

ΒΡΑΧΕΙΑ ΟΜΙΛΙΑ

Τι νεότερο στην αγωγή εκρίζωσης του *H. pylori*

Τι νεότερο στην αγωγή εκρίζωσης του *H. Pylori*

Σ. Γεωργόπουλος, MD, FEBGH, AGAF

Δ/ντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής, Ιατρικό Κέντρο Π. Φαλήρου

Η συνεχώς και παγκοσμίως αυξανόμενη αντοχή του *H.pylori* στα βασικά αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την εκρίζωσή του, σε συνδυασμό με την έλλειψη νέων αποτελεσματικών φαρμάκων, έχουν οδηγήσει, τα τελευταία χρόνια, στην αναζήτηση νέων θεραπευτικών σχημάτων που απλά αποτελούν διαφορετικούς συνδυασμούς των ήδη χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών.¹⁻³

A) Κλασικά τριπλά σχήματα

Η κλασική τριπλή θεραπεία (PPI, κλαριθρομυκίνη και αμομισιλλίνη ή μετρονιδαζόλη / PPI- CLA – AMO ή MET) είναι εκείνη που περισσότερο επηρεάζεται από τα επίπεδα αντοχής στην κλαριθρομυκίνη (CLA). Πράγματι, η αποτελεσματικότητα της στα ανθεκτικά στη CLA στελέχη του *H.pylori* κυμαίνεται από 18- <70%.^{4,5} Ειδικότερα, στη χώρα μας, ο συνδυασμός PPI – CLA – AMO από ετών επιτυγχάνει απaráδεκτα χαμηλά ποσοστά εκρίζωσης της τάξης του 70%.⁶ Με βάση το τελευταίο Ευρωπαϊκό πλαίσιο ομοφωνίας (Maastricht IV / Florence) το κλασικό τριπλό σχήμα επιτρέπεται να χρησιμοποιείται, ως θεραπεία πρώτης γραμμής, μόνο σε περιοχές με χαμηλή αντοχή στην CLA (<15%).⁷ Παρόλο που οι τριπλές θεραπείες συστήνονται ως βραχείας διάρκειας (7ήμερα) σχήματα, πιο πρόσφατες μελέτες διαπιστώνουν καλύτερα αποτελέσματα με μεγαλύτερης διάρκειας θεραπείες (10-14 ημερών).^{8,9} Άριστη διάρκεια θεραπείας είναι οι 14 ημέρες με ισοδύναμα αποτελέσματα μεταξύ των συνδυασμών PPI–CLA–AMO και PPI–AMO –MET αλλά σαφώς υποδεέστερα (κατά 15% περίπου) για τον συνδυασμό PPI-CLA-MET, πιθανά λόγω αρνητικής επίδρασης στο σχήμα αυτό αμφοτέρων των τύπων αντοχής (σε CLA και MET).¹⁰ Η προσθήκη προβιοτικών βελτιώνει τα ποσοστά εκρίζωσης του μικροβίου και μειώνει την συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (ιδιαίτερα της διάρροιας).^{11,12} Επιπροσθέτως, η χρήση διπλής δόσης και η συχνότερη χορήγηση νεότερης γενεάς PPIs (π.χ. εσομεπραζόλη/ραμπεπραζόλη) διασφαλίζει υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης ανεξάρτητα από τον γονότυπο CYP2C19 που καθορίζει τον ρυθμό ηπατικού μεταβολισμού των PPIs.¹³⁻¹⁶

B) Νεότερα τετραπλά σχήματα χωρίς βισμούθιο

Ως εναλλακτικές θεραπείες 1ης γραμμής, ιδιαίτερα σε περιοχές με υψηλά επίπεδα αντοχής στη CLA (15-20%), προτείνονται τα τετραπλά σχήματα χωρίς βισμούθιο που διατηρούν ως βασικό συστατικό την CLA σε ποικίλους συνδυασμούς με AMO, MET και PPI. Τα σχήματα αυτά είναι: **το διαδοχικό (sequential), το συνεχές (concomitant)** και το **υβριδικό (hybrid ή dual concomitant)**.¹⁷⁻¹⁹ Πρόσφατη, μεγάλη, τυχαίοποιημένη και ελεγχόμενη μελέτη με 900 ασθενείς, έδειξε ότι το 14ήμερο όχι όμως και το 10ήμερο **διαδοχικό σχήμα** πλεονεκτεί έναντι του κλασικού τριπλού (PPI-CLA-AMO).²⁰ Επίσης, η αύξηση της διάρκειας χορήγησης του διαδοχικού σχήματος από 10 σε 14 ημέρες συνοδεύεται από περιορισμένο θεραπευτικό όφελος της τάξης του 4% που δεν φτάνει τη στατιστική σημαντικότητα. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα των διαδοχικών σχημάτων επηρεάζεται αρνητικά τόσο από την αντοχή στη CLA όσο και από αυτή στη MET.²⁰ Συνεπώς, τα υψηλά ποσοστά εκρίζωσης (>90%, per protocol) που καταγράφονται με τα διαδοχικά σχήματα, στη συγκεκριμένη μελέτη, πρέπει να αποτιμηθούν κριτικά γιατί αφορούν σε πληθυσμό με πολύ χαμηλά επίπεδα αντοχής στη CLA (≈7%) και μέτρια στη MET (≈20%). Πρόσφατη μεγάλη κλίμακας μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει πάνω από 5.500 ασθενείς, δείχνει ότι η διαδοχική θεραπεία είναι αποτελεσματική μόνο στο 84% των ασθενών (ανάλυση intention to treat) και υπερτερεί σημαντικά του 7ήμερου, οριακά του 10ήμερου αλλά είναι ισοδύναμη με το 14ήμερο κλασικό τριπλό σχήμα.²¹ Ομοίως, άλλη μετα-ανάλυση δείχνει, συνολικά, υπεροχή της διαδοχικής έναντι της κλασικής τριπλής θεραπείας αλλά με σαφή τάση μείωσης των ποσοστών εκρίζωσης του διαδοχικού σχήματος στις νεότερες μελέτες.²² Είναι γεγονός ότι η αποτελεσματικότητα του διαδοχικού σχήματος

υποχωρεί στο 44% στα διπλά ανθεκτικά (σε CLA και MET) στελέχη του *H. pylori*.²³ Τέτοια στελέχη ενδημούν κυρίως στην Ασία όπου πρόσφατη μετα-ανάλυση (Ασιατικών μελετών) δεν διαπιστώνει υπεροχή της διαδοχικής έναντι της κλασικής τριπλής θεραπείας.²⁴ Αντίθετα, **το συνεχές τετραπλό σχήμα χωρίς βισμούθιο (concomitant)** υπερτερεί σημαντικά του κλασικού τριπλού, όπως δείχνουν παλαιότερη μετα-ανάλυση²⁵ και πρόσφατες τυχαίοποιημένες μελέτες.²⁶⁻²⁸ Παραμένει όμως ασαφές στη διεθνή βιβλιογραφία εάν η συνεχής (concomitant) θεραπεία υπερέχει ή είναι ισοδύναμη της διαδοχικής (sequential). Οι τρεις, μέχρι σήμερα, τυχαίοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν (head to head) τις δύο θεραπείες, ως 10ήμερα σχήματα, δεν διαπιστώνουν στατιστικά σημαντική υπεροχή του συνεχούς έναντι του διαδοχικού σχήματος.²⁹⁻³¹ Όμως, πρέπει να σημειωθεί ότι οι μελέτες αυτές αφορούν πληθυσμούς με σχετικά χαμηλή ή μέτρια αντοχή στη CLA και πάντως <20% που αποτελεί το διακριτό επίπεδο αντοχής (cut-off level) σύμφωνα με το πρόσφατο Ευρωπαϊκό πλαίσιο ομοφωνίας (Maastricht IV/Florence).⁷ Σε άλλες μελέτες, όπου συγκρίνονται περισσότερα σχήματα, διαπιστώνεται ισοδυναμία του 10ήμερου διαδοχικού σχήματος έναντι του 5νθήμερου συνεχούς σε δύο από αυτές ενώ στη τρίτη το 10ήμερο διαδοχικό υπερτερούσε του 5νθήμερου όχι όμως και του 14ήμερου συνεχούς.³²⁻³⁴ Τέλος σε μία τέταρτη μελέτη, το 7ήμερο συνεχές υπερτερούσε σημαντικά τόσο του 10ήμερου διαδοχικού όσο και του 7ήμερου κλασικού τριπλού, επιτυγχάνοντας υψηλά ποσοστά εκρίζωσης (94%, στην ΙΤΤ ανάλυση).³⁵ Πρόσφατη μετα-ανάλυση, δείχνει ισοδυναμία μεταξύ συνεχούς και διαδοχικής θεραπείας, αλλά έχει έντονα επικριθεί, ως προς την μεθοδολογία της, γιατί περιλαμβάνει μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικής διάρκειας σχήματα.^{21,36} Αντίθετα, άλλη πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση, με την χρήση μεθόδου πολλαπλών συγκρίσεων (network meta-analysis) αποδεικνύει ότι το συνεχές σχήμα υπερέχει του διαδοχικού (OR:1.47, 95%CI 1.02-2.12).³⁷ Επίσης, συστηματική ανάλυση των δεδομένων της διεθνούς βιβλιογραφίας διαπιστώνει σημαντική υπεροχή (υπερδιπλάσια ποσοστά εκρίζωσης) του συνεχούς έναντι του διαδοχικού σχήματος (74% έναντι 33%) επί των διπλά ανθεκτικών (σε CLA και MET) στελεχών του μικροβίου.^{16,38} Ειδικότερα, στη χώρα μας, το συνεχές σχήμα χορηγήθηκε για πρώτη φορά από την ομάδα μας το 2009, ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής του *H. pylori*, στα πλαίσια ανοικτής μελέτης (open label study), με εξαιρετικά αποτελέσματα (ποσοστά εκρίζωσης >90%, PP και ΙΤΤ).³⁹ Παρόμοια υψηλά ποσοστά εκρίζωσης καταγράφηκαν και σε επόμενη μελέτη που περιέλαβε αστικό πληθυσμό με υψηλή αντοχή (≈30%) στη CLA.⁴⁰ Στη μελέτη αυτή το ίδιο σχήμα εμφάνισε μη αποδεκτά ποσοστά εκρίζωσης (≈65%) ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής, μετά αρχική αποτυχία των κλασικών τριπλών σχημάτων.⁴⁰ Η διπλή αντοχή σε CLA και MET ήταν ο μόνος προγνωστικός παράγοντας αποτυχίας της συνεχούς θεραπείας, στη πολυπαραγοντική ανάλυση.⁴⁰ Τέλος, μόλις περαιωθείσα, πολυκεντρική μελέτη μας, δείχνει σημαντική υπεροχή της συνεχούς έναντι της διαδοχικής θεραπείας (στην PP και ΙΤΤ ανάλυση), σε πληθυσμό με υψηλή αντοχή σε CLA (26%) και MET (34%).⁴¹ Η συνεχής θεραπεία ήταν η μόνη που επετύγχανε ποσοστά εκρίζωσης >90% στη per protocol ανάλυση.⁴¹ Από την πολυπαραγοντική ανάλυση προκύπτει ότι η αντοχή στη CLA αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα και για τα δύο σχήματα, ωστόσο η αντοχή στη MET αποτελεί επιπρόσθετο δυσμενή παράγοντα για τη διαδοχική όχι όμως και για τη συνεχή θεραπεία.⁴¹ Συνεπώς, φαίνεται ότι η διαφορά αποτελεσματικότητας της συνεχούς έναντι της διαδοχικής θεραπείας διευρύνεται καθώς μετακινούμαστε από περιοχές χαμηλής προς περιοχές υψηλής αντοχής σε CLA (>15-20%) ή/και MET (>20-30%).⁴² Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται σε δύο πρόσφατα δημοσιευμένες, τυχαίοποιημένες μελέτες, από Ασιατικές χώρες με υψηλή αντοχή στη CLA.^{43,44} Αντίθετα, σε άλλη μελέτη προερχόμενη από την Κορέα (χώρα με υψηλή αντοχή σε CLA και MET) το 14ήμερο (optimized) συνεχές σχήμα υπερτερεί αλλά όχι σημαντικά του ίσης διάρκειας διαδοχικού.⁴⁵ Τέλος, υπό δημοσίευση μελέτη από τη Σιγκαπούρη δεν διαπιστώνει σημαντικές διαφορές μεταξύ 10ήμερου συνεχούς, διαδοχικού και τριπλού σχήματος σε πληθυσμό με σχετικά υψηλή αντοχή σε CLA (18%) και MET (47%).⁴⁶ Η **υβριδική (hybrid ή dual-concomitant)** 14ήμερη θεραπεία φαίνεται ισοδύναμη της 14ήμερης (optimized) συνεχούς.⁴⁷ Όμως, έναντι της διαδοχικής, σε άλλες μελέτες υπερέχει⁴⁸ και σε άλλες υπολείπεται.^{33,34} Πολύ πρόσφατη μετα-ανάλυση των σχετικών μελετών δείχνει ότι η υβριδική θεραπεία δεν πλεονεκτεί σημαντικά έναντι των δύο άλλων τετραπλών σχημάτων χωρίς βισμούθιο, ως προς την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.⁴⁹

Γ) Σχήματα με κινολόνες ή βισμούθιο

Σχήματα που προκύπτουν από αντικατάσταση της CLA με λεβοφλοξασίνη (LEV) στο διαδοχικό, συνεχές ή κλασικό τριπλό σχήμα έχουν επίσης χορηγηθεί, ως θεραπείες 1^{ης} γραμμής, άλλοτε επιτυχώς⁵⁰⁻⁵² και άλλοτε όχι,^{53,54} ανάλογα με την επίπτωση της αντοχής στη LEV στον υπό θεραπεία πληθυσμό.⁵⁵ Γενικά πάντως, η LEV είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται στα σχήματα 2^{ης} και πλέον γραμμής, λόγω της ραγδαία αυξανόμενης αντοχής και των σπάνιων αλλά σοβαρών παρενεργειών του φαρμάκου.⁵⁶⁻⁵⁹ Το ίδιο συμβαίνει

και με την άλλη νεότερη κινολόνη, τη μοξιφλοξασίνη, που πρόσφατα χορηγήθηκε με επιτυχία στα σχήματα 2^{ης} γραμμής.⁶⁰ Τέλος, το κλασικό τετραπλό σχήμα με βισμούθιο (BIS) προτείνεται ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής ανεξάρτητα από τα επίπεδα αντοχής στη CLA. Μάλιστα, το συγκεκριμένο σχήμα, υπερβαίνει σε σημαντικό βαθμό την αντοχή στη MET^{5,61-63} γι' αυτό και χορηγείται, με επιτυχία, ως θεραπεία 2^{ης} και 3^{ης} γραμμής.^{64,65} Πρόσφατη, πολυκεντρική μελέτη, όπου το σχήμα χορηγήθηκε σε ειδική φαρμακοτεχνική μορφή (τριπλή μονοκάψουλα που περιέχει BIS, TETR και MET) με την εμπορική ονομασία Pylera και σε συνδυασμό με PPI, έδειξε υψηλά ποσοστά εκρίζωσης (>90%) και σημαντική υπεροχή έναντι του κλασικού τριπλού συνδυασμού (PPI-CLA-AMO).⁶¹ Αντίθετα, πρόσφατη μετα-ανάλυση δείχνει ότι οι δύο θεραπείες είναι ισοδύναμες όταν αφορούν σε ίσης διάρκειας σχήματα αν και το 10ήμερο τετραπλό υπερτερεί έναντι του βραχείας διάρκειας (7ήμερου) τριπλού.⁶⁶ Τέλος, πρόσφατη, υπό δημοσίευση, μελέτη επαναφέρει στο προσκήνιο τον παλαιότερο διπλό συνδυασμό PPI - AMO (**dual therapy**) με υψηλή δόση και συχνή χορήγηση (τετράκις ημερησίως), για 14 ημέρες, με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα τόσο ως εμπειρική θεραπεία 1ης γραμμής (95% ITT) όσο και ως θεραπεία διάσωσης (89% ITT).⁶⁷

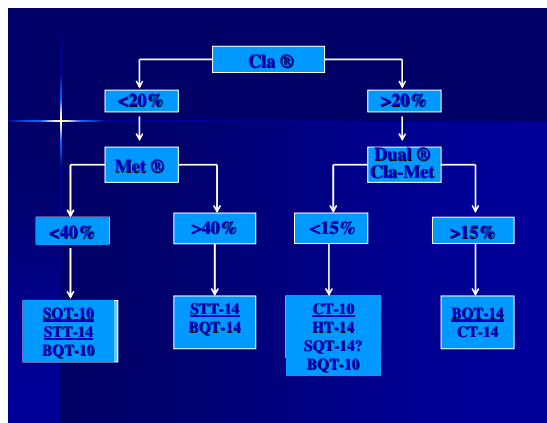
Συμπέρασμα

Η ραγδαία αύξηση της αντοχής του *H. pylori* στη CLA και η αντίστοιχη πτώση, σε μη αποδεκτά επίπεδα, της αποτελεσματικότητας των κλασικών τριπλών σχημάτων 1ης γραμμής, έχει οδηγήσει αφενός στη βελτιστοποίηση των υπαρχόντων σχημάτων (αύξηση διάρκειας θεραπείας, δόσης και συχνότητας χορήγησης νεότερης γενιάς PPIs, προσθήκη προβιοτικών) και αφετέρου στην αντικατάστασή τους με νεότερα σχήματα. Από τα σχήματα αυτά το 10ήμερο διαδοχικό δεν φαίνεται να αποτελεί ικανοποιητική θεραπευτική προσέγγιση σε περιοχές με υψηλή (>20%) αντοχή στη CLA ή τη MET. Το σχήμα αυτό λειτουργεί σαφώς καλύτερα σε χαμηλότερης αντοχής πληθυσμούς. Αντίθετα το συνεχές, υβριδικό και κλασικό τετραπλό με βισμούθιο (ιδίως ως μονοκάψουλα), με διάρκεια χορήγησης 10-14 ημέρες, διατηρούν την αποτελεσματικότητά τους και σε περιοχές με υψηλότερα επίπεδα αντοχής στη CLA (>15-20%), σε βαθμό ανάλογο με την επίπτωση της αντοχής στη MET (άρα και της διπλής αντοχής). Τέλος, τα σχήματα με βάση τη LEV ή άλλα αντιβιοτικά (π.χ. Ριφαμπικίνη) πρέπει να χορηγούνται ως θεραπείες 2ης και πλέον γραμμής.⁶⁸⁻⁷² Μάλιστα, πολύ πρόσφατη μελέτη σε χώρα (Ισπανία) με υψηλή αντοχή στη LEV, δείχνει πολύ ικανοποιητικά ποσοστά εκρίζωσης (>90%, σε PP και ITT ανάλυση) ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής, μετά αποτυχία κλασικού τριπλού, διαδοχικού ή συνεχούς τετραπλού σχήματος χωρίς βισμούθιο, με ένα νέο 14ήμερο, συνεχές σχήμα που περιλαμβάνει PPI-LEV-AMO και βισμούθιο.⁷³ Γενικά, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι όλα τα σχήματα εκρίζωσης του *H. pylori* έχουν την "Αχίλλειο πτέρνα" τους που εξαρτάται κυρίως από τα επίπεδα αντοχής στα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά (Σχήμα 1).⁷⁴ Αυτές τις αδυναμίες οφείλουμε να τις γνωρίζουμε από την τρέχουσα αλλά και την επερχόμενη διεθνή βιβλιογραφία και να προσαρμόζουμε ανάλογα την θεραπευτική μας στρατηγική (Σχήμα 2).⁷⁵⁻⁷⁸

Με την χρήση πάντως των νεότερων σχημάτων 1ης γραμμής και την ραγδαία αύξηση της αντοχής σε CLA και LEV, στις περισσότερες χώρες του πλανήτη, είναι πιθανό η επιλογή της θεραπείας 2ης και πλέον γραμμής να απαιτεί, όπου είναι εφικτό, τη διενέργεια καλλιέργειας και δοκιμασίας ευαισθησίας στα του μικροβίου στα αντιβιοτικά.⁷⁹⁻⁸²

Θεραπείες	«Αχίλλειος πτέρνα»
STT-14	Cl ^a ® >15%
SQT-10	Cl ^a ® ή Met [®] >20%
SQT-14	dual [®] >5%
HT-14	dual [®] >9%
CT-10	dual [®] >15%
CT-14	dual [®] >20%
BQT-10/14	Adherence και Met [®] > 50%

Σχήμα 1. «Αχίλλειος πτέρνα» της θεραπείας θεωρείται το επίπεδο αντοχής στα αντιβιοτικά άνω του οποίου το σχήμα καθίσταται αναποτελεσματικό (εκρίζωση <90% per protocol)



Σχήμα 2. Θεραπευτικές στρατηγικές ανάλογα με τα επίπεδα αντοχής στον πληθυσμό

Βιβλιογραφία

1. 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.
2. Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Helicobacter pylori eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: a paradigm shift to improved efficacy. *Gastroenterology Research and Practice*, vol.2012, Article ID 757926, 9 pages, 2012. doi: 10.1155/2012/757926.
3. Shiota S, Reddy R, Alsarraj A, El-Serag HB, Graham D. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori among male US veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;doi:10.1016/j.cgh.2015.02.005.
4. Megraud F. Helicobacter pylori and antibiotic resistance. *Gut* 2007;56:1502.
5. 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.
6. 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.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence Consensus report. *Gut* 2012;61:646-664.
8. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, et al. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553-562.
9. Karatapanis S, Georgopoulos SD, Papastergiou V, et al. 7, 10 and 14-days rabeprazole-based standard triple therapies for *H. pylori* eradication: are they still effective? A randomized trial. *Acta Gastroenterol Belg* 2011;74:407-412.
10. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD008337.
11. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. Lactobacillus reuteri in management of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2014;7:4-13.
12. Rong Zhu, Kan Chen, Yuan-Yuan Zheng, et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20:18013-18021.
13. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:414-425.
14. Lee JY, Kim N, Kim MS, et al. Factors affecting first-line triple therapy of *Helicobacter pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. *Dig Dis Sci* 2014;59:1235-1243.
15. Sugimoto M, Uotani T, Sahara S, et al. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication treatment based on clarithromycin susceptibility and maintenance of acid secretion. *Helicobacter* 2014;19:312-318.

16. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol* 2014;20:10338-10347.
17. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2012;61:646-664.
18. Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Current options for the treatment of *Helicobacter pylori*. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:211-223.
19. Papastergiou V, Karatapanis S, Georgopoulos SD. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: past, present and future. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5(4):392-399.
20. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomized trial. *Lancet* 2013;381:205-213.
21. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *H. pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013;347:f4587.
22. Perez Nyssen O, McNicholl A, Megraud F, et al. Meta-analysis of sequential vs. standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: final results of a Cochrane systematic review. *Gastroenterology* 2014;146(Suppl1):S-393.
23. Zhou L, Zhang J, Chen M, et al. A comparative study of sequential therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2014;109:535-541.
24. Yoon H, Lee DH, Kim N, et al. Meta-analysis: is sequential therapy superior to standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Asian adults? *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1801-1809.
25. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109-118.
26. Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, et al. Nonbismuth quadruple "concomitant" therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 10 days, for first-line *H. pylori* eradication: a randomized trial. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:228-232.
27. Heo J, Jeon SW, Jung JT, et al. A randomised clinical trial of 10-day concomitant therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liv Dis* 2014;46:980-984.
28. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, et al. Optimized triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: the OPRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:581-589.
29. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H. pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:36-41.
30. Huang YK, Wu MC, Wang SS, et al. Lansoprazole-based sequential and concomitant therapy for the first-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Dig Dis* 2012;13:232-238.
31. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2014;63:244-249.
32. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, et al. 14-day triple, 5-day concomitant and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomized trial. *Lancet* 2011;378:507-514.
33. Zullo A, Scaccianoce G, De Francesco V, et al. Concomitant, sequential and hybrid therapy for *H. pylori* eradication: a pilot study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:647-650.
34. De Francesco V, Hassan C, Ridola L, Giorgio F, Ierardi E, Zullo A. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *J Med Microbiol* 2014;63:748-752.
35. Hsu PI, Wu DC, Chen WC, et al. Randomized controlled trial comparing 7-day triple, 10-day sequential and 7-day concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(10):5936-5942.
36. Molina-Infante J, Georgopoulos SD, Gisbert JP. Concomitant therapy for *H. pylori* infection is superior to sequential therapy if they are fairly compared. *BMJ* 2013;347:f4587(responses).
37. McNicholl AG, Nyssen OP, Gisbert JP. Sequential and Concomitant treatments in *H. pylori* eradication: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146(Suppl1):S-393.
38. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Mentis A. Is there a nonbismuth quadruple therapy that can reliably overcome bacterial resistance? *Gastroenterology* 2013;145:1496-1497.

39. Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, et al. Evaluation of a four-drug, three-antibiotic, nonbismuth-containing "concomitant" therapy as first-line *Helicobacter pylori* eradication regimen in Greece. *Helicobacter* 2012;17:49-53.
40. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzalez B, et al. Clinical evaluation of a ten-day regimen with esomeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in a high clarithromycin resistance area. *Helicobacter* 2013;18:459-467.
41. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Zampeli E, et al. A randomized study comparing 10 days concomitant and sequential treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*, in a high clarithromycin resistance area. *Gastroenterology* 2014;146:(Suppl1):S-397.
42. Georgopoulos SD. "Concomitant" or "sequential" eradication of *H. pylori*: Which regimen comes first? *Annals of Gastroenterology* 2014;27:280-281.
43. Kim S-Y, Park D-K, Kwon K-A, et al. Ten day concomitant therapy is superior to ten day sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Gastroenterol* 2014;64:260-267.
44. Lee H-J, Kim J-I, Lee J-S, et al. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for *Helicobacter pylori* among various treatment strategies. *World J Gastroenterol* 2015;21:351-359.
45. Lim JH, Lee DH, Choi C, et al. Clinical outcomes of two-week sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized pilot study. *Helicobacter* 2013;18:180-186.
46. Ang T-L, Fock K-M, Song M, et al. Ten-day triple therapy versus sequential therapy versus concomitant therapy as first line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; DOI: 10.1111/jgh.12892.
47. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, et al. Optimized non-bismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013;145:121-128.
48. Sardarian H, Fankeri H, Hosseini V, et al. Comparison of hybrid and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: a prospective randomized trial. *Helicobacter* 2013;18:129-134.
49. Wang B, Wang YH, Lv ZF, et al. Efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015; doi:10.1111/hel.12180.
50. Federico A, Nardone G, Gravina AG, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2012;143:55-61.
51. Peedikayil MC, Alsohaibani FI, Alkhenizan AH. Levofloxacin-based first-line therapy versus standard first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2014;9:e85620.
52. Xiao SP, Gu M, Zhang GX. Is levofloxacin-based triple therapy an alternative for first-line eradication of *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:528-538.
53. Romano M, Cuomo A, Gravina AG, et al. Empirican levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised trial. *Gut* 2010;59:1465-1470.
54. Qian J, Ye F, Zhang J, Yang YM, et al. Levofloxacin-containing triple and sequential therapy or standard sequential therapy as the first line treatment for *Helicobacter pylori* eradication in China. *Helicobacter* 2012;17:478-485.
55. Liao J, Zheng Q, Liang X, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013;18:373-377.
56. 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.
57. Calhan T, Kahraman R, Sahin A, et al. Efficacy of two levofloxacin-containing second-line therapies for *Helicobacter pylori*: a pilot study. *Helicobacter* 2013;18:378-383.
58. Selgrad M, Meissle J, Bomschein J, et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1257-1260.
59. Rao GA, Mann JR, Shoabi A, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med* 2014;12:121-127.
60. Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J, et al. Two-week, high-dose proton pump inhibitor, moxifloxacin triple *Helicobacter pylori* therapy after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Dig Liver Dis* 2015;47:108-113.

61. 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, noninferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905-913.
62. Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:802-807.
63. Liu KS, Hung IF, Seto WK, et al. Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical first line and second line treatment for Helicobacter pylori in Chinese patients: an open label, randomised, crossover trial. *Gut* 2014;63:1410-1415.
64. Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:171-177.
65. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Rodrigo L, et al. Third-line rescue therapy with bismuth-containing quadruple regimen after failure of two treatments (with clarithromycin and levofloxacin) for H. pylori infection. *Dig Dis Sci* 2014;59:383-389.
66. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of Helicobacter pylori infection. *Digestion* 2013;88:33-45.
67. Yang J-C, Lin C-J, Wang H-L, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for Helicobacter pylori infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.10.036.
68. Gisbert JP, Perez-Aisa, Bermejo F, et al. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate helicobacter pylori infection: time trends in a Spanish Multicenter Study of 1000 patients. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:130-135.
69. Tay CY, Windsor HM, Thirriot F, et al. Helicobacter pylori eradication in Western Australia using novel quadruple therapy combinations. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:1076-1083.
70. Gisbert JP, Molina-Infante J, Marin AC, et al. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple "sequential" or "concomitant" treatment to eradicate H. pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:652-656.
71. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:209-221.
72. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three Helicobacter pylori eradication failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:941-947.
73. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, et al. Helicobacter pylori second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;doi:10.1111/apt.13128.
74. Graham DY, Lee Y-C, Wu MS. Rational Helicobacter pylori therapy: Evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:177-186.
75. Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Current and future insights in H. pylori eradication regimens: the need of tailoring therapy. *Current Pharm Design* 2014;20(28):4521-4532.
76. Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Treatment of Helicobacter pylori infection: meeting the challenge of antimicrobial resistance. *World J Gastroenterol* 2014;20:9898-9911.
77. Malfertheiner P, Selgrad M. Helicobacter pylori. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:589-595.
78. Xie C, Lu N-H. Review: clinical management of Helicobacter pylori infection in China. *Helicobacter* 2015;20:1-10.
79. Fiorini G, Vakil N, Zullo A, et al. Culture-based selection therapy for patients who did not respond to previous treatment for Helicobacter pylori infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:507-510.
80. Cammarota G, Ianiro G, Bibbo S, et al. Culture-guided treatment approach for Helicobacter pylori infection: review of the literature. *World J Gastroenterol* 2014;20:5205-5211.
81. Sugimoto M, Furuta T. Efficacy of tailored Helicobacter pylori eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol* 2014;20:6400-6411.
82. Smith SM, O'Morain C, McNamara D. Antimicrobial susceptibility testing for Helicobacter pylori in times of increasing antibiotic resistance. *World J Gastroenterol* 2014;20:9912-9921.