

# Τι κάνουμε αν αποτύχει η δεύτερη γραμμή εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού; Καλλιέργεια-αντιβιογράμμα ή εμπειρική θεραπεία;

Γρηγόρης Λεοντιάδης

Εικοσιένα χρόνια μετά τη δημοσίευση της πρώτης τυχαίοποιημένης ελεγχόμενης με placebo μελέτης εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*H. pylori*),<sup>1</sup> δεν έχουμε ακόμη στη διάθεσή μας τα θεραπευτικά όπλα που θα επιθυμούσαμε. Ακόμη και τα πιο αποτελεσματικά σχήματα εκρίζωσης αποτυγχάνουν σε ποσοστό 10-20% κατά πρόθεση για θεραπεία όταν δοκιμάζονται σε προσεκτικά εκτελεσμένες κλινικές μελέτες.<sup>2,3</sup> Το ποσοστό επιτυχίας είναι ακόμη χαμηλότερο στην καθημερινή κλινική πράξη.<sup>4</sup> Το αθροιστικό ποσοστό επιτυχίας μετά από τη διαδοχική χρήση σύγχρονων θεραπευτικών σχημάτων 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γραμμής είναι γενικά γύρω στο 95%.<sup>5</sup> Δηλαδή, η λοίμωξη με *H. pylori* θα παραμείνει στο 5% του αρχικού πληθυσμού ασθενών μετά την αγωγή 2<sup>ης</sup> γραμμής. Πώς θα χειριστούμε αυτούς τους ασθενείς; Θα επιλέξουμε το σχήμα εκρίζωσης 3<sup>ης</sup> γραμμής εμπειρικά, ή θα το καθορίσουμε μετά από καλλιέργεια του *H. pylori* και λήψη αντιβιογράμματος; Παρακάτω θα αναπτυχθούν τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της καθεμίας από τις προσεγγίσεις αυτές.

---

Γαστρεντερολόγος, Λέκτορας Παθολογίας Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης

Καταρχήν, επειδή η καλύτερη θεραπεία είναι η πρόληψη, προκειμένου να μειώσουμε στο ελάχιστο δυνατό το ποσοστό των ασθενών με εμμένουσα λοίμωξη μετά την αγωγή 2<sup>ης</sup> γραμμής, θα πρέπει να έχουμε χρησιμοποιήσει ενδεδειγμένα σχήματα εκρίζωσης 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γραμμής. Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Μελέτης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (Maastricht-III Consensus Report), και λαμβάνοντας υπ' όψιν τον επιπολασμό της αντοχής του *H. pylori* στα αντιβιοτικά στη χώρα μας, το σχήμα εκλογής 1<sup>ης</sup> γραμμής για τη χώρα μας είναι το κλασικό τριπλό σχήμα διάρκειας 7-14 ημερών που αποτελείται από αναστολέα αντλίας πρωτονίων (proton pump inhibitor: PPI: συνήθης δόση x2), κλαριθρομυκίνη (500 mg x2) και αμοξυκιλλίνη (1000 mg x2).<sup>6</sup>

Το θεραπευτικό σχήμα εκλογής 2<sup>ης</sup> γραμμής είναι το κλασικό τετραπλό σχήμα (PPI x2, τρικαλιούχο δικιτρικό βισμούθιο 300 mg x4, μετρονιδαζόλη 500 mg x3, τετρακυκλίνη 500 mg x4) διάρκειας 10-14 ημερών, εφόσον φυσικά δεν είχε χορηγηθεί σαν θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής.<sup>6</sup> Εναλλακτικά, ως σχήμα 2<sup>ης</sup> γραμμής μπορεί να χορηγηθεί τριπλή θεραπεία με PPI-αμοξυκιλλίνη-μετρονιδαζόλη ή PPI-τετρακυκλίνη-μετρονιδαζόλη.<sup>6</sup> Τα παραπάνω σχήματα 2<sup>ης</sup> γραμμής επιτυγχάνουν εκρίζωση σε ποσοστά 65-90%. Στο κλασικό τετραπλό σχήμα το κιτρικό βισμούθιο ρανιτιδίνης μπορεί να αντικαταστήσει το PPI και το τρικαλιούχο δικιτρικό βισμούθιο με εξίσου καλά αποτελέσματα (αυτό είχε διατυπωθεί σαφώς στο κείμενο του Maastricht-II,<sup>7</sup> ενώ απλά υπονοείται στο κείμενο του Maastricht-III).

Το «πακέτο θεραπείας» με το τριπλό σχήμα (PPI-κλαριθρομυκίνη-αμοξυκιλλίνη) ως θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής και το κλασικό τετραπλό σχήμα ως θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής έχει ελεγχθεί και σε ελληνικό πληθυσμό με πολύ καλά αποτελέσματα.<sup>8,9</sup>

Έστω λοιπόν ότι αποτυγχάνει η θεραπεία εκρίζωσης 2<sup>ης</sup> γραμμής. Πριν ασχοληθούμε με το δίλημμα «καλλιέργεια-αντιβιογράμμα ή εμπειρική θεραπεία», οφείλουμε να αξιολογήσουμε εκ νέου αν ισχύουν δύο αναγκαίες συνθήκες, η τεκμηριωμένη ένδειξη εκρίζωσης και η έγκυρη διάγνωση της εμμένουσας λοίμωξης. Παρόλο που αυτό μοιάζει αυτονόητο, έχει επανειλημμένα αποδειχθεί ότι στην κλινική πράξη συχνά χορηγείται αγωγή εκρίζωσης για μη τεκμηριωμένες ενδείξεις (κυρίως για τις λεγόμενες «εξωγαστρεντερικές εκδηλώσεις» του *H. pylori*) και/ή μετά από «διάγνωση» της *H. pylori* λοίμωξης με μη ενδεδειγμένες μεθόδους.<sup>10</sup> Κάθε αποτυχία εκρίζωσης της *H. pylori* λοίμωξης είναι μια θαυμάσια ευκαιρία για να επανεκτιμηθεί η βαρύτητα της ένδειξης για εκρίζωση του *H. pylori* και να σταθμιστεί το όφελος της εκρίζωσης έναντι του κινδύνου επιπλοκών της παρατεταμένης αντιβιοτικής αγωγής της επόμενης γραμμής. Φυσικά σε ασθενείς με επαρκές προσδόκιμο επιβίωσης που έχουν απόλυτες ενδείξεις εκρίζωσης, δηλαδή πεπτικό έλκος ιδιαίτερα επιπλεγμένο, ή MALT λέμφωμα στομάχου, είναι αναγκαίο να επιμένει κανείς μέχρι να επιτευχθεί η εκρίζωση της λοίμωξης. Οι ενδείξεις εκρίζωσης και οι ενδεδειγμένες μέθοδοι έλεγχου της λοίμωξης μετά από θεραπεία καθορίζονται με σαφήνεια στο κείμενο του Maastricht-III.<sup>6</sup>

Αν λοιπόν αποτύχει η 2<sup>η</sup> γραμμή εκρίζωσης του *H. pylori* και πιστεύουμε ότι σφείλουμε να επιμεινουμε στην προσπάθεια εκρίζωσης έχουμε δύο επιλογές: καλλιέργεια-αντιβιογράμμα ή εμπειρική θεραπεία.

### Καλλιέργεια-αντιβιογράμμα

Η προσέγγιση αυτή περιλαμβάνει γαστροσκόπηση, λήψη βιοπτικού υλικού, καλλιέργεια του *H. pylori* και λήψη αντιβιογράμματος. Τα αντιβιοτικά ελέγχονται έναντι του *H. pylori* είναι κυρίως η αμοξυκιλλίνη, η τετρακυκλίνη, οι ιμιδαζόλες και η κλαριθρομυκίνη. Βάσει της ευαισθησίας του μικροβίου στα αντιβιοτικά επιλέγεται η αγωγή εκρίζωσης 3<sup>ης</sup> γραμμής.

Το σκεπτικό της χρήσης αντιβιογράμματος για τον καθορισμό του σχήματος 3<sup>ης</sup> γραμμής είναι το ότι η αντοχή του *H. pylori* στα αντιβιοτικά είναι η κυριότερη αιτία αποτυχίας της θεραπείας εκρίζωσης.<sup>11</sup> Στο κείμενο του Maastricht-III αναφέρεται ότι επιτυγχάνονται υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης μετά από καλλιέργεια-αντιβιογράμμα σε σύγκριση με την εμπειρική θεραπεία και για την υποστήριξη αυτής της δήλωσης χρησιμοποιούνται τρεις βιβλιογραφικές αναφορές.<sup>12-14</sup> Και οι τρεις εργασίες είναι τυχαίοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου, καμία όμως δεν αφορούσε θεραπεία 3<sup>ης</sup> γραμμής. Οι Romano και συν βρήκαν ότι η θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής ήταν αποτελεσματικότερη όταν βασιζόταν σε αντιβιογράμμα συγκριτικά με το 7-ήμερο σχήμα ομεπραζόλη-κλαριθρομυκίνη-μετρονιδαζόλη (εκρίζωση 95% έναντι 77% κατά πρόθεση για θεραπεία, αντίστοιχα).<sup>12</sup> Παρομοίως, οι Toracchio και συν απέδειξαν ότι ως θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής το σχήμα που βασιζόταν σε αντιβιογράμμα ήταν αποτελεσματικότερο από το 10-ήμερο σχήμα ομεπραζόλη-κλαριθρομυκίνη-τετρακυκλίνη (εκρίζωση 91% έναντι 75% κατά πρόθεση για θεραπεία, αντίστοιχα).<sup>13</sup> Ως θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής, οι Lamouliatte και συν έδειξαν ότι το σχήμα που βασιζόταν σε αντιβιογράμμα επέτυχε εκρίζωση στο 74% έναντι ποσοστών από 35% έως 63% τριών τριπλών εμπειρικών σχημάτων.<sup>14</sup> Επίσης, στο κείμενο του Maastricht-III αναφέρεται ότι επιτυγχάνεται καλύτερη σχέση κόστους-αποτελέσματος μετά από καλλιέργεια-αντιβιογράμμα σε σύγκριση με την εμπειρική θεραπεία. Πράγματι οι Breuer και συν έδειξαν ότι αυτό ισχύει για τη θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής.<sup>15</sup>

Πρόσφατη έρευνα στο Medline δεν ανέδειξε καμία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που συνέκρινε την καλλιέργεια-αντιβιογράμμα με την εμπειρική θεραπεία ως σχήμα 3<sup>ης</sup> γραμμής. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της καλλιέργειας-αντιβιογράμμα μετά την αποτυχία του σχήματος 2<sup>ης</sup> γραμμής προέρχονται από χαμηλότερης ποιότητας μελέτες. Μια αναδρομική μη-τυχαίοποιημένη μελέτη έδειξε ότι, στις συνθήκες αυτές, το βασισμένο σε αντιβιογράμμα σχήμα επέτυχε εκρίζωση (κατά πρόθεση για θεραπεία) σε ποσοστό 83% έναντι 50% του εμπειρικού σχήματος ομεπραζόλης-αμοξυκιλλίνης-ριφαμπουτίνης.<sup>16</sup> Μια άλλη μελέτη βρήκε ότι το βασισμένο

σε αντιβιογράμμα σχήμα 3<sup>ης</sup> γραμμής είχε πολύ καλό ποσοστό εκρίζωσης (90% κατά πρόθεση για θεραπεία) χωρίς όμως ομάδα ελέγχου.<sup>17</sup>

## Εμπειρική θεραπεία

Οι υποστηρικτές της προσέγγισης αυτής προτείνουν μετά την αποτυχία του σχήματος 2<sup>ης</sup> γραμμής τη χρήση ενός από τα εμπειρικά σχήματα 3<sup>ης</sup> γραμμής, χωρίς να επιχειρηθεί καλλιέργεια του μικροβίου.<sup>18,19</sup>

Τρία αντιβιοτικά έχουν τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα όταν χορηγούνται εμπειρικά σε θεραπείες εκρίζωσης 3<sup>ης</sup> γραμμής: η λεβοφλοξασίνη, η ριφαμπουτίνη και η φουραζολιδόνη.

Η λεβοφλοξασίνη είναι μία κινολόνη που χορηγείται σε δόση 250 mg x2 ή 500 mg x1 ή 500 mg x2 μαζί με αμοξικιλίνη x2 και PPI x2 για 7 ή 10 ημέρες. Τα σχήματα αυτά ως θεραπείες 2<sup>ης</sup> ή 3<sup>ης</sup> γραμμής έχουν μέσο ποσοστό εκρίζωσης 80%. Το 10-ήμερο σχήμα λεβοφλοξασίνης είναι πιο αποτελεσματικό από το 7-ήμερο, ενώ σε σύγκριση με το κλασικό τετραπλό σχήμα τα σχήματα λεβοφλοξασίνης είναι αποτελεσματικότερα και έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>20,21</sup> Η αποτελεσματικότητα της λεβοφλοξασίνης ως θεραπεία 3<sup>ης</sup> μόνο γραμμής δεν ελέγχθηκε στις δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις. Από προσωπική μη δημοσιευμένη μετα-ανάλυση των πρωτογενών μελετών που δημοσιεύθηκαν έως το Φεβρουάριο 2006 προκύπτει ότι το μέσο ποσοστό εκρίζωσης των σχημάτων λεβοφλοξασίνης μετά από αποτυχία του «πακέτου θεραπείας» με κλασικό τριπλό σχήμα και έπειτα κλασικό τετραπλό σχήμα ήταν 71% κατά πρόθεση για θεραπεία (4 μελέτες, 342 ασθενείς, όλοι έλαβαν 10-ήμερη αγωγή). Υπάρχει μάλιστα και δημοσιευμένη ελληνική εμπειρία: σε 30 ασθενείς στους οποίους απέτυχε η αγωγή 2<sup>ης</sup> γραμμής επιτεύχθηκε εκρίζωση 70% με τη χρήση σχήματος με λεβοφλοξασίνη.<sup>22</sup> Το θεραπευτικό σχήμα με λεβοφλοξασίνη είναι αποτελεσματικότερο από το σχήμα με ριφαμπουτίνη ως θεραπεία 3<sup>ης</sup> γραμμής.<sup>23</sup>

Η ριφαμπουτίνη είναι κι αυτή αποτελεσματική σε ασθενείς με ανθεκτική λοίμωξη με *H. pylori*.<sup>23,24</sup> Χορηγείται σε δόση 300 mg x1 ή 150 mg x2 σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη x2 και PPI x2 για 10 ημέρες. Μειονεκτήματα αποτελούν η εξαιρετικά υψηλή τιμή της και ο κίνδυνος μυελοτοξικότητας. Επιπλέον, η συχνή χρήση της ριφαμπουτίνης, που είναι ένα πολύτιμο αντιφυματικό φάρμακο, επιταχύνει την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών *M. tuberculosis*. Προσωπική μη δημοσιευμένη μετα-ανάλυση των πρωτογενών μελετών που δημοσιεύθηκαν έως το Φεβρουάριο 2006 έδειξε ότι το μέσο ποσοστό εκρίζωσης των σχημάτων ριφαμπουτίνης 3<sup>ης</sup> γραμμής ήταν 63% κατά πρόθεση για θεραπεία (5 μελέτες, 131 ασθενείς).

Η φουραζολιδόνη είναι ένα αντιμικροβιακό φάρμακο που έχει χημική συγγένεια με τη νιτροφουραντοΐνη. Είναι αποτελεσματική έναντι του *H. pylori* τόσο σε σχήματα 1<sup>ης</sup> γραμμής,<sup>25</sup> όσο και σε σχήματα διάσωσης 2<sup>ης</sup> 26 έως και 6<sup>ης</sup> γραμμής,<sup>24</sup> όμως δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

Ποια είναι τα επιχειρήματα των υποστηρικτών της εμπειρικής προσέγγισης;<sup>18,19</sup> Η προσέγγιση «καλλιέργεια-αντιβιογράμμα» απαιτεί διεξαγωγή γαστροσκόπησης η οποία ταλαιπωρεί και εκθέτει σε κινδύνους τον άρρωστο, ενώ επιβαρύνει οικονομικά και χρονικά και τον άρρωστο και το σύστημα υγείας. Στο κόστος της γαστροσκόπησης θα πρέπει να προστεθεί και το κόστος της καλλιέργειας και του αντιβιογράμματος. Επιπλέον, η καλλιέργεια με αντιβιογράμμα συνεπάγεται μια καθυστέρηση 3-14 ημερών. Τα σοβαρότερα όμως προβλήματα προκαλούνται από τη δυσκολία καλλιέργειας του *H. pylori*. Σε ελάχιστα κέντρα μπορεί να καλλιεργηθεί το *H. pylori* και μάλιστα είναι δύσκολη η αποστολή βιοπτικού υλικού σε μεγάλες αποστάσεις. Ακόμη και σε κέντρα με μεγάλη εμπειρία στην καλλιέργεια του *H. pylori*, όταν έχει προηγηθεί αποτυχημένη προσπάθεια εκρίζωσης (και επομένως το μικροβιακό φορτίο είναι χαμηλό) η επιτυχία της καλλιέργειας είναι γύρω στο 66-77%. Ακόμη όμως και όταν έχει επιτευχθεί καλλιέργεια και έχει εκτιμηθεί η ευαισθησία του *H. pylori* στα αντιβιοτικά, υπάρχει διάσταση μεταξύ *in vitro* και *in vivo* αποτελεσματικότητας των αντιβιοτικών. Η γνώση της ευαισθησίας του *H. pylori* στα αντιβιοτικά δεν εξασφαλίζει 100% την κλινική αποτελεσματικότητα αυτών των αντιβιοτικών.<sup>18,19</sup>

## Συμπεράσματα

Εφόσον λοιπόν η καλλιέργεια παρουσιάζει τόσα προβλήματα, εφόσον δεν έχει τεκμηριωθεί η υπεροχή της θεραπείας βάσει καλλιέργειας-αντιβιογράμματος έναντι της εμπειρικής θεραπείας, και εφόσον υπάρχουν εμπειρικές θεραπείες με ικανοποιητική αποτελεσματικότητα, γιατί να εμπλακεί κανείς στη διαδικασία της καλλιέργειας και του αντιβιογράμματος; Προσωπικά πιστεύω ότι οφείλουμε να προσπαθήσουμε να καλλιεργήσουμε το *H. pylori*, διότι αυτό συνιστά η Ευρωπαϊκή Εταιρία Μελέτης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (Maastricht-III Consensus Report).<sup>6</sup> Παρόλο που ως ερευνητές δικαιούμαστε γενικά να δυσπιστούμε απέναντι στις κατευθυντήριες οδηγίες, προάγοντας έτσι τη γνώση, ως κλινικοί γιατροί, αντίθετα, οφείλουμε να πειθαρχούμε στις οδηγίες αυτές – εκτός και αν έχουμε συντριπτικά δεδομένα για το αντίθετο. Στη συγκεκριμένη περίπτωση δεν υπάρχει σαφής τεκμηρίωση υπέρ της μιας ή της άλλης προσέγγισης, οπότε λόγω αμφιβολίας οφείλουμε να ακολουθήσουμε τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Εφόσον, παρά τις προθέσεις ή και τις προσπάθειές μας δεν καταφέρουμε να καλλιεργήσουμε το *H. pylori*, τότε φυσικά θα ακολουθήσουμε αναγκαστικά το δρόμο της εμπειρικής θεραπείας, χορηγώντας ένα από τα εμπειρικά σχήματα 3<sup>ns</sup> γραμμής που αναφέρθηκαν παραπάνω – κατά προτίμηση ένα σχήμα που περιέχει λεβοφλοξασίνη.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. McNulty CA, Gearty JC, Crump B, et al. *Campylobacter pyloridis* and associated gastritis: investigator blind, placebo controlled trial of bismuth salicylate and erythromycin ethylsuccinate. *BMJ* 1986;293:645-649.
2. de Boer WA, Tytgat GNJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2000;320:31-34.
3. Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, et al. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2002;31:128-139.
4. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:91-96.
5. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter* 2005;10:363-372.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden, et al. Internal Medicine trainees' attitudes towards *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2000;47(Suppl III):A276.
11. Megraud F. *H pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374-1384.
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. Toracchio S, Cellini L, Di Campli E, et al. Role of antimicrobial susceptibility testing on efficacy of triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1639-1643.
14. Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:791-797.
15. Breuer T, Graham DY. Costs of diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection: when does choosing the treatment regimen based on susceptibility testing become cost effective? *Am J Gastroenterol* 1999;94:725-729.
16. Beales IL. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies: a single centre observational study. *BMC Gastroenterol* 2001;1:7.

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. Zullo A, Hassan C, Lorenzetti R, et al. A clinical practice viewpoint: to culture or not to culture *Helicobacter pylori*? *Dig Liver Dis* 2003;35:357-361.
19. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter* 2005;10:363-372.
20. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-496.
21. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. 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.
22. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis J, et al. Triple levofloxacin-based rescue therapy is an accepted empirical third-line treatment. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1938.
23. Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, et al. "Rescue" therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. *Helicobacter* 2003;8:90-94.
24. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:91-96.
25. Segura AM, Gutierrez O, Otero W, et al. Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:529-532.
26. 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.