
Εκρίζωση >90%. Είναι εφικτός στόχος;

Γεράσιμος Μάντζαρης¹, Αναστάσιος Ρούσσοσ²

Εισαγωγή

Η λοίμωξη από το Ελικοβακτήριο του πυλωρού (*E. πυλωρού*) είναι εξαιρετικά συχνή, πιστεύεται δε ότι προσβάλλει περίπου το 50% του πληθυσμού της γης. Μολονότι το δίλημμα αν το βακτήριο είναι «παθογόνο», «δυσνητικώς παθογόνο» ή «συμβιωτικός» μικροοργανισμός εξακολουθεί να διεγείρει επιστημονικές αντιγνωμίες που καθορίζουν, συνακόλουθα, τον ουδό αντίστασης των θεραπειών για την εκρίζωσή του, ελάχιστοι αμφιβάλλουν ότι μερικές νοσολογικές οντότητες προκαλούνται από πιο «παθογόνα» στελέχη και ως εκ τούτου συνιστούν ενδείξεις εκρίζωσης της λοίμωξης που τις προκαλεί: Νόσος του πεπτικού έλκους, MALT-λέμφωμα στομάχου, αλλοιώσεις ατροφικής γαστρίτιδας και η ύπαρξη συγγενούς πρώτου βαθμού με αδενοκαρκίνωμα στομάχου.¹ Προκειμένου να θεωρηθεί ως «ιδανικό» το θεραπευτικό σχήμα εκρίζωσης της λοίμωξης θα πρέπει να έχει αποτελεσματικότητα τουλάχιστον 90%, να είναι εύκολο στη λήψη του και καλώς ανεκτό από τους ασθενείς, χωρίς να παρουσιάζει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.²

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να εξετασθεί κατά πόσο είναι εφικτή στην κλινική πράξη η εκρίζωση του *E. πυλωρού* σε ποσοστό άνω του 90%, και ποια είναι η θεραπευτική στρατηγική εκείνη με την οποία επιτυγχάνεται όσο το δυνατόν υψηλότερο ποσοστό εκρίζωσης.

¹Διευθυντής, Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, ²Ειδικευόμενος, Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής

Στην Ευρώπη για τη θεραπεία της λοίμωξης από *E. πυλωρού* ισχύουν σήμερα οι οδηγίες της 2^{ης} διάσκεψης ομοφωνίας του Maastricht σύμφωνα με τις οποίες το θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής περιλαμβάνει: i) έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων σε δοσολογία η οποία καταστέλλει πλήρως τη γαστρική έκκριση και ii) δύο από τα ακόλουθα τρία αντιβιοτικά: αμοξικιλίνη (1g), κλαροθρομυκίνη (500 mg), μετρονιδαζόλη (500 mg), όλα χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 7 ημέρες. Εναλλακτικά, αντί του αναστολέα αντλίας πρωτονίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί το σύμπλοκο ρανιτιδίνη-κιτρικό βισμούθιο³. Οι ίδιες οδηγίες ισχύουν και στις ΗΠΑ με τη διαφορά ότι εκεί προτείνεται μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας (10 ή 14 ημέρες).⁴

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την ιδανική διάρκεια του θεραπευτικού σχήματος πρώτης γραμμής είναι αντικρουόμενα. Δεν έχει τεκμηριωθεί η υπεροχή των σχημάτων διάρκειας 10 ή/και 14 ημερών μέσα από σειρές μελετών στο σύνολο των *E. πυλωρού* θετικών ασθενών.⁵ Επίσης, αν και σε ορισμένες μελέτες υποστηρίζεται η υπεροχή των 14ήμερων σχημάτων, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας αυτής της θεραπευτικής πρακτικής.^{6,7}

Αντικρουόμενα είναι και τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των σχημάτων πρώτης γραμμής. Εκείνο το οποίο, είναι βέβαιο είναι ότι με την πάροδο των ετών τα αρχικώς ενθουσιώδη και συντριπτικά αποτελέσματα των κλινικών μελετών έχουν ανασκευασθεί από την εμπειρία της καθημερινής Ιατρικής πράξης. Έτσι, ενώ στις αρχικές μετα-αναλύσεις η επιτυχής εκρίζωση του μικροβίου με το σχήμα πρώτης γραμμής έφτανε το 95%, τα τελευταία έτη παρατηρείται ελάττωση αυτής σε ποσοστά κοντά στο 80%.⁸⁻¹⁰ Τα ποσοστά αυτά απέχουν σημαντικά από το 90%, το οποίο πρέπει να επιτυγχάνεται με ένα «ιδανικό σχήμα» εκρίζωσης και είναι συντριπτικά χαμηλότερα από τα ποσοστά εκρίζωσης στην καθημερινή κλινική πράξη.¹¹

Αν και το κυριότερο αίτιο της μειούμενης αποτελεσματικότητας των σχημάτων εκρίζωσης θεωρείται η διαρκώς αυξανόμενη αντοχή του *E. πυλωρού* στα αντιβιοτικά ο κλινικός γιατρός πρέπει να γνωρίζει όλα τα πιθανά αίτια της αποτυχίας ενός θεραπευτικού σχήματος κατά του μικροβίου προκειμένου να αποφύγει άστοχες θεραπευτικές αποφάσεις και την ταλαιπωρία του ασθενούς.

Πώς μπορούμε να αυξήσουμε την αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού σχήματος πρώτης γραμμής

Για να εκριζωθεί το *E. πυλωρού* είναι απαραίτητο τα επίπεδα των χορηγούμενων αντιβιοτικών στη γαστρική βλέννα να υπερβαίνουν την ελάχιστη βακτηριοκτόνο συγκέντρωση. Στον Πίνακα 1 αναφέρονται συνοπτικά τα πιθανά αίτια αποτυχίας ενός θεραπευτικού σχήματος πρώτης γραμμής. Η συμμόρφωση του ασθενούς με τη

Πίνακας 1. Παρουσίαση των κυριότερων αιτιών αποτυχίας του θεραπευτικού σχήματος πρώτης γραμμής.

Αίτια αποτυχίας αγωγής εκρίζωσης

- Απουσία συμμόρφωσης ασθενούς
- Αντοχή του μικροβίου στα χορηγούμενα αντιβιοτικά
- Όξινο γαστρικό περιβάλλον
- Κάπνισμα
- Άλλοι παράγοντες ξενιστή
 - CagA (-) στελέχη
 - ανοσοανεπάρκεια κ.ά.

Πίνακας 2. Μέθοδοι με τις οποίες επιτυγχάνεται η καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς με την αγωγή εκρίζωσης.

Μέθοδοι για καλύτερη συμμόρφωση ασθενούς

- Ενημέρωση για
 - σημασία της εκρίζωσης του μικροβίου
 - αξία της τήρησης των οδηγιών του γιατρού
 - πιθανές παρενέργειες
- Αναφορά παρενεργειών στο γιατρό
- Γραπτές οδηγίες για λήψη φαρμάκων

θεραπευτική αγωγή και η επιλογή του κατάλληλου αντιμικροβιακού σχήματος αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες που οδηγούν στην εκρίζωση του μικροβίου.

Συμμόρφωση ασθενούς

Η ανάγκη λήψης πολλών φαρμάκων σε τακτά χρονικά διαστήματα, με υπαρκτή την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, από ασθενείς οι οποίοι πολλές φορές δεν έχουν ιδιαίτερα έντονη συμπτωματολογία οδηγεί συχνά στην ανεπαρκή συμμόρφωση με την αγωγή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαίνεται ότι είναι το συχνότερο αίτιο διακοπής της θεραπείας.¹² Για το λόγο αυτό σχήματα τα οποία περιέχουν κιτρικό βισμούθιο συνοδεύονται και από αυξημένα ποσοστά αποτυχίας.¹³ Όπως είναι λογικό η συμμόρφωση έχει ιδιαίτερη σημασία στα βραχυχρόνια (επταήμερα) σχήματα, καθώς εκεί η παράλειψη έστω και λίγων δόσεων αρκεί για να οδηγήσει σε μη εκρίζωση του μικροβίου.

Στην κλινική πράξη η συμμόρφωση του ασθενούς επιτυγχάνεται μόνο με την προσπάθεια του γιατρού. Ο ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τη σημασία της εκρίζωσης του μικροβίου για την υγεία του, καθώς και για την αξία της τήρησης των οδηγιών του γιατρού για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος. Η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και ο τρόπος πρόληψης ή και αντιμετώπισής τους πρέπει να επισημανθούν. Ο ασθενής πρέπει να ενθαρρύνεται για να αναφέρει κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια στο θεράποντα και να του τονιστεί ποιες είναι οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αποτελούν και λόγο διακοπής της θεραπείας. Τέλος, έχει αποδειχτεί ότι η χορήγηση γραπτών οδηγιών συντελεί στην καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς (Πίνακας 2)¹⁴.

Επιλογή του κατάλληλου αντιμικροβιακού σχήματος

Η αντοχή ενός μικροβίου σε κάποιο αντιβιοτικό διακρίνεται σε πρωτοπαθή, όταν εξ αρχής το στέλεχος του μικροβίου είναι ανθεκτικό στο συγκεκριμένο αντιβιοτικό, και σε δευτεροπαθή, όταν η ανθεκτικότητα αναπτύσσεται μετά τη χορήγηση του αντιβιοτικού. Στην Ελλάδα, όπως και στις περισσότερες χώρες, τα ποσοστά αντοχής του *E. πυλωρού* στην αμοξυκιλλίνη και την τετρακυκλίνη (που χρησιμοποιείται στο θεραπευτικό σχήμα δεύτερης γραμμής) είναι μηδαμινά. Ιδιαίτερα υψηλά είναι τα ποσοστά αντοχής στη μετρονιδαζόλη τα οποία στη χώρα μας παραμένουν σταθερά εδώ και μία δεκαετία (πρωτοπαθής αντοχή 50% και δευτεροπαθής αντοχή 60-70%). Ιδιαίτερα ανησυχητικά είναι τα δεδομένα που αφορούν την κλαριθρομυκίνη αφού στη χώρα μας παρατηρείται ραγδαία αύξηση της πρωτοπαθούς αντοχής του μικροβίου στα παιδιά. Όσον αφορά τους ενήλικες το ποσοστό δευτεροπαθούς αντοχής μετά αποτυχημένη πρώτη θεραπεία αγγίζει το 45%.^{15,16} Η αυξανόμενη αντοχή στην κλαριθρομυκίνη θα μπορούσε να αποδοθεί στην ευρεία χρήση του αντιβιοτικού αυτού ως μονοθεραπεία από γιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων. Η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς έχει βρεθεί ότι η αποτελεσματικότητα ενός τριπλού σχήματος πρώτης γραμμής μειώνεται μέχρι και 70% όταν υπάρχει αντοχή στην κλαριθρομυκίνη έναντι 20-30% όταν υπάρχει αντοχή στη μετρονιδαζόλη.¹⁷

Για τους λόγους αυτούς η λήψη προσεκτικού ιστορικού πριν τη χορήγηση του θεραπευτικού σχήματος πρώτης γραμμής έχει ιδιαίτερη σημασία. Εάν στο ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται συχνή λήψη κλαριθρομυκίνης πρέπει να προτιμάται η χορήγηση του συνδυασμού αμοξυκιλίνης-μετρονιδαζόλης στο θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής ή η μελέτη της ανθεκτικότητας του στελέχους του *E. πυλωρού* *in vitro* πριν από την επιλογή του θεραπευτικού σχήματος πρώτης γραμμής.

Πλήρης καταστολή της έκκρισης οξέος

Η πλήρης καταστολή της έκκρισης οξέος είναι απαραίτητη για την επιτυχή εκρίζωση του μικροβίου καθώς το όξινο pH ελαττώνει τη δραστηριότητα των αντιβιοτικών.¹⁸ Δεν υπάρχουν, όμως, μελέτες οι οποίες να τεκμηριώνουν την υπεροχή κάποιου συγκεκριμένου αναστολέα της αντλίας πρωτονίων στο θεραπευτικό σχήμα εκρίζωσης. Επίσης αν και από ορισμένες κλινικές μελέτες υποστηριζόταν ότι η χορήγηση αντιεκκριτικής αγωγής για κάποιο διάστημα πριν την έναρξη του σχήματος εκρίζωσης επαυξάνει τα ποσοστά εκρίζωσης της λοίμωξης, πρόσφατη μεταανάλυση έδειξε ότι η συγκεκριμένη τακτική δεν αυξάνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.¹⁹ Συνεπώς η συμμόρφωση του ασθενούς με τη λήψη του χορηγούμενου αναστολέα αντλίας πρωτονίων σε δοσολογία που καταστέλλει πλήρως τη γαστρική έκκριση αρκεί για να εξασφαλίσει το ιδανικό γαστρικό περιβάλλον για την εκρίζωση του μικροβίου.

Πίνακας 3. Ιστολογικές παράμετροι και ανταπόκριση σε δεκαήμερο θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής (δεδομένα από τον ελληνικό χώρο).

Ευνοϊκή ανταπόκριση σε θεραπευτικό σχήμα	Απουσία συσχέτισης με ανταπόκριση
<ul style="list-style-type: none"> • Απουσία λεμφοζιδίων στην ιστολογική εξέταση ρουτίνας • Γαστρίτιδα σώματος 	<ul style="list-style-type: none"> • Πυκνότητα μικροβίου στον ιστό • Βαθμός γαστρίτιδας άντρου • Δραστηριότητα γαστρίτιδας άντρου

Αποχή από το κάπνισμα

Είναι βέβαιο ότι το κάπνισμα μειώνει τα ποσοστά εκρίζωσης της λοίμωξης από *E. πυλωρού*. Ο ακριβής μηχανισμός είναι άγνωστος αν και από ορισμένους πιστεύεται ότι αυτό οφείλεται στη διέγερση της παραγωγής γαστρικού οξέος. Έχει ιδιαίτερη σημασία να τονισθεί στον ασθενή η σημασία της διακοπής του καπνίσματος πριν αλλά και σε όλη τη διάρκεια της αγωγής, καθώς έχει βρεθεί ότι με την τακτική αυτή αυξάνονται τα ποσοστά εκρίζωσης σε επίπεδο αντίστοιχο με αυτά των μη καπνιστών.⁵

Γνώση άλλων παραγόντων οι οποίοι επηρεάζουν την εκρίζωση

Στην κλινική πράξη είναι σημαντική η γνώση όλων των παραγόντων (μικροβίου ή ξενιστή) οι οποίοι επηρεάζουν την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου.

Η ανασοανεπάρκεια του ξενιστή αποτελεί διακριτό παράγοντα συνδεόμενο με μικρά ποσοστά εκρίζωσης της λοίμωξης. Επίσης η παρουσία CagA (-) στελεχών φαίνεται ότι σχετίζεται με μειωμένες πιθανότητες εκρίζωσης, γεγονός με θεωρητική περισσότερο σημασία καθώς η ανίχνευση των στελεχών αυτών δεν θεωρείται εξέταση ρουτίνας.^{20, 21}

Σε προοπτική μελέτη από τον ελληνικό χώρο έχει δειχθεί ότι η απουσία λεμφοζιδιακής γαστρίτιδας καθώς και η γαστρίτιδα του σώματος αποτελούν παράγοντες ευνοϊκής ανταπόκρισης σε δεκαήμερο θεραπευτικό σχήμα με ομεπραζόλη, κλαριθρομυκίνη και αμοξικιλίνη. Αντίθετα το ποσοστό εκρίζωσης δεν φάνηκε να σχετίζεται με μία σειρά άλλων ιστολογικών παραμέτρων όπως είναι το μικροβιακό φορτίο, ο βαθμός (grade) και η δραστηριότητα (activity) της γαστρίτιδας του άντρου (Πίνακας 3).²²

Τετραπλό σχήμα ως θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής

Μία σημαντική παράμετρος των οδηγιών του Maastricht είναι το πακέτο θεραπείας («treatment package»). Η φιλοσοφία του είναι ότι για μία συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή πρέπει να είναι προαποφασισμένο το θεραπευτικό σχήμα δεύτερης γραμμής το οποίο περιλαμβάνει διαφορετικά αντιβιοτικά από αυτά που δόθηκαν στο πρώτο

Πίνακας 4. Σχήμα δεύτερης γραμμής σύμφωνα με τις οδηγίες του Maastricht.

Θεραπευτικό σχήμα δεύτερης γραμμής	
A. ΤΕΤΡΑΠΛΟ ΣΧΗΜΑ (7-14 ημέρες)	
• PPI	1 x 2/24 h
• Βισμούθιο (120 mg)	1 x 4/24 h
• Τετρακυκλίνη (500 mg)	1 x 4/24 h
• Μετρονιδαζόλη (500 mg)	1 x 3/24 h
B. ΤΡΙΠΛΟ ΣΧΗΜΑ (7-14 ημέρες)	
• Ρανιτιδίνη-κιτρικό βισμούθιο	1 x 2/24 h
• Δύο από τα ακόλουθα αντιβιοτικά	
- Τετρακυκλίνη (500 mg)	1 x 4/24 h
- Μετρονιδαζόλη (500 mg)	1 x 3/24 h
- Αμοξικιλίνη (1g)	1 x 2/24 h
- Κλαριθρομυκίνη (500 mg)	1 x 2/24 h

σχήμα. Στον Πίνακα 4 απεικονίζεται η πρόταση του Maastricht για θεραπευτικό σχήμα δεύτερης γραμμής.³

Επειδή το θεραπευτικό σχήμα της δεύτερης γραμμής εκριζώνει σε ικανοποιητικό ποσοστό ανθεκτικές στο σχήμα πρώτης γραμμής περιπτώσεις λοίμωξης από *E. πυλωρού* ορισμένοι ερευνητές έχουν προτείνει να χρησιμοποιείται και το θεραπευτικό σχήμα δεύτερης γραμμής ευθύς εξ αρχής. Το τετραπλό σχήμα ΟΒΜΤ, συνδυασμός ενός αναστολέα της αντλίας πρωτονίων και της κλασικής τριπλής αγωγής (ΒΜΤ), όταν χορηγήθηκε ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής για 7, 10 ή 14 ημέρες δεν υπερέιχε τόσο σε άμεση σύγκριση όσο και έμμεσα (βάσει των ποσοστών εκρίζωσης) στα δικά μας δεδομένα του τριπλού θεραπευτικού σχήματος ΟΑΚ.^{25,26} Παρόλα αυτά, σε πρόσφατη μεταανάλυση 98 μελετών και 7151 ασθενών ο συνδυασμός ομεπραζόλης, βισμούθιου, μετρονιδαζόλης και τετρακυκλίνης για 10-14 ημέρες ως σχήμα 1^{ης} γραμμής όχι μόνο εκρίζωσε τη λοίμωξη στο 85% των ασθενών αλλά και εμφάνισε ποσοστά ασφάλειας και συμμόρφωσης συγκρίσιμα με αυτά της τριπλής αγωγής από ομεπραζόλη, αμοξικιλίνη και κλαριθρομυκίνη.²⁷ Με δεδομένα τα εγγενή μειονεκτήματα των μετααναλύσεων απαιτούνται περισσότερες και καλά σχεδιασμένες μελέτες για να επιβεβαιωθούν τα προαναφερθέντα αποτελέσματα.

Είναι δυνατή η εκρίζωση της λοίμωξης σε ποσοστά άνω του 90%;

Η επίτευξη εκρίζωσης του *E. πυλωρού* σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των ασθενών δεν αποτελεί μόνο στοιχείο του «ιδανικού» θεραπευτικού σχήματος αλλά πρέπει να αποτελεί να είναι και ο στόχος κάθε γαστρεντερολόγου στην καθημερινή

κλινική πράξη. Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού, η ενημέρωση του ασθενούς ώστε να εξασφαλιστεί η καλύτερη δυνατή συμμόρφωση και η επιλογή του κατάλληλου συνδυασμού αντιβιοτικών αυξάνουν τα ποσοστά επιτυχίας των χορηγούμενων θεραπευτικών σχημάτων. Στη χώρα μας όμως και δη εκτός κλινικών μελετών ο στόχος αυτός φαίνεται προϊόντως μάλλον ανέφικτος με τα θεραπευτικά σχήματα 1^{ης} γραμμής που βασίζονται στην κλαριθρομυκίνη. Η απουσία επίσημων ηλεκτρονικά καταγεγραμμένων δεδομένων του ιστορικού λήψεως φαρμάκων των Ελλήνων ασθενών (έτσι ώστε η πιθανότητα προτέρας λήψης κλαριθρομυκίνης να επαφίεται στη γνώση, το μορφωτικό επίπεδο και τη μνήμη του ασθενούς), τα προϊόντως αυξανόμενα ποσοστά ανθεκτικότητας της λοίμωξης στην κλαριθρομυκίνη στη χώρα μας, το αυξημένο ποσοστό καπνιστών με οργανική και λειτουργική δυσπεψία, η «αυτοματοποιημένη» συνταγογραφία στη χώρα μας (που δεν αφήνει περιθώρια κριτικής σκέψης, αφιέρωσης χρόνου ενασχόλησης με τον ασθενή, αναδρομής στο ιστορικό λήψης φαρμάκων, κ.λπ.) και η παραδοσιακή ευχερής εγκατάλειψη των θεραπειών που προκαλούν ήσσονες ανεπιθύμητες ενέργειες από τον Έλληνα είναι μερικές από τις αιτίες που καθιστούν το στόχο μάλλον ανέφικτο. Οι διαπιστώσεις όμως αυτές κατ' ουδένα τρόπο πρέπει να αποτελούν άλλοθι συμβιβασμού αλλά αφετηρία έντονων προσπαθειών διόρθωσης των λαθών της ιατρικής πράξης και ευαισθητοποίησης των ασθενών για την ορθή και αποτελεσματική χρήση των ιατρικών οδηγιών και των φαρμάκων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Paterson WL, Graham DY. *Helicobacter pylori*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH editors. Gastrointestinal and liver Disease. Pathophysiology, diagnosis, management. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002, p:732-746.
2. Basset C, Holton J, Gatta L, Ricci C, Bernabucci V, Liuzzi G, Vaira D. *Helicobacter pylori* infection: anything new should we know? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 2):31-41.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ;16:167-180.
4. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2330-2338.
5. Bytzer P, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2005;10(Suppl 1):40-46.
6. Bosques-Padilla FJ, Garza-Gonzalez E, Calderon-Lozano IE, et al. Open, randomized multicenter comparative trial of rabeprazole, ofloxacin and amoxicillin therapy for *Helicobacter pylori* eradication: 7 vs. 14 day treatment. *Helicobacter* 2004 ;9:417-421.

7. Chaudhary A, Ahuja V, Bal CS, Das B, Pandey RM, Sharma MP. Rank order of success favors longer duration of imidazole-based therapy for *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease: a randomized pilot study. *Helicobacter* 2004;9:124-129.
8. Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1995;333:984-991.
9. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection--a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:857-864.
10. Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, Aragaki C. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2002;31:128-139.
11. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:91-96.
12. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493-496.
13. Buring SM, Winner LH, Hatton RC, Doering PL. Discontinuation rates of *Helicobacter pylori* treatment regimens: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 1999;19:324-332.
14. Lee M, Kemp JA, Canning A, Egan C, Tataronis G, Farraye FA. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy. *Arch Intern Med* 1999;25:2312-2316.
15. Μεντής Α. Επιδημιολογία και κλινική σημασία της αντοχής στα αντιβιοτικά--Ελληνικά δεδομένα. Πρακτικά 5^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, σελ. 50-54.
16. Μεντής Α. Προβλήματα αντοχής στα αντιβιοτικά--Αντιμετώπιση. Πρακτικά 10^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, σελ. 83-90.
17. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374-1384.
18. Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:413-431.
19. Janssen MJ, Laheij RJ, de Boer WA, Jansen JB. Meta-analysis: The influence of pre-treatment with a proton pump inhibitor on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;15:341-345.
20. Katelaris PH. *Helicobacter pylori*: why are eradication results so variable? *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:606-609.
21. Vakil N. *Helicobacter pylori*: factors affecting eradication and recurrence *Am J Gastroenterol* 2005;100:2393-2394.
22. Georgopoulos S, Ladas S, Karapatanis S, Mentis A, Spiliadi C, Artalis V, Raptis S. Factors that may outcome of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin. *Dig Dis Sci* 2000;45:63-67.
23. Hojo M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:690-700.

24. 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.
25. Mantzaris GJ, Petraki Kal, Archavlis E, et al. Omeprazole-triple 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;14:1-7.
26. Mantzaris GJ, Petraki C, Petraki Kal, et al. 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. *Ann Gastroenterol* 2005.
27. 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;15:1071-1082.