Učinkovitost sekvencijske terapije u eradikaciji Helicobacter pylori infekcije

Tonkić, Ante

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:498053

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ante Tonkić

UČINKOVITOST SEKVENCIJSKE TERAPIJE U ERADIKACIJI *HELICOBACTER PYLORI* INFEKCIJE

Diplomski rad

Akademska godina:
2015/2016

Mentor:

Doc.dr.sc. Željko Puljiz, dr.med.

Split, lipanj 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ante Tonkić

UČINKOVITOST SEKVENCIJSKE TERAPIJE U ERADIKACIJI *HELICOBACTER PYLORI* INFEKCIJE

Diplomski rad

Akademska godina:
2015/2016

Mentor:

Doc.dr.sc. Željko Puljiz, dr.med.

Split, lipanj 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD……..1

1.1. Mikrobiološke značajke *H. pylori* ……2

1.2. Čimbenici virulencije *H. pylori*……..2

1.3. Epidemiologija *H. pylori* infekcije…….3

1.4. Patogeneza *H. pylori* infekcije……...4

1.5. Dijagnostika *H. pylori* infekcije…….4

1.6. Kliničke indikacije za eradikaciju *H. pylori* infekcije……5

1.7. Liječenje *H. pylori* infekcije……...5

2. CILJ ISTRAŽIVANJA……..7

3. ISPITANICI I METODE…….9

3.1. Ispitanici i materijali……10

3.2. Protokol sekvencijske terapije eradikacije *H. pylori* infekcije……....10

3.3. Provjera uspješnosti eradikacijske terapije……..10

3.4. Organizacija studije…….10

3.5. Mjesto studije……...11

3.6. Metode prikupljanja i obrade podataka……...11

4. REZULTATI…….12

5. RASPRAVA……..19

6. ZAKLJUČCI……22

7. LITERATURA…….24

8. SAŽETAK…….28

9. SUMMARY……...30

10. ŽIVOTOPIS……..32

1. UVOD

1.1. Mikrobiološke značajke bakterije *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori je pokretan, spiralni mikroaerofilni Gram negativni bacil. Posjeduje pet važnih skupina proteina vanjske membrane. To su adhezini, porini, transporteri željeza, proteini povezani s bičem, te proteini nepoznate funkcije. Vanjska membrana sastoji se od fosfolipida i mukopolisaharida. Pokretan je jer posjeduje 4-6 bičeva na jednom polu bakaterijske stanice. Za kultivaciju *H. pylori* koriste se selektivne podloge koje sadržavaju antibiotike (vankomicin, nalidiksičnu kiselinu, amfotericin) a za porast kolonija je potrebno vrijeme inkubacije od 3-6 dana u mikroaerofilnoj atmosferi (1). *H. pylori* raste u obliku prozirnih kolonija koje su promjera 1-2 mm. Oksidaza, katalaza i ureaza je pozitivan pa se te osobine, uz tipičan izgled u preparatu obojenom po Gramu koriste za identifikaciju ove bakterije. *H. pylori* je prilagođen kiseloj sredini i kolonizira ljudski probavni trakt. Prenosi se s osobe na osobu prvenstveno oralno-oralno i feko-oralno te se može kultivirati iz stolice i pljuvačke (2). Infekcija *H. pylori* čest je i potencijalno izlječiv uzrok dispepsije i ulkusne bolesti. Osim navedenog, može uzrokovati karcinom želuca i limfom niskog stupnja, ili infekcija može ostati asimptomatska (3).

1.2. Čimbenici virulencije *H. pylori*

Za uspješnu kolonizaciju želučane sluznice te nastanak infekcije ključne su četiri značajke *H. pylori*: preživljavanje u kiselom okolišu, pokretljivost koja omogućava smještaj bakterije na želučanom epitelu, vezanje bakterije na receptore domaćina pomoću adhezina te oslobađanje toksina koji dovode do oštećenja stanica domaćina (4).

Preživljavanje *H. pylori* u kiselom okolišu omogućava enzim ureaza koji razgrađuje ureu. Unutar bakterije stvaranje ureaze regulira tzv. kanal Ure1 koji se nalazi u membrani bakterije te dozvoljava ulazak uree u stanicu samo u kiselom okolišu (4). Ekstracelularna ureaza se nalazi na površini bakterijske stanice i razgrađuje ureu na ugljični dioksid i amonijak. Kombibnacijom amonijaka i vode nastaje amonijev hidroksid. Na taj način, neutralizacijom kiselog okoliša pomoću amonijevog hidroksida, *H. pylori* može nesmetano prolaziti kroz kiseli želučani okoliš (5).

Za uspješnu kolonizaciju sluznice od posebne je važnosti pokretljivost *H. pylori* koju omogućavaju polarno smještene flagele. Zahvaljujući pokretljivosti *H. pylori* uspješno prolazi kroz želučanu sluznicu do bazalnog sloja gdje je pH 7,0. U biosintezu flagela je uključeno

više od 40 proteina pa je stvaranje flagela jedan od najsloženijih procesa koji se odvijaju u bakterijskoj stanici (6).

Adhezini omogućavaju *H. pylori* vezanje za receptore na stanicama domaćina i zadržavanje na mjestu adherencije. Najvažniji adhezini *H. pylori* su *blood antigen protein* A (BabA), *sialic acid binding protein* (SabA), *neutrophil activating protein* (NAP), *heat schock protein* 60 (Hsp60), *adherence associated proteins* (AlpA, AlpB), te *H. pylori outer membrane protein* (HopZ) (4).

BabA adhezin omogućava vezanje *H. pylori* za Lewis B antigen krvne grupe koji se nalazi na želučanim epitelnim stanicama za vrijeme primarne infekcije (7). SabA adhezin ima značajnu ulogu u adheziji *H. pylori* u bolesnika sa gastritisom. NAP djeluje tako da stimulira nastanak kisikovih radikala te posljedično oštećenje tkiva a potiče i adheziju neutrofila na endotelne stanice za vrijeme *H. pylori* infekcije (8). Heat shock protein 60 djeluje na monocite i stanice želučanog epitela tako da inducira produkciju interleukina (IL-6, IL-8) te čimbenika nekroze tumora α (engl, *tumor necrosis factor*) (4).

Od toksina koje producira *H. pylori* najvažniji su citotoksin CagA (engl. *cytotoxin-associated gene A protein*) te citotoksin VacA koji uzrokuje vakuolizaciju stanica (engl. *vacuolating cytotoxin A*). CagA protein kodira CagA gen i kada je taj gen prisutan, bakterija uzrokuje teže kliničke slike. CagA djeluje kao onkoprotein, tj. uzrokuje promjenu morfologije stanice, uništava citoskelet i polarnost stanice i njeno vezivanje za susjedne stanice (4).

VacA je kodiran VacA genom koji je prisutan i aktivan u svim sojevima *H. pylori*. VacA toksin izaziva vakuolizaciju stanica, apoptozu te pokreće proupalnu reakciju organizma (4).

1.3. Epidemiologija *H. pylori* infekcije

Procjenjuje se da je bakterijom *H. pylori* inficirano 50% svjetske populacije što ga čini najuspješnijim ljudskim patogenom. Postotak zaraženih u zemljama u razvoju penje se i do 80%-90%, dok je u razvijenim zemljama ispod 40%. Prevalencija u SAD veća je u hispanskoj i afroameričkoj populaciji u odnosu na bijelce. Prevalencija u Europi veća je u istočnim nego u zapadnim državama. Najvažniji rizični faktori za infekciju *H. pylori* uključuju nizak socioekonomski status, prenapučenost i loše higijenske navike. U više studija uočena je manja prevalencija u mlađih osoba, što se objašnjava poboljšanjem socioekonomskih uvjeta. Rezultati seroloških testova obično ne pokazuje snažnu povezanost između prisutnosti *H.*

pylori antitijela i karcinoma želuca. Studija koja je koristila detekciju CagA antitijela pokazala je da su gotovo svi pacijenti s rakom želuca koji ne zahvaća kardiju *H. pylori* pozitivni (9,10).

1.4. Patogeneza *H. pylori* infekcije

Nakon ulaska u želudac domaćina, *H. pylori* neutralizira kiseli medij pomoću enzima ureaze. Intrabakterijsku aktivnost ureaze regulira kanal Ure1, koji omogućava ulazak uree samo tijekom kiselih uvjeta kako bi se spriječila smrtonosna alkalizacija okoline (4). Ure1 kanali na unutarnjoj membrani zatvoreni su kod pH 7.0 i potpuno otvoreni kod pH 5.0, što omogućava brzi ulazak uree u bakteriju. Ureazu se također može naći na površini *H. pylori*. Ona neutralizira želučani sok u blizini bakterije stvaranjem amonijevog hidroksida. Osim regulacije pH, ureaza modulira pH fagosoma i formiranje megasoma, što je čini ključnom za preživljavanjem *H. pylori* (4,5). Pomoću bičeva transportira se kroz epitelni sloj želučane mukoze do bazalnog sloja gdje je pH vrijednost blizu 7. Pokretljivost koju omogućavaju bičevi ključna je za kolonizaciju *H. pylori* (6). Nakon kolonizacije mukoznog sloja, bakterijski adhezini štite bakteriju od peristaltike i želučanog pražnjenja. Mehanizam kojim *H. pylori* uzrokuje upalu i oštećenje mukoze nisu dobro definirani, ali vjerojatno uključuju faktore bakterije i domaćina. Toksini i lipopolisaharidi oštećuju mukozne stanice, a može ih oštetiti i amonijak koji proizvodi ureaza (4).

1.5. Dijagnostika *H. pylori* infekcije

Postoji niz raspoloživih metoda za dokazivanje *H. pylori* infekcije, a izbor ovisi o cijeni, dobi pacijenta i dostupnosti dijagnostičkih pretraga. Zlatnim standardom za izravnu dijagnozu *H. pylori* gastritisa smatra se histologija. Biopsijom se uzimaju uzorci na pet različitih mjesta na želucu i zatim boje, najčešće po Giemsi. U histološkom preparatu *H. pylori* vidi se kao zakrivljeni ili spiralni bacil na epitelnoj površini, u mukoznom sloju i unutar želučanih žlijezda (9,10). Osim *H. pylori* mogu se naći i drugi pripadnici roda *Helicobacter*. Fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) metoda omogućava detekciju specifičnih bakterijskih svojstava i karakteristika, npr. rezistencije na klaritromicin (9,10). Brzi ureaza test je jeftina, brza i precizna (>90%) metoda za dokazivanje infekcije. Bioptat se stavi u medij koji sadrži ureu i pH indikator. Ako je prisutan *H. pylori*, ureaza razgradi ureu do ugljičnog dioksida i amonijaka, što mijenja pH medija i uzrokuje promjenu boje indikatora (9, 10). Kultivacija je, osim za dokazivanje infekcije, korisna i za utvrđivanje antibiotske

rezistencije, pogotovo u regijama gdje je primarna rezistencija visoka, kao i u slučaju neuspjeha eradikacijske terapije (9,10). Osim navedenih metoda, razvoj endoskopije visoke rezolucije omogućio je poboljšanje detekcije *H. pylori* infekcije i pripadajućih lezija (9,10). Lančana reakcija polimeraze (PCR) omogućuje dokazivanje *H. pylori* u uzorcima s malim brojem bakterija. Test je brz i može se izvesti i na uzorcima dobivenim neinvazivnim metodama, međutim mogući su i lažno pozitivni rezultati zbog detekcije DNA mrtvih bakterija nakon uspješne eradikacije (9,10). Od neinvazivnih testova za dokazivanje infekcije najčešće se koriste urea izdisajni test i dokazivanje antigena u stolici (9,10). Urea izdisajni test obično se provodi 4-6 tjedana nakon eradikacijske terapije, a osjetljivost i specifičnost prelaze 90%. Dokazivanje antigena *H. pylori* u stolici pouzdana je metoda za dijagnozu aktivne infekcije i potvrdu uspješnog liječenja. Uzorci stolice mogu se držati 24 h na sobnoj temperaturi ili 72 h na 4 ºC. Na rezultate mogu utjecati poremećaji probavnog trakta, krvareći ulkus i uzimanje inhibitora protonske pumpe (IPP) (9,10). Serološka dijagnostika *H. pylori* infekcije danas se u rutinskom radu ne savjetuje (9,10).

1.6. Kliničke indikacije za eradikaciju *H. pylori* infekcije

Kliničke indikacije za eradikaciju *H. pylori* infekcije danas su definirane Masstricht IV konsenzusom (9). Sukladno navedenom izvješću eradikacija *H. pylori* se indicira u pacijenata s duodenalnim i želučanim vrijedom, neulkusnom dispepsijom, u slučaju niskomalignog želučanog MALT limfoma, atrofičnog gastritisa, nakon parcijalne resekcije želuca zbog želučanog adenokarcinoma te u slučaju pozitivne obiteljske anamneze na želučani karcinom. Temeljem relevantnih studija *H. pylori* infekcija se eradicira i kod nekih ekstragastričnih manifestacija koje uključuju idiopatsku sideropeničnu anemiju, idiopatsku trombocitopeničnu purpuru te megaloblastičnu anemiju (9).

1.7. Liječenje *H. pylori* infekcije

U liječenju *H. pylori* infekcije kroz povijest koristile su se brojne terapijske sheme. Zadnja dva desetljeća standardna eradikacijska terapija bila je empirijska trojna terapija koja je uključivala kombinaciju antibiotika (klaritromicin i amoksicilin) uz inhibitore protonske pumpe (IPP) kroz tjedan dana (9,11). Potreba za promjenom strategije liječenja javila se nakon porasta rezistencije sojeva *H. pylori* na klaritromicin što je dovelo do značajne redukcije uspješnosti eradikacije nakon primjene trojne empirijske terapije (12). Prevalencija antibiotske rezistencije veoma se razlikuje ovisno o geografskom položaju, kao i odabiru i

načinu primjene antibiotika u pojednim regijama (12-15). Prevalencija sojeva *H. pylori* rezistentnih na klaritromicin u većini država srednje, južne i zapadne Europe prešla je 20%, što se danas smatra visokom stopom rezistencije (15). U regijama s niskom stopom rezistencije sojeva *H. pylori* na klaritromicin kao prva linija terapije i dalje se preporučuje standardna trojna terapija koja uključuje amoksicilin, klaritromicin i IPP. Efikasnost trojne terapije može se optimizirati povećanjem doze IPP, produljenjem trajanja terapije (kroz dva tjedna) ili dodatkom probiotika (9,15,16). Obzirom da u regijama s visokom primarnom antibiotskom rezistencijom na klaritromicin standarna trojna terapija više nije učinkovita nužno je uvođenje alternativnih terapijskih shema s ciljem povećanja uspjeha eradikacije *H. pylori.*

Sekvencijska eradikacijska terapija, temeljem studija talijanskih autora, danas predstavlja terapiju prve linije eradikacije *H. pylori* infekcije u regijama s visokom rezistencijom sojeva *H. pylori* na klaritromicin (16,17). Sekvencijska terapija uključuje petodnevno uzimanja IPP-a uz amoksicilin, a potom kroz narednih 5 dana pacijenti uz IPP uzimaju još klaritromicin i metronidazol (11,18). Sekvencijska terapija danas u Hrvatskoj predstavlja prvu liniju terapije eradikacije *H. pylori* infekcije (19).

Četverostruka »konkomitantna terapija«, koja uključuje istodobno davanje IPP-a uz tri antibiotika (amoksicilin, klaritromicin, metronidazol) tijekom 14 dana, također je potencijalno učinkovita zamjena za standardnu trojnu empirijsku terapiju u regijama s visokom primarnom rezistencijom na klaritromicin (11,16,17).

Četverostruka terapija bazirana na bizmutu uključuje IPP, bizmut subcitrat, tetraciklin hidroklorid i metronidazol a primjenjuje se kroz 10 dana (9,11,16,18). Ovaj terapijski postupak u Hrvatskoj se ne može primjenjivati obzirom na nedostupnost bizmut subcitrata i tetraciklin hidroklorida (19). Temeljem aktualnih europskih smjernica (Maastricht IV), eradikacijska terapija zasnovana na levofloksacinu (IPP, amoksicilin, levofloksacin kroz 10 dana) racionalna je opcija druge terapijske linije u regijama s visokom primarnom rezistencijom sojeva *H. pylori* na klaritromicin (19).

Terapija zasnovana na testiranju osjetljivosti sojeva *H. pylori* obligatorno se primjenjuje u slučaju dva prethodna neuspjeha eradikacijske terapije (9,11,18).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je utvrditi uspješnost sekvencijske terapije u eradikaciji *H. pylori* u populaciji Splitsko-Dalmatinske županije.

Sekundarni ciljevi ovog istraživanja su utvrditi potencijalne nuspojave kao i suradljivost pacijenta tijekom primjene sekvencijske terapije eradikacije *H. pylori* infekcije.

Hipoteza: učinkovitost sekvencijske terapije u eradikaciji *H. pylori* je iznad 85%.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici i materijali

Kriteriji uključenja: U ovo retrospektivno kliničko istraživanje (studijski period svibanj 2013.- svibanj 2014.) uključeno je 97 odraslih pacijenta (54 žene i 43 muškaraca) s dokazanom infekcijom *H. pylori*:

1. muškarci i žene u dobi od 18 do 65 godina
2. pacijenti s prisutnim dispeptičkim simptomima kojima je dijagnosticirana ulkusna bolest i neulkusna dispepsija
3. bolesnici su bili temeljito upoznati sa prirodom ove studije uz pismeni pristanak

Kriteriji isključenja: Iz ovog istraživanja isključivani su bolesnici koji boluju od:

1. Zollinger-Ellisonovog sindroma
2. gastroezofagealne refluksne bolesti
3. koji su prethodno uzimali eradikacijsku terapiju zbog *H. pylori* infekcije
4. koji su prethodno, unutar mjesec dana, uzimali bilo koji od antibiotika koji će se koristiti u ovoj studiji
6. koji su alergični na penicilin

3.2. Protokol sekvencijske terapije eradikacije *H. pylori* infekcije

Pacijenti s dokazanom *H. pylori* infekcijom (pozitvni ureaza brzi test, monoklonski imunokromatografski test u stolici, kultivacija bioptata želučane sluznice) koji su zadovoljavali kriterije uključivanja u ovu studiju primali su sljedeći terapijski protokol: pantoprazol tbl. a 40 mg 2x1 kroz 5 dana + amoksicilin 2x1000 mg kroz pet dana a zatim pantoprazol tbl. a 40 mg 2x1 kroz sljedećih 5 dana + klaritromicin 2x 500 mg kroz pet dana + metronidazol tbl. a 500 mg 2x1 kroz pet dana (9).

3.3. Provjera uspješnosti eradikacijske terapije

Uspjeh eradikacijske terapije procjenjivan je određivanjem prisustva antigena *H. pylori* u stolici pomoću monoklonskih protutijela i to mjesec dana nakon provedene eradikacijske terapije (9).

3.4. Organizacija studije

Obzirom na vremensku orijentaciju ova studija je retrospektivno istraživanje.

3.5. Mjesto studije

Istraživanje je provedeno u Zavodu za gastroenterologiju KBC Split.

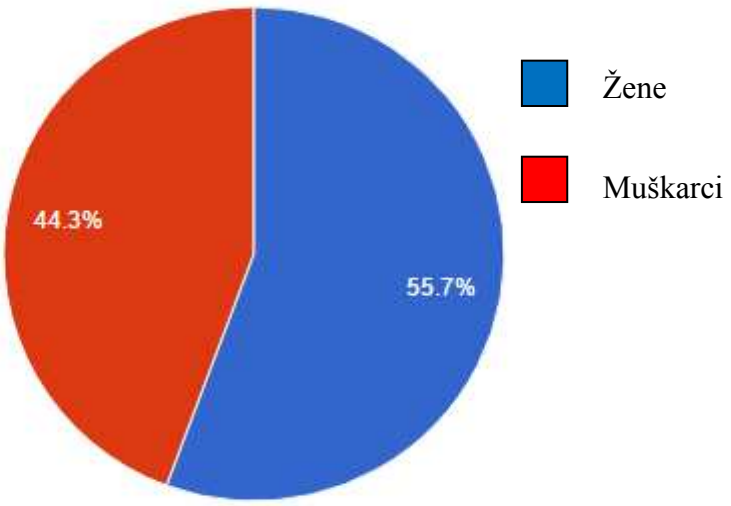
3.6. Metode prikupljanja i obrade podataka

Podatci su prikupljeni pretraživanjem europskog registra (Hp-EuReg) za liječenje *H. pylori* infekcije, unutar kojeg su uključivani pacijenti iz KBC Split.

Za statističku analizu korišten je statistički paket STATISTICA 12.

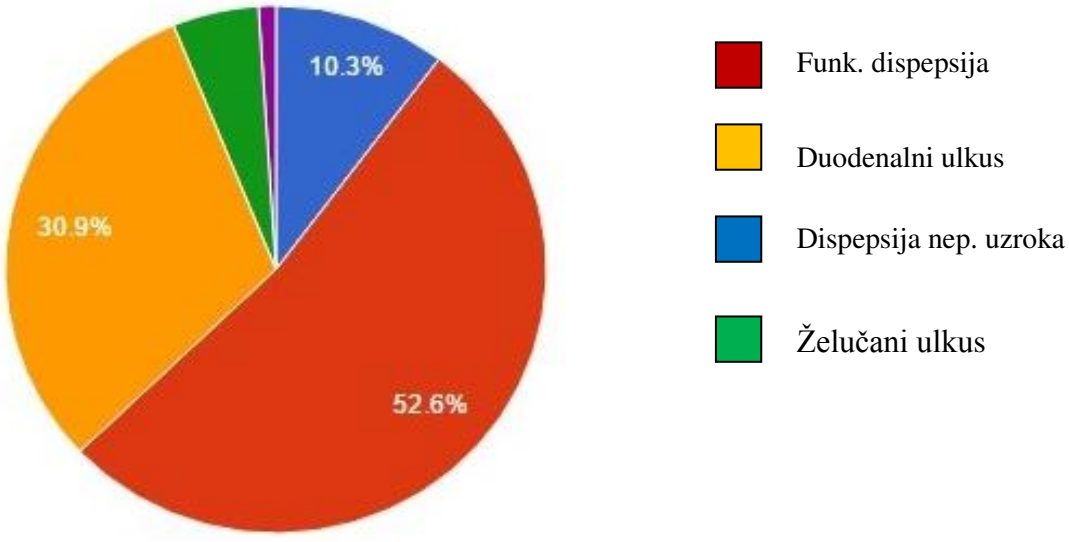
4. REZULTATI

U ovo retrospektivno kliničko istraživanje (studijski period svibanj 2013.- svibanj 2014.) uključeno je 97 odraslih pacijenta (54 žene i 43 muškaraca) s dokazanom infekcijom *H. pylori*. Slika 1. prikazuje raspodjelu pacijenata prema spolu.



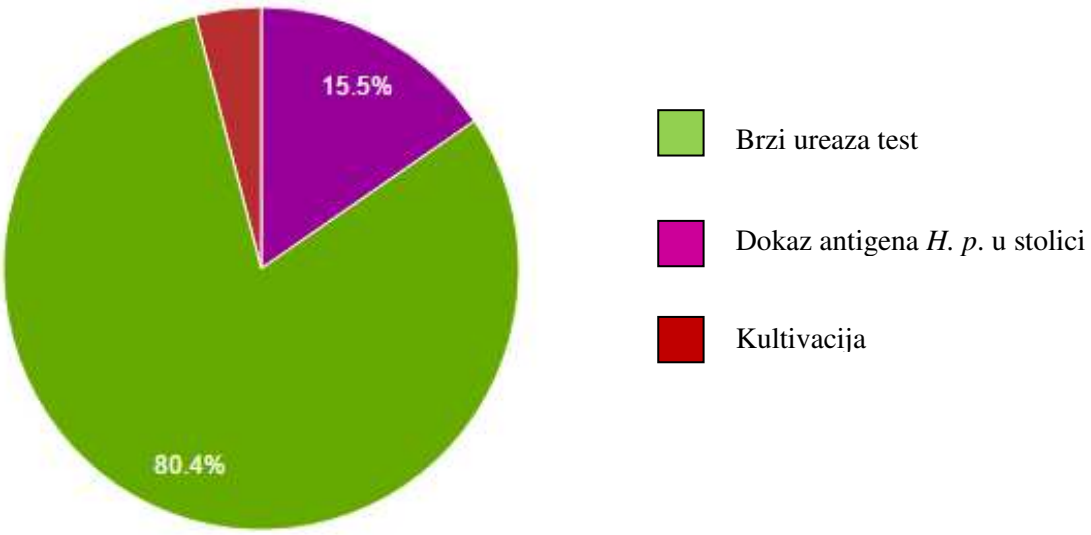
Slika 1. Raspodjela bolesnika prema spolu

Sukladno smjernicama Masstricht IV u ovo istraživanje uključeni su pacijenti kojima je dijagnosticirana funkcijska dispepsija, želučani i duodenalni ulkus (9). U najvećeg broja uključenih pacijenta dijagnosticirana je funkcijska dispepesija (52,6%) te duodenalni vrijed (30,9%). Slika 2. prikazuje raspodjelu pacijenata prema utvrđenim dijagnozama



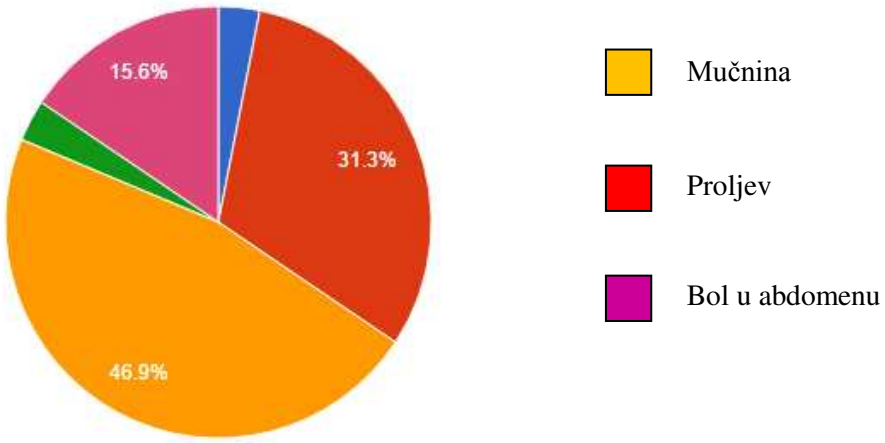
Slika 2. Indikacije za eradikacijsku terapiju

U svrhu utvrđivanja dijagnoze *H. pylori* infekcije u najvećeg broja pacijenta korišten je ureaza brzi test (80,4%). U 15,5% pacijenta za utvrđivanje dijagnoze korišten je imunokromatografski test za dokazivanje antigena *H. pylori* u stolici dok je u 4,4% bolesnika *H. pylori* infekcija dokazana kultivacijom. Slika 3. prikazuje raspodjelu pacijenata prema korištenim dijagnostičkim metodama.



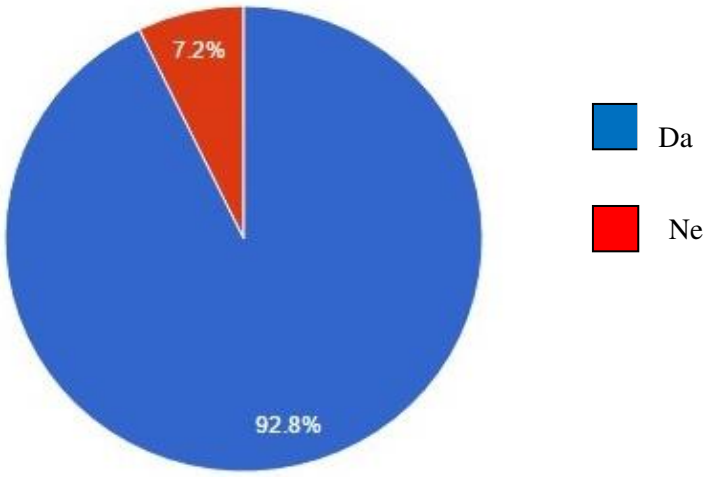
Slika 3. Metode koje su korištene za dijagnostiku *H. pylori* infekcije

U 33% bolesnika koji su liječeni sekvencijskom eradikacijskom terapijom zabilježene su nuspojave blažeg intenziteta. Najčešće nuspojave sekvencijske terapije u ovom istraživanju uključivale su mučninu, kratkotrajni proljev i abdominalne bolove. Navedene nuspojave su bile kratkotrajne te blažeg intenziteta i nisu zahtijevale prekid terapijskog protokola. Slika 5. prikazuje raspodjelu pacijenata prema prijavljenim nuspojavama sekvencijske terapije.



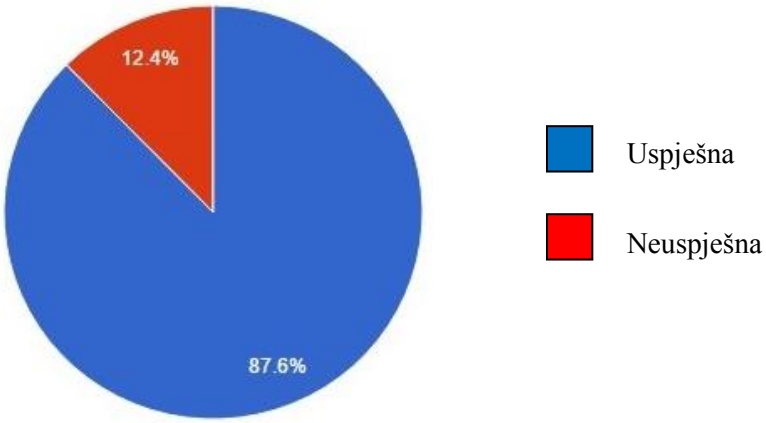
Slika 4. Učestalost i vrsta nuspojava sekvencijske terapije

Suradljivost (compliance) pacijenata u ovom istraživanju bila je izuzetno dobra te je 92,8% pacijenata redovito uzimala propisanu sekvencijsku terapiju. Slika 6. prikazuje suradljivost pacijenata u ovom istraživanju.



Slika 5. Suradljivost (compliance) bolesnika tijekom liječenja

Uspješnost sekvencijske eradikacijske terapije u ovom istraživanju iznosila je 87,6%. U svih pacijenata uključenih u ovo istraživanje uspjeh eradikacije je determiniran dokazivanjem antigena *H. pylori* u stolici imunokromatografskim testom mjesec dana nakon provedene eradikacijske terapije. Slika 7. prikazuje uspješnost eradikacijske terapije u ovom kliničkom istraživanju.



Slika 6. Uspješnost sekvencijske terapije u eradikaciji *H. pylori* infekcije

5. RASPRAVA

Iako je prošlo više od tri desetljeća od otkrića gram-negativne bakterije *Helicobacter pylori*, eradikacijska terapija i dan danas predstavlja nesumnjivi klinički izazov (20-30). Obzirom na prevalenciju infekcije kao i na nesumnjivo dokazanu povezanost *H. pylori* s brojnim gastrointestinalnim bolestima kao što su primjerice ulkusna bolest, neulkusna dispepsija, MALT limfom i želučani adenokarcinom od kritičnog je značaja u selekcioniranim skupinama bolesnika pravovremeno primijeniti učinkovitu eradikacijsku terapiju (9,11). Danas, vodeći eksperti u ovom području savjetuju u eradikaciji *H. pylori* infekcije primjenjivati samo učinkovite kliničke protokole kojima se eradikacija infekcije postiže u preko 80% pacijenata (9).

Uistinu, kada se analizira primarna antibiotska rezistencija sojeva *H. pylori* na antibiotike dolazi se do jasnog zaključka da je ova rezistencija sukladna stupnju propisivanju antibiotika u određenim zemljama i regijama (15). Tako primjerice, najrazvijene zemlje Europske Unije koje su karakterizirane racionalnim propisivanjem antibiotika u općoj populaciju imaju i najmanju stopu rezistentnih sojeva *H. pylori* na najčešće korištene antibiotike u standarnim eradikacijskim protokolima (9,15). Stoga u zemljama i regijama s relativno niskom primarnom antibiotskom rezistencijom sojeva *H. pylori* na klaritromicin (< 15%), standarna trojna empirijska terapija i dalje predstavlja uspješni terapijski modalitet eradikacije *H. pylori* infekcije (9,11,16).

U regijama s visokom primarnom antibiotskom rezistencijom sojeva *H. pylori* na klaritromicin (>15%), danas se savjetuje primjena alternativnih terapijskih modaliteta kojima se nastoji premostiti ovaj klinički problem (9,11,16,25). Teoretski, idealno bi bilo, kao i u liječenju drugih infektoloških bolesti, tako i u liječenju *H. pylori* infekcije primjenjivati terapiju zasnovanu na prethodnom mikrobiološkom određivanju osjetljivosti sojeva *H. pylori* na najčešće korištene antibiotike u eradikacijskim shemama. Ipak, obzirom na cijenu kao i na nedostupnost mikrobiološke obrade bioptata želučane sluznice u brojnim regijama ovaj terapijski postupak se danas, temeljem recentnih smjernica, savjetuje primjenjivati tek nakon dva neuspješna pokušaja eradikacije *H. pylori* infekcije (9,11).

Danas, alternativni modaliteti terapije eradikacije *H. pylori* infekcije u regijama s visokom antibiotskom rezistencijom na klaritromicin uključuju primjenu sekvencijske, četverostruke konkomitante terapije ili četverostruke eradikacijske terapije zasnovane na bizmutu (11,15).

Sekvencijska terapija eradikacije *H. pylori* infekcije primjenjuje se zadnjih 10 godina u regijama s visokom primarnom rezistencijom sojeva *H. pylori* na klaritomicin te je prvi put u literaturi postulirana od strane talijanskih autora (16). Uspješnost sekvencijske terapije eradikacije *H. pylori* infekcije nije samo determinirana antibiotskom rezistencijom na klaritromicin već i dualnom antibotskom rezistencijom koja uz klaritromicin uključuje i metronidazol (11,16).

Temeljem recentne literature, danas možemo očekivati da će sekvencijska eradikacijska terapija biti potencijalno učinkovita u regijama s visokom antibiotskom rezistencijom na klaritromicin i umjerenom ili niskom antibiotskom rezistencijom na metronidazol (11,16).

Obzirom na prethodno navedene podatke, možemo sasvim logično ustvrditi da je za uspješnost eradikacijske terapije u određenoj regiji ključno poznavanje lokalnih podataka praćenja primarne antibiotske rezsitencije na najčešće korištene antibiotike u eradikacijskim shemama.

Zadnjih 15 godina u KBC Split provodi se program praćenja primarne antibiotske rezistencije sojeva *H. pylori* (14). Na temelju podataka objavljenoj u relevantnoj literaturi Splitsko-Dalmatinska županija je regija s visokom primarnom antibiotskom rezistencijom sojeva *H. pylori* na klaritromicin (>20%) i umjerenom rezistencijom na metronidazol (<15%).

Stoga je i temeljni cilj ovog istraživanja bio utvrditi uspješnost sekevencijske eradikacijske terapije u Splitsko-Dalmatinskoj županiji. U ovom istraživanju koristili smo podatke europskog registra za liječenje *H. pylori* infekcije unutar kojeg je uključen i KBC Split. Rezultati ovog istraživanja su ukazali da je uspješnost eradikacijske sekvencijske terapije 87% što sukladno recentnim preporukama postulira sekevencijsku terapiju kao učinkoviti terapijski protokol eradikacije *H. pylori* infekcije u Splitsko-Dalmatinskoj županiji. Uz primjerenu učinkovitost značajno je dodatno istaknuti relativno prihvatljivu učestalost nuspojava koje su općenito blažeg inteziteta i kraćeg trajanja. Uz navedeno u ovom istraživanju dodatno je utvrđeno da je suradljivost pacijenata (adherenacija, compliance) bila zadovoljavajujća što objašnjavamo visokom motiviranošću pacijenta koji su liječeni u tercijarnom kliničkom centru.

Zaključno, sekvencijska terapija eradikacije *H. pylori* infekcije u populaciji Splitsko-Dalmatinske županije je učinkovita terapija uz prihvatljive nuspojave.

Nadalje, rezultati ovog istraživanja nesumnjivo ukazuju da su regionalno praćenje primarne antibiotske rezistencije kao i racionalno propisivanje antibiotika ključni preduvjeti sprječavanja daljnjeg porasta primarne antibiotske rezistencije sojeva *H. pylori*.

6. ZAKLJUČCI

1. Uspješnost eradikacije *H. pylori* infekcije korištenjem sekvencijske eradikacijske terapije u ovom istraživanju iznosi 87,6%.
2. Suradljivost (compliance) pacijenta uključenih u ovo istraživanje iznosi 92,8%.
3. Najčešće nuspojave sekvencijske terapije u ovom istraživanju uključivale su mučninu, kratkotrajni proljev i abdominalne bolove te nisu zahtijevale prekid terapijskog protokola.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Goodwin CS, Woresly BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am. 1993;22:5-19.
2. Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. Aliment Pharmacol Ther. 1995; 9: 85-91.
3. Thaker Y, Moon A, Afzali A. *Helicobacter pylori*: a review of epidemiology, treatment and management. J Clin Gastroenterol. 2016; 2:019.
4. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. Biomed J. 2016;39:14-23.
5. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A H+-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. Science. 2000;287:482-5.
6. Lertsethtakarn P, Ottemann KM, Hendrixson DR. Motility and chemotaxis in *Campylobacter* and *Helicobacter*. Annu Rev Microbiol. 2011;65:389-410.
7. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, et. al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. Science. 1998 16;279:373-7.
8. Evans DJ Jr, Evans DG, Takemura T, Nakano H, Lampert HC, Graham DY, et al. Characterization of a *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein. Infect Immun. 1995;63:2213-20.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F et al. Management of *Helicobacter pylori* infection- the Maastricht IV/Florence consensus report. Gut. 2012;61:646-64.
10. Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter infection*. Helicobacter. 2012;17:1–8.
11. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence based medicine rather than medicine based evidence (revision 2). Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12(2): 177–86.
12. Megraud F. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advance in testing. Gut. 2004; 53: 1374-84.
13. Tonkic A, Tonkic M, Brnic D. Increasing prevalence of primary clarithromycin resistance in *H. pylori* strains in Split, Croatia. J Chemother. 2009;5:598-9.
14. Tonkic A, Tonkic M, Brnic D, Novak A, Puljiz Z, Simunic M. Time trends of

primary antbiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Southern Croatia. J Chemoth. 2012;24:182-84.

15. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, Andersen LP, Goossens H, Glupczynski Y. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut. 2013; 62:34–42.
16. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-based *H. pylori* therapy. World J Gastroenterol. 2014; 20(30): 10338-347.
17. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple –drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007; 146: 556-63.
18. McNicholl AG, Nyssen OP, Gisbert JP. Sequential and Concomitant Treatments in *H. pylori* Eradication: A Network Meta-Analysis. Gastroenterology. 2014; 146 Suppl 1: S-393
19. Katičić M. Duvnjak M, Filipec Kanižaj T et al. Croatian gudielines for diagnostic and treatments of *Helicobacter pylori* infection. Liječ Vjesn. 2014;136:1-17.
20. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomachs of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984; i: 1311-5.
21. Graham DY, Shiotani A. Which Therapy for *Helicobacter pylori* Infection? Gastroenterology. 2012; 143:10–12.
22. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. Gastroenterology. 2007; 133: 985-1001.
23. Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: meeting the challenge of antimicrobial resistance. World J Gastroenterol. 2014;29:9898-911.
24. Fiorini G, Vakil N, Zullo A, Saracino IM, Castelli V, Ricci C, Zaccaro C, Gatta L, Vaira D. Culture-based selection therapy for patients who did not respond to previous treatment for *Helicobacter pylori* infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11:507–11.
25. Gisbert JP, Calvet X, O'connor A, Megraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A critical review. J Clin Gastroenterol. 2010; 44:313–25.

26. Megraoud F. Failed eradication for *Helicobacter pylori*. What should be done? Dig. Dis. 2016;34:505-09.
27. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015;64:1353-67.
28. Graham DY, Laine L. The Toronto *Helicobacter pylori* consensus in Context. Gastroenterology. 2016;16:34452-3.
29. Graham DY, Dore MP. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016;14:577-85.
30. Graham DY, Gisbert JP. Letter: chlarithromycin dose for *H. pylori* therapy remains unresloved. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42:631-2.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Primarni cilj ovog istraživanja je bio utvrditi uspješnost sekvencijske terapije eradikacije *H. pylori* u populaciji Splitsko-Dalmatinske županije.
Sekundarni ciljevi ovog istraživanja bili su utvrditi potencijalne nuspojave kao i suradljivost pacijenta tijekom primjene sekvencijske terapije eradikacije *H. pylori* infekcije.

Ispitanici i metode: U ovo retrospektivno kliničko istraživanje (studijski period svibanj 2013.- svibanj 2014.) uključeno je 97 odraslih pacijenta (54 žene i 43 muškaraca) s dokazanom *H. pylori* infekcijom koji su liječeni sekvencijskom eradikacijskom terapijom.

Rezultati: Uspješnost eradikacije *H. pylori* infekcije u ovom kliničkom istraživanju korištenjem sekvencijske eradikacijske terapije iznosila je 87,6%. Suradljivost (compliance) pacijenata uključenih u ovo istraživanje bila je 92,8%. Najčešće nuspojave sekvencijske terapije u ovom istraživanju bile su blagog inteziteta a uključivale su mučninu, kratkotrajni proljev i abdominalne bolove te nisu zahtjevale prekid terapijskog protokola.

Zaključak: Sekvencijska terapija eradikacije *H. pylori* infekcije u populaciji Splitsko-Dalmatinske županije je učinkovita eradikacijska terapija uz prihvatljive nuspojave.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Effectiveness of the sequential therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection

Aims of the study: Primary aim of this study was to determine the efficiency of sequential therapy in *H. pylori* eradication in the population of Splitsko-Dalmatinska region. Secondary goals of this study were to determine potential side effects, as well as patient compliance during sequential therapy in eradication of *H. pylori* infection.

Materials and methods: 97 adult patients (54 women and 43 men) with proven *H. pylori* infection which were treated with sequential eradication therapy were included in this retrospective clinical study (period of May 2013. - May 2014.).

Results: *H. pylori* eradication efficacy rate using sequential therapy in this study was 87,6%. Patient compliance was 92,8%. Most common side effects of sequential therapy in this study were mild and included nausea, short term diarrhea and abdominal pains and did not require stopping the therapy.

Conclusion: Sequential therapy in eradication of *H. pylori* infection in the population of Splitsko-Dalmattinska region is an effective eradication therapy with minimal side effects.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

IME I PREZIME: Ante Tonkić
DATUM I MJESTO ROĐENJA: 29. siječnja 1992.
DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko
ADRESA STANOVANJA: Vukovarska 26, 21 000, Split
TELEFON: 095 814 86 83
E-ADRESA: atonkic@hotmail.com

OBRAZOVANJE

1998.- 2006. Osnovna škola „Manuš“, Split
2006.- 2010. Gimnazija „Vladimir Nazor“, Split
2010.- 2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Vozač B kategorije
Aktivno znanje jezika: engleski, talijanski i francuski jezik
Pasivno znanje jezika: latinski i njemački jezik
Posjeduje organizacijske, administrativne i socijalne vještine