nakon neuspjeha IPP-trojne terapije (IPP-metronidazol-amoksicilin) u trajanju od 10 do 14 dana ili „sekvencijske terapije" u trajanju od 10 dana sljedeća preporučena linija terapije jest četverostruka terapija s bizmutom – 10 dana ili IPP-trojna terapija koja sadržava levofloksacin – 10 dana. (2) Treba voditi računa o rastućoj rezistenciji na levofloksacin. / (1) After failure of IPP-triple therapy (IPP-metronidazole-amoxicillin) for 10 to 14 days or "sequential therapy" for 10 days, the next recommended line of therapy is quadruple bismuth therapy – 10 days or IPP-triple therapy containing levofloxacin – 10 days. (2) Care should be taken with increasing resistance to levofloxacin.	Ako eradikacijska terapija nije bila uspješna, **potrebno je primijeniti drugu liniju terapije, određenu individualno,** uzimajući u obzir osjetljivost na antibiotike, dob djeteta i raspoložive antimikrobne opcije. / If eradication therapy has not been successful, **a second-line therapy, determined individually,** should be applied, taking into account antibiotic susceptibility, the child's age, and available antimicrobial options.

gli lažno negativni rezultati.[2,4] Od ostalih neinvazivnih testova, poliklonalni test određivanja antigena u stolici ima nižu točnost u usporedbi s ^{13}C-UBT i monoklonalnim testom u stolici, ali može se rabiti kada ova dva testa nisu na raspologanju, dok se ^{14}C-UBT ne preporučuje upotrebljavati u dječjoj dobi.[4]

Invazivne metode, endoskopija i uzimanje bioptata, rijetko su potrebne za potvrdu eradikacije čak i kod djece s peptičkom ulkusnom bolesti jer duodenalni i želučani peptički ulkusi imaju niski rizik relapsa nakon uspješno izliječene infekcije.[4]

U provjeri uspješnosti eradikacije preporučuje se sljedeće:

- Uspješnost eradikacijske terapije treba provjeriti nakon najmanje četiri tjedna od završetka terapije.
- Za provjeru uspješnosti eradikacije savjetuje se rabiti urejni izdisajni test (^{13}C-UBT) ili monoklonalni test određivanja antigena *H. pylori* u stolici.

Liječenje nakon neuspjele eradikacije

U usporedbi s odraslima, djeca imaju manje raspoloživih opcija za drugu liniju terapije. Terapiju treba odrediti individualno, uzimajući u obzir početni antibiogram i osjetljivost/rezistentnost na antibiotike, te promijeniti antibiotike korištene u prvoj liniji terapije.[4]

Preporučuje se sljedeće:

- Ako eradikacijska terapija nije bila uspješna, potrebno je primijeniti drugu liniju terapije, određenu individualno, uzimajući u obzir osjetljivost na

antibiotike, dob djeteta i raspoložive antimikrobne opcije (tablica 4).

Zaključak

Iako učestalost infekcije *H. pylori* u dječjoj dobi pada, zabrinjavajuće je što je stopa eradikacije niža od poželjne i što raste rezistencija bakterije na antibiotike. Ove prepreke lakše će se i učinkovitije savladati pridržavajući se smjernica o dijagnostičkom i terapijskom pristupu, tim više što se one razlikuju od onih za odrasle (tablica 5).

LITERATURA

1. *Kotilea K, Bontems P, Touati E.* Epidemiology, diagnosis and risk factors of Helicobacter pylori Infection. Adv Exp Med Biol. 2019;1149:17-3.
2. *Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, Vasigala VR, Ebrahimpour S.* Helicobacter pylori infection in children: an overview of diagnostic methods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019; 38(6):1035-1045. doi:10.1007/s10096-019-03502-5
3. *Yang HR.* Updates on the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: What are the differences between adults and children? Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2016;19 (2):96-103. doi:10.5223/pghn.2016.19.2.96
4. *Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T i sur.* Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of Helicobacter pylori in children and adolescents (Update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 64:991–1003.
5. *Hojsak I, Kos T, Dumančić J, Mišak Z, Jadrešin O, Jaklin Kekez A i sur.* Antibiotic resistance of Helicobacter pylori in pediatric patients -- 10 years' experience. Eur J Pediatr. 2012;171 (9):1325-1330. doi:10.1007/s00431-012-1722-8
6. *Zrinušić D, Kokić M, Hojsak I, Jadrešin O, Kolaček S, Lukić-Grlić A i sur.* Učestalost antibiotske rezistencije u infekciji s Helicobacter pylori. Paediatr Croat. 2018;62Suppl 2:149.
7. *Katičić M, Duvnjak M, Filipec-Kanižaj T, Krznarić Z, Marušić M, Mihaljević S i sur.* Hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije Helicobacterom pylori. Liječ Vjesn. 2014; 136:1–17.
8. *Babuš V, Presečki V, Katičić M, Balija M, Zorić I, Kronja L i sur.* Rasprostranjenost infekcije s Helicobacter pylori u odrasloj populaciji Hrvatske. Liječ Vjesn. 1997;119:139–42.
9. *Mišak Z, Hojsak I, Homan M.* Review: Helicobacter pylori in pediatrics. Helicobacter. 2019;24Suppl 1:e12639. doi:10.1111/ hel.12639
10. *Kori M, Le Thi TG, Werkstetter K, Sustmann A, Bontems P, Lopes AI i sur.* Helicobacter pylori infection in pediatric patients living in Europe: Results of the EuroPedHP Registry 2013–2016. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;71(4):476–83.
11. *Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M.* Functional disorders: children and adolescents. Gastroenterology. 2016;S0016-5085(16)00181-5. doi: 10.1053 /j.gastro.2016.02.015
12. *Kotilea K, Kalach N, Homan M, Bontems P.* Helicobacter pylori infection in pediatric patients: Update on diagnosis and eradication strategies. Paediatr Drugs. 2018;20(4):337–351. doi:10.1007/s40272-018-0296-y
13. *Koletzko S, Jones N.* No Screen and Treat in children for Helicobacter pylori infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(4):e87–e88. doi:10.1097/MPG.0000000000002121
14. *Ashorn M, Rägö T, Kokkonen J, Ruuska T, Rautelin H, Karikoski R.* Symptomatic response to Helicobacter pylori eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. J Clin Gastroenterol. 2004;38(8):646–650.
15. *Sivapalasingam S, Rajasingham A, Macy JT, Friedman CR, Hoekstra RM, Ayers T i sur.* Recurrence of Helicobacter pylori infection in Bolivian children and adults after a population-based „screen and treat" strategy. Helicobacter. 2014;19: 343–8.
16. *Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N, Demmelmair H, Ballauff A, Findeisen A i sur.* Reinfection rate in children after successful Helicobacter pylori eradication. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14:1119–23.
17. *Cam S.* Risk of gastric cancer in children with Helicobacter pylori infection. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(22):9905–8.
18. *Kuwana M.* Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. World J Gastroenterol. 2014;20(3):714-723. doi:10.3748/wjg. v20.i3.714
19. *Brito HS, Braga JA, Loggetto SR, Machado RS, Granato CF, Kawakami E.* Helicobacter pylori infection & immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: A randomized controlled trial. Platelets. 2015;26(4):336-341. doi:10.3 109/09537104.2014.911836
20. *Saniee P, Shahreza S, Siavoshi F.* Negative Effect of Proton-pump inhibitors (PPIs) on Helicobacter pylori growth, morphology, and urease test and recovery after PPI Removal--An in vitro study. Helicobacter. 2016;21(2):143-152. doi:10.1111/ hel.12246
21. *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.
22. ESPGHAN. H. pylori patient parent guide. Dostupno na: https://www.espghan.org/knowledge-center/education/H--Pylori-Patient-Parent-Guide. Pristupljeno 1. 7. 2022.
23. *Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI i sur.* Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(12): CD008337. Published 2013 Dec 11. doi:10.1002/14651858. CD008337.pub2
24. *Božina N, Granić P, Lalić Z, Tramišak I, Lovrić M, Stavljenić-Rukavina A.* Genetic Polymorphisms of Cytochromes P450: CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in Croatian Population. Croat Med J. 2003;44:425–428.
25. ESPGHAN. Guideline tools: H. pylori eradication tool. Dostupno na: https://espghan.info/hp-eradication-tool/index.html. Pristupljeno 1. 7. 2022.
26. *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.
27. *Schwarzer A, Bontems P, Urruzuno P, Kalach N, Iwanczak B, Roma-Giannikou E i sur.* Sequential therapy for Helicobacter pylori infection in treatment-naïve children. Helicobacter. 2016;21(2):106-113. doi:10.1111/hel.12240
28. *Zhou Y, Ye Z, Wang Y, Zhang Y, Tang Z, Yan W i sur.* Comparison of four different regimens against Helicobacter pylori as a first-line treatment: A prospective, cross-sectional, comparative, open trial in Chinese children. Helicobacter. 2020; 25(2):e12679. doi:10.1111/hel.12679
29. *Fang HR, Zhang GQ, Cheng JY, Li ZY.* Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pediatr. 2019;178(1):7-16. doi:10.1007/s00431-018-3282-z