

Helicobacter pylori - diagnostika in zdravljenje

Management and diagnosis of Helicobacter pylori infection

Bojan Tepeš*

Abakus Medico d.o.o., DC Rogaška

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 24–34

Ključne besede: Priporočila SZGH, *H pylori*, zdravljenje, primarna in sekundarna prevencija raka želodca

Keywords: SAGH recommendations, *H pylori*, treatment, primary and secondary gastric cancer prevention

IZVLEČEK

V članku so prikazana III. Priporočila Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) za obravnavo bolnikov s *Helicobacter pylori* (*H pylori*) okužbo. Vsak bolnik, ki je okužen s *H pylori* potrebuje zdravljenje. Priporočena prva shema zdravljenja je 14 dnevna shema z esomeprazolom, amoksicilinom in klaritromicinom. Uspeh zdravljenja je potrebno kontrolirati z neinvazivnimi preiskavami (urea dihalni test) mesec ali več po zaključku zdravljenja. V primeru, da je zdravljenje neuspešno (< 10 %) svetujemo bolnika napotiti na sekundarni nivo. *H pylori* je karcinogen I reda in odgovoren za 89 % vseh rakov želodca, razen raka kardije. Zato SZGH predlaga, da je potrebno v Sloveniji pri asimptomatski populaciji v starosti 19 let pričeti z nacionalnim programom presejanja na okužbo in zdravljenjem okuženih bolnikov s 14 shemo (esomeprazol, koloidni bizmut, oksitetraciklin / amoksicilin, metronidazol). Program mora biti organiziran in nadzorovan po vzoru SVIT programa. V priporočilih so navedene tudi smernice SZGH za

ABSTRACT

III. Recommendations of the Slovenian Association for Gastroenterology and Hepatology (SAGH) for the treatment of patients with *Helicobacter pylori* (*H pylori*) infection are presented in the article. Each patient infected with *H pylori* needs treatment. Recommended first line regimen is the 14 day treatment with esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin. The success of treatment must be monitored by non-invasive tests (urea breath test) one month or more after completing the treatment. When first line treatment fails (< 10%) we recommend that patient is referred to gastroenterologist. *H pylori* is grade I carcinogen and is responsible for 89% of all cancers of the stomach, with the exception of cancer of the cardia. Therefore SAGH recommends that we should start with a National screening program for *H pylori* infection in asymptomatic Slovenian citizens at the age of 19 years and all patients infected should be offered 14 day treatment with (esomeprazole, colloidal bismuth, oxytetracycline / amoxicillin, metronidazole). The pro-

*Prof. dr. Bojan Tepeš, dr. med.

Abakus Medico d.o.o., DC Rogaška, Prvomajska ulica 29a, 3250 Rogaška Slatina

E-pošta: bojan.tepes@siol.net

sekundarno preprečevanje pri tistih starejših bolnikih v populaciji, ki so kot posledico večdesetletne okužbe s *H pylori* že razvili obsežne predrakave spremembe sluznice želodca (intestinalna metaplazija in atrofija).

gram must be organized and supervised along the lines of SVIT program. The recommendations are also given for the secondary gastric cancer prevention in older patients with chronic *H pylori* infection and diffuse preneoplastic gastric mucosa changes (atrophy and intestinal metaplasia).

UVOD

Okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H pylori*) predstavlja najpogostejšo okužbo pri ljudeh, saj prizadene vsaj 50 % zemljanov. Približno 20 % okuženih pa v življenju zbolijo za peptično razjedo želodca ali dvanajstnika, rakom želodca ali MALT limfomom. Okužba predstavlja tudi tveganje za nastanek neulkusne dispepsije (1). V Sloveniji je prevalenca okužbe 25,1 % (2). Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) je že leta 2010 sprejelo priporočilo, da je potrebno zdraviti vsakega bolnika, ki je okužen s *H pylori* (3). Temu so pritrdili tudi svetovni eksperti v Kyoto konsenzusu, kjer so postavili trditev, da je okužba s *H pylori* infekcijska bolezen, ki jo je potrebno zdraviti ne glede na simptome bolnika in klinični stadij okužbe. *H pylori* pozitivna dispepsija je bila v teh priporočilih tudi izvzeta iz skupine Neulkusna dispepsija (4). Takšna priporočila so zapisana tudi v zadnjih evropskih priporočilih Maastricht / Florence V (1). Uspeh ozdravitve okužbe s *H pylori* s protirnim anti-mikrobnim zdravljenjem v trajanju sedem dni je v Sloveniji in v svetu je v zadnjih letih upadel pod željeno vsaj 80 % stopnjo uspešnosti. Vzrok za to je predvsem v dvigu rezistence bakterije *H pylori* na uporabljene antibiotike (5). Poleg tega so v zadnjih letih raziskave dodatno potrdile vzročno povezanost okužbe s *H pylori* z nastankom raka želodca. IARC je v letu 2014 priporočila, da je v državah s srednjim in visokim tveganjem za nastanek rak želodca potrebno začeti s programi primarne in sekundarne preprečitve nastanka raka na želodcu (6). Takšen pristop je tudi z vidika analize stroški - korist cenovno ustrezen (7,8). V SZGH smo zaradi vseh sprememb pripravili III. Priporočila za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*, ki so bila sprejeta na 64.sestanku SZGH, 11.novembra 2016 v Portorožu.

INDIKACIJE ZA ZDRAVLJENJE

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

DIAGNOSTIKA

Okužbo dokažemo z direktnimi in indirektnimi testi. Bolnik ne sme pred testiranjem na okužbo en mesec jemati antibiotikov, vsaj 7–14 dni pa ne zaviralcev protonske črpalke (ZPČ). Uporaba H2 zaviralcev ne vpliva na natančnost testov (1). Med indirektnimi testi, ki ne zahtevajo izvedbo endoskopije je najboljši urea dihalni test (UDT), ki je primeren za diagnostiko okužbe tudi pri otrocih in nosečnicah (1,9). V kolikor izvedba UDT ni možna, je na drugem mestu monoklonalni test določanja *H pylori* v blatu (10). V epidemiološke namene in v primeru dokazovanja okužbe s *H pylori* pri bolnikih z aktivno krvavitvijo iz peptične razjede je možno uporabiti tudi serološke preiskave, vendar ne testov iz polne krvi (11). Lokalno validirane serološke preiskave lahko uporabimo tudi v primeru bolnika z MALT limfomom, rakom želodca ali v primeru obsežne intestinalne metaplazije in atrofije, torej v vseh primerih kjer je gostota bakterije v želodcu nizka (1). V primeru, da je bolnik poslan na endoskopijo, za dokaz okužbe uporabimo invazivne teste, npr. hitri ureazni test (HUT). Zanj odvajamo dve biopsiji iz korpusa in antruma. Test odčitamo prvič po eni uri, negativen je le v primeru ko se ne obarva po 24 urah (12). Senzitivnost testa je vsaj 90 %, specifičnost pa med 95 % in 100 %. HUT je lahko lažno negativen v primeru bolnika z akutno krvavitvijo iz želodca, v primeru trenutne, ali nedavne uporabe antibiotikov, preparatov bizmuta, ZPČ, ali v primeru obsežne atrofije ali intestinalne metaplazije sluznice želodca (13). V kolikor želimo poleg dokaza

okužbe z bakterijo *H pylori* preveriti tudi stopnjo preneoplastičnih sprememb (atrofije in intestinalne metaplazije) je potrebno odvzeti 5 biopsij po Sydney-ski shemi (dva iz antruma - mala in velika krivina vsaj 3 cm pred pilorusem, eno biopsijo iz angularne gube in dva iz korpusa - sredina korpusa velika in mala krivina) z namenom določitve stopnje tveganja za nastanek raka želodca po OLGIM lestvici (14). Vzorce za kulturo odvajamo iz korpusa in antruma pred začetkom zdravljenja v kolikor nas zanima primarna rezistenca *H pylori* na antibiotike, sicer pa v primeru dveh neuspešnih poskusov zdravljenja *H pylori* okužbe (1,15). V Sloveniji je problem predvsem strošek kulture in antibiograma, ki ni priznan s strani ZZSZ. Pri vsakem bolniku, ki je poslan na endoskopijo je potrebno preveriti prisotnost okužbe s *H pylori* ne glede na endoskopsko najdbo. V primerih kjer je pričakovana gostota bakterijske poselitve želodca majhna (obsežna intestinalna metaplazija, po endoskopski submukozni disekciji zgodnjega raka želodca, v primeru MALT limfoma, je vedno potrebno uporabiti več diagnostičnih metod (npr HUT, histologija, UDT, serologija).

BOLEZENSKA STANJA KJER MORAMO AKTIVNO ISKATI OKUŽBO Z BAKTERIJO H PYLORI

Dispepsija

Pri bolnikih z dispepsijo smo glede na predhodna priporočila SZGH, tokrat sprejeli nekoliko drugačna priporočila (3,16). Pri bolnikih z dispeptičnimi težavami, ki so mlajših kot 35 let in nimajo v anamnezi ali statusu simptomov, ali znakov alarma (disfagija, manifestna krvavitev iz prebavil, hujšanje, tipen tumor v epigastriju, slabokrvnost, bruhanje) svetujemo, da družinski zdravnik z uporabo neinvazivnih diagnostičnih preiskav (UDT) preveri prisotnost okužbe z bakterijo *H pylori*. Bolnike okužene s *H pylori* je potrebno zdraviti in uspeh zdravljenja kontrolirati mesec ali več po končanem zdravljenju. Takšen pristop je primeren v državi kjer je prevalenca okužbe s *H pylori* višja kot 20 %. V koliko je nižja v nekaterih priporočilih svetujejo najprej poskus zdravljenja z ZPČ. V Sloveniji je prevalenca okužbe s *H pylori* 25,1 %. Takšen pristop

k obravnavi bolnika je tudi cenejši kot takojšnja napotitev bolnika na endoskopijo (17). Moayyedi je ugotovil, da je potrebno zdraviti 14 okuženih bolnikov, da dolgoročno ozdravimo enega bolnika z dispepsijo (18). V Maastricht / Florence V priporočilih je tudi uvedena sprememba glede diagnoze funkcionalne dispepsije. Najprej je potrebno izključiti prisotnost okužbe s *H pylori* in samo pri tistih bolnikih, ki niso okuženi, lahko govorimo o funkcionalni dispepsiji (1).

Dolgotrajno zdravljenje z antiagregacijskimi in nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami

Pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja z antiagregacijskimi zdravili in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSPVZ) je potrebno bolnike testirati na okužbo in pozitivne zdraviti (19) NSPVZ, Aspirin in okužba s *H pylori* so neodvisni dejavniki za nastanek razjed želodca in dvanajstnika in za zaplete, NSPVZ in *H pylori* imata pri nastanku teh zapletov tudi aditivni učinek (20, 21).

Dolgotrajno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke

Pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja z ZPČ je potrebno bolnike testirati na okužbo in pozitivne zdraviti. V nasprotnem primeru lahko pride ob zvišanju pH do premika bakterijske kolonizacije v korpus, kar lahko pospeši nastanek predrakavih sprememb v korpusu želodca (22).

Družinska obremenjenost z rakom želodca

Svojce prvega reda bolnika z rakom na želodcu je potrebno testirati na prisotnost okužbe s *H pylori* in okužene takoj zdraviti. Zaradi možnosti genetsko podobne agresivnejše imunske reakcije na okužbo s *H pylori* lahko pride do povečanega tveganja za nastanek raka želodca tudi pri ožjih družinskih članih (239).

Druga bolezenska stanja

Na okužbo s *H pylori* moramo testirati tudi vse bolnike z anemijo zaradi pomanjkanja železa brez

znanega razloga (24,25), bolnike z idiopatsko trombocitopenično purpuro (ITP) (26) in bolnike z pomanjkanjem vit B 12 (27). Nekateri poročajo, da je okužba s *H pylori* povezana tudi z nastankom ateroskleroze in s številnimi nevrološkimi boleznimi kot so možganska kap, Alzheimerjeva bolezen, idiopatska Parkinsonova bolezen, vendar je za vzročno povezavo zaenkrat premalo dokazov (1).

ZDRAVLJENJE

Trotirna antimikrobna kombinacija (ZPČ, amoksisicilin, klaritromicin ali metronidazol) v trajanju 7 dni je v tujini in tudi v Sloveniji v zadnjih letih dajala mejne (80 %), ali slabe rezultate ozdravitve (< 80 %) okužbe s *H pylori* (5, 28, 29). Dva glavna napovedna dejavnika uspešnosti zdravljenja *H pylori* infekcije sta rezistenca bakterije na antibiotike in sodelovanje bolnika pri zdravljenju (30–33). V primeru, da je v neki regiji rezistenca *H pylori* na klaritromicin 15 %, se ta antibiotik v antimikrobni shemi ne priporoča (1). Zato moramo poznati lokalno rezistenco *H pylori* na antibiotike pred načrtovanja zdravljenja. V Sloveniji je, glede na podatke iz prospektivnih raziskav rezistenca *H pylori* na klaritromicin 10,5 %, na metronidazol 25,9 %, dvojna rezistenca na klaritromicin in metronidazol je 3,9 %, na amoksisicilin le 0,6 % (34). Uporaba ZPČ nove generacije (esomeprazol, rabeprazol) v visokem odmerku dvakrat dnevno izboljša uspešnost zdravljenja okužbe za 3 % do 10 % (35, 36). To si razlagamo s polimorfizmom citohroma 2C19, kar ima predvsem pri belcih, pri katerih je prisotna v 56 % do 81 %, vpliv na hitrejšo razgradnjo pantoprazola, omeprazola in lanzoprazola. Višji pH v želodcu je pomemben pri eradikaciji saj omogoča, da je več *H pylori* v replikativni fazi, kar izboljšuje učinkovitost antibiotikov (37).

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

Zdravila	Trajanje terapije
Esomeprazol 2 × 40 mg Klaritromicin 2 × 500 mg Amoksisicilin 2 × 1000 mg	14 dni
V primeru alergije na penicilin: Esomeprazol 2 × 40 mg Klaritromicin 2 × 500 mg Metronidazol 2 × 400 mg	14 dni

Podaljšanje trajanja zdravljenja *H pylori* okužbe s trotirno antimikrobno terapijo iz 7 na 14 dni izboljša učinkovitost zdravljenja za 5 %–6 % (38, 39). Na osnovi matematičnih analiz predvidevamo, da bo 14 dnevna terapija Esomeprazol 2 X 40 mg, Klaritromicin 2 X 500 mg in Amoksisicilin 2 X 1000 mg uspešna v preko 90 % (40).

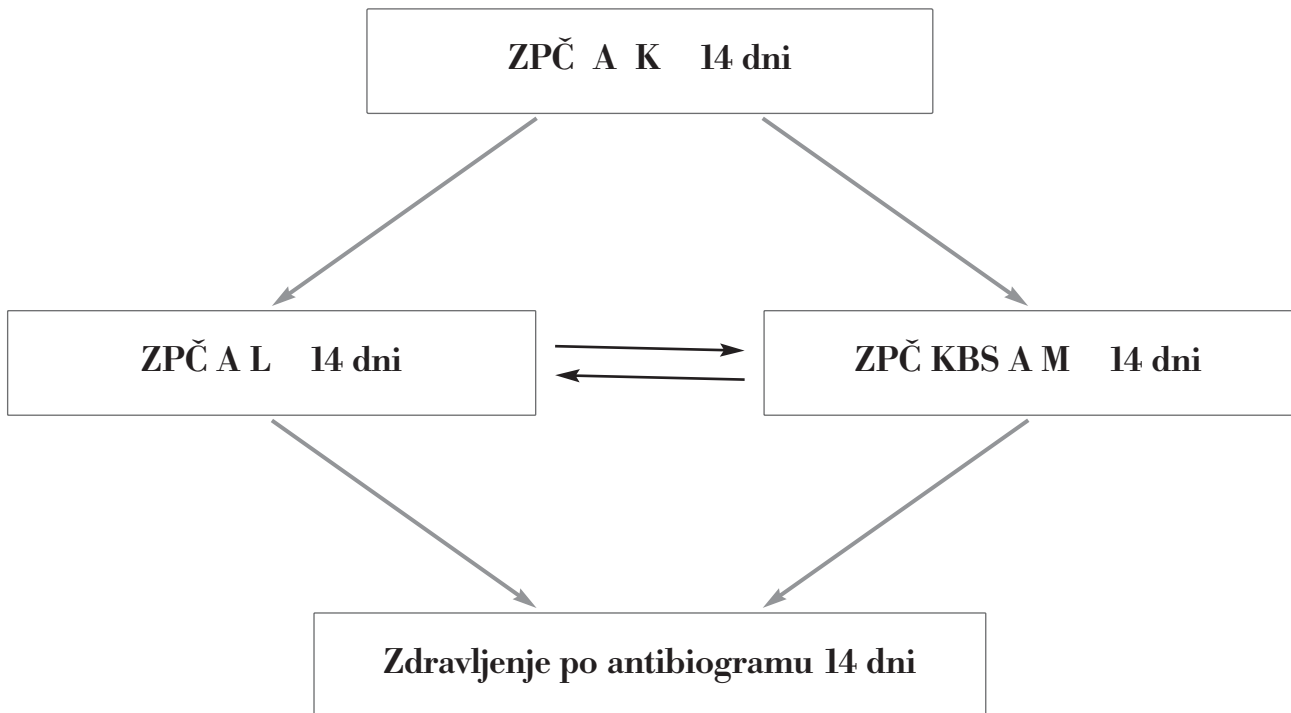
Začetno zdravljenje

V novih priporočilih glede na vse dokaze, ki so navedeni v predhodnem tekstu, kot zdravljenje prvega izbora (Diagram 1) predlagamo Esomeprazol 2 X 40 mg, Klaritromicin 2 X 500 mg in Amoksisicilin 2 X 1000 mg v trajanju 14 dni. Zelo pomembno je, da zdravnik bolnika opozori na možne sopojave zdravljenja in da mu predoči pomen odstranitve okužbe za zmanjšanje tveganja za resne bolezni in zaplete v prihodnosti. Sodelovanje bolnika pri zdravljenju je drugi najpomembnejši faktor, ki odloča o uspehu zdravljenja (41). Kot alternativa temu zdravljenju bi bila lahko štiritirna terapija z koloidnim bizmutom (Esomeprazol 2 40 mg, Koloidni bizmut subcitrát - KBS 4 X 120 mg, Oksitetraciklin 4 X 500 mg / Amoksisicilin 4 X 500 mg in Metronidazol 4 X 400 mg) 14 dni. Tudi uspehi tega zdravljenja presegajo 90 % ozdravitev okužbe (35,42), vendar trenutno KBS in tudi oksitetraciklin v Sloveniji nista dosegljiva.

Zdravljenje drugega reda

V kolikor bolnik ni ozdravljen s prvo shemo zdravljenja predlagamo bolnika napotiti k gastroenterologu. Kot shemo drugega izbora v primeru neuspeha začetnega zdravljenja s trotirno terapijo s klaritromicinom predlagamo 14 dnevno trotirno shemo z levofloksacinom (Esomeprazol 2 X 40 mg, Amoksi-

Diagram 1. Algoritem zdravljenja okužbe s *H pylori* v Sloveniji



Legenda

- ZPČ - Zaviralec protonске črpalke
- A - Amoksicilin
- K - Klaritromicin
- M - Metronidazol
- KBS - Koloidni bizmut subcitrat

cilin 2 X 1000 mg in Levofloksacin 500 mg). Uspeh te sheme je 76 %. Alternativa tej shemi je ponovno lahko štiritirna shema z bizmutom, v kolikor je nismo uporabili kot prvo zdravljenje. Uspešnost tega zdravljenja je 78 %. Uspešnost te sheme je ogrožena le v primeru rezistence *H pylori* na Levofloksacin, ki je večja kot 13 % (43). V Sloveniji je rezistenca *H pylori* na kinolone 3,1 % (44).

Zdravljenje tretjega reda

Zdravljenje tretjega reda je potrebno le pri 2 % do 3 % bolnikov. V primeru, da smo bolnika zdravili s trotirno shemo s klaritromicinom in nato s trotirno shemo z levofloksacinom, lahko v tretjem poskusu predpišemo štiritirno zdravljenje z KBS 14 dni, ali pa 10 dnevno zdravljenje s Pylero (vsebuje 140 mg bizmut subcitrate, 125 mg metronidazole in 125 mg tetraciklina po kapsuli): Esomeprazol 2 X 40 mg

Pylera 4 X 3 kaps 10 dni. Uspeh tega zdravljenja je lahko tudi okrog 90 % (45,46). V priporočilih je predvideno, da lahko po dveh, ali treh neuspeših poskusih zdravljenja pri kontrolni gastrokopijo bolniku odvzamemo 2 biopsiji (korpus in antrum) za kulturo in bolnika zdravimo skladno z rezultati antibiogramom. Predhodna uporaba kulture in antibiograma ni smiselna saj je ob neuspehu prvega zdravljenja skoraj vedno razlog rezistenca na klaritromicin. Klaritromicina zato v nadaljnjih shemah ne uporabljamo. Neuspeh druge sheme zdravljenja pa je navadno povzročen z rezistenco *H pylori* na levofloksacin.

Reševalno zdravljenje po treh neuspeših poskusih

Reševalno zdravljenje je sestavljeno glede na rezultate antibiograma v trajanju 14 dni z uporabo Esomeprazole 2 X 40 mg, KBS in dveh antibioti-

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

Zdravila	Trajanje terapije
A. Esomeprazol 2 × 40 mg Amoksicilin 2 × 1000 mg Levofloksacin 500 mg	14 dni
B. Esomeprazol 2 × 40 mg Pylera 4 × 3 caps	10 dni
C. Esomeprazol 2 × 40 mg Koloidni bizmuth subcitrat 4 × 120 mg Amoksicilin 4 × 500 mg Metronidazol 4 × 400 mg	14 dni

kov. Kot možni antibiotiki so oksitetraciklin, amoksicilin, antibiotika na katera *H pylori* redko razvije rezistenco (47) in rifabutin (300 mg dnevno) (48). V kolikor slednjega uporabimo le v trajanju 14 dni ne obstaja možnost razvoja rezistence nanj pri *Mycobacterium tuberculosis* (50).

Zdravljenje pri bolnikih, ki so alergični na penicilin

Po ameriških podatkih ima le 10 % bolnikov s podatkom o alergiji na penicilin v resnici alergijo. Zato moramo najprej alergijo na penicilin potrditi (49). V primeru alergije na penicilin priporočamo 14 dnevno zdravljenje z Esomeprazolom 2 X 40 mg, Klaritromicinom 2 X 250 mg in Metronidazolom 3 X 400 mg, ki dosega uspeh ozdravitve preko 80 % (28). V primeru neuspeha tega zdravljenja se v drugem poskusu svetuje 14 dnevno zdravljenje s KBS, ali 10 dnevno zdravljenje s Pylero. V kolikor tudi to zdravljenje v izjemnih primerih ne bi bilo uspešno je nadaljna izbira antibiotikov odvisna od rezultatov kulture in antibiograma (49).

Kontrola uspešnosti zdravljenja

Po vsakem zdravljenju *H pylori* okužbe je potrebna kontrola uspešnosti eradikacijskega zdravljenja (1). Potrebno je počakati najmanj 1 mesec od zadnjega odmerka katerega koli antibiotika ali KBS, vsaj 7–14 dni pa mora bolnik biti brez ZPČ. Test izbora je UDT, ki je tudi vedno uporabljen v kliničnih raziskavah. UDT omogoča, tudi izvedbo v kateri koli ambulanti in potem pošiljanje vzorcev v laboratorij po pošti. Test *H pylori* v blatu, se lahko uporabi izjemoma, če UDT ni mogoče narediti (51).

HELIKOBACTER PYLORI IN RAK ŽELODCA

H pylori je karcinogen prvega reda odgovoren za nastanek 89 % vseh rakov želodca, brez raka kardije (6). Plumer v svojem članku ugotavlja, da je okužba s *H pylori* vzrok 50 % vseh rakov v razvitem svetu, ki so posledica kronične okužbe in bi jih bilo z ustreznim preventivnim zdravljenjem možno preprečiti (52). Rak želodca je v svetu po incidenci na petem mestu, po smrtnosti (9 % vseh smrti zaradi raka) pa na tretjem mestu med raki. Leta 2012 je v svetu za rakom želodca zbolelo 951 594 ljudi, umrlo pa jih je 723 027 (53). Istega leta je v Sloveniji za rakom želodca zbolelo 461 ljudi, kar predstavlja 4,0 % vseh rakov pri moških in 2,8 % rakov pri ženskah. Rak želodca je tako sedmi najpogostejši rak v Sloveniji v letu 2007. Bolezen se začne po 40 letu z vrhom med 60 in 80 leti starosti. Smrtnost boleznij je zelo visoka – 72,1 %, tako da je petletno preživetje kljub napredku kirurgije in adjuvantnega zdravljenja le 27,9 % (54). Razlog za slabo petletno preživetje je predvsem v tem, da se bolezen ugotovi pozno. K izboljšanju preživetja bi lahko bistveno prispevala zgodnja diagnoza. Še bolj pomembno pa bi bilo preprečiti nastanek raka želodca, saj danes poznamo glavne razloge za nastanek raka želodca (55, 56). Večina bolnikov (90 %) z rakom želodca ima žlezni rak (adenokarcinom), preostalih 10 % bolnikov pa ima limfom, ali gastrointestinalni stromalni tumor (GIST). Želodčne žlezne rake delimo po Laurenu na intestinalno obliko (50 %) in difuzno obliko (33 %), preostali bolniki pa imajo mešano, ali neklasificirano obliko žleznega raka (56, 57). Bakterijo *H. pylori* je že leta 1994 mednarodna organizacija za raziskavo raka (IARC) spoznana za karcinogen I. reda (56).

IARC navaja v svoji zadnji publikaciji namenjeni H pylori in možnosti preprečevanja raka želodca, da je 89 % vseh rakov želodca (difuzni in intestinalni tip), brez raka kadije posledica okužbe s H pylori (6). Mnenja nekaterih drugih raziskovalcev pa temu nasprotujejo in menijo, da je okužba s H. pylori prisotna skoraj pri vseh bolnikih z žleznim rakom želodca, vendar ni nujno, da je prisotna ob postavitvi diagnoze rak želodca (58–60).

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

Tabela 3. Dejavniki tveganja za nastanek žleznega raka želodca

<p>Genetski dejavniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Genetski difuzni rak (mutacije gena za E-cadherin CDH1) - Polimorfizmi genetskih zapisov za pro- in anti- vnetne citokine in celične receptorje v sklopu prirojene imunosti
<p>Dejavniki okolja:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infekcijski dejavniki: bakterija Helicobacter pylori, virus Epstein Barr - Prehrana: nitriti, sol, vnos antioksidantov
<p>Drugi dejavniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perniciozna anemija - Stanja po resekcijah operacijah želodca - Polipi želodca - Spol - Kajenje

Intervencijske raziskave

Odstranitev okužbe s H. pylori povzroči izginotje nevtrofilne vnetne infiltracije in postopno regresijo mononuklearne celične vnetne infiltracije (62). Glede reverzibilnosti atrofije in intestinalne metaplazije pa obstajajo različna mnenja. Večina študij ugotavlja reverzibilnost atrofije, ne pa tudi intestinalne metaplazije (62–70). V raziskavi bolnikov s

preneoplastičnih sprememb sluznice želodca, ki so trajale 17 let ugotavljajo, da je pri tistih, ki so bili ozdravljeni okužbe s H pylori, atrofija in delno tudi intestinalna metaplazija reverzibilna, pri približno tretjini bolnikov pa preneoplastične spremembe kljub eradikaciji napredujejo (71). Wong je v prospektivno randomizirano raziskavo vključil 1630 H. pylori pozitivnih bolnikov, ki jih je razdelil v dve skupini. Bolniki v prvi skupini so bili zdravljeni s klasično trotirno eradikacijsko terapijo, bolniki v drugi skupini pa s placebom. Po 7,5 letih je 7/817 (0,9 %) bolnikov iz skupine aktivnega zdravljenja in 11/813 (1,3 %) bolnikov iz placebo skupine zbolelo za rakom želodca ($p = 0,33$). Ko je primerjal med sabo bolnike brez prekanceroznih sprememb ob vključitvi v študijo, je ugotovil, da se rak želodca ni pojavil pri nikomer izmed eradikiranih bolnikov in pri 6 v skupini z placebom ($p = 0,02$) (72). Fukase in sod so randomizirali 544 bolnikov po endoskopski resekciji začetnega raka želodca v skupino, ki so ji ozdravili okužbo s H. pylori in v kontrolno skupino H pylori pozitivnih bolnikov, ki niso prejeli eradikacijskega zdravljenja. V prvi skupini so ob rednih endoskopskih kontrolah odkrili 9 ponovnih žleznih rakov, v kontrolni skupini pa 24 ($p < 0,001$). Raziskavo so iz etičnih razlogov prekinili po 3 letih (73). Rezultate te raziskave potrjuje tudi meta analiza Jubga in sod., ki ugotavlja, da pri bolnikih z napredovalimi predrakavimi spremembami in endoskopsko odstranitvijo začetnega raka želodca, po eradikaciji okužbe s H pylori zmanjšamo možnost vznika metahronnega raka (RO 0,392) (74). Stališče, da je potrebno zdraviti vsakega bolnika okuženega s H pylori, je zapisano tudi v Kyoto konsenzus konferenci o gastritisu (4), kot tudi zadnjih Maastricht V / Florence priporočilih (1). V Slovenskih priporočilih je indikacija za zdravljenje pri vseh okuženih bolnikih podana že leta 2011 (3). Raziskava na otoku Matsu je pokazala, da se je ob populacijskem presejanju in zdravljenju H pylori okužbe pojavnost raka na želodcu po 8 letih zmanjšala za 25 %, pojavnost razjed želodca in dvanajstnika pa za 67,4 % (75). V prospektivni raziskavi Shandong, ki ima sicer nekaj metodoloških problemov, so po 14,7 letih pri skupini bolnikov, ki so jim ozdravili

okužbo s *H. pylori* ugotovili 39 % manj raka želodca kot pri nezdravljeni skupini (76).

Priporočila za primarno in sekundarno prevencijo raka želodca v Sloveniji

Zaključki zgoraj omenjenih raziskav in tudi drugih so vplivali na odločitev Azijsko – Pacifiške konsensus konference v letu 2008, ki je sprejela sklep, da je potrebno začeti s populacijskim presejanjem na prisotnost okužbe s *H. pylori* in zdravljenjem vseh okuženih, v vseh državah v katerih incidenca raka želodca presega 20/100 000 prebivalcev (77). Relativen rizik za nastanek raka želodca po odstranitvi okužbe je 0,53 (95 % IZ 0,44–0,64). Ta podatek je pridobljen v meta analizi, ki pa je vključila raziskave na starejši populaciji z že razvitimi predrakavimi spremembami (atrofija in intestinalna metaplazija) (78).

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

Primarna prevencija

Slovenija sodi z incidenco 23,5 / 100 000 prebivalcev v skupino držav srednjim tveganjem za natanek raka želodca (54). Po vzoru SVIT programa bi le tega tudi vodili v okviru NIJZ s programskim svetom, ki bi bil sestavljen iz specialistov javnega zdravja, gastroenterologov, infektologov, mikrobiologov in specialistov družinske medicine. Zdrave prebivalce Slovenije bi ob zaključku srednje šole z lokalno validiranim ELISA serološkim testom testirali na prisotnost okužbe s *H. pylori*. Tiste, ki bi imeli pozitiven nivo IgG protiteles na *H. pylori* bi testirali še z UDT, da bi dobili potrditev trenutno prisotne okužbe. Vse pozitivne bi zdravili s 14 dnevno shemo z KBS. Tako bi uporabili antibiotike, ki jih sicer redko uporabljamo in ne bi imeli velikega vpliva na antimikrobno rezistenco drugih bakterij. Pričakovan

uspeh eradikacije je 90 %. Neozdravljeni bi potem prejeli drugo zdravljenje pri gastroenterologih. Vse podatke o programu bi bilo potrebno po vzoru SVITa centralno zbirati in imeti kontrolo nad vsemi fazami programa, odzivnostjo, uspešnostjo ozdravitve, sopojava oz zapleti itd.

Sekundarna prevencija

Pri starejših bolnikih s predrakavimi spremembami (atrofija in intestinalna metaplazija) lahko z eradikacijo *H. pylori* in z zgodnjim odkrivanjem predrakavih sprememb na želodčni sluznici izboljšali preživetje. Whiting in sod. (79) so ugotovili, da je petletno preživetje bolnikov z rakom želodca 50 % v kolikor imajo redne letne endoskopsko histološke preglede v primerjavi z 10 % petletnim preživetjem bolnikov z rakom, ki niso imeli rednih endoskopskih kontrolnih pregledov. V skupini z endoskopskimi kontrolami so ugotovili raka v prvem in drugem stadiju pri 67 % bolnikov v skupini brez endoskopskih kontrol le pri 23 % bolnikov. Pri vseh bolnikih z predrakavimi spremembami želodca je potrebna natančna diagnostika *H. pylori* okužbe, po potrebi tudi z več testi (HUT, histologija, UDT). Pri vseh pozitivnih bolnikih je okužbo potrebno pozdraviti. Pri njih je potrebno odvzeti najmanj 5 biopsij (dve iz antruma, eno iz angularne gube in dve iz korpusa) za določitev stopnje tveganja za rak želodca po metodi OLGIM. Pri vseh bolnikih z obsežno atrofijo in intestinalno metaplazijo so potrebne endoskopske in histološke kontrole vsake 3 leta. Pri bolnikih z intraepitelialno neoplazijo (IEN) nizke stopnje so potrebne kontrole vsakih 6 mesecev v prvem letu sledenja, nato pa enkrat letno.

Bolniki z IEN visoke stopnje, ki jo potrdi tudi drugi izkušen patolog, potrebujejo endoskopsko operativno zdravljenje, ali kirurški poseg (80–82).

Literatura

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6–30.
2. Gubina M, Tepeš B, Vidmar G, Ihan A, Logar J, Wraber-Herzog B. Prevalenca protiteles proti bakteriji Helicobacter pylori v Sloveniji v letu 2005. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 169–73.
3. Tepeš B, Štabuc B. Priporočila slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo za zdravljenje okužbe z bakterijo Helicobacter pylori *Zdrav Vestn* 2011; 80: 647–56
4. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015;64:1353–67.
5. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:514–33.
6. IARC/WHO. Helicobacter pylori eradication as a strategy for preventing gastric cancer. International Agency for Research on Cancer/ World Health Organisation, 2014. "<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk8/>" www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk8/ (accessed online Aug 2016).
7. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348:g3174.
8. Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating Helicobacter pylori for gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:933–47.
9. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, et al. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:1305–14
10. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921–30.
11. Burucoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, et al. Comparative evaluation of 29 commercial Helicobacter pylori serological kits. *Helicobacter* 2013;18:169–79.
12. Woo JS, el-Zimaity HM, Genta RM, et al. The best gastric site for obtaining a positive rapid urease test. *Helicobacter* 1996;1:256–9.
13. Weston AP, Campbell DR, Hassanein RS, et al. Prospective, multivariate evaluation of CLOtest performance. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1310–15.
14. Tepeš B, Zidar N. Priporočila za endoskopsko in histološko spremljanje bolnikov s kroničnim gastritisom in predkancerozami želodca. *Zdrav Vestn* 2014; 83: 93–101
15. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for Helicobacter pylori infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med* 2010;49:1103–9.
16. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe z bakterijo Helicobacter pylori v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 159–62.
17. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, et al. Helicobacter pylori 'test and treat' or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;128:1838–44.
18. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD002096
19. Štabuc B, Tepeš B, Skok P, Vujasinović M, Blinc A, Čerček M et in sod. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 3–15.
20. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14–22. 46
21. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, et al. Peptic ulcer bleeding risk. The role of Helicobacter pylori infection in NSAID/low-dose aspirin users. *Am J Gastroenterol* 2015;110:684–9.
22. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, et al. Increase of Helicobacter pylori-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1401–6.
23. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646–64.
24. Yuan W, Li Yumin, Yang Kehu, et al. Iron deficiency anemia in Helicobacter pylori infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:665–76.
25. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309–16.
26. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–86.
27. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:2041–2.
28. Tepeš B, Ojsteršek Z. Uspešnost zdravljenja okužbe s Helicobacter pylori v Sloveniji v letu 2008. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 19–24.
29. Vujasinović M, Jeverica S, Roba N, Dolinar U, Tepeš B. Uspešnost zdravljenja okužbe z bakterijo Helicobacter pylori v koroški regiji. *Zdrav Vestn* 2013; 83: 36–44.
30. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:514–33.
31. Kobayashi I, Murakami K, Kato M, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of Helicobacter pylori strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol* 2007;45:4006–10.
32. Karamanolis GP, Daikos GL, Xouris D, et al. The evolution of Helicobacter pylori antibiotic resistance over 10 years in Greece. *Digestion* 2014;90:229–31.
33. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62:34–42.

34. Tepeš B, Vujašinić M, Šeruga M, Stefanović M, Forte A, Jeverica S. Randomized clinical trial comparing 10-day sequential, 7-day concomitant and 7-day standard triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 28; 6 : 676–83.
35. Mc Nicholl AG, Gasbarini A, Tepeš B, Lerang F, Bordin DS, Schvets O et al. Pan –European registry on *H pylori* management (HP-EUREG) first line treatments. *Helicobacter* 2014, 19: (Suppl1):290.
36. Villoria A, Garcia P, Calvet X, et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:868–77.
37. 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.
38. Fuccio I, Minardi MF, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med*. 2007; 16;147(8):553–62.
39. Flores HB, Salvana A, Ang ELR, et al. Duration of proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2010;138:S–340.
40. Rimbara E, Fischbach LA, Graham DY. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2011; 8: 79–88.
41. Lee M, Kemp JA, Canning A, Egan C, Tataronis G, Farraye FA. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy. *Arch Intern Med* 199; 159: 2312–6.
42. 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.
43. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirshl AH, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption *Gut* 2013;62:34–42.
44. Jeverica S, Tepeš B, Ihan A, Skvarč M. Primarna odpornost bakterije *Helicobacter pylori* *Zdrav Vestn* 2010; 79: 25–30.
45. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscaltrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:562–7.
46. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905–13.
47. Shiota S, Reddy A, Isarraj A, El-Serag HB, Graham DY. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among male United States veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 201 ; 13:1616–24.
48. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:209–21.
49. Gisbert JP. ‘Rescue’ regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J Gastroenterol* 2008;14:5385–402.
50. Macy E. Penicillin allergy: optimizing diagnostic protocols, public health implications, and future research needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015 15:308–13.
51. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection—a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001–17.
52. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int. J. Cancer* 2015, 136: 487–90.
53. Torre LA, Bray F, Siegel RA, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal, A. *Global Cancer Statistics, 2012*. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108.
54. Zadnik V, Bračko M, Hočevar M, Jarm K, Pompe Kirn V, Žakelj Primic M in sod. Rak v Sloveniji v 2013, Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije 2016.
55. Correa P, Haenszel W, Cuello C. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;2:58–60.
56. IARC Working Group on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Helicobacter pylori*. In : *Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori*. Views and expert Opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. Lyon; IARC, 1994.: 177–240.
57. Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM. E-catherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat* 1999; 14: 249–55.
58. Kato S, Matsukura N, Tsukada K, Matsuda N, Mizoshita N, Tsukamoto T, et al. *Helicobacter pylori* infection negative gastric cancer in Japanese hospital patients: incidence and pathological characteristics. *Cancer Sci* 2007; 98: 790–4.
59. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The association between *Helicobacter pylori* and early gastric cancer: a meta analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1789–98.
60. Brenner H, Arndt V, Stagmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer ? *Am J Epidemiol* 2004;159:252
61. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127–31.
62. Tepeš B, Kavčič B, Zaletel-Kragelj L, Cubina M, Ihan A, Poljak M, Krizman I. Two-to four-year histologic follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *J Pathol* 1999; 188: 24–29.
63. Sung JJ, Lin SR, Ching JY. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119:7–14.
64. Rocco A, Suriani R, Cardesi E, Venturini I, Mazzucco D, Nardone G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia changes 8 years after *Helicobacter pylori* eradication. A blind, randomized study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2002; 48: 175–8.

65. Ito M, Haruma K. Helicobacter pylori eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1449–56.
66. Zhou L, Sung JJ, Lin S. A five year follow-up study on the pathologic changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication. *Chin Med J* 2003; 116: 11–14.
67. Lu B, Chen MT, Fan YH, Liu Y, Meng LN. Effects of Helicobacter pylori eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 3-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6518–20.
68. Salih BA, Abasiyanik MF, Saribasak H, Hutten O, Sander E. A follow-up study on the effect of Helicobacter pylori eradication on the severity of gastric histology. *Dig Dis Sci* 2005; 50:1517–22.
69. Mera R, Fontham ET, Bravo LE. Long term follow-up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut* 2005; 54: 1536–40.
70. Arkkila PE, Seppala K, Farkkila M, Veijola L, Sipponen P. Helicobacter pylori eradication in the healing of atrophic gastritis: one year prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 782–90.
71. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Hamada F, Yoshida T, Yokota K, et al. Seventeen-year effects of eradicating Helicobacter pylori on the prevention of gastric cancer in patients with peptic ulcer; a prospective cohort study. *J Gastroenterol* DOI 10.1007/s00535-014-1004-5.
72. Wong BC, Lam SK, Wong WM. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in high risk region of China: a randomized control trial. *JAMA*: 2004;291:187–94.
73. Fukase K, Kato M, Kokuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-labeled, randomised control trial. *Lancet* 2008; 372: 350–2.
74. Jung DH, Kim JH, Chung HS, Park JC, Shin SK, Lee SK, et al. Helicobacter pylori Eradication on the Prevention of Metachronous Lesions after Endoscopic Resection of Gastric Neoplasm: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015;10(4): e0124725. doi:10.1371/journal.pone.0124725.
75. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu Tyet al. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013;62:676–82.
76. Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, et al. Fifteen-Year Effects of Helicobacter pylori, Garlic, and Vitamin Treatments on Gastric Cancer Incidence and Mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 488–92.
77. Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. Gastric cancer consensus conference recommends Helicobacter pylori screening and treatment in asymptomatic persons from high risk populations to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 510–14.
78. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JWL. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002;50:378–81.
79. Tepeš B, Kavalar R. Želodčni rak, možnosti presejanja in predlog za endoskopsko in histološko sledenje bolnikov z predrakavimi spremembami sluznice želodca. *Zdrav vestn* 2010; 79: 366–74.
80. Tepeš B, Zidar N. Priporočila za endoskopsko in histološko spremljanje bolnikov s kroničnim gastritisom in predkarcinoma želodca. *Zdrav vestn* 2014; 83: 93–101.
81. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74–94.