

Θεραπεία

Αγγελική Χρηστίδου

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες έχουν μελετηθεί παγκοσμίως πολλά θεραπευτικά σχήματα για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*Hp*). Οι ενδείξεις για τη θεραπεία της λοίμωξης ορίστηκαν σε συναντήσεις Ομοφωνίας με πιο πρόσφατη την Ομοφωνία του Maastricht III¹ και αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Η επιλογή θεραπευτικού σχήματος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι η διαθεσιμότητα των φαρμάκων, τα ποσοστά αντίστασης του *Hp* στα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά, τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού στον οποίο χορηγείται η αγωγή εκρίζωσης, η πιθανότητα συμμόρφωσης στη χορηγούμενη αγωγή και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων και ενδεχομένως η θεραπευτική ένδειξη και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.

Ακολουθεί η παράθεση των θεραπευτικών επιλογών 1^{ης}, 2^{ης} και 3^{ης} γραμμής με επισημάνσεις που αφορούν ιδιαιτερότητες της ελληνικής πραγματικότητας.

Θεραπευτικά σχήματα 1^{ης} γραμμής

Το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο σχήμα εκρίζωσης 1^{ης} γραμμής είναι το τριπλό σχήμα, με αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) στη συνήθη δόση x 2/ημέρα, αμοξικιλίνη (ΑΜΟ) σε δόση 1gr x 2/ημέρα και κλαριθρομυκίνη (ΚΛΑ) σε δόση 500 mg x 2/ημέρα. Το πιο αποτελεσματικό αντιβιοτικό έναντι του *Hp* είναι η κλαριθρομυκίνη. Στις πρώτες μελέτες με το σχήμα αυτό τα ποσοστά εκρίζωσης κυμαίνονταν από 70-93%,²⁻⁵ αλλά στις επόμενες φάνηκε ότι τα ποσοστά αυτά μειώνονταν (57-79%), τόσο για τα σχήματα 7ήμερης όσο και για τα σχήματα 10ήμερης διάρκειας.^{6,7}

Πίνακας 1. Ενδείξεις για τη θεραπεία της *Hp* λοίμωξης.

Ενδείξεις	Βαθμός σύστασης
• Πεπτικό έλκος (ενεργό ή μη και επιπλεγμένο)	ΙΣΧΥΡΗ
• Χαμηλής κακοήθειας <i>Hp</i> (+) MALT λέμφωμα σταδίου 1	ΙΣΧΥΡΗ
• Ατροφική γαστρίτιδα	ΙΣΧΥΡΗ
• Μετά από αφαίρεση γαστρικού καρκίνου	ΙΣΧΥΡΗ
• Συγγενείς 1 ^{ου} βαθμού ασθενών με γαστρικό καρκίνο	ΙΣΧΥΡΗ
• Επιθυμία του ασθενούς (μετά από πλήρη ενημέρωση από τον θεράποντα ιατρό)	ΙΣΧΥΡΗ
• Πριν την έναρξη θεραπείας με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν χρονίως ΜΣΑΦ	ΙΣΧΥΡΗ
• Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα και ανεξήγητη σιδηροπενική αναιμία	ΙΣΧΥΡΗ
• Δυσπεψία (εμπειρικά σε άτομα <45 ετών, μετά από διερεύνηση σε άτομα >45 ετών)	ΜΕΤΡΙΑ
• Μακρά εφαρμοζόμενη ή προγραμματιζόμενη μακρόχρονη θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων για ΓΟΠΝ	ΜΕΤΡΙΑ
• Μακρά εφαρμοζόμενη θεραπεία με ασπιρίνη σε ασθενείς που παρουσίασαν αιμορραγία από το πεπτικό	ΜΕΤΡΙΑ
• Μετά από εγχείρηση για πεπτικό έλκος	ΜΕΤΡΙΑ

Η διάρκεια της θεραπείας με το κλασικό τριπλό σχήμα κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες από 7 έως 14 ημέρες. Η άριστη διάρκεια δεν είναι προσδιορισμένη. Σε άλλες μελέτες τα σχήματα μεγαλύτερης διάρκειας φαίνεται να υπερτερούν σε αποτελεσματικότητα και σε άλλες όχι.^{8,9} Στις μελέτες Ομοφωνίας Maastricht I και II η ελάχιστη διάρκεια ορίστηκε στις 7 ημέρες.^{10,11} Στην πρόσφατη μελέτη ομοφωνίας Maastricht III¹ συστήνεται η ελάχιστη διάρκεια του κλασικού σχήματος 1¹⁵ γραμμής να είναι 10 ημέρες «αν και το 7ημερο σχήμα μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί όπου οι τοπικές μελέτες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητά του». Από ελληνικές μελέτες φαίνεται ότι τα ποσοστά εκρίζωσης με το κλασικό τριπλό σχήμα αυξάνονται με την αύξηση της διάρκειας της θεραπείας.¹²

Η κυριότερη αιτία για τη μείωση της ανταπόκρισης στο τριπλό κλασικό σχήμα είναι η αντίσταση του *Hp* στα αντιβιοτικά. Η αντίσταση αφορά κυρίως τη μετρονιδαζόλη και την κλαριθρομυκίνη, ενώ είναι ελάχιστη για την αμοξικιλίνη και τα άλλα αντιβιοτικά. Το ποσοστό αντίστασης στην κλαριθρομυκίνη από Ευρωπαϊκή μελέτη της περιόδου 1997-1998 ήταν περίπου 10%, με σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ Βόρειας και Νότιας Ευρώπης.¹³ Σύμφωνα με την Ομοφωνία Maastricht III, το κλασικό τριπλό 10ήμερο σχήμα ενδείκνυται σε πληθυσμούς στους οποίους η πρωτοπαθής

αντίσταση στην κλαριθρομυκίνη είναι <15-20%. Εάν η αντίσταση είναι >20% τότε η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στα σχήματα 1^{ns} και 2^{ns} γραμμής, εκτός εάν προηγηθεί δοκιμασία ευαισθησίας. Επίσης η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στα σχήματα 2^{ns} γραμμής εφόσον απέτυχε το σχήμα 1^{ns} γραμμής που την περιελάμβανε, ανεξαρτήτως πρωτοπαθούς αντοχής στο φάρμακο.

Στη χώρα μας, το 2001, η πρωτοπαθής αντοχή στην κλαριθρομυκίνη ήταν περίπου 13%,¹⁴ αλλά το ποσοστό αυτό αυξάνεται και φαίνεται ότι έχει ξεπεράσει το 20%.¹⁵ Εφόσον αυτό επιβεβαιωθεί θα πρέπει να πάψει να χρησιμοποιείται η κλαριθρομυκίνη στα σχήματα 1^{ns} γραμμής ή να προηγείται δοκιμασία ευαισθησίας.

Ένα άλλο συνιστώμενο σχήμα 1^{ns} γραμμής είναι ο συνδυασμός PPI x 2/ημέρα, ΚΛΑ x 2/ημέρα και μετρονιδαζόλη (MET) x 2/ημέρα.¹ Η αντίσταση του *Hp* στη μετρονιδαζόλη είναι συχνή αλλά η σημασία της στην κλινική πράξη είναι μικρότερη. Σε περιπτώσεις μονήρους αντοχής στην κλαριθρομυκίνη, ο συνδυασμός αυτός φαίνεται να υπερτερεί του σχήματος με ΑΜΟ/ΚΛΑ εφόσον η πρωτοπαθής αντοχή στη μετρονιδαζόλη είναι <40%. Στη χώρα μας, η πρωτοπαθής αντοχή στη MET υπολογίζεται στο 40 - 50%. Αν η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη είναι <15-20%, ο συνδυασμός PPI/ΚΛΑ/MET μπορεί να χρησιμοποιείται (αν και τα ποσοστά εκρίζωσης ανθεκτικών στη μετρονιδαζόλη στελεχών με το τριπλό σχήμα, μειώνονται κατά 20% περίπου σε σχέση με τα ευαίσθητα στη μετρονιδαζόλη στελέχη), αφού φαίνεται ότι η αντοχή στη μετρονιδαζόλη μπορεί εν μέρει να ξεπεραστεί με την αύξηση της διάρκειας της θεραπείας στις 14 ημέρες. Το ίδιο ισχύει και όταν χρησιμοποιείται μετρονιδαζόλη σε 4πλά σχήματα.¹⁶ Αν όμως αποδειχθεί ότι το ποσοστό αντίστασης στην κλαριθρομυκίνη έχει ξεπεράσει το 20%, ούτε αυτό το σχήμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως σχήμα 1^{ns} γραμμής στην Ελλάδα.

Ο συνδυασμός PPI/ΑΜΟ/MET είναι αποτελεσματικός, όταν η αντίσταση στη μετρονιδαζόλη είναι χαμηλή αλλά υπολείπεται του συνδυασμού PPI/ΚΛΑ/MET.¹⁷

Ο συνδυασμός PPI/ΑΜΟ/Τετρακυκλίνη δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός.¹⁸

Ως θεραπεία 1^{ns} γραμμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν και 4πλά σχήματα που περιέχουν βισμούθιο, εφόσον αυτό είναι διαθέσιμο.¹ Τα ποσοστά εκρίζωσης με το 4πλό σχήμα, ακόμα και σε χώρες με μεγάλη αντίσταση στη μετρονιδαζόλη (>40%) κυμαίνονται από 87,7% έως 93% για το 10ήμερο σχήμα.^{19,20} Σε ελληνική μελέτη σύγκρισης του 10ήμερου κλασικού τριπλού σχήματος με το 10ήμερο κλασικό 4πλό σχήμα (PPI x 2/ημέρα, Βισμούθιο 120mg x4/ημέρα, MET x 3/ημέρα, Τετρακυκλίνη x 4/ημέρα), τα ποσοστά εκρίζωσης του *Hp* ήταν 78% και 65% αντίστοιχα.²¹

Σε μεταανάλυση μελετών που εξέτασαν την αποτελεσματικότητα των τετραπλών σχημάτων εκρίζωσης, ως θεραπείας 1^{ns} γραμμής, φάνηκε ότι ακόμα και σε χώρες με μεγάλη αντίσταση στη μετρονιδαζόλη το ποσοστό εκρίζωσης ξεπερνούσε το 85%, με εξαίρεση την Ελλάδα.²² Το 4πλό κλασικό σχήμα υπερτερούσε έναντι τριπλών σχημάτων 1^{ns} γραμμής συνολικά, αλλά και όταν η αντίσταση στην κλαριθρομυκίνη ήταν >20%. Στις μελέτες από την Ευρώπη και την Αμερική που συγκρίθηκε το 4πλό σχήμα PPI/Βι-

σμούθιο/MET/ΑΜΟ, διάρκειας 7-14 ημερών, με τριπλά σχήματα, τα ποσοστά εκρίζωσης ήταν περίπου 95% και τα 4πλά υπερτερούσαν των τριπλών σχημάτων.²²

Στη χώρα μας το πρόβλημα με το 4πλό κλασικό σχήμα είναι ότι τα τελευταία χρόνια δεν είναι διαθέσιμη η υδροχλωρική τετρακυκλίνη (hostacyclin). Δεν είναι γνωστό εάν μπορεί να αντικατασταθεί η υδροχλωρική τετρακυκλίνη με τη δοξυκυκλίνη (vibramycin) είτε σε πρωτοθεραπευόμενους είτε μετά από αποτυχία των σχημάτων 1ης ή 2^{ης} γραμμής. Σε μία μελέτη από την Αυστραλία όπου συγκρίθηκε τριπλό σχήμα 1^{ης} γραμμής με δοξυκυκλίνη (Δοξυκυκλίνη/Βισμούθιο/MET) με τριπλό σχήμα με υδροχλωρική τετρακυκλίνη (Τετρακυκλίνη/Βισμούθιο MET) τα ποσοστά εκρίζωσης ήταν 65% και 92% αντίστοιχα.²³ Σε άλλη μελέτη από την Ευρώπη, η δοξυκυκλίνη σε συνδυασμό με MET και ομεπραζόλη πέτυχε ποσοστό εκρίζωσης 58% όταν το αντίστοιχο ποσοστό του συνδυασμού τετρακυκλίνης/MET/ομεπραζόλης ήταν 91%.²⁴ Τέλος, στη μελέτη των Perri και συν,¹⁸ τα ποσοστά εκρίζωσης με τετρακυκλίνη ή δοξυκυκλίνη σε τριπλό σχήμα με PPI και ΑΜΟ, ήταν απογοητευτικά (35% και 36%). Μελέτες με δοξυκυκλίνη σε 4πλό σχήμα 1^{ης} γραμμής δεν υπάρχουν προς το παρόν.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως σχήματα 1^{ης} γραμμής τα διαδοχικά σχήματα, δηλαδή χορήγηση PPI/ΑΜΟ x 2/ημέρα για 5 ημέρες και PPI/MET/ΚΛΑ x 2/ημέρα για 5 ημέρες, με ποσοστά εκρίζωσης που φθάνουν το 89%, ακόμα και σε περιπτώσεις στελεχών ανθεκτικών στην κλαριθρομυκίνη.²⁵ Σε μεταανάλυση που περιελάβε 10 μελέτες με διαδοχικά σχήματα, τονίζεται ότι αυτά φαίνεται να υπερέχουν των τριπλών σχημάτων όμως χρειάζονται περισσότερα δεδομένα και προς το παρόν δεν ενσωματώνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες.^{26,27} Ένα ακόμα μειονέκτημα των διαδοχικών σχημάτων είναι ότι χρησιμοποιούνται εξαρχής 3 αντιβιοτικά κι έτσι σε περίπτωση αποτυχίας εκρίζωσης οι επιλογές για το επόμενο σχήμα περιορίζονται.

Θεραπευτικά σχήματα 2^{ης} γραμμής

Το ποσοστό των ασθενών που αναμένεται να μην ανταποκριθούν στα σχήματα 1^{ης} γραμμής κυμαίνεται από 20 - 30%.

Τα θεραπευτικά σχήματα 2^{ης} γραμμής είναι τριπλά ή 4πλά σχήματα, στα οποία συστήνεται να αποφεύγονται αντιβιοτικά που είχαν χρησιμοποιηθεί σε σχήματα 1^{ης} γραμμής.¹

Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εκτός εάν γίνει δοκιμασία ευαισθησίας που τεκμηριώνει απουσία αντίστασης ή εάν χρησιμοποιηθεί σε διαδοχικό σχήμα 1^{ης} γραμμής.

Πρώτη επιλογή αποτελεί το τετραπλό κλασικό σχήμα με PPI X 2/ημέρα, Βισμούθιο 120mg x4/ημέρα, MET x 2-3/ημέρα και Τετρακυκλίνη υδροχλωρική 500mg x4/ημέρα, για 7-14 ημέρες.^{1,28} Εάν το βισμούθιο δεν είναι διαθέσιμο μπορούν να χρησιμοποιηθούν

ως σχήματα 2^{ης} γραμμής τριπλά σχήματα με PPI/MET/Τετρακυκλίνη ή PPI/MET/ΑΜΟ για 14 ημέρες.^{16,29}

Σε ελληνικές μελέτες έχει τεκμηριωθεί η αξία του προαναφερθέντος συνδυασμού 1^{ης} και 2^{ης} γραμμής, με ποσοστά εκρίζωσης 77%- 84%.³⁰⁻³² Η διάρκεια του 2^{ου} σχήματος μπορεί να είναι 7-14 ημέρες.³³

Θεραπευτικά σχήματα 3^{ης} γραμμής

Με βάση τις οδηγίες της Ομοφωνίας Maastricht III, αν αποτύχουν δύο σχήματα εκρίζωσης πρέπει να γίνεται καλλιέργεια του *Hp* και να χορηγούνται αντιβιοτικά με βάση το αντιβιογράμμα. Η καλλιέργεια του Ελικοβακτηριδίου δεν είναι εύκολη, γίνεται σε λίγα εργαστήρια, ενώ η τεκμηρίωση *in vitro* αποτελεσματικότητας δεν εξασφαλίζει κλινική αποτελεσματικότητα. Γι αυτό ίσως είναι δόκιμο να χορηγείται εμπειρικά σχήμα 3^{ης} γραμμής.

Τρία νέα αντιβιοτικά προτείνονται για χρήση στα σχήματα 3^{ης} γραμμής: η λεβοφλοξασίνη, η ριφαμπουτίνη και η φουραζολιδόνη, ενώ δοκιμάζονται και άλλα όπως δοξυκυκλίνη, μινοκυκλίνη, μοξιφλοξασίνη, ριφαξιμίνη, τινιδαζόλη με αβέβαια μέχρι στιγμής αποτελέσματα. Η φουραζολιδόνη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

Η λεβοφλοξασίνη (ΛΕΒ) έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτες σε σχήματα 2^{ης} και 3^{ης} γραμμής,^{34,35} με καλά αποτελέσματα. Σε δύο πρόσφατες μεταanalύσεις συγκρίθηκαν τα σχήματα με λεβοφλοξασίνη (PPI x 2/ημέρα, ΑΜΟ 1gr x 2/ημέρα, ΛΕΒ 250-500mg x 2/ημέρα) με το κλασικό 4πλό σχήμα, σε ασθενείς που είχαν αποτύχει στο κλασικό τριπλό σχήμα. Το σχήμα με τη ΛΕΒ υπερέιχε του 4πλού σχήματος (81% έναντι 70%), το ποσοστό εκρίζωσης ήταν μεγαλύτερο όταν η διάρκεια θεραπείας ήταν 10 ημέρες ενώ η δόση των 250mg x 2/ημέρα ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη δόση των 500mg x 2/ημέρα.^{36,37}

Πολύ πρόσφατη μελέτη από την Ελλάδα έδειξε ότι υιοθετώντας τις οδηγίες του Maastricht III για τα σχήματα 1^{ης} και 2^{ης} γραμμής και χορηγώντας στη συνέχεια εμπειρικό σχήμα 3^{ης} γραμμής με PPI/ΑΜΟ/ΛΕΒ, το ποσοστό εκρίζωσης έφθανε το 98% (ανάλυση κατά πρωτόκολλο).³²

Η ριφαμπουτίνη, ένα παράγωγο της ριφαμυκίνης, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκοβακτηριδιακών λοιμώξεων. Χορηγούμενη ως τριπλό σχήμα σε δόση 150mg x 2/ημέρα με PPI/ΑΜΟ το ποσοστό εκρίζωσης ήταν 74%.³⁸ Μειονεκτήματα της χρησιμοποίησης της ριφαμπουτίνης είναι η μυελοτοξικότητά της και η αύξηση της αντοχής που μπορεί να επηρεάσει την αντιφυματική της δραστηριότητα.

Σε μελέτη σύγκρισης των 3πλών σχημάτων με λεβοφλοξασίνη και ριφαμπουτίνη ως σχημάτων 3^{ης} γραμμής, η λεβοφλοξασίνη ήταν αποτελεσματικότερη αλλά το ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ίδιο: 30% των ασθενών που πήραν λεβοφλοξασίνη παρουσίασαν μυαλγίες και 25% των ασθενών που πήραν ριφαμπουτίνη παρουσίασαν λευκοπενία.³⁹

Ευβιοτικά και θεραπεία

Τα ευβιοτικά είναι δυνατό να βελτιώσουν τα ποσοστά εκρίζωσης του *Hp* είτε άμεσα (μειώνοντας το μικροβιακό φορτίο) είτε έμμεσα (μειώνοντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες των θεραπευτικών σχημάτων και βελτιώνοντας τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία).¹⁶

Σε μεταανάλυση 14 τυχαιοποιημένων μελετών,⁴⁰ που αφορούσαν την προσθήκη ευβιοτικών στα θεραπευτικά σχήματα, φάνηκε ότι αυξάνουν τα ποσοστά εκρίζωσης (OR 1,84) ενώ ταυτόχρονα μειώνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως τη διάρροια (OR 0,44). Σε κάποιες μελέτες φάνηκε ότι τα ευβιοτικά μπορεί να μειώσουν τη βαρύτητα της γαστρίτιδας.⁴¹

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.
2. Laine L, Suchower L, Frantz J, Connors A, Neil G. Twice-daily, 10-day triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer disease: results of three multicenter, double-blind, United States trials. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2106-2112.
3. Fennerty MB, Kovacs TO, Krause R, et al. A comparison of 10 and 14 days of lansoprazole triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1998;158:1651-1656.
4. Wurzer H, Rodrigo L, Stampler D, et al. Short-course therapy with amoxicillin-clarithromycin triple therapy for 10 days (ACT-10) eradicates *Helicobacter pylori* and heals duodenal ulcer. ACT-10 Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:943-952.
5. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. *Helicobacter* 1996;1:138-144.
6. Bochenek WJ, Peters S, Fraga PD, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* by 7-day triple-therapy regimens combining pantoprazole with clarithromycin, metronidazole, or amoxicillin in patients with peptic ulcer disease: results of two double-blind, randomized studies. *Helicobacter* 2003;8:626-642.
7. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:99-107.
8. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003;17(Suppl B):36B-40B.
9. Gisbert JP, Hermida C, Pajares JM. Are twelve days of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin better than six days for treating *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer and in non-ulcer dyspepsia? [abstract]. *Gut* 2001;49(Suppl II):A88.
10. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori* Study Group. *Gut* 1997;41:8-13.

11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-180.
12. Karatapanis S, Georgopoulos S, Labrini S, Papantoniou N. Triple therapy of variable duration (7 days versus 10 days versus 14 days), based on rabeprazole, in the eradication of *Helicobacter pylori*: A randomized study [abstract]. *Helicobacter* 2007;12:404.
13. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:820-823.
14. Boyanova L, Mentis A, Gubina M, et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:388-396.
15. Μεντής Α. Αδημοσίευτα δεδομένα, 28^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα, 2008
16. Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1333-1343.
17. Pilotto A, Leandro G, Franceschi M, et al. The effect of antibiotic resistance on the outcome of three 1-week triple therapies against *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:667-673.
18. Perri F, Festa V, Merla A, Quitadamo M, Clemente R, Andriulli A. Amoxicillin/tetracycline combinations are inadequate as alternative therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2002;7:99-104.
19. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spenard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, 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;98:562-567.
20. O'Morain C, Borody T, Farley A, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biskalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:415-420.
21. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, et al. Omeprazole triple therapy versus omeprazole quadruple therapy for healing duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* infection: a 24-month follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1237-1243.
22. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1071-1082.
23. Borody TJ, George LL, Brandl S, et al. *Helicobacter pylori* eradication with doxycycline-metronidazole-bismuth subcitrate triple therapy. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:281-284.
24. Realdi G, Dore MP, Piana A, et al. Pretreatment antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection: results of three randomized controlled studies. *Helicobacter* 1999;4:106-112.
25. 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;146:556-563.

26. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008;148:923-931.
27. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 2007;370:1010-1012.
28. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2007;133:985-1001.
29. Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:791-797.
30. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, et al. Effectiveness of two quadruple, tetracycline- or clarithromycin-containing, second-line, *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:569-575.
31. Michopoulos S, Tsibouris P, Bouzakis H, et al. Randomized study comparing omeprazole with ranitidine as anti-secretory agents combined in quadruple second-line *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:737-744.
32. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G, Pistiolas D. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009;104:21-25.
33. Mantzaris GJ. Prospective, randomized study of seven versus fourteen days omeprazole quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer after failure of omeprazole triple therapy. *Annals of Gastroenterol* 2005;18:330-335.
34. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol* 2006;101:243-247.
35. Zullo A, De Francesco V, Scaccianoce G, et al. *Helicobacter pylori* eradication with either quadruple regimen with lactoferrin or levofloxacin-based triple therapy: a multicentre study. *Dig Liver Dis* 2007;39:806-810.
36. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35-44.
37. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-496.
38. Miehle S, Hansky K, Schneider-Brachert W, et al. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:395-403.
39. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1469-1474.
40. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155-168.
41. Lesbros-Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Blum AL. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr* 2007;137:812S-85S.