

# ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

---

Εξελίξεις και προοπτικές στη θεραπεία  
της *H. pylori* λοίμωξης

---

---

## Sequential ή Concomitant therapy?

Αθανάσιος Γιαννακόπουλος

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συχνότερη συνιστάμενη θεραπεία εκρίζωσης του *Helicobacter pylori* (*Hp*) διεθνώς, είναι η αποκαλούμενη τυπική τριπλή θεραπεία, που αποτελείται από δύο αντιβιοτικά κλαριθρομυκίνη (C) με αμοξικιλίνη (A) ή μετρονιδαζόλη (M), συγχορηγούμενα μαζί με έναν αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) για τουλάχιστον επτά ημέρες.<sup>1,2</sup>

Παρόλα αυτά, το ποσοστό επιτυχούς εκρίζωσης του *Hp* πέφτει συνεχώς. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, έχει παρατηρηθεί μία σταθερή μείωση του αριθμού των ασθενών, που επιτυγχάνουν να εκρίζώσουν το *Hp*, με το κλασικό τριπλό σχήμα. Δύο διπλές τυφλές μελέτες από τις Ηνωμένες Πολιτείες,<sup>3,4</sup> έδειξαν απογοητευτικούς δείκτες εκρίζωσης με την τριπλή θεραπεία (77%) και δύο μετα-αναλύσεις<sup>5,6</sup> αποκάλυψαν, ότι ο δείκτης ίασης ήταν κάτω του 80%. Φαίνεται ότι στις περισσότερες περιοχές, οι δημοφιλείς θεραπείες πρώτης γραμμής, υπολείπονται του ελάχιστου αποδεκτού ποσοστού εκρίζωσης, σύμφωνα με τις οδηγίες του Maastricht (< 80% στην κατά πρόθεση για θεραπεία ανάλυση).<sup>7</sup> Αυτό κυρίως οφείλεται, αφενός στη δραματική αύξηση της αντοχής του Ελικοβακτηριδίου στα βασικά αντιβιοτικά, που χρησιμοποιούνται στα σχήματα θεραπείας (κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη) και αφετέρου στα μειωμένα ποσοστά προσαρμογής των ασθενών στη θεραπεία. Οι δύο κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την αντοχή είναι η προηγούμενη έκθεση στα αντιβιοτικά και ο βαθμός συνεργασίας του ασθενούς στη προτεινόμενη θεραπεία.

Για τους παραπάνω λόγους, η σκοπιμότητα χρησιμοποίησης του τριπλού σχήματος τίθεται ολοένα υπό αμφισβήτηση, με αποτέλεσμα να προτείνονται εναλλακτικές

προσεγγίσεις. Προσπάθειες αύξησης της διάρκειας του κλασσικού σχήματος, ώστε να αυξηθεί η έκθεση στα αντιβιοτικά, έδειξαν αμφισβητούμενα αποτελέσματα, αλλά γενικά δεν οδήγησαν σε αξιοσημείωτα πλεονεκτήματα.<sup>8</sup>

Ως εκ τούτου νέες στρατηγικές βελτίωσης στη θεραπεία πρώτης γραμμής χρειάζονται επείγοντως.

## SEQUENTIAL THERAPY/ST (ΔΙΑΔΟΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ)

Η διαδοχική θεραπεία προτάθηκε ως εναλλακτικό σχήμα στη κλασσική τριπλή θεραπεία εκρίζωσης. Περιλαμβάνει τη διαδοχική χορήγηση, δις ημερησίως, των αντιβιοτικών αμοξυκιλλίνη (για πέντε ημέρες) και του συνδυασμού κλαρυθρομυκίνης, μετρονιδαζόλης (για άλλες πέντε ημέρες) μαζί με έναν PPI (για όλες τις 10 ημέρες).

Η αρχική διπλή θεραπεία στοχεύει στη μείωση του μικροβιακού φορτίου στο στόμαχο ώστε να βελτιωθεί η δραστηριότητα του αμέσως επόμενου τριπλού σχήματος.<sup>9</sup>

Ο πρωταρχικός στόχος του διαδοχικού σχήματος είναι να υπερβεί την αντοχή στη C. Υποθετικά, στο πρώτο τμήμα της θεραπείας, η αμοξυκιλλίνη εξασθενεί το τοίχωμα του βακτηριδίου, προλαμβάνοντας τη δημιουργία καναλιών που μπλοκάρουν τη σύνδεση της C με το τοίχωμα του μικροβίου, αποφεύγοντας έτσι την αντοχή στο αντιβιοτικό.<sup>10,11</sup> Άλλοι πιστεύουν, ότι το καλύτερο αποτέλεσμα, δεν οφείλεται στη διαδοχική χορήγηση των αντιβιοτικών, αλλά στο μεγαλύτερο αριθμό των αντιβιοτικών στον οποίο εκτίθεται ο μικροοργανισμός ή στη χορήγηση μετρονιδαζόλης, που δεν περιέχεται στο τριπλό σχήμα.<sup>12</sup>

Η αντοχή ειδικά στην κλαρυθρομυκίνη αυξάνει με την εκτεταμένη και πολλές φορές αλόγιστη χρήση της στις λοιμώξεις του αναπνευστικού.<sup>13,14</sup> Η καλλιέργεια και το αντιβιογράμμα ευαισθησίας στο H.P. δε χρησιμοποιείται ευρέως, ενώ όταν είναι διαθέσιμο, δεν προκύπτει πάντα κλινικό πλεονέκτημα. Μία μετανάλυση έδειξε μείωση στο 60% στο δείκτη εκρίζωσης του H.P. με το κλασσικό σχήμα, όταν υπάρχει αντίσταση στην C.<sup>15</sup> Για το λόγο αυτό η χρήση του τριπλού σχήματος συνίσταται πια σε χώρες που η αντοχή στη C είναι μικρότερη του <15-20%.<sup>1</sup>

Στην Ιταλία, όπου και πραγματοποιήθηκαν αρκετές αρχικές μελέτες, προτάθηκε το διαδοχικό σχήμα ως εναλλακτική θεραπεία πρώτης γραμμής.<sup>16</sup>

Αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες υποστήριξαν τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα του διαδοχικού έναντι του 7ήμερου ή 10ήμερου τριπλού σχήματος.<sup>16-20</sup>

Παρόλα αυτά, ενώ ο μέσος όρος εκρίζωσης στο διαδοχικό σχήμα είναι περίπου 90%, παρατηρείται μία τάση μείωσης αυτού του ποσοστού στις τελευταίες χρονολογικά μελέτες.<sup>21</sup> Έτσι στις δημοσιευμένες μελέτες του 2008 και 2009, παρατηρείται μικρότερος δείκτης εκρίζωσης, κάτω του <90% και σε κάποιες από αυτές κάτω του <80%, οι οποίες και δεν κατέδειξαν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των δύο σχημάτων.<sup>21-24</sup>

Η αντοχή στην C μειώνει την αποτελεσματικότητα της διαδοχικής θεραπείας, αν και η μείωση ήταν χαμηλότερη αυτής του τριπλού σχήματος.<sup>12,16,25</sup>

Λόγω αυτού, το διαδοχικό σχήμα θα μπορούσε να προτιμηθεί σε περιοχές με υψηλή αντοχή.<sup>12,17-19</sup> Επί αντοχής στη μετρονιδαζόλη, φαίνεται ότι η διαδοχική θεραπεία υπερτερεί έναντι της τριπλής,<sup>16,17</sup> πράγμα που δε συμβαίνει επί της διπλής αντοχής στη C και M.<sup>26</sup>

Σημαντικό μειονέκτημα της διαδοχικής θεραπείας, φαίνεται ότι αποτελεί η πολυπλοκότητα της και πόσο αυτή επηρεάζει τη σωστή τήρηση της από τον ασθενή στην κλινική πράξη. Αν και αυτό δε αποδείχτηκε στις μεταanalύσεις,<sup>16,17</sup> υφίσταται η εντύπωση ότι επηρεάζει αρνητικά την όλη διαδικασία.

Το συνολικό ποσοστό των παρενεργειών της διαδοχικής θεραπείας σε πρόσφατη μετανάλυση ανέρχεται στο 13,6% και δεν διαφέρει σημαντικά από το αντίστοιχο ποσοστό της κλασσικής θεραπείας, που είναι στο 12,9%.<sup>22</sup> Επίσης οι δύο θεραπείες δε διαφέρουν ως προς το είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών, που κατά σειρά συχνότητας είναι η διάρροια, το κοιλιακό άλγος και η γλωσσίτιδα.<sup>17,18</sup>

Η διαδοχική θεραπεία δε φαίνεται να επηρεάζεται από το είδος του PPI,<sup>16</sup> το βακτηριδιακό φορτίο,<sup>23</sup> και από την ύπαρξη του CagA.<sup>16,17,28</sup> Επίσης δεν επηρεάζεται από το κάπνισμα,<sup>16,28</sup> σε αντίθεση με άλλα σχήματα εκρίζωσης.<sup>29</sup>

Τέλος, δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των ελκοπαθών και ασθενών με λειτουργικά συμπτώματα.<sup>18-20</sup>

Θα πρέπει ιδιαίτερος να τονισθεί, ότι η πλειονότητα των μελετών που αναλύουν τη διαδοχική θεραπεία προέρχεται από την Ιταλία. Τελευταίες εργασίες σε διάφορους πληθυσμούς, είτε επιβεβαιώνουν τα καλύτερα ποσοστά εκρίζωσης σε σχέση με τη τριπλή θεραπεία ή καταδεικνύουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.<sup>21,22,30-35</sup>

Τα πλεονεκτήματα της διαδοχικής θεραπείας σε σχέση με τη τριπλή θα πρέπει να επιβεβαιωθούν με διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες σε διάφορες χώρες, προτού υιοθετηθούν ως θεραπείες πρώτης γραμμής. Σύμφωνα με το Αμερικάνικο Κολλέγιο Γαστρεντερολογίας,<sup>36</sup> η διαδοχική θεραπεία θα μπορούσε να καθιερωθεί ως εναλλακτικό σχήμα πρώτης γραμμής, αλλά χρειάζεται να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά της και στις Ηνωμένες Πολιτείες, πρόταση που βρίσκεται στα πλαίσια της ομοφωνίας του Maastricht.<sup>1</sup>

## CONCOMITANT THERAPY/CT (ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ)

Η θεραπεία αυτή συνίσταται στην ταυτόχρονη χορήγηση όλων των αντιβιοτικών, που χρησιμοποιούνται στα σχήματα 1<sup>ns</sup> γραμμής (A, C και M) μαζί με έναν PPI. Όλα τα φάρμακα χορηγούνται δις ημερησίως, για 10 ημέρες. Η ιδέα αυτή δεν είναι καινούργια, έχει εφαρμοστεί με βραχύτερη διάρκεια (3-7 ημέρες) και σχετικά υψηλά ποσοστά εκρίζωσης (89-94% στην ΙΤΤ ανάλυση), σε μελέτες που δημοσιεύθηκαν προ δεκαετίας.<sup>37,38</sup>

Έρχεται σήμερα πάλι στο προσκήνιο, ως δεκαήμερο σχήμα με υψηλά ποσοστά εκρίζωσης (>90%).<sup>31,39</sup> Η παραδοσιακή τριπλή θεραπεία μπορεί εύκολα να μετατραπεί

σε ταυτόχρονη τετραπλή με την προσθήκη μετρονιδαζόλης 500mg δις ημερησίως. Πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες και μία μετανάλυση έδειξαν τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης έναντι της τριπλής θεραπείας. Φαίνεται δε ότι καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με παράταση της στις 10 ημέρες.<sup>39,40</sup>

Σε πρόσφατη ελληνική πολυκεντρική μελέτη (Γεωργόπουλος και συν., 2012) με 131 ασθενείς, το ποσοστό εκρίζωσης στην ΙΤ ανάλυση ήταν 91,6%, ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσίασε το 32,1%, ενώ το 96,9% των ασθενών έλαβε το 90% των συνταγογραφημένων φαρμάκων.<sup>41</sup>

Όσον αφορά την ανοχή, στη μετανάλυση των Essa και συν.,<sup>37</sup> δεν αναφέρθηκαν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα, πέρα από αλλεργικές αντιδράσεις στα φάρμακα.

Μικρού με μεσαίου βαθμού αναφέρθηκαν σε 27-51% των ασθενών, που έλαβαν ταυτόχρονη θεραπεία, σε σχέση με το 21-48% αυτών που έλαβαν τη τριπλή αγωγή.

Η ανοχή στην κλαυθρομυκίνη μειώνει την επιτυχία του ταυτόχρονου σχήματος, σε μικρότερο όμως βαθμό από ότι στο τριπλό. Τα αποτελέσματα σε μία αρχική μετανάλυση,<sup>42</sup> βασισμένη όμως σε δύο μόλις μελέτες, έδειξαν ότι η ανοχή στη C και M θα μπορούσε ικανοποιητικά να υπερνικηθεί με τη χρησιμοποίηση και των τριών αντιβιοτικών ταυτόχρονα. Σε ισπανική μελέτη,<sup>43</sup> όπου έχουμε υψηλά ποσοστά ανοχής στη C, η ταυτόχρονη χορήγηση εμφάνισε καλύτερα ποσοστά (86%) από ότι η διαδοχική σε παλαιότερη (76%). Τα αποτελέσματα αυτά, που πρέπει να αποδειχθούν σε τυχαίοποιημένη μελέτη και με τα δύο σχήματα, υποθετικά θα μπορούσαν να εξηγηθούν, είτε από τη χαμηλότερη επίδραση της ανοχής στην ταυτόχρονη χορήγηση, είτε από το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα χορήγησης των αντιβιοτικών.

Η εμπειρία με στελέχη ανθεκτικά στη μετρονιδαζόλη είναι μικρή. Σε δύο μελέτες<sup>44,45</sup> υπήρξαν σχεδόν ισοδύναμα ποσοστά, όσον αφορά μεταξύ ανθεκτικών και μη στελεχών, ενώ σε μία τρίτη υπήρξε εκρίζωση μόνο στο 50% στα ανθεκτικά στελέχη στο 5ήμερο σχήμα.<sup>46</sup>

Η διαδοχική θεραπεία φαίνεται αναποτελεσματική στη διπλή ανοχή σε C και M, σε σχέση με την ταυτόχρονη. Στη μετανάλυση των Wu και συν.<sup>31</sup> έχουμε ποσοστά αντίστοιχα 33,3% και 75%, αν και ο μικρός αριθμός του δείγματος μπορεί να εμπεριέχει τη πιθανότητα πλάνης. Πάντως χρειάζονται περισσότερα δεδομένα, αν και στο ενδεχόμενο διπλής ανοχής τα ανωτέρω σχήματα δεν αποτελούν την ορθή επιλογή.

Η επίδραση της ηλικίας δεν έχει διευκρινισθεί. Το φύλο, η ηλικία και η ενδοσκοπική διάγνωση δεν φαίνεται να παίζουν κάποιο ιδιαίτερο ρόλο.<sup>37</sup>

Τα πιο κυτταροτοξικά στελέχη cagA αποτελούν καλό προγνωστικό δείκτη εκρίζωσης,<sup>45</sup> ο τύπος δε του PPI δεν φαίνεται να επηρεάζει.<sup>17,18</sup>

Η ιδέα του τετραπλού σχήματος στα τέλη του '90 εκπορεύτηκε από την προσπάθεια μείωσης της διάρκειας της θεραπείας. Στη μετανάλυση των Essa και συν.<sup>37</sup> η μικρή διάρκεια θεραπείας σε μερικές μελέτες συνοδευόταν από πολύ καλά αποτελέσματα, σαφώς όμως μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας, οδηγούσε σε βελτιωμένους δείκτες

εκρίζωσης. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στην υπερπήδηση της αντοχής στη Μ.

Πάντως, αφού η ασφάλεια είναι παρόμοια και η αύξηση του κόστους μικρή, φαίνεται λογικό να προτείνεται η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας (10 ημέρες), που οδηγεί στα καλύτερα αποτελέσματα, αν και η αναμενόμενη βελτίωση είναι σχετικά μικρή.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Καθίσταται αναγκαία η σύγκριση διαδοχικής και ταυτόχρονης θεραπείας, ώστε να δειχθεί, εάν είναι τελικά προτιμότερη ή όχι, η μετατροπή από τη διπλή στην τριπλή αντιβιοτική αγωγή, που συμβαίνει εις το μέσο διαδοχικού σχήματος και αναμφίβολα δημιουργεί μία μεγαλύτερη σύγχυση στον ασθενή, λόγω της πολυπλοκότητας.

Οι Wu και συν.<sup>31</sup> πραγματοποίησαν μία πολυκεντρική συγκριτική μελέτη μεταξύ των ανωτέρω σχημάτων δηλ. διαδοχικής και ταυτόχρονης που ανέδειξε αντίστοιχα παρόμοια αποτελέσματα στην εκρίζωση (92% και 93%), στη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (31% και 27%) και στη συμμόρφωση στη θεραπεία (96% και 98%).

Πρέπει όμως να σημειωθεί ο χαμηλός βαθμός αντοχής στη C και M στον ανωτέρω πληθυσμό, σημειώνεται δε ότι πολύ καλό ποσοστό εκρίζωσης έχει σημειωθεί και με την τριπλή θεραπεία (περίπου 90%).

Μία δεύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη<sup>33</sup> συνέκρινε την ταυτόχρονη (5 ημέρες) και τη διαδοχική (10 ημέρες), σε επτά πληθυσμούς στις Λατινικής Αμερικής και έδειξε απογοητευτικά αποτελέσματα και στα δύο σχήματα (74% και 76% ποσοστά ίασης). Αντιθέτως, ο βαθμός εκρίζωσης στο τριπλό σχήμα για 14ημέρες ήταν 82%.

Τα αποτελέσματα των μελετών είναι γενικώς ενθαρρυντικά, κάποιοι όμως περιορισμοί επηρεάζουν την ισχύ των αποτελεσμάτων,<sup>40</sup> όπως: (i) Πολλές από τις μελέτες χρονολογούνται προ δεκαετίας, όταν η αντοχή στα αντιβιοτικά ήταν μικρότερη. Χρειάζονται νέα δεδομένα βασισμένα στους νέους δείκτες αντοχής, ιδιαίτερα στο δυτικό πληθυσμό, με μεγαλύτερο εύρος ασθενών, προτού η ταυτόχρονη θεραπεία να προταθεί στην κλινική πράξη (ii) Το δείγμα των ασθενών στις περισσότερες μελέτες είναι μικρό (<100) και εγείρονται ενστάσεις, όσον αφορά την ποιότητα τους, αφού εκλείπουν διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες (iii) η πολυπλοκότητα της θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη, ότι ένας στους 10 ασθενείς στο τριπλό σχήμα λαμβάνει <60% των φαρμάκων, πόσο μάλλον στη ταυτόχρονη, που προστίθεται ένα επιπλέον αντιβιοτικό, αν και αυτό δεν επιβεβαιώνεται στις μελέτες. (iv) το χαμηλότερο ποσοστό εκρίζωσης, που επιτεύχθηκε σε ορισμένες μελέτες, αντανακλά το γεγονός, ότι πραγματοποιήθηκαν σε συνθήκες κλινικού έργου, σε σχετικά μη ελεγχόμενο πληθυσμό.

Πρέπει να σημειωθεί ότι όλες οι θεραπείες επί αποτυχίας απαιτούν σχήματα διάσωσης. Στην παρούσα κατάσταση, η πρόσφατη εμφάνιση της λεβοφλοξακιλλίνης θα μπορούσε να ξεπεράσει το πρόβλημα, αφού σχήματα διάσωσης<sup>47</sup> που εμπεριέχουν τη συγκεκριμένη κινολόνη, έχουν χρησιμοποιηθεί ως θεραπείες δεύτερης ή τρίτης γραμμής, επί αποτυχίας σε αντιβιοτικά όπως η αμοξυκιλλίνη, κλαριθρομυκίνη, με-

τρονιδαζόλη και τετρακυκλίνη. Σε ιταλική μελέτη,<sup>48</sup> σε ασθενείς που είχαν αποτύχει στη διαδοχική θεραπεία, η χορήγηση του τριπλού συνδυασμού PPI, λεβοφλοξακιλλίνης και αμοξικιλίνης είχε ποσοστό επιτυχίας στο 86%.

Τέλος η τετραπλή θεραπεία βασισμένη στο βισμούθιο (PPI, βισμούθιο, τετρακυκλίνη και μετρονιδαζόλη), θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί επί αποτυχίας της ταυτόχρονης θεραπείας, όπως και έδειξε εργασία,<sup>49</sup> κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία σε ασθενείς επί αποτυχίας του διαδοχικού σχήματος. Οι ST /CT δεν έχουν συγκριθεί με τη τετραπλή θεραπεία βασισμένη στο βισμούθιο. Αυτή φαίνεται να υπερνικά την αντίσταση στη μετρονιδαζόλη και να μην επηρεάζεται από την αντοχή στη μακρολίδη. Έτσι έχει προταθεί σε κοινότητες με αντίσταση στην C άνω του > 15%.<sup>50</sup> Μειονέκτημα της αποτελεί η πολυπλοκότητα και ο μεγάλος αριθμός των χαπιών, που μπορεί να ξεπεραστεί με την πρόσφατη δημιουργία μίας κάψουλας, που περιέχει μετρονιδαζόλη, βισμούθιο και τετρακυκλίνη. Ένας άλλος περιορισμός, είναι ότι τα άλατα βισμούθιου δεν είναι διαθέσιμα σε πολλές χώρες.

Συμπερασματικά η διαδοχική και ταυτόχρονη θεραπεία, φαίνεται να αποτελούν εναλλακτικές στρατηγικές πρώτης γραμμής, στη χορήγηση του κλασσικού τριπλού σχήματος, ιδιαίτερα σε κοινότητες με υψηλά ποσοστά αντοχής, όπως δείχνουν απλές μελέτες. Όσπου αυτό να αποδειχθεί και σε πιο σύνθετες εργασίες, όπως σε διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες, θα μπορούσαν να χρησιμοποιούνται συχνότερα στην κλινική πράξη.<sup>24,40</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Maltferheimer 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.
2. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
3. Laine L, Fennerty MB, Osato M, et al. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multi-center, double-blind trials. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3393-3398.
4. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, et al. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* infection in United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:99-107.
5. 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.
6. 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 nitroimidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:613-624.
7. Graham DY, Lu H, Yamaoma Y. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved:

- sequential therapy and beyond. *Drugs* 2008;68:725-736.
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. 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.
  10. Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, et al. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:67-70.
  11. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006;144:94-100.
  12. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556-563.
  13. Vakil N. *Helicobacter pylori* treatment: new wine in old bottles? *Am J Gastroenterol* 2009;104:26-30.
  14. Perez Aldana L, Kato M, Nakagawa S, et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter* 2002;7:306-309.
  15. Huben MH, van de Beek D, Hensen EF, Craen AJ, Rauws EA, Tytgat GN. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy – the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1047-1055.
  16. 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.
  17. Jafri NS, Hornung 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.
  18. Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Sequential therapy versus standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:41-53.
  19. Gatta L, Vakil N, Leandro G, et al. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3069-3079.
  20. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 2007;370:1010-1012.
  21. Choi WH, Park DI, Oh SJ, et al. Effectiveness of 10-day sequential therapy for *Helicobacter pylori* in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:280-284.
  22. Park S, Chun HJ, Kim ES, et al. The 10-day Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea: less effective than expected. *Gastroenterology* 2009;136(suppl. 1):M 1053.
  23. Ruizo Obaldia JR, Torranza EG, Carrero NO. *Helicobacter pylori* eradication with either conventional 10-day triple therapy or 10-day modified sequential regimen. *Gastroenterology* 2008;134 (suppl. 1):A-24.
  24. Gilbert J, Calvet X, O'Connor A. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication. A critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313-325.
  25. Zullo A, Vaira D, Vakil N, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:719-726.
  26. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori*



- infection. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;321-331.
27. Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, et al. Helicobacter pylori eradication with either 7-day or 10-day triple therapies and a 10-day sequential regimen. *Can J Gastroenterol* 2006;20:113-117.
  28. 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.
  29. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, et al. Smoking increases the treatment failure for Helicobacter pylori eradication. *Am J Med* 2006;119:217-224.
  30. Sanchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, et al. Then day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2220-2223.
  31. 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.
  32. Kalach N, Serhal L, Bergeret M, et al. Sequential therapy regimen for Helicobacter pylori infection in children. *Arch Pediatr* 2008;15:200-201.
  33. 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;6:507-514.
  34. Park HG, Jung MK, Junk 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;35:56-65.
  35. Albrecht P, Kotowska M, Szajewska H, et al. Sequential therapy compared with standard triple therapy for Helicobacter pylori eradication in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2011;159:45-49.
  36. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
  37. 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.
  38. Γεωργόπουλος Σ. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχημάτων εκρίζωσης και περαιτέρω αντιμετώπιση της λοίμωξης. 15<sup>ο</sup> Ελληνικό Συνέδριο για το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού 2010. Τόμος πρακτικών.
  39. Fishbach LA, Bravo LE, Zarama GR, et al. A randomized clinical trial to determine the efficacy of regimens containing C-M-A among histologic subgroups for Helicobacter pylori eradication in a developing country. *Helicobacter* 2009;14:100-108.
  40. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Alimentary Pharmacol Ther* 2011;34:604-617.
  41. 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;17:49-59.
  42. 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.
  43. Molina-Infante J, Pazos-pacheco C, Perez-Gallardo B, et al. Efficacy of Non-bismuth quadruple "concomitant" therapy for H. pylori infection in setting with high clarithromycin resistance.

- Gastroenterology 2011;138 (Suppl. I):880.
44. Okada M, Nishimura H, Kawashima M, et al. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: influence of resistant strains on treatment outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:769-774.
  45. Treiber G, Witting J, Ammon S, et al. Clinical outcome and influencing factors of a new short term quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2002;162:153-160.
  46. O'Morain CA, O'Connor JP. Is sequential therapy superior to standard triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6:8-9.
  47. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35-44.
  48. Zullo A, De Francesco V, Hassan C. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication after sequential therapy failure: a pilot study. *Therapy* 2006;3:251-254.
  49. Shehada S, Srugo I, Shaoul R. Failure of sequential therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in previously treated subjects. *Helicobacter* 2007;12:645-647.
  50. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JR. Triple vs Quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1137-1143.