

Εναλλακτικές Θεραπείες

Εμμανουήλ Αρχαύλης

Η ανακάλυψη του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*ΕΠ*) από τους Warren & Marshall στις αρχές της δεκαετίας του 1980, άλλαξε τη φυσική πορεία νόσων που μέχρι τότε θεωρούνταν ανίατες, όπως το πεπτικό έλκος. Τα τελευταία χρόνια έγινε προσπάθεια τυποποίησης των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων με πιο πρόσφατη και περισσότερο αποδεκτή τη σύνοδο ομοφωνίας του Maastricht II –2000,¹ που αποσαφήνισε τις ενδείξεις της εκρίζωσης, τα βέλτιστα σχήματα εκρίζωσης για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς όπως και για τις περιπτώσεις αποτυχίας αυτών. Τα προτεινόμενα αντιβιοτικά σχήματα έχουν δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα τόσο στη πρωτοθεραπεία² όσο και σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία,³ που κυμαίνονται από 70-95%. Όμως υπολογίζεται ότι τελικά, σχεδόν 10-40% των ασθενών δεν θα ανταποκριθούν στο 2^ο σχήμα θεραπείας.^{4,5} Πολλά θεραπευτικά σχήματα έχουν δημιουργηθεί για τους ασθενείς αυτούς. Μερικά από αυτά περιλαμβάνουν διαφορετικούς συνδυασμούς των χρησιμοποιούμενων στα κλασικά σχήματα αντιβιοτικών, άλλα χρησιμοποιούν διαφορετικά αντιβιοτικά, ενώ τέλος δοκιμάζονται και τελείως διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις στους ασθενείς αυτούς με την ελπίδα να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα των τρεχουσών σχημάτων εκρίζωσης.

Για να μπορέσουμε να χορηγήσουμε ένα αποτελεσματικό σχήμα σε έναν ασθενή θα πρέπει να κατανοήσουμε πρώτα το λόγο για τον οποίο το σχήμα

Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Β', Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

(ή τα σχήματα) που έλαβε απέτυχε. Όπως σε όλες τις μικροβιακές λοιμώξεις, η αποτυχία των σχημάτων οφείλεται στο ότι τα επίπεδα του αντιβιοτικού δεν ήταν ικανοποιητικά στο βιολογικό υγρό όπου αναπτύσσεται το κάθε μικρόβιο και στην περίπτωση του *ΕΠ* στη βλέννη που περιβάλλει το γαστρικό βλεννογόνο. Οι κύριες αιτίες γι' αυτό είναι:

- 1) *Η απουσία συμμόρφωσης του ασθενούς.* Στην κλασική μελέτη των Graham και συν⁶ καταδείχθηκε πόσο σημαντική είναι η λήψη επαρκούς αριθμού φαρμάκων (αφού βρέθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν >60% των δόσεων που έπρεπε, πέτυχαν ποσοστό εκρίζωσης 96% έναντι μόλις 69% αυτών που πήραν λιγότερα). Όλα τα σχήματα περιλαμβάνουν τη χορήγηση μεγάλου αριθμού φαρμάκων γεγονός που μειώνει τη συμμόρφωση του ασθενούς. Ωστόσο σημαντικό ρόλο για την μη καλή συμμόρφωση ορισμένων ασθενών έχει και ο μεγάλος αριθμός των παρενεργειών που προκαλούν τα σχήματα αυτά, κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα (με διάρροια, κοιλιακό άλγος και ναυτία τα πλέον συχνά αναφερόμενα), Έχει βρεθεί ότι οι παρενέργειες της θεραπείας είναι το πιο συχνό αίτιο διακοπής ή μη επαρκούς λήψεως της αγωγής.⁷ Βεβαίως δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι ατομικοί για τον κάθε ασθενή (προσωπικότητα κ.λπ.) λόγοι, αλλά και η ανεπαρκής συχνά ενημέρωση του ασθενούς σχετικά με τα οφέλη αλλά και τις παρενέργειες που μπορεί να παρουσιασθούν οδηγούν σε μειωμένη συμμόρφωση.
- 2) *Αντοχή του ΕΠ στα χορηγούμενα αντιβιοτικά.* Από τα 4 αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στα κλασικά σχήματα [κλαριθρομυκίνη (Κλ), μετρονιδαζόλη (ΜΕΤΡΟ), αμοξυκιλλίνη (ΑΜΟ), τετρακυκλίνη (ΤΕΤ)] στα 2 το *ΕΠ* είναι ανθεκτικό σε υψηλά ποσοστά, ή όπως στην περίπτωση της Κλ σε αυξανόμενα ποσοστά, αντίθετα στα άλλα δύο είναι μικρή έως ανύπαρκτη. Η αντοχή στη ΜΕΤΡΟ οδηγεί σε μείωση των ποσοστών εκρίζωσης (κατά περίπου 30%).⁸ Αντίθετα η αντοχή στην Κλ οδηγεί σε σίγουρη αποτυχία του χορηγούμενου σχήματος.⁹ Ιδανικά θα μπορούσε να γίνει καλλιέργεια του μικροβίου πριν την έναρξη της θεραπείας, ωστόσο αυτό θα απαιτούσε ενδοσκόπηση σε όλους τους ασθενείς και βεβαίως η καλλιέργεια είναι μια εξέταση σχετικά ακριβή που δεν διενεργείται σε πολλά κέντρα (τουλάχιστον στην Ελλάδα). Ένα μεγάλο πρόβλημα είναι ότι η χρησιμοποίηση ενός αντιβιοτικού (όπως η Κλ ή η ΜΕΤΡΟ) σε ένα σχήμα που δεν πέτυχε εκρίζωση, οδηγεί σε ανάπτυξη αντοχής του *ΕΠ* στο αντιβιοτικό αυτό και συνεπώς δεν έχει νόημα η χρησιμοποίησή του σε ένα επόμενο σχήμα εκρίζωσης (εκτός αν επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητά του με καλλιέργεια).¹⁰ Αντίθετα για άλλα αντιβιοτικά (ΑΜΟ, ΤΕΤ) δεν αναπτύσσεται αντοχή παρά τη χορήγησή τους.

Παράγοντες του μικροβίου φαίνεται ότι επηρεάζουν το ποσοστό της επιτυχίας (πιθανότατα έμμεσα). Τέτοιοι παράγοντες είναι η παρουσία “επιθετικών” στελεχών (Cag A +) ή το υψηλό βακτηριδιακό φορτίο. Άλλες αιτίες που αφορούν άλλες μικροβιακές λοιμώξεις (όπως η παραγωγή ανθεκτικών μορφών -σπόρων κ.λπ.), ο αποικισμός σημείων όπου τα αντιβιοτικά δεν επιτυγχάνουν ικανοποιητικά επίπεδα, η ανοσιακή επάρκεια του ξενιστή, φαίνεται ότι δεν έχουν σημαντικό ρόλο στην ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη και στην αντιμετώπισή της.

Είναι λοιπόν προφανές ότι για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας εκρίζωσης απαιτείται η αξιολόγηση των προσδοκώμενων ωφελιών της εκρίζωσης του *ΕΠ*, σε σχέση με τις παρενέργειες από τη φαρμακευτική αγωγή (ασθενής με έλκος βολβού ή MALT στομάχου θα πρέπει να εκριζώσει το μικρόβιο, τα οφέλη όμως που θα περιμένει ένα άτομο με μη ελκωτική δυσπεψία είναι αβέβαια). Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται τόσο για αυτά όσο και για τις ενδεχόμενες παρενέργειες. Απλά μέτρα όπως η σωστή και επιμελής λήψη των δισκίων, η αποφυγή του καπνίσματος¹¹ (τουλάχιστον κατά τη χρονική διάρκεια της λήψης της θεραπείας εκρίζωσης) βελτιώνουν τα ποσοστά θεραπείας.

Όσον αφορά την επιλογή των αντιβιοτικών με βάση αντιβιογράμμα υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις για το πότε πρέπει να διενεργείται αυτή. Υπάρχουν μελέτες¹² που αναφέρουν ότι αν η επιλογή των γίνει εξαρχής με βάση δοκιμασία ευαισθησίας τα ποσοστά επιτυχούς θεραπείας είναι υψηλότερα, αντίθετα, άλλες εργασίες βρήκαν ότι τα ποσοστά εκρίζωσης δεν διέφεραν αν η επιλογή γινόταν με βάση τα αποτελέσματα αυτά ή όχι.¹³ Παρόμοια διχογνωμία υπάρχει και στα σχήματα 2^{ης} γραμμής.^{14,15} Όλοι, ωστόσο, οι συγγραφείς συνιστούν όπως η επιλογή των αντιβιοτικών να γίνεται πάντα μετά από δοκιμασία ευαισθησίας.

Εκτός των γνωστών σχημάτων έχει δοκιμασθεί η χορήγηση τετρακυκλίνης με αμοξυκιλλίνη, μιας και η ανάπτυξη αντοχής στα δύο αυτά αντιβιοτικά είναι εξαιρετικά σπάνια. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι ο συνδυασμός αμοξυκιλλίνης με δοξυκυκλίνη ή τετρακυκλίνη δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα.¹⁶ Ωστόσο, σε άλλη μελέτη ο συνδυασμός των δύο αυτών αντιβιοτικών με έναν αναστολέα αντλίας πρωτονίων και βισμούθιο είχε ίδια αποτελέσματα όπως και σχήματα όπου η επιλογή των αντιβιοτικών έγινε με βάση αντιβιογράμμα.¹⁷

Πολλές παραλλαγές των κλασικών σχημάτων έχουν δοκιμασθεί με ποσοστά εκρίζωσης που κυμαίνονται από 50-92%.¹⁸⁻²¹ Πιο ελπιδοφόρο από όλα φαίνεται ότι είναι η διαδοχική χορήγηση σχημάτων (ΑΑΠ και ΑΜΟ 1 g bd για 5 μέρες, κατόπιν ΑΑΠ και Κλ 500 mg bd, και τινιδαζόλη 500 mg bd για 5

μέρες). Χορήγηση του ως άνω σχήματος σε μελέτη που περιλάμβανε συνολικά 1049 ασθενείς κατέδειξε την υπεροχή του σε σχέση με τα κλασικά σχήματα.²²

Χορήγηση συμπλόκου με αναστολέα βήτα λακταμασών αυξάνει τα ποσοστά εκρίζωσης (89%).²³ Η χορήγηση του συμπλόκου τετρακυκλίνης σουκραλφάτης μπόρεσε να οδηγήσει σε αυξημένα τοπικά επίπεδα του αντιβιοτικού και καλύτερα ποσοστά εκρίζωσης από ότι το αντιβιοτικό μόνο του (σε πειραματόζωα).²⁴

Ωστόσο, έχουν δοκιμασθεί διάφορα άλλα αντιβιοτικά σε συνδυασμό συνήθως με ΑΑΠ και ενός άλλου (από τα ήδη χρησιμοποιούμενα) αντιβιοτικά. Ένα τέτοιο αντιβιοτικό είναι η φουραζολιδόνη. Πρόκειται για ένα παράγωγο της νιτροφουραντοΐνης. Παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα έναντι τόσο σε gram + όσο και σε gram- μικρόβια αλλά και έναντι πρωτόζωων. Το ελκυστικό χαρακτηριστικό του είναι η πολύ χαμηλή τιμή, ένας παράγοντας πολύ σημαντικός σε χώρες με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, που συνήθως έχουν πολύ ψηλό ποσοστό *ΕΠ*, αλλά και αντοχής σε διάφορα αντιβιοτικά (και κυρίως την *ΜΕΤΡΟ*). Είναι ένα φάρμακο που παρουσιάζει πολλές παρενέργειες²⁵. Η πιο συνηθισμένη είναι το κοιλιακό άλγος (1-2%). Αναφέρονται επίσης η κεφαλαλγία (<1%), πυρετός (0,34%), αλλά και αλλεργικές αντιδράσεις (0,54%) όπως και λευκοπενία. Είναι ένα φάρμακο που προκαλεί αιμόλυση σε έλλειψη G-6-PD, είναι ένας ΜΑΟ αναστολέας, και προκαλεί αντίδραση δισουλφιδράμης. Όλα αυτά πρέπει να λαμβάνονται υπόψη (συνυπολογίζοντας και τα άλλα φάρμακα ή ουσίες που λαμβάνει ο ασθενής). Μελέτες έχουν δείξει ότι είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του *ΕΠ*. Έτσι σχήματα που περιέχουν τη φουραζολιδόνη (σε συνδυασμό με Κλ ή *ΜΕΤΡΟ* και ΑΑΠ ή στη θέση των κυρίως αντι*ΕΠ* αντιβιοτικών) έχουν δώσει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τα κλασικά, όταν χρησιμοποιούνται σαν πρώτη γραμμή θεραπεία²⁶ ιδίως αν η ευαισθησία στην Κλ ή *ΜΕΤΡΟ* έχουν καθορισθεί ήδη (σε περίπτωση συγχρόνυσης).²⁷ Επίσης πολύ καλά αποτελέσματα έχει δώσει σαν θεραπεία 2^{ης} γραμμής (μετά αποτυχία 1 ή 2 κλασικών σχημάτων), έτσι σε συνδυασμό με Βισμούθιο ΑΑΠ και τετρακυκλίνη, πετυχαίνεται ποσοστό εκρίζωσης 90% σε μια εργασία.^{28,29}

Ένα άλλο αντιβιοτικό είναι η ριβαμπτίνη, που πρόκειται για ένα παράγωγο της ριφαμπικίνης. Δεν έχει περιγραφεί παρουσία ανθεκτικού στελέχους στο αντιβιοτικό αυτό.³⁰ Παρόλο το πολύ καλό προφίλ ασφαλείας του έχει περιγραφεί περίπτωση ανάπτυξης βαριάς λευκοπενίας και θρομβοπενίας που υφέθηκε αυτόματα λίγο μετά τη διακοπή του φαρμάκου.³¹ Ένα άλλο πρόβλημα είναι ότι η χρήση του μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη στελεχών μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης ανθεκτικών στη ριφαμπικίνη, όπως και η εξαιρετικά υψηλή τιμή του αντιβιοτικού αυτού.

Σε πολλές εργασίες έχει δείχθει η αποτελεσματικότητα των σχημάτων που βασίζονται στη ριβαμπουτίνη σε ασθενείς που απέτυχαν σε 1 ή περισσότερα σχήματα εκρίζωσης. Τα σχήματα αυτά που χορηγήθηκαν από 7-14 ημέρες και περιλάμβαναν ριβαμπουτίνη (300 mg/d) σε συνδυασμό με ΑΜΟ και ΑΑΠ είχαν ποσοστά εκρίζωσης από 60-87% με ελάχιστες παρενέργειες,^{31,32-35} ακόμα και σε περιπτώσεις που το *ΕΠ* είναι ανθεκτικό τόσο στην Κλ όσο και στη ΜΕΤΡΟ.³⁶

Παρότι η κίπροφλοξασίνη δεν δρα *in vivo*, αν και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό του *ΕΠ in vitro*, άλλες νεώτερες κινολόνες όπως η μοξιφλοξασίνη και η λεβοφλοξασίνη έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στη θεραπεία της *ΕΠ* λοίμωξης. Πρόκειται για μια αρκετά γνωστή και ασφαλή κατηγορία φαρμάκων, ωστόσο πρόβλημα παραμένει η ταχέως αυξανόμενη συχνότητα αντοχής του *ΕΠ*.³⁷

Ο Zullo et al³⁸ χορήγησαν σε 36 ασθενείς, που ήδη είχαν λάβει (ανεπιτυχή) θεραπεία εκρίζωσης, 10ήμερο σχήμα εκρίζωσης του *ΕΠ* που περιείχε λεβοφλοξασίνη (250 mg bd) μαζί με ΑΑΠ και ΑΜΟ 11 g bd. Το σχήμα αυτό ήταν πολύ καλά ανεκτό με ποσοστό εκρίζωσης πολύ υψηλό (83,3%), ενώ σε άλλη μελέτη (πάλι με ασθενείς που ήδη είχαν λάβει τουλάχιστον 1 σχήμα εκρίζωσης) η χορήγηση σχήματος που περιείχε λεβοφλοξασίνη επέφερε εκρίζωση στο 70% των ασθενών.³⁹ Πολύ καλά αποτελέσματα έχουν δώσει βραχυχρόνια σχήματα εκρίζωσης (4 ή 7 ημερών) που περιέχουν υψηλή δόση λεβοφλοξασίνη (500mg bd).⁴⁰ Επίσης σε μετανάλυση των εργασιών που αφορούσαν θεραπεία εκρίζωσης 2^{ης} γραμμής βρέθηκε ότι τα σχήματα εκρίζωσης που περιείχαν λεβοφλοξασίνη υπερέιχαν της κλασικής τετραπλής αγωγής τόσο από πλευράς αποτελεσματικότητας όσο και από πλευράς ανοχής των ασθενών.⁴¹

Τέλος μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση στη θεραπεία ασθενών με ανθεκτική λοίμωξη είναι η χορήγηση σχημάτων που περιέχουν συνδυασμό 2 από τα ανωτέρω νεώτερα (στη θεραπεία της *ΕΠ* λοίμωξης) αντιβιοτικά. Έτσι σε μια μελέτη από τη Βραζιλία η χορήγηση σχήματος που περιείχε ΑΑΠ με λεβοφλοξασίνη και φουραζολιδόνη (για 10 ημέρες άπαξ ημερησίως) επέφερε εκρίζωση σε ποσοστό 100% (στην ανάλυση κατά πρωτόκολλο) και 83% (στην ανάλυση κατά πρόθεση για θεραπεία).⁴²

Μια τελείως διαφορετική προσέγγιση είναι η χορήγηση των ευβιοτικών (probiotics). Πρόκειται για ζώντες μικροοργανισμούς (οι περισσότεροι των οποίων ανήκουν στη φυσιολογική ανθρώπινη χλωρίδα) και έχουν βρεθεί να είναι δραστηριοί σε διάφορες καταστάσεις (κυρίως νόσους του γαστρεντερικού, όπως ΣΕΕ, διαρροϊκό σύνδρομο, ληκυθίτιδα κ.λπ.). Η λογική της χορήγησής τους είναι η μείωση των παρενεργειών των σχημάτων εκρίζωσης (συνεπώς καλύτε-

ρη συμμόρφωση του ασθενούς και τελικά μεγαλύτερα ποσοστά εκρίζωσης), ενώ μερικά από αυτά έχουν και άμεση αντιΕΠ δράση.

Όσο αφορά τον 1^ο τρόπο δράσης έχει βρεθεί ότι ο *Lactobacillus GG* ή ο *Bacillus clausii* μειώνει τη διάρροια, τη μεταλλική γεύση και τη ναυτία που προκαλούν σχήματα που περιέχουν Κλ ή ΜΕΤΡΟ.⁴³⁻⁴⁴

Σε άλλη εργασία βρέθηκε ότι η χορήγηση γιαούρτης εμπλουτισμένης σε *Lactobacillus* & *Bifidobacterium* βελτίωσε την ανοχή και συνεπώς την κατά πρόθεση για θεραπεία αποτελεσματικότητα ενός 7ημέρου σχήματος εκρίζωσης,⁴⁵ όχι όμως σε άλλη μελέτη.⁴⁶

Όσον αφορά την άμεση δράση τους έναντι του ΕΠ έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες. Έτσι, πιστεύεται ότι γίνεται είτε μέσω κατάληψης κοινών με το ΕΠ υποδοχέων στο γαστρικό βλεννογόνο,⁴⁷ είτε μέσω παραγωγής “αντιβιοτικών” ουσιών^{48,49} είτε τέλος μέσω ανοσοδιέγερσης.⁵⁰ Όποιος και αν είναι ο τρόπος δράσης τους έχει βρεθεί ότι τα ευβιοτικά αναστέλλουν τον εποικισμό από ΕΠ του γαστρικού βλεννογόνου πειραματόζων και την έκκριση IL-8 μετά από λοίμωξη, ενώ η χρόνια χορήγησή τους οδηγεί σε εκρίζωση της λοίμωξης⁵¹ ή μείωση του αριθμού ΕΠ.⁵²

Σε άλλες μελέτες έχει δείχθει ότι μειώνουν τη βαρύτητα της ΕΠ γαστρίτιδας.^{53,54} Σαν αποτέλεσμα αυτών έχει βρεθεί ότι στελέχη ευβιοτικών μειώνουν το βαθμό αποίκησης του στομάχου από το ΕΠ.⁵⁵ Σημειώνεται ωστόσο ότι αυτή η δράση δεν είναι κοινή για όλα τα ευβιοτικά⁵⁶ και ότι είναι παροδική (για τον χρόνο δηλαδή λήψεώς των).

Η προσθήκη μερικών ουσιών φαίνεται να βελτιώνει τα αποτελέσματα των σχημάτων εκρίζωσης. Τέτοια είναι η βόιος λακτοφερρίνη, η οποία παρότι από μόνη της δεν φαίνεται να είναι δραστική έναντι του ΕΠ ωστόσο όταν προστεθεί σε κλασικά τριπλά σχήματα βελτιώνει τα αποτελέσματα τόσο σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς⁵⁷ όσο και σαν 2^{ης} γραμμής αγωγή.⁵⁸

Η εναλλακτική αλλά και διάφορες παραδοσιακές ιατρικές έχουν δοκιμάσει κατά καιρούς πάρα πολλές φυτικές κατά κύριο λόγο ουσίες. Τέτοιες είναι το κερύ από τις μελισσοκερύθρες, εκχύλισμα πιπερόριζας, ορισμένα αιθέρια έλαια, βλαστοί μπρόκολου, τσάι και η μαστίχα. Πολλές από αυτές έχουν βρεθεί ότι έχουν αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις και αναστέλλουν *in vitro* την ανάπτυξη του ΕΠ. Όμως όλες αυτές όταν μελετήθηκαν μόνες τους ή σε συνδυασμό με άλλες παρόμοιες ουσίες ή άλλα κλασικά αντιβιοτικά αποδείχθηκαν ότι δεν οδηγούσαν σε αποδεκτό ποσοστό εκρίζωσης.^{59,60}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al., and the European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPHG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht 2–2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167–180.
2. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997;41:8–13.
3. O'Morain C, Borody T, Farley A, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscaltrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multi-center study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:415–420.
4. Zullo A, Hassan C, Campo SMA, et al. A triple therapy regimen after failed *Helicobacter pylori* treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1193–1197.
5. Georgopoulos DS, 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.
6. Graham D, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493–496.
7. Wermeille J, Cunningham M, Dederding JP, et al. Echec de l' eradication d'*Helicobacter pylori*: l'observance est-elle la principale cause? *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:216–219.
8. Veldhuyzen van Zanten S, Hunt RH, Cockram A, et al. Adding once-daily omeprazole 20 mg to metronidazole/amoxicillin treatment for *Helicobacter pylori* gastritis: a randomized, double-blind trial showing the importance of metronidazole resistance. *Am J Gastroenterol* 1998;93:5–10.
9. Tompkins DS, Perkin J, Smith C. Failed treatment of *Helicobacter pylori* infection associated with resistance to clarithromycin. *Helicobacter* 1997;2:185–187.
10. Miyaji H, Azuma T, Ito S, et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin in vitro and in clinical treatment in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1131–1136.
11. Nakamura T, Matsuura A, Tajima K, et al. Smoking and polymorphisms of fucosyl-transferase gene Le affect success of *H. pylori* eradication with lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin. *Epidemiol Infect* 2003;130:227–233.
12. Romano M, Marmo R, Cuomo A, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility testing is cost saving in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:273–278.
13. Neri M, Milano A, Laterza F, et al. Role of antibiotic sensitivity testing before first-line *Helicobacter pylori* eradication treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:821–827.

14. Miwa H, Nagahara A, Kurosawa A, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1545-1551.
15. Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, et al. Secondline treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:791-797.
16. Perri F, Festa V, Merla A, Quitadamo M, Clemente R, Andriulli A. Amoxicillin/tetracycline combinations are inadequate as alternative therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2002;7:99-104.
17. Cammarota G, Martino A, Pirozzi G, et al. High efficacy of 1-week doxycycline- and amoxicillin-based quadruple regimen in a culture-guided, third-line treatment approach for *Helicobacter pylori* infection *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:789-795.
18. Wheeldon TU, Hoang TT, Phung DC, et al. *Helicobacter pylori* eradication and peptic ulcer healing. The impact of deleting the proton pump inhibitor and using a once-daily treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:93-100.
19. de Boer SY, vd Meeberg PC, Siem H, et al. Comparison of four-day and seven-day pantoprazole-based quadruple therapy as a routine treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Neth J Med* 2003;61:218-222.
20. Lara LF, Cisneros G, Gurney M, et al. One-day quadruple therapy compared with 7-day triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 2003;163:2079-2084.
21. Romero-Gomez M, Martinez-Delgado C, Hergueta P, et al. Three-day intravenous triple therapy is not effective for the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding gastro-duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1023-1029.
22. Hassan C, De Francesco V, Zullo A, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:641-646.
23. Ojetti V, Migneco A, Zocco MA, et al. Beta-lactamase inhibitor enhances *Helicobacter pylori* eradication rate. *J Intern Med* 2004;255:125-129.
24. Higo S, Ori K, Takeuchi H, et al. A novel evaluation method of gastric mucoadhesive property in vitro and the mucoadhesive mechanism of tetracycline-sucrafate acidic complex for eradication of *Helicobacter pylori*. *Pharm Res* 2004;21:413-419.
25. Altamirano A, Bondani A. Adverse reactions to furazolidone and other drugs – a comparative review. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:70-80.
26. Mansour-Ghanaei F, Fallah MS Shafaghi A. Eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease tetracycline & furazolidone vs. Metronidazole & amoxicillin in omeprazole based triple therapy. *Med Sci Monit* 2002;8:P127-130.
27. Graham DY, Osato MS, Hoffman J, et al. Furazolidone combination therapies for *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:211-215.

28. 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.
29. Isakov V, Domareva I, Koudryavtseva L, et al. Furazolidone-based triple 'rescue therapy' vs. quadruple 'rescue therapy' for the eradication of *Helicobacter pylori* resistant to metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1277-1282.
30. Heep M, Beck D, Bayerdorffer E, et al. Rifampin and rifabutin resistance mechanism in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1497-1499.
31. Canducci F, Ojetti V, Pola P, et al. Rifabutin-based *Helicobacter pylori* eradication 'rescue therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:143.
32. Perri F, Festa V, Clemente R, et al. Randomized study of two 'rescue' therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. *Am J Gastroenterol* 2001;96:58-62.
33. Bock H, Koop H, Lehn N, et al. Rifabutin based triple therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication treatment: preliminary experience. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:222-225.
34. Beales IL. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies: a single centre observational study. *BMC Gastroenterol* 2001;1:7.
35. Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, et al. Rescue' therapy with rifabutin after multiple. *Helicobacter* 2003;8:90-94.
36. Miehke S, Hansky K, Scheider- Brachert W, et al. One Week therapy with esomeprazole, rifabutin and amoxicillin is effective for eradication of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *DDW* 2005;A432.
37. Cabrita J, Oleastro M, Matos R, et al. Features and trends in *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Lisbon area, Portugal (1990–1999). *J Antimicrob Chemother* 2000;46:1029-1031.
38. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, et al. A third-line levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Digestive Liver Dis* 2003;35:232-236.
39. Watanabe Y, Aoyama N, Shirasaka D, et al. Levofloxacin based triple therapy as a second-line treatment after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapy. *Dig Liver Dis* 2003;35:711-715.
40. Giannini EG, Bilard C, Dulbeco P, et al. Comparison of four or seven day therapy with rabeprazole, high dose levofloxacin and tinidazole for *Helicobacter pylori* infection: a randomized study in clinical practice. *DDW* 2005:T953.
41. Saod R, Shoenfeld P, Kim HM, et al. Levofloxacin triple or PPI quadruple salvage therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection. Results of systematic review. *DDW* 2005:A431.
42. Coelho LG, Moretzohn ID, Vieira WI, et al. Highly effective once daily triple therapy after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. A pilot study. *DDW* 2005:T953.
43. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, et al. The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:163-169.

44. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1181-1188.
45. Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, et al. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1669-1675.
46. Cremonini FD, Di Caro S, Covino M, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: A parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2744-2749.
47. Mukai T, Asasaka T, Sato E, et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus Reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;32:105-110.
48. Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B, et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents & Chemother* 2001;45:3156-3161.
49. Oh Y, Osato MS, Han X, et al. Folk yoghurt kills *Helicobacter pylori*. *J Appl Microbiol* 2002;93:1083-1088.
50. Raghavan S, Nystrom J, Fredriksson M, et al. Orally administered CpG oligodeoxynucleotide induces production of CXC and CC chemokines in the gastric mucosa and suppresses bacterial colonization in a mouse model of *Helicobacter pylori*. *Infect & Immun* 2003;71:7014-7022.
51. Kabir AM, Aiba Y, Takagi A, et al. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by *Lactobacilli* in a gnotobiotic murine model. *Gut* 1997;41:49-55.
52. Ushiyama A, Tanaka K, Aiba Y, et al. *Lactobacillus gasseri* OLL2716 as a probiotic in clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:986-991.
53. Pantoflickova D, Cortesey-Theulaz I, Dorta G, et al. Favourable effect of regular intake of fermented milk containing *Lactobacillus johnsonii* on *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:805-813.
54. Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K., et al. In vitro and In vivo inhibition of *Helicobacter pylori* by *Lactobacillus casei* strain shirota. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:518-526.
55. Cruchet S, Obregon MC, Salazar G, et al. Effect of the ingestion of a dietary product containing *Lactobacillus Johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in children. *Nutrition* 2003;19:716-721.
56. Wang KY, Li SN, Liu CS, et al. Effects of ingesting *Lactobacillus*- and *bifidobacterium*-containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr* 2004;80:737-741.
57. Di Mario F, Aragona G, Bo ND, Ingegnoli A, et al. Use of lactoferrin for *Helicobacter pylori* eradication. Preliminary result. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:396-398.
58. Di Mario F, Dal Bo N, Aragona G, et al. Bovine lactoferrin as a rescue treatment for *Helicobacter pylori* infection. Results of a multicenter study. *DDW* 2005:T953.

59. Aydin A, Ersoz G, Tekesin O, et al. Does garlic oil have a role in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? T J Gastroenter 1997;8:181-184.
60. Graham DY, Anderson S-Y, Lang T. Garlic or jalapeno peppers for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1994;94:1200-1202.