

---

# Πολυανθεκτικά στελέχη Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού: Εναλλακτικές επιλογές για την εκρίζωση

Αθανάσιος Χατζηνικολάου

Το ιδανικό σχήμα εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού θα πρέπει να επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά εκρίζωσης (>90%), να είναι εύκολο στη λήψη του, ανεκτό και χωρίς παρενέργειες.<sup>1</sup> Στην πράξη τέτοιο σχήμα δεν υπάρχει, ακόμα και σε σωστά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες αναφέρεται αποτυχία εκρίζωσης στο 10-30% των ασθενών,<sup>2</sup> ενώ όπως καταλαβαίνουμε τα πράγματα είναι χειρότερα στην κλινική πράξη.

Πιστεύεται ότι οι δύο κυριότεροι παράγοντες που οδηγούν σε αποτυχία της εκρίζωσης είναι α) η μη συμμόρφωση των ασθενών και β) η αντοχή του ελικοβακτηριδίου στα αντιβιοτικά. Η λήψη επαρκούς δοσολογίας σχετίζεται με το ποσοστό επιτυχίας εκρίζωσης, αφού ασθενείς που έλαβαν >60% των δόσεων επέτυχαν 96% εκρίζωση, ενώ αυτοί που έλαβαν <60% των δόσεων εκρίζωσαν σε ποσοστό μόλις 69%.<sup>3</sup> Βέβαια θα πρέπει να σημειωθεί ότι αφ' ενός ο μεγάλος αριθμός φαρμάκων καθιστά τη συμμόρφωση πιο δύσκολη, αφ' ετέρου οι παρενέργειες και κυρίως από το πεπτικό οδηγούν συχνά στη διακοπή της θεραπείας.

Για την **αντοχή** υπάρχουν δύο ορισμοί: Ο φαρμακολογικός, όπου ένα στέλεχος είναι ανθεκτικό όταν η συγκέντρωση φαρμάκου που το αναστέλλει είναι ψηλότερη από την συγκέντρωση που επιτυγχάνεται in vivo στο σημείο της φλεγμονής- στην

---

Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Β', Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Γ. Γεννηματάς"

πράξη επειδή δεν είναι πάντα μετρήσιμο, ορίζουμε ευαίσθητο το στέλεχος όταν η συγκέντρωση του αντιβιοτικού που το αναστέλλει είναι το ¼ της συγκέντρωσης που υπάρχει στο αίμα. Στον βακτηριολογικό ορισμό ένα στέλεχος είναι ανθεκτικό όταν η συγκέντρωση αντιβιοτικού που το αναστέλλει είναι σημαντικά ψηλότερη από τη συγκέντρωση που αναστέλλει άλλα στελέχη του ίδιου είδους.

Ένα μικρόβιο μπορεί να έχει **φυσική αντοχή** που καθορίζεται γενετικά και είναι καθολική για όλα τα στελέχη του μικροβίου αυτού ή **επίκτητη ή δευτεροπαθής αντοχή** που αναπτύσσεται μετά από επίδραση ενός αντιβιοτικού στο μικρόβιο αυτό. Η **πρωτοπαθής αντοχή** εμφανίζεται σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει κατά το παρελθόν το εν λόγω φάρμακο, πρόκειται δηλαδή για εξαρχής λοίμωξη με ανθεκτικό στέλεχος.

Η αντοχή του ελικοβακτηριδίου στα αντιβιοτικά που συνήθως χρησιμοποιούμε εμφανίζει μεγάλη ποικιλία από χώρα σε χώρα. Σε παλαιότερες μελέτες είχε ανευρεθεί μεγάλη αντοχή (80-90%) του ελικοβακτηριδίου στις μακρολίδες, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου το φάρμακο χρησιμοποιείται συχνά λόγω παρασιτικών λοιμώξεων, σε σχέση με τις δυτικές χώρες όπου η αντοχή κυμαίνεται μεταξύ 10-50%. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας η χρήση ορισμένων αντιβιοτικών, όπως κλαριθρομυκίνης για λοιμώξεις αναπνευστικού και λεβοφλοξακίνης για λοιμώξεις ουροποιητικού, έχουν δραματικά αυξήσει την αντοχή του ελικοβακτηριδίου στα αντιβιοτικά αυτά σε ορισμένες χώρες.

Φαίνεται ότι σήμερα η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη αποτελεί το βασικότερο παράγοντα επιτυχίας του σχήματος εκρίζωσης. Δημοσιεύσεις από πολλά ευρωπαϊκά κράτη δείχνουν αύξηση στην αντοχή στην κλαριθρομυκίνη σε σχέση με την πανευρωπαϊκή μελέτη του 1997. Παραδοσιακά στις βόρειες χώρες υπάρχει μικρότερη αντοχή όμως φαίνεται ότι με το χρόνο αυξάνεται και σε αυτές. Στην Ιρλανδία η αντοχή αυξήθηκε από 3,9% σε 9,3%<sup>4</sup> την τελευταία δεκαετία. Στη Γαλλία βρέθηκε αντοχή 19,2% σε γηγενή πληθυσμό, ενώ συνολικά σε κατοίκους της χώρας η αντοχή ανέρχεται στο 26%, προκαλώντας ερωτήματα ως προς την επιμονή θεραπείας με τα κλασικά φάρμακα 1<sup>ns</sup> γραμμής.<sup>5</sup> Στην Ταϊβάν η αντοχή συνολικά υπολογίστηκε στο 10,6%.<sup>6</sup> Υπάρχουν και κάποια στοιχεία που δείχνουν ότι όταν η αντοχή προσδιορίζεται με PCR φαίνεται μεγαλύτερη σε σχέση με την προσδιοριζόμενη με ETEST που χρησιμοποιείτο στις παλαιότερες μελέτες (37,6% vs 18,4%).<sup>7</sup>

Πρόσφατη ανασκόπηση<sup>8</sup> για την αντοχή του ελικοβακτηριδίου στα αντιβιοτικά, αναφέρει ότι για την κλαριθρομυκίνη υπάρχει παγκοσμίως 20% αντοχή, 11,1% στην Ευρώπη, 18,9% στην Ασία και 29,3% στην Αμερική. Στην Ευρώπη η μεγαλύτερη αντοχή παρουσιάζεται στην Ισπανία (49,2%), ενώ η μικρότερη στη Σουηδία (1,5%) και Ολλανδία (0,8%). Στην Ασία μεγαλύτερη αντοχή εμφανίζεται στην Ιαπωνία (40,7%) και μικρότερη στη Μαλαισία (2,1%). Γενικά η αντοχή είναι παρόμοια σε νέους και ενήλικες, ενώ είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με μη ελκωτική δυσπεψία και έλκος (26% vs 18%).

Η μικροβιοκτόνος δράση της κλαριθρομυκίνης προϋποθέτει τη σύνδεσή της με τα ριβοσωμάτια του μικροβίου, η δε αντοχή που εμφανίζεται οφείλεται στην αδυναμία

σύνδεσής της μ' αυτά. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ότι ενδεχόμενη αύξηση της δόσης ή της διάρκειας θεραπείας θα είναι αναποτελεσματική.<sup>9</sup>

Η ανοχή στη μετρονιδαζόλη φαίνεται ότι έχει μικρότερη επίπτωση στην επιτυχία της θεραπείας σε σχέση με την κλαριθρομυκίνη.<sup>10</sup> Πολλές μελέτες πάντως δείχνουν ότι η ανοχή στη μετρονιδαζόλη παραμένει σχετικά σταθερή και κυμαίνεται μεταξύ 30 και 40%.<sup>4,6</sup> Όπως προαναφέρθηκε, στην Αφρική είναι μεγαλύτερη (92%), στην Αμερική είναι 44,1%, στην Ασία 37% και στην Ευρώπη 17%. Από τις χώρες της Ευρώπης μεγαλύτερη εμφανίζεται η ανοχή στη Δανία (28,3%) και μικρότερη στη Σουηδία (14,4%) και Ολλανδία (14,4%). Στην Ασία μεγαλύτερη ανοχή ανευρίσκεται στην Κορέα (49,6%) και μικρότερη στην Ιαπωνία (14,7%).

Η ανοχή στην αμοξυκιλλίνη είναι γενικά μικρότερη, υπάρχουν μελέτες που σχεδόν αγγίζει το μηδέν.<sup>6</sup> Φαίνεται ότι στην Ευρώπη είναι περίπου 1%, στην Αφρική τα στοιχεία είναι αντιφατικά (0% στην Σενεγάλη – 80% στο Καμερούν), ενώ στην Ασία η διακύμανση είναι μεταξύ 0% (Ιαπωνία), 9% στην Κορέα και 30% στην Ταϊβάν. Συνολικά παγκοσμίως η ανοχή με βάση τις μελέτες υπολογίζεται στο 10%.

Στις τετρακυκλίνες η συνολική ανοχή υπολογίστηκε στο 6%, χωρίς να υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ Ευρώπης (2,1%), Ασίας (2,4%) και Αμερικής (2,7%), ενώ στην Αφρική είναι υψηλή (43%). Λεπτομερέστερα είναι πολύ χαμηλή στην Αλάσκα (0%), στη Σουηδία (0,3%), ψηλότερη στην Κορέα (8,8%), Χιλή (26,8%) και Καμερούν (43,9%).

Λίγα στοιχεία υπάρχουν για την ανοχή στη ριφαμπουτίνη που δείχνουν στην Γερμανία ανοχή 1,4%<sup>11</sup> και στη Βρετανία 6,6%.<sup>12</sup>

Ανησυχία προκαλεί η αυξανόμενη ανοχή στις φλουοροκινολόνες, με αύξηση στην ανοχή της λεβοφλοξακίνης από 3,2% πριν το 2004 σε 16,3% μετά το έτος αυτό. Μάλιστα ψηλότερη ανοχή εμφανίζεται στην Ευρώπη (24,1%), μικρότερη είναι στην Ασία (11,6%), ενώ δεν έχει αναφερθεί ανοχή στην Αφρική. Στην Ασία η ανοχή κυμαίνεται από 15% (Ιαπωνία), 12% (Ταϊβάν) και 2,6% (Χονγκ Κονγκ). Σε μια Ιταλική μελέτη φάνηκε ψηλότερη ανοχή σε ηλικιωμένους σε σχέση με νέους.<sup>13</sup>

Πρωτοπαθής ανοχή σε πολλά αντιβιοτικά υπολογίστηκε στο 9,6%. Αναλυτικότερα πολυανθεκτικά στελέχη εντοπίστηκαν στο 8,3% των ασθενών στην Ασία, στο 15% στην Αμερική και στο 8,9% στην Ευρώπη. Χαμηλή διπλή ανοχή σε κλαριθρομυκίνη/μετρονιδαζόλη παρατηρήθηκε στη Σουηδία (0,6%), στην Ιρλανδία (2,2%) ενώ υψηλή παρατηρήθηκε στη Γερμανία (15,1%).

Τα πιο πρόσφατα δεδομένα για την Ελλάδα, δείχνουν ότι η ανοχή στη μετρονιδαζόλη είναι 37%, στην κλαριθρομυκίνη 23%, ενώ ταυτόχρονα ανοχή και στα δύο εμφανίζεται στο 8,5%. Η ανοχή στη λεβοφλοξακίνη είναι <10%, ενώ δεν υπάρχει ανοχή σε τετρακυκλίνη και αμοξυκιλλίνη.<sup>14</sup> Παλαιότερη μελέτη<sup>15</sup> έδειχνε ανοχή 33% στα παιδιά και 52% σε ενήλικες στη μετρονιδαζόλη, 26% σε παιδιά και 58% στους ενήλικες ανοχή στην κλαριθρομυκίνη, 3,9% σε παιδιά και 5,2% σε ενήλικες ανοχή στην αμοξυκιλλίνη και διπλή ανοχή σε κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη 8% σε παιδιά και 34,2% σε ενήλικες.

Η ανάπτυξη αντοχής σε κλαριθρομυκίνη ή/και μετρονιδαζόλη μειώνει σημαντικά την επιτυχία εκρίζωσης και αναγκαστικά οδηγεί σε τροποποιήσεις των θεραπευτικών σχημάτων. Πρέπει να γνωρίζουμε την αντοχή στα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά στη χώρα μας και να τα αποφεύγουμε ή να μην τα ξαναχρησιμοποιούμε ως φάρμακα 2<sup>ης</sup> γραμμής. Προτείνονται γενικά επιμήκυνση του χρόνου θεραπείας (τα 14ήμερα σχήματα πλεονεκτούν των 10ημέρων), αύξηση της δοσολογίας των αντιβιοτικών, εναλλαγή αντιβιοτικών π.χ. κλαριθρομυκίνης με μετρονιδαζόλη, προσθήκη τοπικού παράγοντα (άλατα βισμούθιου), αύξηση δοσολογίας της πραζόλης για δημιουργία αλκαλικού περιβάλλοντος, χρήση άλλων αντιβιοτικών, όταν η αντοχή σε αντιβιοτικό είναι 15-20%.

Μετά από αποτυχία εκρίζωσης με φάρμακα δεύτερης εκλογής υπάρχουν δύο δυνατότητες: καλλιέργεια και αντιβιογράμμα ή εμπειρική θεραπεία. Στο κείμενο Maastricht-III υποστηρίζεται η αναγκαιότητα καλλιέργειας – αντιβιογράμματος αφού αναφέρεται ότι αυξάνει το ποσοστό εκρίζωσης, όμως δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν υπεροχή ειδικά αν πρόκειται για θεραπεία 3<sup>ης</sup> γραμμής.<sup>16</sup> Γενικά οι μελέτες που υποστηρίζουν το αντιβιογράμμα είναι μικρές μη τυχαιοποιημένες. Η καλλιέργεια/αντιβιογράμμα συνεπάγεται αύξηση του κόστους, είναι δύσκολη ακόμα και σε εξειδικευμένα κέντρα, ειδικά αν το μικροβιακό φορτίο είναι χαμηλό, ενώ πολλές φορές υπάρχει διάσταση στην *in vitro* και στην *in vivo* αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών. Για τους παραπάνω λόγους οι περισσότεροι κλινικοί προτιμούν εμπειρικές θεραπείες. Τα αντιβιοτικά που έχουν μελετηθεί και που συνήθως χρησιμοποιούμε είναι η φουραζολιδόνη, η ριφαμπουτίνη και η λεβοφλοξακίνη.

Η φουραζολιδόνη, συνθετικό παράγωγο της νιτροφουραντοίνης, χρησιμοποιήθηκε με καλά αποτελέσματα<sup>17</sup> σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη και πραζόλη, μετά από αποτυχία φαρμάκων 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γραμμής. Σε διάφορες μελέτες τα ποσοστά εκρίζωσης που επιτυγχάνει είναι 38-91%.<sup>18</sup> Καλύτερα ακόμα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε συνδυασμό με λεβοφλοξακίνη με ποσοστά εκρίζωσης 85%.<sup>19</sup> Θα πρέπει να τονιστεί ότι έχει συχνές παρενέργειες (κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, πυρετός, αλλεργικές αντιδράσεις, υπόταση, λευκοπενία και αιμολυτική αναιμία).

Η ριφαμπουτίνη είναι αντιμυκοβακτηριακό φάρμακο σε δόση 150mg και σε συνδυασμό με πραζόλη και αμοξικιλίνη (1gr) για 10-14 μέρες επιτυγχάνει 80% εκρίζωση.<sup>20</sup> Το φάρμακο έχει εμφανίσει σοβαρές παρενέργειες (λευκοπενία, θρομβοπενία, οφθαλμολογικές διαταραχές), αν και οι συνηθισμένες είναι ήπιες (εξάνθημα, ναυτία, έμετοι, διάρροιες). Πρέπει να προειδοποιηθεί ο ασθενής για πιθανή κόκκινη χρώση των ούρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το κυριότερο πρόβλημα της ριφαμπουτίνης είναι ο κίνδυνος αύξησης των ανθεκτικών στελεχών του μυκοβακτηριδίου λόγω της ευρείας χρήσης του φαρμάκου.

Η λεβοφλοξακίνη είναι κινολόνη που σε δοσολογία 250-500mg x2 σε συνδυασμό με πραζόλη και αμοξικιλίνη για 10 μέρες εμφανίζει αποτελεσματικότητα περίπου 70%.<sup>21</sup> Σε μια μετανάλυση<sup>22</sup> φάνηκε ότι δεκαήμερο σχήμα με λεβοφλοξακίνη είναι πιο

αποτελεσματικό από 7ήμερο τετραπλό σχήμα με βισμούθιο (87% vs 68%). Σε μελέτη από την Ιταλία,<sup>23</sup> που χρησιμοποιήθηκε ραμπεπραζόλη λεβοφλοξακίνη και τινιδαζόλη αντί αμοξικιλίνης, το ποσοστό εκρίζωσης ανήλθε στο 84%. Όπως προαναφέρθηκε υπάρχει μια αυξανόμενη αντοχή του ελικοβακτηριδίου στη λεβοφλοξακίνη που προκαλεί ερωτήματα για τη χρήση της σε θεραπείες εκρίζωσης.

Η μοξιφλοξακίνη έχει δοκιμαστεί σε 7ήμερο σχήμα σε δόση 400mg/ημέρα σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη 1000mg και λανσοπραζόλη με επιτυχή εκρίζωση στο 76-84% των ασθενών.<sup>24</sup>

Διαφορετική προσέγγιση αποτελεί η χρήση ευβιοτικών (probiotics). Η χορήγησή τους συχνά μειώνει τις παρενέργειες των αντιβιοτικών, αυξάνοντας τη συμμόρφωση των ασθενών, συνεπώς βοηθούν στην επίτευξη υψηλότερων ποσοστών εκρίζωσης. Υπάρχουν όμως και θεωρίες ότι ανταγωνίζονται τα ελικοβακτηρίδια για κατάληψη υποδοχέων στο γαστρικό βλεννογόνο, ότι δημιουργούν ανοσοδιέγερση και ότι παράγουν αντιβιοτικές ουσίες. Πάντως υπάρχουν αναφορές ότι μειώνουν τη βαρύτητα της γαστρίτιδας από ελικοβακτηρίδιο, ενώ μακροχρόνια χορήγηση μειώνει τον αριθμό των ελικοβακτηριδίων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Basset C, Holton J, Gatta L, et al. *Helicobacter pylori* infection: anything new should we know? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 2):31-41.
2. Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, et al. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2002;31:128-139.
3. Graham D, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493-496.
4. O'Connor A, Taneike I, Nami A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in Ireland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1123-1127.
5. Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Burucoa C. High level of antimicrobial resistance in French *Helicobacter pylori* isolates. *Helicobacter* 2010;15:21-27.
6. Chang WL, Sheu BS, Cheng HC, Yang YJ, Yang HB, Wu JJ. Resistance to metronidazole, clarithromycin and levofloxacin of *Helicobacter pylori* before and after clarithromycin-based therapy in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1230-1235.
7. De Francesco V, Zullo A, Ierardi E, et al. Phenotypic and genotypic *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance and therapeutic outcome: benefits and limits. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:327-332.
8. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:409-414.
9. Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:280e322.

10. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:343-357.
11. Glocker E, Bogdan C, Kist M. Characterization of rifampicin-resistant clinical *Helicobacter pylori* isolates from Germany. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:874-879.
12. Chisholm SA, Teare EL, Davies K, Owen RJ. Surveillance of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* at centres in England and Wales over a six-year period (2000-2005). *Euro Surveill* 2007;12:E3-4.
13. Zullo A, Perna F, Hassan C, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in northern and central Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1429-1434.
14. Martinez-Gonzalez B, Παναγιωτοπούλου ΕΓ, Παπαδάκος Κ, Μιχόπουλος Σ, Μάντζαρης Γ, Megraud F, Σγούρας Δ, Μεντής Α. Αξιολόγηση πρωτοπαθούς αντοχής κλινικών στελεχών *Helicobacter pylori* (*Hp*) από ενήλικες ασθενείς. Πρακτικά 14ου Ελληνικού Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, Αθήνα 2009.
15. Παχούλα Ι, Καλλιάρόπουλος Α, Παναγιωτοπούλου Ε, Παναγιώτου Ι, Σγούρας Δ, Μιχόπουλος Σ, Μεντής Α, Ρώμα Ε. Επίπεδα αντοχής του *H. pylori* σε παιδιά και ενηλίκους. Πρακτικά 11ου Ελληνικού Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, Αθήνα 2006.
16. Λεοντιάδης Γ. Τι κάνουμε αν αποτύχει η δεύτερη γραμμή εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού; Καλλιέργεια-αντιβιογράμμα ή εμπειρική θεραπεία; Πρακτικά 12ου Ελληνικού Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, Αθήνα 2007.
17. Abbas Z, Yakooob J, Abid S, et al. Furazolidone, co-amoxiclav, colloidal bismuth subcitrate, and esomeprazole for patients who failed to eradicate *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Dig Dis Sci* 2009;54:1953-1957.
18. Miehlike S, Hansky K, Schneider-Brachert W, et al. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and highdose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:395-403.
19. Buzas GM, Jozan J. Nitrofurantoin-based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1571-1581.
20. Gonzalez Carro P, Perez Roldan F, De Pedro Esteban A, et al. Efficacy of rifabutin-based triple therapy in *Helicobacter pylori* infected patients after two standard treatments. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:60-63.
21. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis J, et al. Triple levofloxacin-based rescue therapy is an accepted empirical third-line treatment. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1938.
22. Saad R, Schoenfeld P, Chey WD. Levofloxacin triple or PPI quadruple salvage therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: Results of a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-496.
23. Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P, et al. A study of 4- and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin and tinidazole rescue treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:281-287.
24. Bago J, Majstorović K, Belosić-Halle Z, et al. Antimicrobial resistance of *H. pylori* to the outcome of 10-days vs. 7-days Moxifloxacin based therapy for the eradication: a randomized controlled trial. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2010;9:13.