
Θεραπεία ανθεκτικής λοίμωξης

Γρηγόριος Λεοντιάδης

Είκοσι χρόνια μετά τη δημοσίευση της πρώτης τυχαίοποιημένης, ελεγχόμενης με placebo μελέτης εκρίζωσης του *Helicobacter pylori* (*H. pylori*),¹ δεν έχουμε ακόμη αποκτήσει τα θεραπευτικά όπλα που θα επιθυμούσαμε. Ακόμη και τα πιο αποτελεσματικά σχήματα εκρίζωσης αποτυγχάνουν σε ποσοστό 10-20% (κατά πρόθεση για θεραπεία) σε προσεκτικά εκτελεσμένες κλινικές μελέτες²⁻⁴ και σε ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό στην καθημερινή κλινική πράξη.⁵

Πότε θα χαρακτηρίσουμε μια λοίμωξη με *H. pylori* ως «ανθεκτική»; Όταν η παραμονή της λοίμωξης έχει τεκμηριωθεί με ενδεδειγμένη μέθοδο (με αναπνευστική δοκιμασία ουρίας, δοκιμασία αντιγόνου κοπράνων ή – εφόσον ενδείκνυται για άλλο λόγο η ενδοσκόπηση – με βιοπτική μέθοδο) τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη λήξη ενός ενδεδειγμένου σχήματος εκρίζωσης. Σύμφωνα με το δεύτερο Ευρωπαϊκό Πλαίσιο Συμφωνίας (Maastricht 2-2000) η θεραπεία πρώτης γραμμής της λοίμωξης με *H. pylori* θα πρέπει να είναι ένα τριπλό σχήμα διάρκειας τουλάχιστον 7 ημερών αποτελούμενο από αναστολέα αντλίας πρωτονίων (proton pump inhibitor: PPI x2) ή κιτρικό βισμούθιο ρανιτιδίνης (400 mg x2) σε συνδυασμό με δύο αντιβιοτικά, από τα οποία το ένα θα είναι η κλαριθρομυκίνη (500 mg x2) και το άλλο θα είναι είτε η αμοξυκιλλίνη (1000 mg x2) είτε η μετρονιδαζόλη (500 mg x2).⁶ Στο τρίτο Ευρωπαϊκό Πλαίσιο Συμφωνίας (Maastricht 3-2005), που δεν έχει ακόμη δημοσιευθεί ως πλήρες άρθρο, γίνεται δεκτό ότι τα 14ήμερα σχήματα είναι ελαφρώς πιο αποτελεσματικά από τα επτάημερα και επιπλέον προτείνεται ως εναλλακτική θεραπεία πρώτης γραμμής το κλασικό τετραπλό σχήμα (PPI x2, τρικαλιούχο δικιτρικό βισμούθιο 300 (120) mg x4, μετρονιδαζόλη 500 mg

Γαστρεντερολόγος, Λέκτορας Β' Παθολογικής Κλινικής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης

x3, τετρακυκλίνη 500 mg x4).⁷ Ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλίνη μπορεί να χορηγηθεί είτε PPI + κλαριθρομυκίνη + μετρονιδαζόλη είτε κιτρικό βισμούθιο ρανιτιδίνης + κλαριθρομυκίνη.² Μετά από κάθε απόπειρα εκρίζωσης οφείλουμε πάντα να ελέγχουμε για τυχόν παραμονή της λοίμωξης.⁶

Χρειάζεται πάντα αντιμετώπιση η ανθεκτική λοίμωξη με *H. pylori*; Όχι πάντα. Αυτό εξαρτάται από την ένδειξη εκρίζωσης. Δυστυχώς τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό χορηγείται συχνά αγωγή εκρίζωσης και για μη αποδεκτές ενδείξεις (όπως για πλήθος μη τεκμηριωμένων «εξωγαστρεντερικών εκδηλώσεων» του *H. pylori*).^{8,9} Η αποτυχία εκρίζωσης του *H. pylori* με το θεραπευτικό σχήμα 1^{ης} γραμμής είναι μια ευκαιρία για να αξιολογηθεί εκ νέου η βαρύτητα της ένδειξης για εκρίζωση και να σταθμιστεί το όφελος έναντι του κινδύνου επιπλοκών από μία παρατεταμένη αντιβιοτική αγωγή 2^{ης} γραμμής. Φυσικά σε απόλυτες ενδείξεις εκρίζωσης, δηλαδή σε πεπτικό έλκος (ιδιαίτερα σε επιπλεγμένο έλκος) και σε MALT λέμφωμα στομάχου,^{6,7} είναι αναγκαίο να επιμένει κανείς μέχρι να επιτευχθεί η εκρίζωση της λοίμωξης.¹⁰

Πόσο ρεαλιστικός είναι ο στόχος της τελικής εκρίζωσης του *H. pylori* σε όλες τις ενδεικνυόμενες περιπτώσεις; Το ερώτημα τίθεται με το σκεπτικό ότι η εκρίζωση γίνεται ακόμη δυσκολότερη μετά από μία ή περισσότερες αποτυχημένες αγωγές γιατί έχουν πια απομείνει επιλεγμένες «δύσκολες περιπτώσεις»: τα πλέον ανθεκτικά στελέχη *H. pylori* και οι λιγότερο συνεργάσιμοι ασθενείς. Παρόλα αυτά, με τον κατάλληλο αλγόριθμο είναι δυνατόν να επιτευχθεί τελικά η εκρίζωση σχεδόν στο 99% του αρχικού πληθυσμού ασθενών (κατά πρωτόκολλο) μετά από χορήγηση δύο, τριών ή και τεσσάρων διαδοχικών θεραπευτικών σχημάτων.¹¹

Πριν αναπτυχθεί ο αλγόριθμος προσέγγισης των ασθενών με ανθεκτική λοίμωξη με *H. pylori*, οφείλουμε να υπενθυμίσουμε ότι η καλύτερη θεραπεία είναι η πρόληψη. Συγκεκριμένα, η καλύτερη προσέγγιση του προβλήματος της ανθεκτικής *H. pylori* λοίμωξης είναι η μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας του πρώτου σχήματος εκρίζωσης. Αυτό θα επιτευχθεί με την προσεκτική επιλογή του σχήματος 1^{ης} γραμμής και την αντιμετώπιση παραγόντων που δυσχεραίνουν την εκρίζωση (βλ. σελ. 133-141 "Εκρίζωση >90%. Είναι εφικτός στόχος;"). Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί στις τεχνικές βελτίωσης της συμμόρφωσης των ασθενών.^{12,13} Οφείλουμε να εξηγήσουμε στον ασθενή τη σημασία της εκρίζωσης της λοίμωξης και την αξία της σωστής λήψης της αγωγής. Οι γραπτές οδηγίες λήψης των φαρμάκων βοηθούν ιδιαίτερα. Ο ασθενής πρέπει να έχει προειδοποιηθεί για τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και να γνωρίζει ποιες από αυτές είναι αθώες (και επομένως δεν συνιστούν λόγο διακοπής της θεραπείας) και ποιες όχι.

Αγωγή εκρίζωσης *H. pylori* 2^{ης} γραμμής

Η γενική αρχή που ισχύει για τα σχήματα εκρίζωσης 2^{ης} γραμμής είναι η αποφυγή χρησιμοποίησης των ίδιων αντιβιοτικών με την πρώτη θεραπεία, γιατί σε αυτά θα

έχει πιθανότατα αναπτυχθεί δευτερογενής ανοχή. Αυτό αφορά κατά μείζονα λόγο την κλαριθρομυκίνη και τη μετρονιδαζόλη.¹⁴

Το δεύτερο Ευρωπαϊκό Πλαίσιο Συμφωνίας (Maastricht 2-2000) εισήγαγε μια σημαντική έννοια, το «πακέτο» θεραπείας που περιλαμβάνει αγωγή εκρίζωσης 1^{ης} και 2^{ης} γραμμής. Από τα δύο συνιστώμενα τριπλά σχήματα 1^{ης} γραμμής (PPI+κλαριθρομυκίνη+αμοξικιλίνη ή PPI+κλαριθρομυκίνη+μετρονιδαζόλη) προτιμάται αυτό που περιέχει αμοξικιλίνη, γιατί έτσι επιτυγχάνονται καλύτερα αποτελέσματα σε περίπτωση που θα χρειαστεί να χορηγηθεί στη συνέχεια το τετραπλό σχήμα 2^{ης} γραμμής (PPI x2, βισμούθιο 300 (120) mg x4, μετρονιδαζόλη 500 mg x3, τετρακυκλίνη 500 mg x4, για τουλάχιστον 7 ημέρες).⁶ Το σκεπτικό είναι ότι το τετραπλό σχήμα 2^{ης} γραμμής, το οποίο έχει μέγιστη αποτελεσματικότητα όταν έχει τη συγκεκριμένη προαναφερθείσα σύνθεση, θα πρέπει να περιέχει διαφορετικά αντιβιοτικά από αυτά που χρησιμοποιήθηκαν στο σχήμα 1^{ης} γραμμής. Το παραπάνω «πακέτο» θεραπείας έχει ελεγχθεί και σε ελληνικό πληθυσμό με πολύ καλά αποτελέσματα.^{15,16} Η διάρκεια του τετραπλού σχήμα 2^{ης} γραμμής πρέπει να είναι μάλλον 10-14 ημέρες παρά 7 ημέρες.¹⁰

Στην προκαταρκτική δημοσίευση στο διαδίκτυο του τρίτου Ευρωπαϊκού Πλαισίου Συμφωνίας (Maastricht 3-2005) το τετραπλό σχήμα γίνεται δεκτό ως μία από τις θεραπείες 1^{ης} γραμμής χωρίς όμως να δίνονται πληροφορίες για τη σύνθεση της αγωγής 2^{ης} γραμμής σε περίπτωση αποτυχίας του τετραπλού σχήματος.⁷ Η τεκμηρίωση αυτής της σύστασης αναμένεται με ενδιαφέρον στην οριστική πλήρη δημοσίευση του τρίτου Ευρωπαϊκού Πλαισίου Συμφωνίας. Κι αυτό διότι μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν πιο αποτελεσματικό και πιο cost-effective (αποτελεσματικό σε σχέση με το κόστος) το πακέτο «1^η γραμμή = τριπλό σχήμα → 2^η γραμμή = τετραπλό σχήμα» σε σχέση το αντίστροφο «1^η γραμμή = τετραπλό σχήμα → 2^η γραμμή = τριπλό σχήμα».^{17,18}

Αγωγή εκρίζωσης *H. pylori* 3^{ης} γραμμής

Ακόμη και μετά τη χορήγηση των παραπάνω σχημάτων 2^{ης} γραμμής, η λοίμωξη θα παραμείνει στο 5% του αρχικού πληθυσμού ασθενών. Στο δεύτερο Ευρωπαϊκό Πλαίσιο Συμφωνίας (Maastricht 2-2000) συνιστάται παραπομπή αυτών των ασθενών σε ειδικό ιατρό.⁶ Στο τρίτο Ευρωπαϊκό Πλαίσιο Συμφωνίας (Maastricht 3-2005) διευκρινίζεται ότι σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνει προσδιορισμός της ευαισθησίας του μικροβίου σε αντιβιοτικά μετά από καλλιέργεια προκειμένου να επιλεγεί ο κατάλληλος συνδυασμός 3^{ης} γραμμής.⁷ Τα αντιβιοτικά που θα ελεγχθούν έναντι του *H. pylori* είναι κυρίως η αμοξικιλίνη, η τετρακυκλίνη, οι ιμιδαζόλες και η κλαριθρομυκίνη.¹⁰

Δυστυχώς όμως το μικροβιακό φορτίο είναι μειωμένο μετά από προηγηθείσα αντιβιοτική αγωγή και αυτό δυσχεραίνει περαιτέρω την ήδη δύσκολη καλλιέργεια του *H. pylori*. Το ποσοστό επιτυχούς καλλιέργειας του *H. pylori* στις συνθήκες αυτές είναι κάτω του 80% σε συνθήκες μελετών, οπότε προφανώς οι πιθανότητες επιτυχίας θα

είναι ακόμη μικρότερες στην καθημερινή κλινική πράξη.¹⁹ Σε περίπτωση αποτυχίας της καλλιέργειας θα χρησιμοποιήσουμε αναγκαστικά μια εμπειρική αγωγή ως σχήμα 3^{ης} γραμμής.

Τρία αντιβιοτικά έχουν τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα όταν χορηγούνται εμπειρικά σε θεραπείες εκρίζωσης *H. pylori* 3^{ης} γραμμής: η λεβοφλοξασίνη, η ριφαμπουτίνη και η φουραζολιδόνη.

Η λεβοφλοξασίνη (levofloxacin) είναι μια κινολόνη πρώτης γενεάς που χορηγείται σε δόση 250 mg x2 ή 500 mg x1 ή 500 mg x2 μαζί με αμοξυκιλλίνη x2 και PPI x2 για 7 ή 10 ημέρες. Τα παραπάνω σχήματα ως θεραπείες 2^{ης} ή 3^{ης} γραμμής έχουν μέσο ποσοστό εκρίζωσης 80%.²⁰ Το 10ήμερο σχήμα λεβοφλοξασίνης είναι πιο αποτελεσματικό από το 7ήμερο, ενώ σε σύγκριση με το κλασικό τετραπλό σχήμα τα σχήματα λεβοφλοξασίνης είναι αποτελεσματικότερα και έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.^{18,21} Η αποτελεσματικότητα της λεβοφλοξασίνης ως θεραπεία αποκλειστικά 3^{ης} γραμμής δεν αναφέρεται στις δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις. Από προσωπική μη δημοσιευμένη ανάλυση των πρωτογενών μελετών που δημοσιεύθηκαν έως τον Φεβρουάριο 2006 προκύπτει ότι το μέσο ποσοστό εκρίζωσης των σχημάτων λεβοφλοξασίνης μετά από αποτυχία του πακέτου θεραπείας του Maastricht 2 (τριπλό σχήμα –τετραπλό σχήμα) ήταν 71% κατά πρόθεση για θεραπεία (4 μελέτες, 342 ασθενείς, όλοι έλαβαν 10ήμερα σχήματα λεβοφλοξασίνης).

Η ριφαμπουτίνη (rifabutin) είναι κι αυτή αποτελεσματική σε ασθενείς με ανθεκτική λοίμωξη με *H. pylori*.^{5,22} Χορηγείται σε δόση 300 mg x1 ή 150 mg x2 σε συνδυασμό με αμοξυκιλλίνη x2 και PPI x2 για 10 ημέρες. Μειονεκτήματα αποτελούν η εξαιρετικά υψηλή τιμή της και ο κίνδυνος μυελοτοξικότητας. Επιπλέον, η συχνή χρήση της ριφαμπουτίνης, που είναι ένα πολύτιμο αντιφυματικό φάρμακο, επιταχύνει την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών *Mycobacterium tuberculosis*.¹¹ Προσωπική μη δημοσιευμένη ανάλυση των πρωτογενών μελετών που δημοσιεύθηκαν έως τον Φεβρουάριο 2006 έδειξε ότι το μέσο ποσοστό εκρίζωσης των σχημάτων ριφαμπουτίνης 3^{ης} γραμμής ήταν 63% κατά πρόθεση για θεραπεία (5 μελέτες, 131 ασθενείς).

Η φουραζολιδόνη (furazolidone) είναι ένα αντιμικροβιακό φάρμακο που έχει χημική συγγένεια με την νιτροφουραντοΐνη. Είναι αποτελεσματική έναντι του *H. pylori* τόσο σε σχήματα 1^{ης} γραμμής,²³ όσο και σε σχήματα διάσωσης 2^{ης} ²⁴ έως και 4^{ης} γραμμής,⁵ δυστυχώς όμως δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

Αγωγή εκρίζωσης *H. pylori* 4^{ης} γραμμής

Σε περίπτωση που αποτύχει και η τρίτη αγωγή εκρίζωσης οφείλουμε να ξαναπροσπαθήσουμε να καλλιεργήσουμε το *H. pylori* για να καθορίσουμε την ευαισθησία του στα αντιβιοτικά. Αν και πάλι αποτύχει η καλλιέργεια, τότε αναγκαστικά θα χορηγήσουμε ξανά ένα εμπειρικό σχήμα που θα περιέχει είτε λεβοφλοξασίνη είτε ριφαμπουτίνη, όποιο από τα δύο δεν είχαμε χρησιμοποιήσει στην τρίτη αγωγή. Κατά

Πίνακας 1. Προτεινόμενος αλγόριθμος θεραπείας ασθενών με λοίμωξη με *H. pylori*.

1ης γραμμής	<p>Κλασικό τριπλό σχήμα για ≥ 7 ημέρες:</p> <p>PPI x2 + κλαριθρομυκίνη 500 mg x2 + αμοξυκιλλίνη 1 g x2 ή RBC 400 mg x2 + κλαριθρομυκίνη 500 mg x2 + αμοξυκιλλίνη 1 g x2</p>
2ης γραμμής	<p>Κλασικό τετραπλό σχήμα για 10-14 ημέρες:</p> <p>PPI x2 + βισμούθιο 300 (120) mg x4 + μετρονιδαζόλη 500 mg x3 + τετρακυκλίνη 500 mg x2 ή RBC 400 mg x2 + μετρονιδαζόλη 500 mg x3 + τετρακυκλίνη 500 mg x2</p>
3ης γραμμής	<p>Σχεδιασμός σχήματος (10-14 ημερών) μετά από καλλιέργεια και αντιβιογράμμα ή PPI x2 + αμοξυκιλλίνη 1 g x2 + λεβοφλοξασίνη 500 mg x2 για 10 ημέρες</p>
4ης γραμμής	<p>Σχεδιασμός σχήματος (10-14 ημερών) μετά από καλλιέργεια και αντιβιογράμμα ή PPI x2 + αμοξυκιλλίνη 1 g x2 + ριφαμπουτίνη 300 mg x1 για 10 ημέρες</p>

PPI: proton pump inhibitor (αναστολέας αντλίας πρωτονίων)

RBC: ranitidine bismuth citrate (κιτρικό βισμούθιο ρανιτιδίνης)

προτίμηση χρησιμοποιούμε τη λεβοφλοξασίνη ως αγωγή 3^{ης} γραμμής και καταφεύγουμε στη ριφαμπουτίνη μόνο στις αγωγές 4^{ης} γραμμής. Εξάλλου η ριφαμπουτίνη έχει δοκιμαστεί και σε αγωγές εκρίζωσης 4^{ης}, 5^{ης} ή και 6^{ης} γραμμής με μέσο ποσοστό εκρίζωσης 40%,²⁵ ποσοστό ιδιαίτερα ικανοποιητικό για τόσο δύσκολο πληθυσμό ασθενών. Ο παραπάνω αλγόριθμος θεραπείας ασθενών με λοίμωξη με *H. pylori* συνοψίζεται στον Πίνακα 1.

Το μέλλον

Το μέλλον της θεραπείας της *H. pylori* λοίμωξης με συνδυασμούς αντιβιοτικών δεν είναι ευοίωνα. Παρόλο που δοκιμάζονται συνεχώς νέα αντιβιοτικά στη μάχη κατά του *H. pylori*, είναι προφανές ότι με τη χρήση αντιβιοτικών δεν θα μπορέσουμε ποτέ να κερδίσουμε τον πόλεμο με μια τόσο διαδεδομένη λοίμωξη, καθώς θα εμφανίζονται συνεχώς νέα ανθεκτικά στελέχη του μικροβίου. Μόνο ο εμβολιασμός (προληπτικός και ή δυνατόν θεραπευτικός) θα μπορούσε να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά τη λοίμωξη αυτή μακροπρόθεσμα, η ανάπτυξη όμως εμβολίου για χρήση στον άνθρωπο δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.²⁶ Μέχρι τότε απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην αντιμε-

τώπιση της *H. pylori* λοίμωξης, χορηγώντας τεκμηριωμένα αποτελεσματικές αγωγές σε τεκμηριωμένες ενδείξεις εκρίζωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McNulty CA, Gearty JC, Crump B, et al. *Campylobacter pyloridis* and associated gastritis: investigator blind, placebo controlled trial of bismuth salicylate and erythromycin ethylsuccinate. *BMJ* 1986;293:645-649.
2. de Boer WA, Tytgat GNJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2000;320:31-34.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. The Maastricht 3 Consensus Report: Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. http://www.helicobacter.org/download/summary_guidelines_hp_infection%20_business_briefing.pdf [Assessed: 5 Mar 2006].
8. Sharma VK, Bailey DM, Raufman JP, et al. A survey of internal medicine residents' knowledge about *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1914-1919.
9. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden, et al. Internal Medicine trainees' attitudes towards *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2000; 47(Suppl III):A276.
10. Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1333-1343.
11. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* «rescue» therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter* 2005;10:363-372.
12. Malfertheiner P, Peitz U, Treiber G. What constitutes failure for *Helicobacter pylori* eradication therapy? *Can J Gastroenterol* 2003;17(Suppl B):53-57.
13. Lee M, Kemp JA, Canning A, et al. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:2312-2316.
14. Houben MH, van de Beek D, Hensen EF, et al. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy - the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1047-1055.
15. 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.

16. 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.
17. Gomollon F, Valdeperez J, Garuz R, et al. Cost-effectiveness analysis of 2 strategies of *Helicobacter pylori* eradication: results of a prospective and randomized study in primary care [In Spanish]. *Med Clin (Barc)* 2000;115:1-6.
18. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* «rescue» regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1047–1057.
19. Zullo A, Hassan C, Lorenzetti R, et al. A clinical practice viewpoint: to culture or not to culture *Helicobacter pylori*? *Dig Liver Dis* 2003;35:357-361.
20. 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.
21. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-496.
22. Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, et al. «Rescue» therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. *Helicobacter* 2003;8:90-94.
23. Segura AM, Gutierrez O, Otero W, et al. Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:529–532.
24. Treiber G, Ammon S, Malfertheiner P, et al. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. *Helicobacter* 2002;7:225–231.
25. Perri F, Festa V, Clemente R, et al. Rifabutin-based ‘rescue therapy’ for *Helicobacter pylori* infected patients after failure of standard regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:311-316.
26. Go MF. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori*. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8:163-174.