

# Obravnava otrok, okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori*

Approach to *Helicobacter pylori* infection in paediatric population

Matjaž Homan

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

## Korespondenca/ Correspondence:

Matjaž Homan, e: matjaz.homan@guest.arnes.si

## Ključne besede:

občutljivost na antibiotike; otroci; eradikacija; bakterija *Helicobacter pylori*

## Key words:

antibiotic susceptibility; children; eradication; *Helicobacter pylori*

Prispelo: 26. 8. 2017  
Sprejeto: 28. 11. 2017

## Izvleček

Prevalenca okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v razvitem svetu je nižja od 20 %. Ta okužba pri otrocih v večini primerov povzroči kronični gastritis brez simptomov. Kronične bolečine v trebuhu, če ob endoskopiji zgornjih prebavil ne odkrijemo erozij ali ulkusov, pri otrocih niso povezane z bakterijsko okužbo. Glede na to ni priporočljivo diagnosticiranje okužbe s *Helicobacter pylori* z neinvazivnimi testi v otroštvu. Zdravljenje naj se usmeri glede na antibiotično odpornost seva bakterije, ki smo jo osamili iz biopta želodčne sluznice ob endoskopiji zgornjih prebavil. V članku so povzeta priporočila, ki jih je ob sodelovanju avtorja članka oblikoval letos Odbor za okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori* v okviru Severnoameriškega in Evropskega pediatričnega združenja za gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (NASPGHAN, ESPGHAN) na osnovi sistematičnega pregleda objavljenih raziskav s tega področja.

## Abstract

Prevalence of *Helicobacter pylori* infection has decreased significantly in recent years, especially in the developed world where it dropped below 20 %. In the majority of cases in children, *Helicobacter pylori* causes asymptomatic chronic gastritis. Systematic reviews and meta-analysis showed that recurrent abdominal pains in children are not associated with bacterial infection. Therefore "test and treat" strategy is not recommended in paediatric population. Eradication therapy should be prescribed according to antimicrobial sensitivity of the bacterial strain obtained during endoscopy. The article summarizes recent recommendations and guidelines of the joint North American and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN, ESPGHAN) published this year and based on the systemic review of published studies from the field.

**Citirajte kot/Cite as:** Homan M. Obravnava otrok, okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori*. Zdrav Vestn. 2018;87(7–8):378–84.

**DOI:** 10.6016/ZdravVestn.2646

## 1. Uvod

Z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) se večinoma okužimo v otroštvu. Gre še vedno za najpogostejšo okužbo pri ljudeh, čeprav prevalenca okužbe v razvitem svetu vztrajno upada in je med 15 % in 20 % (1,2). Za razliko od odraslih

bolnikov, pri katerih je kronična okužba s *H. pylori* pomemben povzročitelj raka želodca, gre pri otrocih večinoma za okužbo brez simptomov, ki je lahko povezana celo s koristnimi vplivi na imunski sistem okuženega otroka (3).

Ob vsesplošni prepogosti uporabi antibiotikov in s tem visoki stopnji odpornosti proti antibiotikom pa je zdravljenje okužbe s *H. pylori* pri otrocih vse manj uspešno in je v zadnjih letih padlo pod zelenih 90 % (4). Kljub številnim raziskavam znanstvenikom ni uspelo dokazati povezave med okužbo s *H. pylori* in kroničnimi bolečinami pri otrocih, ki nimajo dokazanih erozij ali razjed v področju sluznice zgornjih prebavil (5). Tudi zato se obravnava okužbe s *H. pylori* pri otrocih pomembno razlikuje glede na odrasle bolnike. Pri otrocih diagnosticiranje in zdravljenje nista vedno potrebni. V nadaljevanju prispevka razpravljam o pomembnejših zaključkih priporočil, ki smo jih izdali letos in veljajo samo za razviti svet, saj je prevalenca okužbe v nerazvitem svetu izrazito višja in v povprečju presega 80 % prebivalstva.

## 2. Strategija »testiraj in zdravi« (»Test and treat«) pri otrocih ni smiselna

Pri odraslih bolnikih se za zdravljenje okužbe uporablja t.i. strategija »testiraj in zdravi«. Ob dolgotrajnih težavah v zgornjih prebavilih se glede na priporočila z neinvazivnim testom, bodisi antigenskim testom iz blata, bodisi z ureaznim dihalnim testom, lahko diagnosticira okužba in pri pozitivnem rezultatu predpiše eradikacijsko empirično zdravljenje. Pri otrocih tak način odkrivanja okužbe s *H. pylori* ni smisel, saj kljub številnim raziskavam niso uspeli dokazati, da je kronična bolečina v trebuhu brez erozij ali razjed sluznice zgornjih prebavil povezana z okužbo s *H. pylori* (3). Ulkusna bolezen pri otrocih pa je zelo redka. Če z endoskopijo zgornjih prebavil dokažemo okužbo pri otroku, ki nima ulkusne bolezni, ne svetujemo vedno eradikacijskega zdravlje-

nja. Razlogov za to je več. Raziskave kažejo, da najverjetneje po uspešni eradikaciji gastrointestinalni simptomi pri otroku ne bodo izzveneli. Možnost, da se bo pri otroku v naslednjih desetih letih razvila zaradi nezdravljene okužbe resnejša bolezen, kot sta razjeda dvanajstnika ali limfom MALT, je izredno majhna. Ob tem pa imajo okuženi otroci celo manj možnosti, da bodo zboleli za alergičnimi boleznimi in astmo (6). V času eradikacijskega zdravljenja se v polovici primerov razvijejo stranski učinki, kot so glavobol, driska, slabost, kovinski okus v ustih itd. Tudi če uspešno opravimo eradikacijo pri otroku, se moramo zavedati, da obstaja možnost za ponovno okužbo. Glede na raziskavo iz Nemčije, ki ima najverjetneje primerljive epidimiološke podatke kot Slovenija, je možnost ponovne okužbe 2,3 % letno (7). Če nključno odkrijemo bakterijo *H. pylori*, se v priporočilih svetuje, da otroku/staršem natančno razložimo razloge za oziroma razloge proti eradikacijskemu zdravljenju (izkoreninjenju bakterije) in se nato skupaj odločimo, ali bomo okužbo zdravili ali pa jo bomo samo spremljali.

## 3. Indikacije za aktivno iskanje okužbe s *H. pylori* pri otrocih

Če ima otrok alarmne simptome ali znake v prebavilih, opravimo endoskopijo zgornjih prebavil za etiološko opredelitev težav. V primeru, da najdemo razjedo ali erozije želodca/dvanajstnika, moramo nujno odvzeti 2–4 vzorce bioptov želodčne sluznice za diagnosticiranje in kultiviranje *H. pylori*. Mesec dni po eradikacijskem zdravljenju je z neinvazivnimi testi potrebno preveriti uspešnost zdravljenja. Če izkoreninjenje bakterije ni uspelo, se bo ulkus sluznice želodca ali dvanajstnika najverjetneje

ponovil (8). Če ima otrok kronične bolečine v trebuhu, ob tem pa nima alarmnih simptomov in znakov, diagnosticiranje bakterijske okužbe ni smiselno, saj gre najverjetneje za funkcionalne težave, ki ne bodo izzvenele, tudi če pri otroku bakterijsko okužbo uspešno ozdravimo.

Okužbo s *H. pylori* pri otroku aktivno iščemo, če ima kronično imunsko trombocitopenično purpuro (cITP). Glede na objavljene raziskave se število trombocitov pri otroku poveča po uspešni eradicaciji okužbe z bakterijo *H. pylori* (9-11). Uspešnost zdravljenja je najverjetneje odvisna od prisotnosti virulenčnega gena *cagA* v genomu seva bakterije *H. pylori*. Molekularna zgradba beljakovine CagA je namreč zelo podobna trombocitnemu peptidu z molekularno maso 55 kDa. Po uspešnem izkoreninjenju ne zaznamo več protiteles proti beljakovini CagA, hkrati pa izginejo tudi anti-trombocitna protitelesa, zato se število trombocitov poveča. V Sloveniji je 61,2 % otrok okuženih s sevi *H. pylori*, ki nosijo v svojem zapisu tudi gen *cagA* (12,13). Pri otrocih s cITP se izjemoma lahko diagnosticira *H. pylori* tudi z neinvazivnimi metodami, kot sta urea dihalni test ali test za določanje antigena *H. pylori* v blatu. Zaradi trombocitopenije obstaja večja možnost zapleta – krvavitve – ob endoskopiji zgornjih prebavil z odvzemom vzorcev sluznice želodca za osamitev bakterije.

Slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa (v nadaljevanju *slabokrvnost*) je v otroštvu zelo pogosta zaradi visokih potreb po železu v obdobju odrasčanja. Večinoma slabokrvnost izzveni po ustreznem zdravljenju s pripravki železa. Slabokrvnost, ki se ne odziva na zdravljenje s pripravki železa, je lahko posledica izgub krvi zaradi ulkusne bolezni, ki jo povzroči *H. pylori* pri otroku (14). Bakterija železo, vnešeno s hrano, tudi porablja. V primeru, da gre pri otroku za

slabokrvnost, ki se ne odziva na zdravljenje z železom, je zato smiselno opraviti endoskopsko diagnosticiranje okužbe z bakterijo *H. pylori* in jo pri pozitivnem izvidu tudi zdraviti.

Zaenkrat še ni dovolj dokazov, da je kronična okužba s *H. pylori* lahko vzročno povezana z nizko rastjo. Nizka rast in bakterijska okužba sta povezani z nižjim ekonomskim standardom, zato je najverjetneje okužba pogostejša pri otrocih, ki so nizke rasti. Doslej je bilo opravljenih že veliko raziskav, ki pa so potekale večinoma v državah z nizkim ekonomskim standardom, zato zaenkrat nizka rast ni z dokazi podprt razlog za aktivno iskanje okužbe s *H. pylori* pri otroku (15).

#### 4. Diagnoza bakterijske okužbe

Za razliko od odraslih bolnikov je potrebno za zanesljiv dokaz okužbe s *H. pylori* pri otrocih opraviti endoskopijo zgornjih prebavil z odvzemom vzorcev sluznice želodca. Za dokaz okužbe mora biti pozitivna bakterijska kultura ali histopatološki izvid s še enim testom, ki ga opravimo iz biopta želodčne sluznice: hitri ureazni test, molekularni test (dokaz bakterij s polimerazno verižno reakcijo). V primeru aktivne krvavitve iz prebavil je najbolj zanesljiv molekularni test (16). Med temi testi je 100-odstotno zanesljiva le kultivacija bakterije. Prevalenca okužbe pri otrocih je vse nižja, zato so ostali testi postali manj zanesljivi in ne zadošča več samo pozitiven histopatološki izvid. Poleg tega je hitri ureazni test manj zanesljiv pri otrocih, mlajših od petih let, najverjetneje zaradi manjšega števila bakterij na sluznici želodca. Uporaba seroloških testov z določanjem koncentracije IgA ali IgG bodisi v serumu, krvi, slini ali urinu pa se ne priporoča več niti v epidemiološke namene.

**Tabela 1:** Priporočeni odmerki zdravil glede na telesno težo otroka.

Zdravilo	Telesna teža otroka	Zjutraj	Zvečer
ZPČ	15–24 kg	20 mg	20 mg
	25–34 kg	30 mg	30 mg
	> 35 kg	40 mg	40 mg
AM	15–24 kg	500 mg (750 mg*)	500 mg (750 mg*)
	25–34 kg	750 mg (1000 mg*)	750 mg (1000 mg*)
	> 35 kg	1000 mg (1500 mg*)	1000 mg (1500 mg*)
KL	15–24 kg	250 mg	250 mg
	25–34 kg	500 mg	250 mg
	> 35 kg	500 mg	500 mg
ME	15–24 kg	250 mg	250 mg
	25–34 kg	500 mg	250 mg
	> 35 kg	500 mg	500 mg

Legenda: ZPČ – zaviralec protonске črpalke, AM – amokcicilin, KL – klaritromicin, ME – metronidazol  
\* visoki odmerki AM

Mesec dni ali več po zaključku eradikacijskega zdravljenja je potrebno preveriti uspešnost. Preverimo jo lahko z neinvazivnimi testi, kot sta ureazni dihalni test ( $^{13}\text{C}$ -UBT) ali monoklonski test za določanje antigena *H. pylori* v blatu. Ostali neinvazivni testi so premalo zanesljivi. Zavedati se moramo tudi, da je pri otrocih, mlajših od šestih let, zaradi manjše prostornine pljuč in drugačne stopnje tvorjenja ogljikovega dioksida ureazni dihalni test lahko lažno pozitiven (17). Poleg tega majhni otroci težje sodelujejo pri dihalnem testu.

## 5. Zdravljenje okužbe z bakterijo *H. pylori*

### 5.1. Prvo zdravljenje

Eradikacijsko zdravljenje predpišemo glede na antibiogram seva bakterije. Da izboljšamo občutljivost kultiviranja

bakterije, je potrebno opraviti prenos vzorcev želodčne sluznice do laboratorija v ustreznem transportnem gojišču. Za izboljšanje občutljivosti metode z odkrivanjem mešanih okužb (z več kot enim sevom naenkrat) je priporočljivo, da odvezamemo vsaj dva vzorca, enega iz sluznice antruma in drugega iz sluznice korpusa želodca. Pri tem lahko oba vzorca za mikrobiološko analizo oddamo v istem transportnem gojišču.

Kljub temu, da zdravimo ciljano – glede na antibiogram seva, je uspeh eradikacijskega zdravljenja še vedno manjši od zelenih 90 % (18). V raziskavi iz Slovenije, ki smo jo objavili pred kratkim, je izkoreninjenje bakterije uspelo v 85,9 % (19). Najpomembnejši razlog za slabši uspeh eradikacije je bil v tem primeru slabši interes za zdravljenje (komplianca). Glede na raziskavo je potrebno prejeti vsaj 90 % predpisanih zdravil, da je lahko izkoreninjenje *H. pylori* uspešno (20). Razlog za slabši interes za

zdravljenje je večje število različnih zdravil, 14-dnevno zdravljenje in pogost pojav stranskih učinkov. Pred pričetkom je otroku/staršem potrebno natančno razložiti shemo zdravljenja, pričakovane stranske učinke in predvsem, kako zelo pomembno za uspeh zdravljenja je, da prejme otrok vsa predpisana zdravila.

Zdravljenje okužbe z bakterijo *H. pylori* pri otroku traja 14 dni. Odmerki zdravil so navedeni glede na otrokovo telesno težo (Tabela 1). Priporočila za prvo zdravljenje glede na občutljivost seva bakterije so:

1. Zaviralec protonске črpalke (ZPČ), amoksicilin (AM), klaritromicin (KL) (sev ni rezistenten).
2. ZPČ, AM, metronidazol (ME) (sev je rezistenten na KL).
3. ZPČ, AM, KL (sev je rezistenten na ME).
4. ZPČ, AM (visoki odmerki (Tabela 1), ME (sev je rezistenten na KL in ME).
5. ZPČ, AM (visoki odmerki (Tabela 1)), ME (antibiograma seva nimamo).

Uspeh je v največji meri odvisen od občutljivosti seva na antibiotike. V Sloveniji je odpornost na KL pri otrocih višja kot 20 %, medtem ko je pri odrasli populaciji nekoliko nižja. Odpornost na ME pa je višja od 20 % tako pri otrocih kot pri odraslih bolnikih (19,21,22). Če podatka o občutljivosti seva na antibiotike nimamo, potem v zdravljenje prve izbire ne vključimo KL zaradi visoke odpornosti pri otrocih v Sloveniji.

Sekvenčno zdravljenje je eden možnih načinov zdravljenja okužbe z bakterijo *H. pylori* in je sestavljeno iz 10-dnevnega zdravljenja: z ZPČ in AM prvih pet dni, nato pa v naslednjih petih dneh kombinacija KL in ME. Desetdnevno sekvenčno zdravljenje se pri otrocih ni izkazalo za dovolj uspešno, če je bil sev odporen na KL. Lahko jo lahko uporabimo pri otrocih kot alternativo predlaga-

nemu prvemu zdravljenju z ZPČ, AM in KL, pri katerem bakterijski sev ni odporen niti na ME in še posebno ne na KL.

Eradikacijska shema, ki vključuje bizmutov pripravek (ZPČ, dva antibiotika), se lahko uporablja tudi pri otrocih in je na mestu kot alternativna terapija v primeru dvojno rezistentnih sevov ali v primeru, da seva nismo kultivirali.

Rezultati večine metaanaliz o vlogi probiotikov kot možne dodatne terapije pri zdravljenju okužbe z bakterijo *H. pylori* pri odraslih kažejo na to, da je specifične seve probiotikov v zadostnih količinah smiselno dodajati običajnim eradikacijskim shemam (23). Vloga probiotikov, kot dodatne terapije, s katero izboljšamo delež uspešnega zdravljenja in zmanjšamo pogostost stranskih učinkov eradikacije pri otrocih, pa še ni jasna. Zaenkrat je bilo objavljenih premalo kakovostnih raziskav pri otrocih s specifičnimi probiotičnimi sevi bakterij, da bi probiotike lahko uvrstili v shemo za zdravljenje okužbe.

## 5.2. Zdravljenje otroka, če prva terapija ni bila uspešna

Uspešnost zdravljenja je potrebno vedno preveriti z ureaznim dihalnim testom ali monoklonskim testom za dokaz bakterije *H. pylori* antigena v blatu. Če je bilo zdravljenje neuspešno, eradikacijski protokol zamenjamo. Možnosti zdravljenja imamo manj kot pri odraslih bolnikih, kar je še dodaten razlog, zakaj je potrebno pravilno izbrati že prvo zdravljenje.

Čas drugega zdravljenja traja prav tako 14 dni. Priporočila za drugo zdravljenje glede na občutljivost seva bakterije in glede na prvo eradikacijsko shemo so:

1. ZPČ, AM, ME (sev ni bil rezistenten; prva terapija z ZPČ, AM, KL).

2. ZPČ, AM, KL (sev ni bil rezistenten; prva terapija z ZPČ, AM, ME).
3. ZPČ, AM (visoki odmerki (Tabela 1)), ME ali ponovi endoskopijo (antibiogram seva in zdravi glede na izvid) (sev ni bil rezistenten; prvo zdravljenje je bila sekvenčna terapija).
4. ZPČ, AM (visoki odmerki (Tabela 1)), ME (sev je bil rezistenten na KL; prvo zdravljenje z ZPČ, AM, ME).
5. ZPČ, AM (visoki odmerki (Tabela 1)), ME ali ponovi endoskopijo (antibiogram seva in zdravi glede na izvid) (sev je bil rezistenten na ME; prvo zdravljenje z ZPČ, AM, KL).
6. ZPČ, AM (visoki odmerki (Tabela 1)), ME ali ponovi endoskopijo (antibiogram seva in zdravi glede na izvid) (antibiograma seva nismo imeli; prvo zdravljenje PPI, dva antibiotika).

Vsekakor se mora druga terapevtska shema ob neuspešni prvi eradikaciji predpisati glede na občutljivost seva in prvi način zdravljenja. Raziskave pri odraslih kažejo na to, da je smiselno povišati odmerke ZPČ in ME (24). Pri otrocih smo že v osnovni shemi predvideli višji odmerke ZPČ, če jih primerjamo s priporočili iz leta 2011 (25). V raziskavi iz leta 2011 pa so zaključili, da je pri okužbi otrok s sevom, odpornimi proti ME in KL, smiselno uporabiti visoke odmerke ZPČ in AM, kar smo tudi upoštevali v predlaganih načinih zdravljenja (20).

## 6. Zaključki

Uspeh zdravljenja okužbe z bakterijo *H. pylori* je precej manjši od priporočenih 90 %, zato je potrebno antibiotike za 14-dnevno zdravljenje izbrati glede na občutljivost seva, s katerim je otrok okužen. Uporabiti moramo visoke odmerke ZPČ. Otroku/staršem je potrebno pred začetkom zdravljenja podrobno razložiti, kako pomembno je, da se pri otroku dosledno izvede predpisano zdravljenje in zaužijejo vsa predpisana zdravila. KL uporabimo le pri tistih bolnikih, ki dokazano niso okuženi s sevom, ki je odporen za KL. Če antibiotična odpornost seva bakterije ni znana in testa ne moremo opraviti, predpišemo trojno zdravljenje z ZPČ, ME in AM v visokem odmerku. Mesec dni po zaključku zdravljenja z ureaznim dihalnim testom ali testom za dokaz antigena bakterije *H. pylori* v blatu preverimo uspeh zdravljenja. Zdravljenje po neuspešnem prvem zdravljenju je težko izbrati, saj je pri otrocih izbor antibiotikov omejen, poleg tega pa je raziskav z zahtevnejšimi eradikacijskimi shemami pri otrocih malo.

Rezultati novih prospektivnih raziskav pri otrocih, ki bi vključevali zdravljenje z bizmutovimi pripravki, terapijo s tremi antibiotiki in zdravljenje s specifičnimi probiotičnimi sevi, nam bi pomagali pri optimiziranju eradikacijskega zdravljenja drugega reda. V bližnji prihodnosti si veliko obetamo tudi od razvoja cepiva za zaščito pred okužbo z bakterijo *H. pylori* (26).

## Literatura

1. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, et al.; ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jun;64(6):991–1003.
2. Homan M, Hojsak I, Kolaček S. *Helicobacter pylori* in pediatrics. *Helicobacter.* 2012 Sep;17 Suppl 1:43–8.
3. Sierra MS, Hastings EV, Goodman KJ. What do we know about benefits of *H. pylori* treatment in childhood? *Gut Microbes.* 2013 Nov-Dec;4(6):549–67.
4. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut.* 2010 Aug;59(8):1143–53.

5. Spee LA, Madderom MB, Pijpers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association between helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics*. 2010 Mar;125(3):e651–69.
6. Holster IL, Vila AM, Caudri D, den Hoed CM, Perez-Perez GI, Blaser MJ, et al. The impact of *Helicobacter pylori* on atopic disorders in childhood. *Helicobacter*. 2012 Jun;17(3):232–7.
7. Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N, Demmelmair H, Ballauff A, Findeisen A, et al. Reinfection rate in children after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Oct;14(10):1119–23.
8. Bontems P, Kalach N, Vanderpas J, Iwanczak B, Casswall T, Koletzko S, et al. *Helicobacter pylori* infection in European children with gastro-duodenal ulcers and erosions. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Dec;32(12):1324–9.
9. Brito HS, Braga JA, Loggeto 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):336–41.
10. Russo G, Miraglia V, Branciforte F, Matarese SM, Zecca M, Bisogno G, et al.; AIEOP-ITP Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Feb;56(2):273–8.
11. Ferrara M, Capozzi L, Russo R. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 2009 Oct;14(5):282–5.
12. Homan M, Luzar B, Kocjan BJ, Orel R, Mocilnik T, Shrestha M, et al. Prevalence and clinical relevance of *cagA*, *vacA*, and *iceA* genotypes of *Helicobacter pylori* isolated from Slovenian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Sep;49(3):289–96.
13. Homan M, Šterbenc A, Kocjan BJ, Luzar B, Zidar N, Orel R, et al. Prevalence of the *Helicobacter pylori* *babA2* gene and correlation with the degree of gastritis in infected Slovenian children. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2014 Oct;106(4):637–45.
14. Thankachan P, Muthayya S, Sierksma A, Eilander A, Thomas T, Duchateau GS, et al. *Helicobacter pylori* infection does not influence the efficacy of iron and vitamin B(12) fortification in marginally nourished Indian children. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Oct;64(10):1101–7.
15. Goodman KJ, Correa P, Mera R, Yopez MC, Cerón C, Campo C, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on growth velocity of school-age Andean children. *Epidemiology*. 2011 Jan;22(1):118–26.
16. Rimbara E, Sasatsu M, Graham DY. PCR detection of *Helicobacter pylori* in clinical samples. *Methods Mol Biol*. 2013;943:279–87.
17. Leal YA, Flores LL, Fuentes-Pananá EM, Cedillo-Rivera R, Torres J. 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2011 Aug;16(4):327–37.
18. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:177–86 e3; Discussion e12–3.
19. Butenko T, Jeverica S, Orel R, Homan M. Antibacterial resistance and the success of tailored triple therapy in *Helicobacter pylori* strains isolated from Slovenian children. *Helicobacter*. 2017;22(5):e12400.
20. Schwarzer A, Bontems P, Urruzuno P, Kalach N, Iwanczak B, Roma-Giannikou E, et al. Sequential Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Treatment-naïve Children. *Helicobacter*. 2016 Apr;21(2):106–13.
21. Tepeš B, Vujasinović M, Šeruga M, Stefanovič M, Forte A, Jeverica S. Randomized clinical trial comparing 10-day sequential, 7-day concomitant and 7-day standard triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;28(6):676–83.
22. Jeverica S, Tepeš B, Ihan A, Skvarč M. Primarna odpornost bakterije *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn*. 2010;79(1):25–30.
23. Zhu R, Chen K, Zheng YY, Zhang HW, Wang JS, Xia YJ, et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec;20(47):18013–21.
24. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, et al.; European Registry on *H. pylori* management (Hp–EuReg). Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Mar;41(6):581–9.
25. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, et al.; *H. pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Aug;53(2):230–43.
26. Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Oct;386(10002):1457–64.