

STATE-OF-THE-ART ΔΙΑΛΕΞΗ

Αλλαγή υποδείγματος στη θεραπεία της λοίμωξης από *H. pylori*

Σωτήριος Δ. Γεωργόπουλος

ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΜΕ ΤΑ ΤΡΙΠΛΑ ΣΧΗΜΑΤΑ 1^{ΗΣ} ΓΡΑΜΜΗΣ

Η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (ΕΠ) παραμένει και σήμερα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας που αφορά στο 20-50% του πληθυσμού των βιομηχανικών και μέχρι το 80% των αναπτυσσόμενων χωρών του πλανήτη μας.¹⁻³ Είναι γνωστό ότι η λοίμωξη από ΕΠ αποτελεί τον κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα σοβαρών γαστρεντερικών νόσων όπως το πεπτικό έλκος, ο γαστρικός καρκίνος, το γαστρικό λέμφωμα και η αποτελεσματική θεραπεία του μικροβίου αποτελεί βασική προϋπόθεση για την μείωση της νοσηρότητας και ενδεχομένως θνησιμότητας που συνοδεύουν την πρόληψη ή/και θεραπεία των νοσημάτων αυτών.²⁻⁷

Περισσότερο από μία δεκαετία πριν, τα προτεινόμενα τριπλά σχήματα θεραπείας του ΕΠ (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων/PPI, κλαριθρομυκίνη και αμοξυσιλίνη ή μετρονιδαζόλη) έδειχναν να επιτυγχάνουν τα υψηλά ποσοστά εκρίζωσης που απαιτούνται σε οποιαδήποτε άλλη μικροβιακή λοίμωξη (πνευμονία, λοιμώξεις ουροποιητικού, γονόρροια, φυματίωση).^{8,9} Δυστυχώς, στα χρόνια που ακολούθησαν, η αποτελεσματικότητα των σχημάτων αυτών μειώθηκε προοδευτικά, στις περισσότερες χώρες, κάποτε σε μη αποδεκτά επίπεδα (<80% ή <70%) λόγω κυρίως της ταχείας ανάπτυξης αντοχής του μικροβίου στην κλαριθρομυκίνη (C) που αποτελεί βασικό αντιβιοτικό των σχημάτων αυτών.¹⁰⁻¹³ Η σταδιακή μείωση της αποτελεσματικότητας των θεραπειών πρώτης γραμμής έγινε αντιληπτή ήδη από τις πρώτες

μετααναλύσεις που δημοσιεύθηκαν στις αρχές του 2000 και αποτυπώθηκε έμμεσα στα επόμενα Ευρωπαϊκά πλαίσια συμφωνίας (Maastricht 2000 και 2005) αρχικά με την εισαγωγή του πακέτου θεραπείας 1^{ης} και 2^{ης} γραμμής στη θέση της εμπειρικής θεραπείας 1^{ης} γραμμής και στη συνέχεια με την εισαγωγή της έννοιας του τοπικού (local ή regional) επιπέδου αντοχής στην κλαριθρομυκίνη (15-20%) πέραν του οποίου τα τριπλά σχήματα με βάση το αντιβιοτικό αυτό δεν θα έπρεπε να χορηγούνται ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής, χωρίς προηγούμενη δοκιμασία ευαισθησίας του μικροβίου στα αντιβιοτικά.¹⁴⁻¹⁸ Μάλιστα ως εναλλακτική εμπειρική θεραπεία, στην περίπτωση αυτή, προτείνεται το τετραπλό σχήμα που περιέχει βισμούθιο (PPI, βισμούθιο, μετρονιδαζόλη και τετρακυλίνη/QT) παρόλο που στις περισσότερες μελέτες και σε πρόσφατη μεταανάλυση δεν φαίνεται να υπερτερεί του κλασικού τριπλού σχήματος (PPI, κλαριθρομυκίνη, αμοξυσιλίνη/PPI-C-A).¹⁹⁻²¹ Επιπλέον, φαίνεται ότι το επίπεδο αντοχής του μικροβίου στη C πέραν του οποίου τα τριπλά σχήματα δεν είναι επαρκώς αποτελεσματικά βρίσκεται αρκετά χαμηλότερα του 15-20% (πιθανά κάτω του 10%).²² Αποτέλεσμα του τρόπου με τον οποίο διατυπώνονται οι συστάσεις των πλαισίων συμφωνίας είναι το κλασικό τριπλό σχήμα PPI-C-A (standard triple therapy/STT) να αποτελεί μέχρι σήμερα την πλέον διαδεδομένη θεραπεία 1^{ης} γραμμής, σε παγκόσμια κλίμακα, αλλά και σε χώρες στις οποίες έγκαιρα αναπτύχθηκαν εναλλακτικές θεραπείες υψηλότερης αποτελεσματικότητας.²³⁻²⁵ Το ίδιο συμβαίνει κατ'ακολουθίαν και στη χώρα μας, όπου η STT αποτελεί μακράν την συχνότερα χορηγούμενη θεραπεία 1ης γραμμής παρά την δραματική μείωση της αποτελεσματικότητας της κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας.²⁶⁻³⁰

Η μείωση αυτή ακολουθεί την σταδιακή αύξηση της αντοχής του ΕΠ στην C από 6% σε 26%, κατά την ίδια περίοδο, στη χώρα μας.³¹⁻³⁴

Είναι γεγονός, ότι παρά την αυξανόμενη αντοχή του ΕΠ στα αντιβιοτικά που καταγράφεται διεθνώς και στην χώρα μας, η διαδοχική χορήγηση των σχημάτων 1^{ης} και 2^{ης} γραμμής (πακέτο θεραπείας) που προτείνονται από το Maastricht III σε συνδυασμό με κατευθυνόμενη από καλλιέργεια και δοκιμασία ευαισθησίας ή την εφαρμογή εμπειρικής θεραπείας 3^{ης} και 4^{ης} γραμμής με βάση τα αντιβιοτικά λεβοφλοξασίνη και ριφαμπικίνη αντίστοιχα, για τις περιπτώσεις ανθεκτικής λοίμωξης, εξασφαλίζει ποσοστά εκρίζωσης του μικροβίου που πλησιάζουν το 100% σε όσους ασθενείς προσαρμόζονται ικανοποιητικά με το πρωτόκολλο των θεραπειών αυτών.^{30,35,36} Δυστυχώς όμως όλο και μεγαλύτερος αριθμός ασθενών, στην καθημέρα κλινική πράξη, παρουσιάζει την ανάγκη εφαρμογής θεραπείας 2^{ης} ή μετά τη 2^η, γραμμής. Τα αντίστοιχα ποσοστά κυμαίνονται πλέον από 20-30% και 5-10%, στην κατά πρόθεση για θεραπεία (ITT) ανάλυση και προβλέπεται ότι σταδιακά θα αυξάνονται.^{30,37} Οι ασθενείς αυτοί είναι υποχρεωμένοι να λαμβάνουν διαδοχικές θεραπείες (κάποτε 3 ή 4) με πολύπλοκα δοσολογικά σχήματα ή σχετικά υψηλά ποσοστά παρενεργειών (κάποτε σοβαρών) γεγονός που σε κλινικό επίπεδο επηρεάζει τη συνολική προσαρμογή και την ποιότητα ζωής τους. Είναι γνωστό από παλαιότερα, ότι η καλύτερη

θεραπεία της λοίμωξης από ΕΠ είναι η αποτελεσματικότερη θεραπεία 1^{ns} γραμμής, διότι περιορίζει δραστηρικά την ανθεκτική λοίμωξη και την διασπορά επίκτητης (δευτερογενούς) αντοχής.^{38,39} Συνεπώς οι προσπάθειες δεν πρέπει να περιορίζονται στη βελτίωση των υπαρχόντων αναποτελεσματικών σχημάτων που προτείνονται από τα πλαίσια συμφωνίας ούτε απλά στην αναζήτηση νέων μη υπολειπόμενων ή ελαφρώς καλύτερων από αυτά θεραπευτικών σχημάτων αλλά στην αντικατάστασή τους με επαρκώς αποτελεσματικά σχήματα 1^{ns} γραμμής που θα θεραπεύουν την λοίμωξη σε ποσοστά άνω του 90% (grade B level) ή 95% (grade A level) όπως συμβαίνει και με κάθε άλλη κοινή λοίμωξη.⁴⁰⁻⁴⁴ Τέτοια σχήματα έχουν ήδη μελετηθεί και αξιολογηθεί, σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο, σε αρκετές χώρες και πιθανά θα αποτελέσουν τις προτεινόμενες θεραπείες 1^{ns} γραμμής στο εγγύς μέλλον.⁴⁵⁻⁴⁶

ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΕΣ ΕΜΠΕΙΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ 1^{ns} ΓΡΑΜΜΗΣ

1) Διαδοχική θεραπεία (Sequential treatment / SQT)

Η θεραπεία αυτή (Σχήμα 1) είναι η περισσότερο μελετημένη από τις αναδυόμενες θεραπείες 1^{ns} γραμμής και διαθέτει ήδη πέντε συγκριτικές μεταanalύσεις και μία συγκεντρωτική (pooled data) ανάλυση των αποτελεσμάτων.⁴⁷⁻⁵² Η τελευταία μεταανάλυση 15 τυχαιοποιημένων μελετών (δημοσιευμένων μέχρι τον Μάιο του 2009) που περιλαμβάνει 3.346 ασθενείς δείχνει σαφώς ότι η SQT υπερέχει σημαντικά της κλασικής θεραπείας 1^{ns} γραμμής (STT) ως προς τα ποσοστά εκρίζωσης του ΕΠ (91,7%, 95%CI, 90%-93% έναντι μόνον 76,7%, 95%CI, 75%-79%, στην IPT ανάλυση).⁵² Είναι ενδιαφέρον ότι η θεραπεία αυτή επιτυγχάνει σύμφωνα με το πρωτόκολλο (PP) ποσοστά εκρίζωσης του ΕΠ σταθερά άνω του 90% (grade B) ακόμη και σε χώρες με υψηλά ποσοστά αντοχής του μικροβίου στην C.⁴² Αυτό πιθανά οφείλεται στο γεγονός ότι η αποτελεσματικότητα της SQT δεν επηρεάζεται από την αντοχή στην C στον δραματικό βαθμό που επηρεάζεται αυτή της STT.^{51,52} Επίσης, η SQT φαίνεται ότι υπερέχει της STT στα ποσοστά εκρίζωσης των ανθεκτικών στη μετρονιδαζόλη στε-

PPI bid Αμοξισιλίνη (A) 1g bid	30' προ φαγητού 5ημέρες μετά φαγητό
+	
PPI bid Κλαριθομυκίνη(K) 500mg bid Μετραδαζόλη (M) 500mg bid	30' προ φαγητού μετά φαγητό 5 ημέρες μετά φαγητό

Σχήμα 1. Διαδοχική θεραπεία (SQT)

λεχών του ΕΠ (96% έναντι 78%).^{51,52} Αντίθετα τα λίγα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι η παρουσία διπλής αντοχής του μικροβίου σε C και M είναι καταστροφική για την αποτελεσματικότητα της SQT.^{53,54}

Ο μηχανισμός με τον οποίο η διαδοχική θεραπεία επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά εκρίζωσης ακόμη και σε ανθεκτικά στην C στελέχη δεν είναι σαφής. Πιθανολογείται ότι με την αρχική χορήγηση A για 5 ημέρες ελαττώνεται η μικροβιακή πυκνότητα. Επίσης, εξασθενεί το κυτταρικό τοίχωμα του ΕΠ και εμποδίζεται η ανάπτυξη διαύλων μεταφοράς της C εκτός του μικροβίου, καθιστώντας έτσι την κατοπινή χορήγηση M και C πιο αποτελεσματική. Κατ' άλλους δεν είναι η διαδοχική χορήγηση που ευνοεί την εκρίζωση αλλά το γεγονός ότι το ΕΠ κεραυνοβολείται από το σύνολο των δραστικών έναντι αυτού αντιβιοτικών (key antibiotics) που είναι διαθέσιμα σήμερα.⁵⁵⁻⁵⁸ Πρέπει εξάλλου να σημειωθεί ότι η αποτελεσματικότητα της SQT δεν επηρεάζεται από άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι μπορεί να επηρεάσουν την αντίστοιχη της STT (π.χ. ηλικία, κάπνισμα, πρωτεΐνη CagA, ασθενείς με μη ελκωτική δυσπεψία, πυκνότητα ΕΠ).^{59,60} Επίσης, δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την διάρκεια της θεραπείας (8,10 ή 14 ημ.)^{61,62} αντίθετα με την STT όπου τα βιβλιογραφικά δεδομένα παραμένουν αντικρουόμενα.^{29,63-66}

Ο βασικότερος περιορισμός για την εφαρμογή της SQT στην κλινική πράξη είναι το πολύπλοκο της χορήγησής της (δηλαδή η αλλαγή των αντιβιοτικών στο μέσον της θεραπείας που ενδεχομένως να δημιουργεί προβλήματα προσαρμογής των ασθενών στην θεραπεία σε κλινικό επίπεδο αντίθετα με ότι συμβαίνει στις κλινικές μελέτες.⁶⁷⁻⁷¹ Άλλος περιορισμός είναι τα χαμηλότερα ποσοστά αποτελεσματικότητας (grade C level) που εμφανίζει το σχήμα αυτό σε πιο πρόσφατες μελέτες, ιδιαίτερα σε περιοχές που είναι πιθανό να σημειώνεται αυξημένο ποσοστό διπλής αντοχής ου ΕΠ σε C και M.⁷²⁻⁸⁰ Τέλος δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν την SQT έναντι της τριπλής θεραπείας PPI-C-M και του τετραπλού σχήματος με βισμούθιο (QT) ιδιαίτερα σε περιοχές με υψηλά ποσοστά αντοχής του ΕΠ στα βασικά αντιβιοτικά.⁵² Από την χώρα μας διαθέτουμε μόνο αδημοσίευτα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της SQT που πάντως δείχνουν επαρκώς υψηλά ποσοστά εκρίζωσης του ΕΠ και μάλιστα σημαντικά υψηλότερα της STT.^{81,82}

2) Τετραπλή θεραπεία χωρίς βισμούθιο (Concomitant therapy/CT)

Η θεραπεία αυτή συνίσταται στην συγχορήγηση όλων των τριών αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται στα σχήματα 1⁷⁵ γραμμής (A,C και M) και ενός PPI. Τα φάρμακα χορηγούνται δις ημερησίως για τουλάχιστον 10 ημέρες.^{45,54} Η θεραπεία αυτή δεν είναι καινούργια και έχει χρησιμοποιηθεί με βραχύτερη διάρκεια χορήγησης (3-7 ημέρες) αλλά σχετικά υψηλά ποσοστά εκρίζωσης (89-94% στην ΙΤΤ ανάλυση), σε μελέτες που δημοσιεύθηκαν από το 1998-2002.^{83,84} Επανερχεται σήμερα ως 10ήμερο σχήμα με υψηλά ποσοστά εκρίζωσης (>90% ΙΤΤ).^{54,85} Στην Ασιατική μελέτη, η CT εμφανί-

ζει συγκρίσιμα αποτελέσματα με την SQT (93% έναντι 92,3% στην ΙΤΤ ανάλυση) με παρόμοια ποσοστά συμμόρφωσης και ανεπιθύμητων ενεργειών.⁵⁴ Η CT επιτυγχάνει σταθερά υψηλά ποσοστά εκρίζωσης του ΕΠ (grade A ή B) σε ποικίλους πληθυσμούς (μεταξύ άλλων Ιαπωνία, Γερμανία, Κολομβία, Ταϊβάν).⁴² Τα αποτελέσματα είναι καλύτερα όταν χορηγείται ως 10ήμερη θεραπεία παρόλο που δεν υπάρχουν συγκριτικά δεδομένα μεταξύ ταυτόχρονων σχημάτων με διαφορετική διάρκεια (π.χ. 5/ήμερο έναντι 7/ήμερου ή 10/ήμερου).⁷⁹ Επίσης έχει μελετηθεί πιλοτικά και ένα 14ήμερο υβριδικό σχήμα (hybrid therapy) που συνδυάζει διαδοχική και ταυτόχρονη θεραπεία (PPI-A για 7 ημέρες και PPI-A-C-M για άλλες 7 ημέρες) με εξαιρετικά υψηλά ποσοστά εκρίζωσης του ΕΠ (99% PP και 97% ΙΤΤ) (grade A level).⁸⁶

Η CT (10ήμερο σχήμα) εφαρμόζεται και στη χώρα μας από τις αρχές του 2009 με εξαιρετικά αποτελέσματα. Ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής επιτυγχάνει ποσοστά εκρίζωσης του ΕΠ 91,6% ΙΤΤ και 94,5% PP (grade B) σε μια χώρα που η αντοχή του μικροβίου τόσο στην C όσο και στη M είναι υψηλή (C>20%, M>40%).⁸⁷ Επιπλέον, ο μόνος παράγων που επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι η διπλή αντοχή σε C και M. Παρόλα αυτά, η θεραπεία αυτή εκριζώνει πάνω από τα μισά από τα διπλά ανθεκτικά στελέχη του μικροβίου (70%) και σχεδόν το σύνολο των υπολοίπων, κάτι το οποίο σημαίνει ότι η CT δεν συνοδεύεται από αξιόλογη διασπορά δευτερογενούς αντοχής του μικροβίου στην κοινότητα.⁸⁸ Οι ασθενείς εμφανίζουν υψηλά ποσοστά προσαρμογής στη θεραπεία και ικανοποιητική ανοχή με μικρά ποσοστά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.^{87,88} Σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη μας προχωρήσαμε σε σύγκριση της 10ήμερης CT με 10/ήμερη STT. Η μελέτη αυτή έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή της CT έναντι της STT ($p < 0,001$) ως προς τα ποσοστά εκρίζωσης του ΕΠ τόσο στην PP όσο και στην ΙΤΤ ανάλυση. Τα δύο σχήματα δεν διέφεραν ως προς τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών και την προσαρμογή (adherence) των ασθενών.⁸⁹

3) Τετραπλή θεραπεία με βισμούθιο (Quadruple therapy/QT)

Το σχήμα αυτό παραδοσιακά προτείνεται ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής μετά αποτυχία της STT αλλά και ως εναλλακτική θεραπεία 1^{ης} γραμμής σε περιοχές με αυξημένη αντοχή του ΕΠ στην C.¹⁸ Παλαιότερη μεταανάλυση δείχνει ότι σε αρκετούς πληθυσμούς η QT επιτυγχάνει θεραπευτικό αποτέλεσμα επιπέδου A ή B, όταν χορηγείται ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής.⁹⁰ Αυτό οφείλεται κυρίως στα σχετικά υψηλά ποσοστά εκρίζωσης που επιτυγχάνει η συγχρόνηση των φαρμάκων έναντι των ανθεκτικών στην M στελεχών του ΕΠ που υπερτερούν σαφώς των αντίστοιχων ποσοστών της STT έναντι των ανθεκτικών στην C στελεχών του μικροβίου.^{21,91} Παρόλα αυτά, σε πρόσφατη μεταανάλυση, δεν διαπιστώνεται συνολικά υπεροχή της QT έναντι της STT, ενώ καμία από τις δύο θεραπείες δεν φαίνεται να επιτυγχάνει αποδεκτά ποσοστά εκρίζωσης του μικροβίου (78,3% έναντι 77% στην ΙΤΤ ανάλυση).²¹ Επίσης, τα δύο σχήματα ήταν συγκρίσιμα ως προς την ανοχή και την συμμόρφωση των ασθενών.

Στην Ελλάδα η QT έχει αξιολογηθεί περισσότερο ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής, με μάλλον αντικρουόμενα αποτελέσματα,^{28,92} αλλά σε μία μόνον μελέτη ως 10ήμερο σχήμα 1^{ης} γραμμής, με πολύ φτωχά αποτελέσματα και συγκρίσιμα με αυτά της STT (65% έναντι 78%).²⁷ Μάλιστα στη συγκεκριμένη μελέτη η QT ήταν χειρότερα ανεκτή από την STT ($p < 0,05$). Επίσης, άλλο σημαντικό πρόβλημα είναι η ένδεια υδροχλωρικής τετρακυκλίνης τα τελευταία χρόνια στη χώρα μας και τα χαμηλά ποσοστά εκρίζωσης που συνοδεύουν την αντικατάσταση του αντιβιοτικού αυτού από την δοξυκυκλίνη ή αμοξυσιλλίνη.^{93,94} Σε άλλες χώρες διαπιστώνεται έλλειψη των αλάτων βισμούθιου.

Αντίθετα, υψηλά ποσοστά εκρίζωσης καταγράφονται διεθνώς στις μελέτες που η QT χορηγείται με την μορφή μονοκάψουλας που περιλαμβάνει το βισμούθιο και τα δύο αντιβιοτικά (M και T). Χορηγούνται 3 μονοκάψουλες τετράκις ημερησίως σε συνδυασμό με έναν PPI δις ημερησίως, για 10 ημέρες, σε ειδικά πακέτα που διευκολύνουν τη συμμόρφωση των ασθενών.^{95,96} Υπάρχουν δύο τέτοια πακέτα στο εμπόριο το Helidac (ΗΠΑ) που όμως περιέχει μικρότερη συνολική ημερήσια δόση M (1,0 αντί για 1,5gr) και το Pylera (ΗΠΑ και Ευρώπη) που όμως περιέχει μικρότερη συνολική ημερήσια δόση T (1,25 αντί για 2gr) απότι η κλασική QT. Με τις συγκεκριμένες θεραπείες φαίνεται ότι υπερβαίνεται η αντοχή του ΕΠ στην M και επιτυγχάνεται ο στόχος θεραπείας της λοίμωξης σε ποσοστά άνω του 90%.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Δυστυχώς, η μονοκάψουλα δεν διατίθεται στη χώρα μας και ελείπουν οι σχετικές μελέτες.

4) Άλλες εναλλακτικές θεραπείες 1^{ης} γραμμής

Έχουν προταθεί τα τελευταία χρόνια και τριπλές ή διαδοχικές θεραπείες 1^{ης} γραμμής με βάση την λεβοφλοξασίνη (L) στη θέση της C, με αντικρουόμενα αποτελέσματα.^{73,101,102} Πάντως τα σχήματα αυτά δεν φαίνεται να θεραπεύουν την ΕΠ λοίμωξη σε ποσοστά άνω του 90%. Σημαντικά μειονεκτήματα των παραπάνω θεραπειών είναι επίσης η ταχεία ανάπτυξη επίκτητης αντοχής του ΕΠ στην L και τα όχι αμελητέα ποσοστά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε περίπτωση ευρείας χορήγησης του φαρμάκου.¹⁰³⁻¹⁰⁹ Για τον λόγο αυτό είναι προτιμότερο τα σχήματα αυτά να συνεχίσουν να χορηγούνται ως θεραπείες 2^{ης} και πέραν γραμμής (salvage therapies).¹¹⁰⁻¹¹⁵

Αλγόριθμος θεραπείας της ΕΠ λοίμωξης στην κλινική πράξη

Είναι σαφές με βάση τα δεδομένα των κλινικών μελετών και μετααναλύσεων της τελευταίας δεκαετίας ότι βρισκόμαστε πλέον ενώπιον αλλαγής υποδείγματος (**paradigm shift**) στον τρόπο θεραπευτικής αντιμετώπισης της λοίμωξης από ΕΠ.¹¹⁶ Αντί των προτάσεων των πλαισίων συμφωνίας που αντιμετωπίζουν την λοίμωξη σαν μία από τις χρόνιες γαστρεντερικές νόσους (ΓΟΠΝ, ΙΦΝΕ, ΣΕΕ) στις οποίες εξ'ορισμού δεν υπάρχει άριστη θεραπεία και απλώς προτείνεται η διαδοχική εφαρμογή των καλύτερων διαθέσιμων θεραπειών, πολλοί ειδικοί προτείνουν την αντιμετώπιση της

λοίμωξης από ΕΠ με τον ίδιο τρόπο που αντιμετωπίζεται κάθε άλλη κοινή (οξεία ή χρόνια) λοίμωξη. Δηλαδή, με την εφαρμογή επαρκώς αποτελεσματικής θεραπείας 1^{ης} γραμμής που να επιτυγχάνει ποσοστά εκρίζωσης του μικροβίου τουλάχιστον 90% στην κατά πρωτόκολλο (PP) ανάλυση.^{40,41} Οι θεραπείες που φαίνεται ότι, υπό ορισμένες προϋποθέσεις, μπορεί να προσεγγίζουν ή να υπερβαίνουν τα ποσοστά αυτά στην κλινική πράξη, σε διεθνές επίπεδο, αναγράφονται στον **Πίνακα 1**.^{41,42} Η επιλογή της άριστης εξ αυτών πρέπει να ακολουθεί τον κανόνα του ποιά θεραπεία λειτουργεί σε τοπικό επίπεδο (**what it works locally**) που βασίζεται στα ποσοστά αντοχής του μικροβίου στα αντιβιοτικά, στον συγκεκριμένο πληθυσμό, καθώς και στην συνεχή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας (έλεγχος εκρίζωσης ΕΠ) σε κλινικό επίπεδο.⁴²

Για το 5-10% των ανθεκτικών στις θεραπείες 1^{ης} γραμμής ασθενών η εμπειρική εφαρμογή τριπλής (ή διαδοχικής ?) θεραπείας διάσωσης με βάση την Λ φαίνεται να αποτελεί την ιδανικότερη λύση σε περιοχές όπου δεν υφίστανται υψηλά ποσοστά αντοχής του ΕΠ (>20%) στο αντιβιοτικό αυτό.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί η QT για 14 ημέρες, αφού η θεραπεία αυτή οδηγεί σε μερική υπέρβαση της αντοχής του ΕΠ στην Μ.¹²⁰⁻¹²² Ο παλαιός διπλός 14ήμερος συνδυασμός PPI-A,

Πίνακας 1. Εμπειρικές θεραπείες 1^{ης} γραμμής με υψηλή αποτελεσματικότητα (>90%)

Σχήμα	Χορήγηση
Ταυτόχρονη θεραπεία (CT)	PPI+A1g + K500mg +M500mg(bid) για 10-14 ημ.
Διαδοχική θεραπεία (SQT)	PPI+A1g(bid) για 5 ημέρες, PPI+K500mg+M500mg(bid) για άλλες 5 ημέρες
Τετραπλή θεραπεία με βισμούθιο (QT)	PPI(bid) + BIS240mg(bid) +M500mg(tid) +T500mg (qid) για 10-14 ημέρες

Πίνακας 2. Εμπειρικές θεραπείες 2^{ης} και πλέον γραμμής (σχήματα διάσωσης)

Σχήμα	Χορήγηση
Τριπλή θεραπεία με Λεβοφλοξασίνη (L)	PPI +A1g+L250mg (bid) για 10 ημέρες
Διαδοχική θεραπεία με L*	PP1 +A1g(bid) για 5 ημέρες, PPI+L250mg+A1g(bid) για άλλες 5 ημέρες
Τετραπλή θεραπεία με βισμούθιο (QT)	Όπως στον Πίνακα 1 αλλά για 14 ημέρες
Κλασική τριπλή θεραπεία (STT)**	PPI + A1g + K500mg(bid) για 14 ημέρες
Διπλή θεραπεία (υψηλής δόσης)*	PPI(qid) + A500mg (qid) για 14 ημέρες

(*) Θεραπεία υπό αξιολόγηση, (**) Μόνο μετά δοκιμασία ευαισθησίας

δισ ημερησίως που συνοδεύονταν από χαμηλό ποσοστό εκρίζωσης του ΕΠ (≤50%), επανέρχεται σήμερα με τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων και των δύο φαρμάκων (PPIx3 ή x4 και A 500mg x3 ή x4) με καλύτερα αποτελέσματα και ενδεχομένως μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά ως θεραπεία διάσωσης σε περιοχές με υψηλά ποσοστά αντοχής στην Λ.¹²³ Πιθανά εμπειρικά σχήματα 2^{ns} γραμμής που μπορεί να χρησιμοποιηθούν μετά από υψηλής αποτελεσματικότητας θεραπείες 1^{ns} γραμμής, περιλαμβάνονται στον **Πίνακα 2**.⁴² Μετά τις προτεινόμενες εμπειρικές θεραπείες 1^{ns} και 2^{ns} γραμμής είναι πιθανό ότι ένα αμελητέο ποσοστό ασθενών (<1%) έναντι 5-10% των προτεινόμενων από τα πλαίσια συμφωνίας, θα χρειασθεί καλλιέργεια του ΕΠ και δοκιμασία ευαισθησίας στα αντιβιοτικά, ώστε να υποβληθεί σε θεραπεία 3^{ns} ή 4^{ns} γραμμής ή εναλλακτικά θα λάβει σχήμα με βάση τη ριφαμπουτίνη.^{119,124-126}

Ομάδα μελέτης της ταυτόχρονης θεραπείας (E-MACH Study Group):

Σωτήριος Δ. Γεωργόπουλος

Ηλίας Ξηρουχάκης

Φωτεινή Λαούδη

Κωνσταντίνος Ζωγράφος

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, ΙΑΤΡΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΠΑΛΑΙΟΥ ΦΑΛΗΡΟΥ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moayyedi P, Hunt RH. Helicobacter pylori public health implications. *Helicobacter* 2004;9 (suppl 1):67-72.
2. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-1186.
3. Malferteiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009;374:1449-1461.
4. Stathis A, Bertoni F, Zucca E. Treatment of gastric marginal zone lymphoma of MALT type. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:2141-2152. Review
5. Fuccio L, Zagari RM, Eysebi LH, et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009;151:121-128.
6. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al, for the Japan Gast Study Group. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer an open-Label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-397.
7. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al, for the Second Asia-Pacific Conference. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1587-1600.
8. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, et al. Eradication of Helicobacter pylori using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. *Helicobacter* 1996;1:138-144.
9. European Helicobacter Pylori Study Group. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus. *Gut* 1997;41:8-13.

10. Gisbert JP, Pajares R, Pajares JM. Evolution of *Helicobacter pylori* therapy from a metaanalytical perspective. *Helicobacter* 2007;12:50-58.
11. Megraud F. H. *pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374-1384.
12. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Prevalence of primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains over a 15 year period in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:783-785.
13. 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-E4.
14. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, et al. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:857-864.
15. Janssen MJ, Van Oijen AH, Verbeek AL, et al. A systematic comparison of triple therapies for treatment of *Helicobacter pylori* infection with proton pump inhibitor/ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin and either amoxicillin or a nitroimidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:613-624.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ, Crotty B. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication. The QUADRATE Study. *Gastroenterology* 2002;123:1763-1769.
20. Calvet X, Ducons J, Guardiola J et al. One-week triple vs. bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection – a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1261-1267.
21. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010;105:65-73.
22. Graham DY, Dore M. *Helicobacter pylori* therapy demystified (editorial). *Helicobacter* 2011;16:343-345.
23. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
24. Caselli M, Zullo A, Maconi G, et al. "Cervia II Working Group Report 2006" guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Dig Liver Dis* 2007;39:782-789.
25. Maconi G, Tosetti C, Miroglio G, et al. Management of *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases by general practitioners in Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1499-1504.
26. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, et al. Factors that may affect treatment outcome of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin. *Dig Dis Sci* 2000;45:63-67.

27. 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.
28. 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.
29. Karatapanis S, Georgopoulos SD, Papastergiou V, Skorda L, Papantoniou N, Lisgos P, Kouvidou C, Fragkou P, Mentis A. 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.
30. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G, Pistiolas D. Cumulative *H.pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maas-tricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009;104:21-25.
31. Mentis AF, Roma E, Pangalis A, Katsiyiannakis E. Susceptibilities of *Helicobacter pylori* strains isolated from children with gastritis to selected antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44:720-722.
32. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:820-823.
33. 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.
34. Παναγιωτοπούλου ΕΓ, Martinez-Gonzalez B, Παπαδάκος Κ, Μιχόπουλος Σ, Μάντζαρης Γ, Megraud F, Σγούρας Δ, και Μεντής Α. 3^η πανευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη της ευαισθησίας του *Helicobacter pylori* στα αντιβιοτικά. Ελληνικά δεδομένα. 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Αθήνα 2011.
35. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Jimenez-Alonso I, Moreno-Otero R, Pajares JM. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:346-354.
36. Seppala K, Kosunen TU, Veijola L, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in all compliant patients: report on 644 subjects. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1149-1150.
37. Fuccio L, Zagari RM, Bazzoli F. What is the best salvage therapy for patients with *Helicobacter pylori* infection? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:608-609.
38. Huang JQ, Hunt RH. Treatment after failure:the problem of “non-responders”. *Gut* 1999;45 (suppl 1):140-144.
39. Robotis J, Georgopoulos SD. *Helicobacter pylori* first step eradication therapy. Is it really so simple? A critical review. *Arch Hell Med* 2003;20:654-661.
40. Graham DY, LU H, Yamaoka Y. A report cart to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007;12:275-278.
41. Graham DY. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:145-148.
42. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143-1153.
43. Graham DY, Yamaoka Y. Ethical considerations of comparing sequential and traditional *Helicobacter pylori* therapy. *Ann Intern Med* 2007;147:434-435.

44. Calvet X, Gisbert JP, Suarez D. Key points for designing and reporting *Helicobacter pylori* therapeutic trials: a personal view. *Helicobacter* 2011;16:346-355.
45. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:331.
46. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved: sequential therapy and beyond. *Drugs* 2008;68:725-736.
47. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 2007;370:1010-1011.
48. Jafri NS, Hormung 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.
49. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD. Sequential therapy vs. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:41-53.
50. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. 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.
51. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, et al. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: A pooled-data analysis. *Gut* 2007;56:1353-1356.
52. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Megraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313-325.
53. 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.
54. 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.
55. Paulsen IT, Brown MH, Skurray RA. Proton-dependent multidrug efflux systems. *Microbiol Rev.* 1996;60:575-608.
56. Wepper MA, Piddock LJ. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:9-11.
57. Roberts MC. Resistance to macrolide, lincosamide, streptogramin, ketolide, and oxazolidinone antibiotics. *Mol Biotechnol.* 2004;28:47-62.
58. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med.* 2006;144:94-100.
59. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:407-414.
60. De Francesco V, Faleo D, Panella C, et al. Sequential eradicating therapy: a treatment that does not discriminate *Helicobacter pylori* strains in patients with nonulcer dyspepsia? *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2686-2687.
61. Paoluzi OA, Visconti E, Andrei F, Tosti C, Lionetti R, Grasso E, Renaldi R, Stroppa I, Pallone F. Ten and eight-day sequential therapy in comparison to standard triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection: a randomized controlled study on efficacy and tolerability. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(4):261-266.
62. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Is there a benefit to extending the duration of *Helicobacter pylori* sequential therapy to 14 days? *Helicobacter.* 2011;16(2):146-152.
63. Vakil N, Lanza F, Schawartz H, Barth J. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United

- States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 :99-107.
64. Calvet X, Ducons J, Bujanda L, et al. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1696-1701.
 65. Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fiocca R, Gasbarrini G, Roda E, Bazzoli F. Comparison of 1 and 2 weeks of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment for *Helicobacter pylori* eradication: the HYPER Study. *Gut*. 2007;56:475-479.
 66. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553-562.
 67. de Boer WA, Kuipers EJ, Kusters JG. Sequential therapy; a new treatment for *Helicobacter pylori* infection. But is it ready for general use? *Dig Liver Dis* 2004;36:311-314.
 68. Sanchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, et al. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical trial practice. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3220-3223.
 69. O'Morain CA, O'Connor JP. Is sequential therapy superior to standard triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection? *Nat Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;6:8-9.
 70. Moayyedi P, Malfertheiner P. Sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: A new guiding light or a false dawn? *Am J Gastroenterol* 2009;104:3081-3083.
 71. Luther J, Chey WD. Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: a two for one deal that's worth the extra effort? *Gastroenterology* 2009;136:720-722.
 72. 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.
 73. Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M, et al. Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(10):1077-84.
 74. Gao XZ, Qiao XL, Song WC, Wang XF, Liu F. Standard triple, bismuth pectin quadruple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*. 2010;16(34):4357-62.
 75. Greenberg RE, 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 randomised trial. *Lancet* 2011;378:507-514.
 76. Graham DY, Rimbara E. Understanding and appreciating sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:309-313.
 77. Park HG, Jung MK, Jung JT, et al. Randomised clinical trial: comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naive patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(1):56-65.
 78. Merali A, Leontiadis GI. Sequential therapy – more studies are still required (editorial). *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(1):194-195.
 79. Gisbert JP, Calvet X. Non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:604-617.
 80. Fakheri H, Taghvaei T, Hosseini V, Bari Z. A comparison between sequential therapy and a modified bismuth-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: A randomized clinical trial. *Helicobacter* 2012;17:43-48.

81. Καμπέρογλου Δ, Ξηρουχάκης Η, Καλός Δ, και συν. Συγκριτική μελέτη μεταξύ του κλασικού τριπλού εβδομαδιαίου και του δεκαήμερου διαδοχικού σχήματος ως προς την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (ΕΠ). Πρακτικά 12^{ου} Ελληνικού Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Μάρτιος 2007, Αθήνα, σελ.200.
82. Καλαποθάκος Π, Γεωργακίλα Ε, Δημητρούλια Ε, Χρυσικάκη Α, Σπηλιάδη Χ. Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια δεκαήμερου διαδοχικού σχήματος εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού έναντι του κλασικού τριπλού σχήματος εκρίζωσης στη Λακωνία. Πρακτικά 15^{ου} Ελληνικού Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, Μάρτιος 2011, Αθήνα, σελ.126.
83. Treiber G, Wittig J, Ammon S, Walker S, van Doorn LJ, Klotz U. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial (MACLOR study). *Arch Intern Med* 2002;162:153-160.
84. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, et al. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109-118.
85. Fischbach LA, Bravo LE, Zarama GR, et al. A randomized clinical trial to determine the efficacy of regimens containing clarithromycin, metronidazole, and amoxicillin among histologic subgroups for *Helicobacter pylori* eradication in a developing country. *Helicobacter* 2009;14:100-108.
86. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter*. 2011;16:139-45.
87. Georgopoulos SD, Papastergiou V, Xirouchakis E, et al. Evaluation of a four drug, three antibiotic, non bismuth containing "concomitant" therapy as first-line *H.pylori* eradication regimen in Greece. *Helicobacter* 2012;17:49-53.
88. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Laoudi F, et al. Clinical evaluation of a 10-day regimen with esomeprazole, metronidazole, amoxycilline and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* (E-MACH study). *Helicobacter* 2011;16(suppl1):A136.
89. Georgopoulos SD, Papastergiou V, Xirouchakis E, et al. Concomitant quadruple versus conventional triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized study. 2012 (submitted).
90. 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;20:1071-1082.
91. 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.
92. 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.
93. Perri F, Festa V, Merla A, et al. Amoxycilline/tetracyclin combinations are inadequate as alternative therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2002 ;7 :99-104.
94. Garcia N, Calvet X, Gene E, Campo R, Brullet E. Limited usefulness of a seven-day twice-a-day quadruple therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1315-1318.
95. de Boer WA, van Etten RJ, Schneeberger PM, Tytgat GN. A single drug for *Helicobacter*

- pylori infection: first results with a new bismuth triple monocapsule. *Am J Gastroenterol* 2000;95:641-645.
96. de Boer WA. A novel therapeutic approach for *Helicobacter pylori* infection: the bismuth-based triple therapy monocapsule. *Expert Opin Invest Drugs* 2001;10:1559-1566.
 97. 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.
 98. O'Morain C, Borody T, Farley A, et al. Efficacy of single-triple capsules of bismuth biskalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:415-420.
 99. Saleem A, Qasim A, O'Connor HJ, O'Morain CA. Pylera for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Exp Rev Anti-infect Ther* 2009;7:793-799.
 100. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377(9769):905-913.
 101. Liou JM, Lin JT, Chang CY, et al. Levofloxacin-based and clarithromycin-based triple therapies as first-line and second-line treatments for *Helicobacter pylori* infection: a randomised comparative trial with crossover design. *Gut* 2010;59(5):572-578.
 102. Romano M, Cuomo A, Gravina AG, et al. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised trial. *Gut* 2010;59(11):1465-1470.
 103. Martinez-Gonzalez B, Παναγιωτοπούλου ΕΓ, Παπαδάκος Κ, και συν. Αξιολόγηση της ευαισθησίας κλινικών στελεχών *Helicobacter pylori* στη λεβοφλοξασίνη. Πρακτικά 12^{ου} Ελληνικού Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, Αθήνα, 10 Μαρτίου 2007, σελ.193.
 104. Perma F, Zullo A, Ricci C, Hassan C, Morini S, Vaira D. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance. *Dig Liver Dis* 2007;39:1001-1005.
 105. Bogaerts P, Berhin C, Nizet H, Glupzynski Y. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium. *Helicobacter* 2006;11:441-445.
 106. Carothers JJ, Bruce MG, Hennessy TW, et al. The relationship between previous fluoroquinolone use and levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Infect Dis* 2007;44:5-8.
 107. van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HG, Stricker BH. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ* 2002;324:1306-1307.
 108. Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003;63:2769-2802.
 109. Bilardi C, Dulbecco P, Zentilin P, et al. A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant *Helicobacter pylori* infection: a controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:997-1002.
 110. Saad RJ, Scoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J*

- Gastroenterol 2006;101:488-496.
111. Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernandez M, et al. Second line rescue therapy with levofloxacin after H.pylori treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:71-76.
 112. Gisbert JP. Second-line rescue therapy of Helicobacter pylori infection. *Ther Adv Gastroenterol* 2009;2:331-356.
 113. Gisbert JP, Gisbert JL, Marsos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two Helicobacter pylori treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1469-1474.
 114. Nishizawa T, Suzuki H, Hibi T. Quinolone-based third-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *J Clin Biochem Nutr* 2009;44:119-124.
 115. Berning M, Krasz S, Miehlke S. Should quinolones come first in Helicobacter pylori therapy? *Ther Adv Gastroenterol* 2011;4:103-114.
 116. Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. A new look at anti-Helicobacter pylori therapy. *World J Gastroenterol* 2011;3971-3975.
 117. Karatapanis S, Skorda L, Georgopoulos S, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth based quadruple therapy as a second line treatment. *Ann Gastroenterol* 2009;22:263-267.
 118. Krystallis C, Kamberoglou D, Pistiolas D, et al. A new second-line sequential regimen for Helicobacter pylori eradication based on levofloxacin: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2010;55:3630-3631.
 119. Pontone S, Standoli M, Angelini R, Pontone P. Efficacy of Helicobacter pylori eradication with a sequential regimen followed by rescue therapy in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2010;42(8):541-543.
 120. Graham DY, Osato MS, Hoffman J, et al. Metronidazole containing quadruple therapy for infection with metronidazole resistant Helicobacter pylori: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:745-750.
 121. Lee BH, Kim N, Hwang TJ, et al. Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for Helicobacter pylori infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2010;15(1):38-45.
 122. Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2010;15(3):233-8.
 123. Graham DY, Javed SU, Keihanian S, Abudayyeh S, Opekun AR. Dual proton pump inhibitor plus amoxicillin as an empiric anti-H. pylori therapy: studies from the United States. *J Gastroenterol*. 2010;45(8):816-20.
 124. Gisbert JP, Vinagre-Rodriguez G, Marin AC, et al. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after non-bismuth sequential or concomitant treatment failure. *Helicobacter* 2011;16(suppl.1):A135.
 125. Rimbara E, Fischbach LA, Graham DY. Optimal therapy for Helicobacter pylori infections *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(2):79-88. Review.
 126. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 209–221.