

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Νέα δεδομένα στην κλινική αντιμετώπιση
της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Διαδοχική έναντι άλλων θεραπειών πρώτης γραμμής

Μαρία Μελά

Η θεραπεία της λοίμωξης του *Helicobacter Pylori* (HP) τόσο σε επίπεδο ενδείξεων όσο και σχημάτων εκρίζωσης, έχει συζητηθεί και σαφώς καθοριστεί σε συναντήσεις ομοφωνίας με πιο πρόσφατη την Ομοφωνία του Maastricht III.¹ Οι ενδείξεις αναφέρονται στον πίνακα που ακολουθεί:

Ενδείξεις	Βαθμός σύστασης
• Πεπτικό έλκος (ενεργό ή μη και επιπλεγμένο)	ΙΣΧΥΡΗ
• Χαμηλής κακοήθειας HP(+) MALT λέμφωμα σταδίου 1	ΙΣΧΥΡΗ
• Ατροφική γαστρίτιδα	ΙΣΧΥΡΗ
• Μετά από αφαίρεση γαστρικού καρκίνου	ΙΣΧΥΡΗ
• Συγγενείς 1ου 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

Γαστρεντερολόγος, Επιμελήτρια Β', Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "ΠΟΛΥΚΛΙΝΙΚΗ"

Η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος της *HP* λοίμωξης 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. Η σχέση δε κόστους-αποτελεσματικότητας αποκτά σημαντικό ρόλο τη σημερινή εποχή στην επιλογή του θεραπευτικού σχήματος.

Συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα 1ης γραμμής σύμφωνα με το Maastricht-III

Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στα σχήματα 1^{ης} γραμμής για την εκρίζωση του *HP* είναι η αμοξικιλίνη (ΑΜΟ), η κλαριθρομυκίνη (ΚΛΑ), η μετρονιδαζόλη (ΜΕΤ) και η τετρακυκλίνη (ΤΕΤ). Βέβαια αυτά συνδυάζονται πάντα με αναστολέα αντλίας πρωτονίων (Protein Pump Inhibitor: PPI).

Σύμφωνα λοιπόν με την Ομοφωνία του Maastricht III, και υπό την προϋπόθεση ότι στον τοπικό πληθυσμό η πρωτοπαθής αντοχή του *HP* στην ΚΛΑ παραμένει κάτω από 15-20%, θεραπευτικό σχήμα εκλογής πρώτης γραμμής είναι το τριπλό σχήμα: **PPI στη συνήθη δόση x 2/ημέρα, ΑΜΟ σε δόση 1gr x 2/ημέρα και ΚΛΑ σε δόση 500 mg x 2/ημέρα**. Τα ποσοστά εκρίζωσης με το σχήμα αυτό κυμαίνονται από 57-79% τόσο για τα σχήματα 7ήμερης όσο και για τα σχήματα 10ήμερης διάρκειας.^{2,3} Στην πρόσφατη μελέτη ομοφωνίας Maastricht III συστήνεται η ελάχιστη διάρκεια του κλασικού σχήματος 1ης γραμμής να είναι 10 ημέρες «αν και το 7ήμερο 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.⁴

Εναλλακτικό σχήμα 1ης γραμμής είναι ο **συνδυασμός PPI x 2/ημέρα, ΚΛΑ x 2/ημέρα και ΜΕΤ x 2/ημέρα**.¹ Σε περιπτώσεις μονήρους αντοχής στην ΚΛΑ, ο συνδυασμός αυτός φαίνεται να υπερτερεί του σχήματος με ΑΜΟ/ΚΛΑ εφόσον η πρωτοπαθής αντοχή στη ΜΕΤ είναι <40%.

Ως θεραπεία 1ης γραμμής μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί και το 4πλό σχήμα που περιέχει βισμουθίο, εφόσον αυτό είναι διαθέσιμο:¹ **PPI x 2, τρικαλιούχο δικιτρικό βισμουθίο 300 mg x 4, ΜΕΤ 500 mg x 3, ΤΕΤ 500 mg x 4**. 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.^{5,6} Σε ελληνική μελέτη σύγκρισης του 10ήμερου κλασικού τριπλού σχήματος με το 10ήμερο κλασικό 4πλό σχήμα τα ποσοστά εκρίζωσης του *HP* ήταν 78% και 65% αντίστοιχα.⁷

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) σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς. Οι μελέτες δείχνουν ότι τα ποσοστά εκρίζωσης με δοξκυκλίνη σαφώς υπολείπονται.⁸

Διαδοχικά σχήματα θεραπείας

Η πρώτη συνάντηση ομοφωνίας της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Μελέτης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (Maastricht-I Consensus Report) όρισε ως χρήσιμα τα θεραπευτικά σχήματα που επιτυγχάνουν εκρίζωση άνω του 80% κατά πρόθεση για θεραπεία (intention to treat: ΙΤΤ), και αυτός ο ορισμός διατηρήθηκε και στις επόμενες συναντήσεις ομοφωνίας.¹ Δυστυχώς όμως οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα παραπάνω αναφερθέντα συνιστώμενα σχήματα και ιδιαίτερα τα τριπλά σχήματα χάνουν σταδιακά την αποτελεσματικότητά τους. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση αποτελεσμάτων πρόσφατων μελετών φάνηκε ότι το κλασικό τριπλό σχήμα επιτυγχάνει εκρίζωση σαφώς κάτω του 80% κατά πρόθεση για θεραπεία τόσο στην Ευρώπη όσο και στις ΗΠΑ.⁹ Όσον αφορά στη χώρα μας, η εκρίζωση κατά πρόθεση για θεραπεία με τη χρήση κλασικού τριπλού σχήματος ήταν 70,3% και κατά πρωτόκολλο 76%.¹⁰

Η κυριότερη αιτία για τη μείωση της ανταπόκρισης στο τριπλό κλασικό σχήμα (με ΑΜΟ ή ΜΕΤ) είναι η αντοχή του *HP* στα αντιβιοτικά. Η αντοχή αφορά κυρίως την ΚΛΑ αλλά και τη ΜΕΤ (αντοχή του *HP* στη ΜΕΤ είναι συχνή αλλά η σημασία της στην κλινική πράξη είναι μικρότερη), ενώ είναι ελάχιστη για την ΑΜΟ. Η αντοχή στην ΚΛΑ συναντάται συχνά στη Βόρεια Αμερική και στη Νότια Ευρώπη και η επίπτωση των ανθεκτικών στελεχών έχει αποτυπωθεί σε δύο πρόσφατες μελέτες.^{11,12} Στη χώρα μας, το 2001, η πρωτοπαθής αντοχή στην ΚΛΑ ήταν περίπου 13%,¹³ αλλά το ποσοστό αυτό αυξάνεται και φαίνεται ότι έχει ξεπεράσει το 20%.¹⁴ Λόγω των υψηλών αυτών ποσοστών, φαίνεται να υπάρχει έντονος προβληματισμός στη παγκόσμια βιβλιογραφία ως προς τη χρήση της ΚΛΑ στο τριπλό σχήμα εκρίζωσης 1^{ης} γραμμής χωρίς να προηγείται δοκιμασία ευαισθησίας.¹⁵

Πέραν της αντοχής στα αντιβιοτικά, άλλη αιτία μείωσης των ποσοστών εκρίζωσης αποτελεί η μη συμμόρφωση στη θεραπεία που μερικές φορές οφείλεται στην πολυπλοκότητα του σχήματος ή και στις παρενέργειες της. Η πρωταρχική νόσος επίσης φαίνεται από μελέτες να επηρεάζει το ποσοστό εκρίζωσης με τη λειτουργική δυσπεψία να αποτελεί την προεξάρχουσα ένδειξη για εκρίζωση ενώ η ελκωτική νόσος να φθίνει συνεχώς. Το πραγματικό όφελος μιας αποτελεσματικής θεραπείας 1^{ης} γραμμής είναι πολύ πιο σημαντικό από τα απρόσωπα ποσοστά εκρίζωσης: ελαττώνεται η ανάγκη νέων θεραπευτικών σχημάτων, χρήσης διαγνωστικού test επιβεβαίωσης της εκρίζωσης αλλά και η απώλεια των ασθενών κατά το follow-up.

Η ανάγκη λοιπόν για νέα σχήματα εκρίζωσης με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα >80% εκρίζωση ενώ κατά άλλους >95%¹⁵ αλλά και ασφάλεια, οδήγησε στη μελέτη των διαδοχικών σχημάτων ως θεραπεία εκρίζωσης του *HP*. Δεν πρόκειται

για νέα θεραπευτικά σκευάσματα αφού αφορά αντιβιοτικά με γνωστή ένδειξη στην εκρίζωση του *HP*. Ο τρόπος χορήγησης όμως είναι καινοτόμος: PPI x2 + AMO 1gr x2 για τις πρώτες 5 ημέρες και PPI x2 + ΚΛΑ 500mg x2 + τινιδαζόλη (ΤΙΝ) ή MET 500mg x2, όλα για τις υπόλοιπες 5 ημέρες.

Στην πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Zullo et al (με ομάδα ελέγχου που έλαβε το 7ήμερο κλασικό τριπλό σχήμα με PPI + ΚΛΑ + AMO) χρησιμοποιήθηκε το διαδοχικό σχήμα PPIx2 + AMO 1g x2 για 5 ημέρες και ακολούθως PPI x2 + ΚΛΑ 500mg x2 + ΤΙΝ 500 mg x2 για άλλες 5 ημέρες.¹⁶

Το 2006 δημοσιεύθηκε η τυχαιοποιημένη μελέτη των Scaccianoce et al που βρήκαν ότι το διαδοχικό σχήμα ήταν στατιστικά σημαντικά αποτελεσματικότερο τόσο από το 7ήμερο όσο και από το 10ήμερο τριπλό σχήμα με PPI+ ΚΛΑ + AMO.¹⁷

Οι De Francesco et al¹⁸ σε μία εκ των υστέρων (post hoc) ανάλυση δεδομένων της μελέτης των Zullo et al¹⁶, έδειξαν ότι το διαδοχικό σχήμα είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα ακόμη και σε ασθενείς με στελέχη *HP* ανθεκτικά στην ΚΛΑ.

Το 2007 δημοσιεύτηκε η μεθοδολογικά αρτιότερη μελέτη διαδοχικού σχήματος (διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη με ομάδα ελέγχου) σε 300 ασθενείς με πεπτικό έλκος ή δυσπεψία.¹⁹ Το διαδοχικό σχήμα ήταν στατιστικά σημαντικά αποτελεσματικότερο από το 7ήμερο τριπλό σχήμα με PPI+ ΚΛΑ + AMO (εκρίζωση κατά πρόθεση για θεραπεία 89% έναντι 77% αντίστοιχα). Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο σχημάτων στη συμμόρφωση και στις παρενέργειες. Σε μία προκαθορισμένη υποανάλυση, στους ασθενείς με στελέχη *HP* ανθεκτικά στην ΚΛΑ (μετά από καλλιέργεια) το διαδοχικό σχήμα επέτυχε εκρίζωση σε ποσοστό 89%, ενώ το τριπλό 29% ($p=0,0034$).¹⁹

Το 2007 δημοσιεύθηκε μια μετα-ανάλυση¹⁴ τυχαιοποιημένων μελετών διαδοχικών σχημάτων που συμπεριέλαβε και τις παραπάνω αναφερθείσες μελέτες.²⁰ Το διαδοχικό σχήμα ήταν αποτελεσματικότερο από το 7ήμερο τριπλό σχήμα με PPI + ΚΛΑ + AMO (relative risk: RR = 0,81 (95% CI: 0,78-0,84), με απόλυτη διαφορά ποσοστών εκρίζωσης 18%. Το διαδοχικό σχήμα ήταν μάλιστα αποτελεσματικότερο και από το 10ήμερο τριπλό σχήμα με PPI + ΚΛΑ + AMO (RR = 0,86, 95% CI: 0,81- 0,91) με απόλυτη διαφορά ποσοστών εκρίζωσης 13%.

Σε επόμενη μετα-ανάλυση 10 μελετών από τους Jafri et al, το ποσοστό εκρίζωσης ήταν 93,4% (95% CI: 91,3-95,5) με τη διαδοχική θεραπεία ενώ με το τριπλό σχήμα το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 76,9% (95% CI: 71-82,8).²¹ Αδύνατο σημείο της μετα-ανάλυσης ήταν ότι οι τυχαιοποιημένες μελέτες ήταν στο σύνολό τους από την Ιταλία.

Στις ανωτέρω μετα-αναλύσεις δεν περιλαμβάνεται η πιλοτική μελέτη από την Ισπανία 139 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε το διαδοχικό σχήμα.²² Και εδώ όμως αναδεικνύεται η αποτελεσματικότητα του σχήματος αφού το ποσοστό εκρίζωσης ανέρχεται στο 84,25% (95% CI:77-90) με τους καπνιστές να υπολείπονται στα ποσοστά εκρίζωσης. Ανάλογα ευνοϊκά αποτελέσματα (ποσοστό εκρίζωσης 89%) έδειξε και η μη τυφλή μελέτη από την Ταϊβάν με 129 ασθενείς.²³

Στην πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση²⁴ περιελήφθησαν 13 τυχαιοποιημένες τυφλές μελέτες μέχρι και το 2008, με περισσότερους από 3000 ασθενείς. Οι ερευνητές μετά από προσωπική επικοινωνία με τους συγγραφείς των μελετών αφαίρεσαν τα δεδομένα από ασθενείς που συμπεριλαμβάνονταν σε περισσότερες από μία μελέτες. Τα αποτελέσματα ευνοούν τη διαδοχική θεραπεία συγκριτικά με το τριπλό σχήμα τόσο το 7ήμερο όσο και το 10ήμερο. Το θεραπευτικό όφελος είναι 15% και 13% αντίστοιχα. Το διαδοχικό σχήμα είναι αποτελεσματικό στους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία όσο και στους ασθενείς με αντοχή στην ΚΛΑ παρόλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα.

Σε δύο ασιατικές τυχαιοποιημένες μελέτες που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση των Gatta et al,²⁴ καθώς και σε πρόσφατη μελέτη από την Κορέα,²⁵ φαίνεται ότι η διαδοχική θεραπεία δεν επιτυγχάνει ποσοστά εκρίζωσης ανάλογα με αυτά των Ιταλικών μελετών. Στις ασιατικές μελέτες με 341 συνολικά ασθενείς^{26,27} φαίνεται να υπάρχει μικρό όφελος από τη διαδοχική θεραπεία ενώ στη μελέτη των Park et al (όχι πλήρη δημοσίευση)²⁵ με μικρό αριθμό ασθενών, η διαδοχική θεραπεία δεν υπερτερεί στατιστικά σημαντικά από την τριπλή θεραπεία χορηγούμενη για 10 ημέρες.

Σαφή υπεροχή της διαδοχικής θεραπείας έναντι της κλασικής τριπλής τόσο του 7ήμερου όσο και του 10ήμερου σχήματος έδειξε και η μετα-ανάλυση των Tong et al με RR 1,23 (95% CI 1,19-1,27), και RR 1,16 (95% CI 1,10-1,23) αντίστοιχα.²⁸

Σε μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη από την Κίνα με 215 ασθενείς²⁹ έγινε σύγκριση του 4πλου σχήματος (PAMΠΕ+ΑΜΟ+ΒΙΣΜΟΥ+ΛΕΒΟ) για 10 ημέρες, με το διαδοχικό σχήμα (ΟΜΕ+ΑΜΟ για 5 ημέρες - ΟΜΕ+ΤΙΝ+ΚΛΑ για 5 ημέρες), και το τριπλό (ΟΜΕ+ΑΜΟ+ΚΛΑ) για 7 ημέρες. Το ποσοστό εκρίζωσης ήταν στατιστικά υψηλότερο με το διαδοχικό σχήμα από το τετραπλό και το κλασικό τριπλό (88,89%, 83,33% και 80,56% αντίστοιχα). Οι παρενέργειες και η συμμόρφωση ήταν παρόμοιες και στα τρία θεραπευτικά σχήματα.

Να σημειωθεί ότι η χορήγηση ΑΜΟ για 10 ημέρες σε διαδοχικό σχήμα που περιλαμβάνει ΤΕΤ δε βελτιώνει τα ποσοστά εκρίζωσης οπότε και η 5ήμερη μόνο χορήγησή της επαρκεί.³⁰

Ο μηχανισμός με τον οποίο η διαδοχική θεραπεία επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά εκρίζωσης ακόμη και σε ανθεκτικά στην ΚΛΑ στελέχη δεν είναι σαφής. Πιθανολογείται ότι με τη χορήγηση ΑΜΟ για 5 ημέρες αρχικά ελαττώνει τη μικροβιακή πυκνότητα. Επίσης εξασθενεί το κυτταρικό τοίχωμα του *HP* και εμποδίζει την ανάπτυξη διαύλων μεταφοράς της ΚΛΑ εκτός του μικροβίου, καθιστώντας έτσι την κατοπινή χορήγηση ΜΕΤ και ΚΛΑ πιο αποτελεσματικές. Άλλος μηχανισμός που πιθανολογείται είναι ότι δεν είναι η διαδοχική χορήγηση που ευνοεί την εκρίζωση αλλά το γεγονός ότι το *HP* κεραυνοβολείται από όλο το σύνολο των δραστικών επί αυτού αντιβιοτικών (key antibiotics) που είναι διαθέσιμα σήμερα.

Συμπερασματικά, το διαδοχικό σχήμα είναι αποτελεσματικότερο από το τριπλό σχήμα με καλή ανοχή από τον ασθενή. Η διαδοχική θεραπεία δεν επηρεάζεται από

βακτηριακούς παράγοντες όπως το Cag status και η βακτηριακή πυκνότητα, ούτε όμως και από παράγοντες του ξενιστή (κάπνισμα, υποκείμενη νόσος) που σαφώς επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα των κλασικών σχημάτων. Μόνο η αντοχή στην ΚΛΑ φαίνεται να μειώνει την αποτελεσματικότητα σε επίπεδα όμως σαφώς ανώτερα της τριπλής θεραπείας (>75%).

Υπάρχουν όμως και σοβαροί προβληματισμοί όσον αφορά τη χρήση του διαδοχικού σχήματος ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής: α) Το διαδοχικό σχήμα είναι σαφώς πολυπλοκότερο από τα συνήθη σχήματα εκρίζωσης, και παρόλο που στα πλαίσια κλινικών μελετών με στενή επιτήρηση δεν παρουσιάστηκαν προβλήματα συμμόρφωσης, είναι πολύ πιθανό να αποδειχτεί δύσκολη η συμμόρφωση στην καθημερινή κλινική πράξη. β) Η χρησιμοποίηση τριών αντιβιοτικών σε θεραπεία 1^{ης} γραμμής περιορίζει τις επιλογές για τα σχήματα 2ης ή 3ης γραμμής σε περίπτωση αποτυχίας εκρίζωσης. γ) Η πλειονότητα των μελετών προέρχεται από την Ιταλία (μία μόνο εκ των οποίων με σχεδιασμό υψηλής ποιότητας) και έχουν αλληλεπικλυπτόμενες συγγραφικές ομάδες, με εξαίρεση μια Ισπανική μελέτη χωρίς όμως ομάδα ελέγχου²² και πρόσφατα μόνο κάποιες Ασιατικές μελέτες (κάποιες δε σε μορφή abstract).^{23,25,27} Επομένως το διαδοχικό σχήμα δεν μπορεί να συστηθεί πριν γίνουν οι ακόλουθες τυχαιοποιημένες μελέτες: ευρωπαϊκές τυχαιοποιημένες τυφλές μελέτες εκτός Ιταλίας, μελέτες σύγκρισης με τριπλό σχήμα που περιέχει νιτρο-ιμιδαζόλη αντί ΑΜΟ, μελέτες σύγκρισης με το κλασικό τετραπλό σχήμα (PPI + βισμούθιο + νιτρο-ιμιδαζόλη + τετρακυκλίνη) και τέλος μελέτες σύγκρισης με σύγχρονη χορήγηση των αντιβιοτικών του διαδοχικού σχήματος. Κάποιες ενδείξεις συνηγορούν υπέρ της συγχορήγησης, ιδίως σε ασθενείς με διπλή αντοχή στην ΚΛΑ και ΜΕΤ.^{31,32}

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. Bochenek WJ, Peters S, Fraga PD, et al. *Helicobacter pylori* Pantoprazole Eradication (HELPE) Study group. Eradication of *Helicobacter pylori* by 7-day triple-therapy regimens combining pantoprazole with clarithromycin, or amoxicillin in patients with peptic ulcer disease: results of two double-blind, randomized studies. *Helicobacter* 2003;8:626-642.
3. Vakil N, Lanza F, Scheartz H, et al. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:99-107.
4. Karatapanis S, Georgopoulos S, Lamprini S, et al. Triple therapy of variable duration (7 days versus 10 days versus 14 days), based on rabeprazole, in the eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized controlled study. *Helicobacter* 2007;12:404 [abstract].
5. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, et al. 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.
6. O'Morain C, Borody T, Farley A, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscalcitrates, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:415-420.
 7. 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.
 8. Perri F, Festa V, Merla A et al. Amoxicillin/tetracycline combinations are inadequate as alternative therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2002;7:99-104.
 9. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007;12:275-278.
 10. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, et al. 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.
 11. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:985-1001.
 12. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Gut* 2007;56:1502.
 13. 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.
 14. Μεντής Α. Δημοσίευτα δεδομένα, 28^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα, 2008.
 15. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143-1153.
 16. Zullo A, Vaira D, Vakil N, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:719-726.
 17. Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, et al. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. *Can J Gastroenterol* 2006;20:113-117.
 18. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006;144:94-100.
 19. 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.
 20. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 2007;270:1010-1012.
 21. 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.
 22. Delgado JS, Bujanda L, Gisbert JP, et al. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2220-2223.
 23. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, et al. Randomized controlled comparison of sequential and quadruple therapies for *H pylori* infection. *Gastroenterology* 2008;134:A24.

24. Gatta L, Vakil N, Leandro G, et al. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3069-3079.
25. Park S, Chun HJ, Kim ES, et al. The 10-day sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea: less effective than expected. *Gastroenterology* 2009;136(Suppl 1):M1053.
26. Choi WH, Park DI, Oh SJ, et al. Effectiveness of 10 days sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:280-284.
27. Wu HY, Hui YT, Lam JTW, et al. Ten day sequential therapy as the first line eradication of *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients: a randomized controlled trial. *Gut* 2008;57:A330.
28. Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Sequential therapy vs standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:41-53.
29. Gao XZ, Qiao XL, Song WC, et al. Standard triple, bismuth pectin quadruple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication *World J Gastroenterol* 2010;16:4357-4362.
30. Cetinkaya ZA, Sezikli M, Guzelbulut F, et al. Comparison of the efficacy of the two tetracycline containing sequential therapy regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*: 5 days versus 14 days amoxicillin. *Helicobacter* 2010;15:143-147.
31. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, et al. Sequential and concomitant therapy with 4 drugs are equally effective for eradication of *H. pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:36-41.
32. Gisbert JB, Calvet X, O'Connor A, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313-325.