
Ανεπιθύμητες ενέργειες σχημάτων εκρίζωσης και περαιτέρω αντιμετώπιση της λοίμωξης

Σωτήριος Γεωργόπουλος

Εισαγωγή

Είναι γεγονός ότι για τη θεραπεία της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης (ΕΛ) (πρωτογενούς ή ανθεκτικής) έχουν κατά καιρούς δοκιμασθεί σε ερευνητικά πρωτόκολλα ή/και χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη πολυάριθμα θεραπευτικά σχήματα.¹⁻⁷ Παρά ταύτα «ιδανική» θεραπεία της ΕΛ, με υψηλή αποτελεσματικότητα, απλό δοσολογικό σχήμα, άριστη ανοχή και επαρκή συμμόρφωση των ασθενών, δεν έχει μέχρι σήμερα περιγραφεί ή εφαρμοσθεί στην κλινική πράξη.^{8,9} Η επιλογή της καταλληλότερης από τις υπάρχουσες ή αναδυόμενες θεραπείες, πρωτίστως στηρίζεται στην αποτελεσματικότητα που εμφανίζει για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (ΕΠ) και δευτερευόντως στην καλή ανοχή των χορηγούμενων φαρμάκων και στα ποσοστά των προκαλούμενων από αυτά ανεπιθύμητων ενεργειών.¹⁰ Δυστυχώς, η αποτελεσματικότητα των κλασικών τριπλών σχημάτων που προτείνονται μέχρι σήμερα από τα διεθνή πλαίσια συμφωνίας έχει δραματικά υποχωρήσει τα τελευταία χρόνια, στις περισσότερες χώρες του πλανήτη, σε επίπεδα μη αποδεκτά (<70-80% στην κατά πρόθεση για θεραπεία ανάλυση).¹¹⁻¹³ Αυτό βεβαίως οφείλεται κυρίως στη δραματική αύξηση της αντοχής του ΕΠ στα βασικά αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στα σχή-

Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής, Ιατρικό Κέντρο Π. Φαλήρου.

ματα εκρίζωσης (κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη)¹⁴⁻²⁰ αλλά σχετίζεται επίσης με μειωμένα ποσοστά προσαρμογής (adherence) των ασθενών στα σχήματα αυτά.^{8,21,22} Είναι γνωστό ότι η επιδραση της ανοχής αυξάνεται σημαντικά στις περιπτώσεις μειωμένης προσαρμογής του ασθενούς στο προτεινόμενο σχήμα.²³⁻²⁵ Η προσαρμογή του ασθενούς στη θεραπεία εξαρτάται από δύο παράγοντες: την πολυπλοκότητα του δοσολογικού σχήματος, αλλά κυρίως το είδος, τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των προκαλούμενων από τα (συν)χορηγούμενα φάρμακα, ανεπιθύμητων ενεργειών (adverse or side effects).^{26,27}

Ανεπιθύμητες ενέργειες των σχημάτων εκρίζωσης του ΕΠ

Σε σχήματα παρόμοιας αποτελεσματικότητας η επιλογή είναι λογικό να βασίζεται στα καλύτερα ποσοστά ανοχής και προσαρμογής του ασθενούς σε ένα θεραπευτικό σχήμα έναντι ενός άλλου.¹⁰ Αυτό, όπως αναφέρθηκε, εξαρτάται από το είδος και τη σοβαρότητα των παρενεργειών που συνοδεύουν τη χορήγηση του κάθε θεραπευτικού σχήματος. Δυστυχώς, είναι εξαιρετικά δύσκολο από την υπάρχουσα βιβλιογραφία να συγκρίνει κανείς αξιόπιστα τα υπάρχοντα θεραπευτικά σχήματα από άποψη ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτό συμβαίνει γιατί στις διάφορες μελέτες, ακόμα κι όταν αυτές αναφέρονται στην ασφάλεια της θεραπείας και στις εξ'αυτής παρενέργειες, χρησιμοποιούνται διαφορετικά συστήματα αξιολόγησης και βαθμολόγησης των εμφανιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.²⁸ Ακόμα, δεν υπάρχει συμφωνία για το τι αντιπροσωπεύει ο όρος παρενέργεια και ποιά από τα συμβάματα που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να λογίζονται ως παρενέργειές της. Για παράδειγμα, το συχνότερο ίσως σύμβαμα κατά τη χορήγηση των περισσότερων σχημάτων εκρίζωσης είναι οι διαταραχές της γεύσης (taste disturbances or taste perversion). Όμως από πολλούς ερευνητές το σύμπτωμα αυτό δεν θεωρείται καν ως παρενέργεια των σχημάτων που περιέχουν μετρονιδαζόλη (μεταλλική γεύση) ή/και αυτών που περιέχουν κλαριθρομυκίνη (πικρή γεύση ή πικρό στόμα). Το ίδιο συμβαίνει στην περίπτωση της αλλαγής του χρώματος και της σύστασης των κοπράνων που πολύ συχνά συνοδεύει τη χορήγηση των σχημάτων που περιέχουν υποκιτρικό βισμούθιο (De-Nol), όπως για παράδειγμα του κλασικού τετραπλού σχήματος (quadruple therapy). Επίσης η εκτίμηση της βαρύτητας των ανεπιθύμητων ενεργειών διαφέρει από μελέτη σε μελέτη παρόλο που κατά καιρούς έχουν προταθεί προτυποποιημένα (standardized) συστήματα καταγραφής και διαβάθμισης της βαρύτητας των εμφανιζόμενων παρενεργειών.²⁸⁻³⁰ Πολλοί συγγραφείς εξάλλου αναφέρουν μόνο τις σοβαρές παρενέργειες που άλλωστε αποτελούν την αιτία πρώιμης διακοπής της θεραπείας, στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Το γεγονός αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα ποσοστά του συνόλου αλλά και των επιμέρους ανεπιθύμητων ενεργειών των διαφόρων σχημάτων εκρίζωσης να κυμαίνονται ευρέως, στη διεθνή βιβλιογραφία, ακόμα κι όταν πρόκειται για το ίδιο θεραπευτικό σχήμα. Για παράδειγμα, τα ποσοστά ανεπιθύμητων

ενεργειών του συχνότερα χορηγούμενου στην κλινική πράξη τριπλού συνδυασμού (PPI - Αμοξικιλίνη 1g - Κλαριθρομυκίνη 500mg) x 2 για 7-14 ημέρες, κυμαίνονται από 10-80%. Το ίδιο συμβαίνει με τη συχνότερα χορηγούμενη θεραπεία δεύτερης γραμμής (τετραπλό σχήμα), όπου το συνολικό ποσοστό παρενεργειών της θεραπείας στις διάφορες μελέτες, κυμαίνεται από 5-85%.^{31,32}

Ανεπιθύμητες ενέργειες των κλασικών σχημάτων 1^{ης} γραμμής

Τα τριπλά σχήματα (Triple Therapy/TT) αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPI's σε συνδυασμό με δύο από τα τρία, αντιβιοτικά: αμοξικιλίνη (Α), κλαριθρομυκίνη (C) ή μετρονιδαζόλη (Μ), χορηγούμενο 7-14 ημέρες, αποτελούν τα προτεινόμενα από τα Ευρωπαϊκά, Αμερικανικά και Ασιατικά πλαίσια συμφωνίας θεραπευτικά σχήματα 1^{ης} γραμμής, ανάλογα με τα ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά C και Μ που καταγράφονται σε κάθε περιοχή.³³⁻³⁹ Τα σχήματα αυτά είναι γενικώς καλά ανεκτά από τους ασθενείς και η συμμόρφωση που επιτυγχάνουν είναι συνήθως ικανοποιητική (>90%), παρόλο που εκτός θεραπευτικών πρωτοκόλλων τα αντίστοιχα ποσοστά εμφανίζονται μειωμένα (≈80%).⁴⁰⁻⁴⁵ Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζει ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται στις περισσότερες μελέτες από **30-55%**, όμως, στη συντριπτική τους πλειοψηφία, οι παρενέργειες αυτές είναι ήπιες και δεν επηρεάζουν τη συνολική συμμόρφωση των ασθενών.^{40-43,46-48} Λιγότερο από **4%** των ασθενών παρουσιάζουν σοβαρές παρενέργειες και ποσοστό μικρότερο του **2,5%** διακόπτει πρώιμα τη θεραπεία εξαιτίας των παρενεργειών αυτών.^{40-42,48} Συγκριτικές μελέτες δείχνουν ότι το συνολικό ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν διαφέρει μεταξύ των διαφόρων σχημάτων (π.χ. PPI-C-A έναντι PPI-C-M έναντι PPI-M-A), όπως άλλωστε δεν διαφέρουν και τα ποσοστά των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας των παρενεργειών.^{40,42,48} Όμως, φαίνεται ότι ορισμένες παρενέργειες (π.χ. διαταραχές γεύσης) είναι συχνότερες στα σχήματα που περιέχουν μεγαλύτερη δόση των φαρμάκων (π.χ. C250mg x2 έναντι C500mg x2, τόσο στο σχήμα O*-C-A όσο και στο O-C-M).⁴⁰

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται σχεδόν αποκλειστικά στα χορηγούμενα αντιβιοτικά και όχι στον PPI.^{40,41} Αντίθετα η διάρκεια χορήγησης των σχημάτων (7,10 ή 14 ημέρες) δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά το profile ασφαλείας τους.^{43,49-51} Οι περισσότερες παρενέργειες συμβαίνουν συνήθως από την πρώτη εβδομάδα χορήγησης και η παράταση του σχήματος ελάχιστα επηρεάζει τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών και τη συνολική συμμόρφωση των ασθενών, αν και το ίδιο φαίνεται ότι συμβαίνει με τα ποσοστά εκρίζωσης του μικροβίου.^{50,51} Η **διάρροια** αποτελεί με διαφορά τη συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια των κλασικών τριπλών συνδυασμών, ιδιαίτερα αυτών που περιλαμβάνουν την Α, ενώ αποτελεί και τη συνήθη

*Ομεπραζόλη

αιτία (μαζί με τον έμετο και τα κοιλιακά άλγη) πρώιμης διακοπής της θεραπείας. Τα ποσοστά εμφάνισής της κυμαίνονται ευρέως στις διάφορες μελέτες από 5-35% ανάλογα αν στον όρο διάρροια περιλαμβάνεται ή όχι η απλή αλλαγή της σύστασης των κοπράνων (loose stools).^{40-42,46-48} Πάντως, κλινικά αξιολογη διάρροια εμφανίζει μόνο το 5% των ασθενών, στις πρόσφατες μετα-αναλύσεις.^{51,52} **Διαταραχές της γεύσης** εμφανίζονται, επίσης, σε σχετικά υψηλά ποσοστά 5-25% και η συχνότητα εμφάνισής τους δεν διαφέρει στα σχήματα που περιέχουν C έναντι αυτών που περιέχουν M ή το συνδυασμό C-M.^{40-42,48} Αντίθετα, η παρενέργεια αυτή είναι συχνότερη στα σχήματα που η C χορηγείται σε πλήρη δοσολογία (500mg x 2).^{40,41} Πάντως σοβαρές διαταραχές της γεύσης και ιδιαίτερα στοματίτις ή/και γλωσσίτις εμφανίζονται σε ποσοστά <5% και <3%, αντίστοιχα. Η **κεφαλαλγία** και ο **μετεωρισμός** είναι μη ειδικά συμπτώματα αλλά εμφανίζονται σε ποσοστά γύρω στο 7-10%, στις διάφορες μελέτες, ενώ **κοιλιακό άλγος** εμφανίζεται κυρίως στα σχήματα που περιέχουν C και ιδιαίτερα το συνδυασμό PPI-C-A σε ποσοστά που φτάνουν το 3-5% σε πρόσφατη μελέτη και σχετική μετα-ανάλυση.^{52,53} Το κοιλιακό άλγος οφείλεται στην κατάληψη των υποδοχέων μοτιλίνης από την C και στην εξ αυτής προκαλούμενη υπερσυσπαστικότητα του στομάχου και του λεπτού εντέρου (εντερικοί κολικοί). Εμφανίζεται τις πρώτες ημέρες της θεραπείας αλλά συνήθως υποχωρεί μετά 48-72h και ενίοτε αποτελεί αιτία πρώιμης διακοπής της θεραπείας. Άλλα συμπτώματα που εμφανίζονται σε ποσοστά μικρότερα του 4% στις διάφορες μελέτες είναι: **ναυτία** (1-4%), **έμετοι** (0,5-1,5%), **αλλεργικό εξάνθημα** (<1%). Άλλες σπάνιες παρενέργειες είναι **εξάντληση**, **πυρετός**, **ρίγη**, **παραισθησία**, **σύγχυση**,^{54,55} ενώ σπανιότατα έχει περιγραφεί **ψευδομεμβρανώδης** εντεροκολίτις.^{43,56} Δημοσιευμένα ελληνικά δεδομένα για την ανοχή και ασφάλεια αυτών των σχημάτων υπάρχουν για τους συνδυασμούς OCA-10 και OC 250 M (OR*)-7, με ανάλογη με τα διεθνή δεδομένα επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών. Συχνότερες παρενέργειες ήταν η διάρροια (1-2%) και η στοματίτιδα (2-3%) (δεν αξιολογήθηκε η πικρή γεύση), πόνος (1%), ναυτία (<1%) και κεφαλαλγία (<1%).^{57,58,55} Επίσης, η ανοχή των ασθενών και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων δεν διέφεραν σημαντικά όταν η διάρκεια χορήγησης του σχήματος R*-C-A αυξήθηκε από 7 στις 10 και 14 ημέρες, αντίστοιχα.⁵⁹

Ανεπιθύμητες ενέργειες των σύγχρονων (εναλλακτικών) σχημάτων 1^{ης} γραμμής

Διαδοχική θεραπεία (Sequential Therapy/ST)

Η διαδοχική θεραπεία αρχικά χορηγήθηκε, από Ιταλούς ερευνητές, ως εναλλακτική θεραπεία 1^{ης} γραμμής, με εξαιρετικά αποτελέσματα.^{53,60,61} Τα αποτελέσματα αυτά πρόσφατα επιβεβαιώθηκαν, αν και με ελαφρώς χαμηλότερα ποσοστά, από μία Ισπανική και δύο Ασιατικές ομάδες.⁶²⁻⁶⁴ Περιλαμβάνει τη διαδοχική χορήγηση, δις

*Ορνιδαζόλη, **Ραμπεπραζόλη

Πίνακας 1. Παρενέργειες Διαδοχικής Θεραπείας (ST).

Παρενέργειες	Συχνότητα (%)
Διάρροια	1,2-8,3
Επιγαστρικό/κοιλιακό άλγος	1,6-5,5
Γλωσσίτις	0,4-3,2
Ναυτία	0,6-3,7
Έμετος	0,2-1,4
Κνησμός	1,2-1,6
Σύνολο	14 (ST) έναντι 13 (TT)

ημερησίως, των αντιβιοτικών Α (για 5 ημέρες) και του συνδυασμού C-M (για άλλες 5 ημέρες) μαζί με έναν PPI (για όλες τις 10 ημέρες). Στις διάφορες μελέτες η θεραπεία αυτή φαίνεται ασφαλής με ικανοποιητική ανοχή και άριστη προσαρμογή των ασθενών (**93-95%**).^{61,65,66} Μόνο 5/1329 (**0,38%**) ασθενείς που έλαβαν το σχήμα αυτό στις δημοσιευμένες μελέτες διέκοψαν τη θεραπεία συνεπεία σοβαρών παρενεργειών.⁶⁶ Το συνολικό ποσοστό των παρενεργειών της διαδοχικής θεραπείας σε πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέρχεται στο **13,6%** (95% CI: 11,7-15,8) και δεν διαφέρει σημαντικά από το αντίστοιχο ποσοστό της κλασικής τριπλής θεραπείας PPI-A-C (**12,9%, 95% CI: 11,1-14,8%**).⁶⁶ Επίσης, οι δύο θεραπείες δεν διαφέρουν ως προς το είδος και τη συχνότητα των επιμέρους ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες για τη διαδοχική θεραπεία αναφέρονται στον Πίνακα 1.⁶⁶ Πρόσφατη, πάντως, Ασιατική μελέτη ανεβάζει το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών της διαδοχικής θεραπείας στο 30,7% με δύο ασθενείς να διακόπτουν πρώιμα τη θεραπεία λόγω αλλεργικού εξανθήματος.⁶⁷ Επίσης, διατυπώνονται αιτιάσεις ως προ την προσαρμογή των ασθενών, στη διαδοχική λήψη των φαρμάκων αυτού του σχήματος, εκτός θεραπευτικών πρωτοκόλλων.⁶⁸⁻⁷⁰ Το σχήμα αυτό έχει χρησιμοποιηθεί σε μία Ελληνική μελέτη, δημοσιευμένη υπό μορφήν περιλήψης, με ικανοποιητική συμμόρφωση των ασθενών αλλά χωρίς ειδική αναφορά σε ανεπιθύμητες ενέργειες.⁷¹

Ταυτόχρονη θεραπεία (Concomitant Therapy/CT)

Η θεραπεία αυτή συνίσταται στην ταυτόχρονη χορήγηση όλων των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται στα σχήματα 1^{ns} γραμμής (A,C και M) μαζί με έναν PPI. Όλα τα φάρμακα χορηγούνται δις ημερησίως, για 10 ημέρες.⁶⁷ 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.^{72,73} Επανερχεται, σήμερα ως 10ήμερο σχήμα με υψηλά ποσοστά εκρίζωσης (>90% ΙΤΤ).^{67,74} Στην Ασιατική μελέτη αυτή επιχειρείται

Πίνακας 2. Παρενέργειες Ταυτόχρονης Θεραπείας (CT).

Παρενέργειες	Συχνότητα (%)
Διαταραχές γεύσης (bad taste)	15,7
Ζάλη (dizziness)	11,3
Ναυτία	7,8
Κεφαλαλγία	4,3
Κόπωση	4,3
Ανορεξία	3,5
Κοιλιακό άλγος	2,6
Διάρροια	2,6
Σύνολο	27 (CT) έναντι 31 (ST)

σύγκριση της CT με την ST. Από άποψη παρενεργειών φαίνεται ότι είναι καλά ανεκτή με συνολικό ποσοστό ασθενών που περιγράφουν μία ή περισσότερες παρενέργειες περίπου **27%**, συγκρίσιμο με αυτό της ST. Οι παρενέργειες ήταν συνήθως ήπιες και μόνο 1 ασθενής (**0,9%**) διέκοψε τη θεραπεία λόγω σοβαρής κεφαλαλγίας.⁶⁷ Το είδος και η συχνότητα των παρενεργειών της CT αναφέρονται στον Πίνακα 2.⁶⁷ Πάντως σε παλαιότερη μελέτη (MACLOR study) το 5/νθήμερο σχήμα PPI-M-A-C (CT) εμφανίζει σχετικά υψηλότερα ποσοστά παρενεργειών και ιδιαίτερα διάρροιας (37%).⁷⁵

Ανεπιθύμητες ενέργειες των σχημάτων 2^{ης} και πλέον γραμμής

Τετραπλό σχήμα (Quadruple Therapy/QT)

Ο συνδυασμός της παλαιάς τριπλής θεραπείας (B⁻-M-T) με έναν PPI (ή παλαιότερα Ρανιτιδίνη) χορηγούμενο δις ημερησίως, για 7 ημέρες (τετραπλό σχήμα), φαίνεται ότι εμφανίζει καλύτερα αποτελέσματα και καλύτερο profile ανεπιθύμητων ενεργειών από την παλαιά τριπλή θεραπεία (B-M-T) των 14 ημερών, στις περισσότερες μελέτες και στη σχετική μετα-ανάλυση.^{32,76} Πάντως, από τα χρησιμοποιούμενα σήμερα σχήματα 1ης ή 2ης γραμμής το συγκεκριμένο έχει ενοχοποιηθεί για το υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών (70%, στην κλασική Ολλανδική μελέτη που το καθιέρωσε) και τη χειρότερη συμμόρφωση των ασθενών λόγω του πολύπλοκου δοσολογικού του σχήματος.^{76,77} Παρόλα αυτά, οι περισσότερες από τις παρενέργειες αυτές είναι μάλλον ήπιες ενώ κλινικά αξιόλογες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε λιγότερο από 20% των ασθενών.^{76,78} Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες ανέρχεται στο 35,5%, η συνολική συμμόρφωση στο 92,6% ενώ το ποσοστό των ασθενών που διακόπτουν πρώιμα τη θεραπεία, εξαιτίας σοβαρών παρενεργειών, δεν ξεπερνά το 5%.⁷⁹ Σε πρόσφατες μελέτες επιχειρείται

* Άλας βισμούθιου

απλοποίηση του δοσολογικού σχήματος με τη χρήση μονοκάψουλας που περιέχει το βισμούθιο μαζί με τα δύο αντιβιοτικά με σκοπό την καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών.⁸⁰⁻⁸³ Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες του τετραπλού σχήματος φαίνονται στον Πίνακα 3.⁷⁶

Τα συνολικά ποσοστά των παρενεργειών, το είδος, η συχνότητα και η σοβαρότητά τους, δεν διαφέρουν όταν δίδεται ως θεραπεία 1^{ης} ή ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής και μάλλον δεν διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με τη διάρκεια χορήγησης των φαρμάκων (7,10 ή 14 ημέρες), αν και η προσαρμογή των ασθενών στα μεγαλύτερης διάρκειας σχήματα μπορεί να επηρεάζεται λόγω της πολυπλοκότητας της θεραπείας.^{3,84-86} Το σχήμα αυτό έχει δοκιμασθεί και σε δημοσιευμένες Ελληνικές μελέτες είτε ως θεραπεία πρώτης (10ήμερο σχήμα) ή ως θεραπεία δεύτερης γραμμής (7ήμερο και 14ήμερο σχήμα αντίστοιχα).^{58,87,88} Τα συνολικά ποσοστά των ασθενών που ανέφεραν τουλάχιστον μία παρενέργεια κυμάνθηκαν από **54-62%** στις θεραπείες 2^{ης} γραμμής, ενώ σοβαρές παρενέργειες εμφάνισε ποσοστό 9-11% των ασθενών που έλαβαν QT. Τη θεραπεία διέκοψαν, λόγω παρενεργειών, 1 ασθενής (**2%**) στη μελέτη με το 7ήμερο σχήμα και 5 ασθενείς (**7%**) στις μελέτες με το 10ήμερο και 14ήμερο σχήμα, αντίστοιχα. Επίσης, το 10ήμερο σχήμα ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής στη μελέτη των Μάντζαρη και συν., ήταν χειρότερα ανεκτό από την κλασική τριπλή θεραπεία O-A-C ($p < 0,05$).⁵⁶ Πάντως, πρόσφατη μετα-ανάλυση των σχετικών συγκριτικών μελετών δείχνει ότι το τετραπλό σχήμα δεν διαφέρει από το κλασικό τριπλό σχήμα πρώτης γραμμής (PPI-C-A) ως προ τη συνολική αποτελεσματικότητα, την προσαρμογή, την ανοχή

Πίνακας 3. Παρενέργειες Τετραπλής Θεραπείας (QT).

Παρενέργειες	Συχνότητα (%)
Μεταλλική γεύση	39
Ναυτία	35
Ζάλη-Ίλιγγος	17
Διάρροια	17
Κεφαλαλγία	11
Στοματίτις	11
Κολπίτις	10
Ψυχρά άκρα	7
Κόπωση-εξάντληση	6
Ανορεξία	4
Έμετος	2
Επιγαστραλγία	2
Ήπια ψευδομεμβρανώδης κολίτις	1,5
Σύνολο παρενεργειών	70,4
Σοβαρές παρενέργειες	<20
Διακοπή θεραπείας	0

των ασθενών, το είδος και τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, εκτός ίσως της αλλαγής του χρώματος των κοπράνων που αποτελεί χαρακτηριστικό όλων των σχημάτων που περιέχουν άλατα βισμούθιου.^{79,89} Άλλη, πρόσφατη μετα-ανάλυση δείχνει ότι η προσθήκη αλάτων βισμούθιου είναι απόλυτα ασφαλής, στη δοσολογία και τη διάρκεια που χορηγούνται στα σχήματα εκρίζωσης του *ΕΠ*.⁸⁹ Τα τελευταία δύο έτη, στη χώρα μας, δεν διατίθεται υδροχλωρική οξυτετρακυκλίνη (Hostacyclin ή Terramycin) με αποτέλεσμα να υπάρχει πρόβλημα στη χορήγηση της QT 2^{ns} γραμμής, σύμφωνα με το πλαίσιο συμφωνίας του Maastricht III. Αντί της τετρακυκλίνης, στο σχήμα αυτό, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί η A 1gr, δις ημερησίως (PPI-B-M-A). Το σχήμα αυτό ως θεραπεία 1^{ns} γραμμής, με χαμηλότερη δόση M (1gr ημερησίως) παρουσιάζει σχετικώς ικανοποιητικά ποσοστά εκρίζωσης του *ΕΠ* στην ΙΤΤ ανάλυση (**84,1%, 95% CI: 69-93%**) και χαμηλά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών (**16%**).⁹⁰ Οι συνηθέστερες παρενέργειες, μεταλλική γεύση (**14%**), διάρροια (**7%**) και κεφαλαλγία (**4,5%**), ήταν γενικώς ήπιες, καλά ανεκτές και κανείς ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία. Αντίθετα, ως θεραπεία 2^{ns} γραμμής (μετά αποτυχία του σχήματος PPI-C-A), το ίδιο σχήμα εμφανίζει χαμηλότερα ποσοστά εκρίζωσης από το σχήμα που περιέχει T αντί M (PPI-B-T-A) (**58%** έναντι **78%**) αλλά με ικανοποιητικό και συγκρίσιμο profile παρενεργειών.⁹¹ Βέβαια, αύξηση της δόσης της M (1,5g, ημερησίως) ή/και της διάρκειας της θεραπείας (10 ή 14 ημέρες), θα μπορούσε να βελτιώσει τα ποσοστά αυτά αλλά δεν γνωρίζουμε εάν και σε ποιο βαθμό αυτό θα επηρέαζε τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών και την προσαρμογή των ασθενών στη θεραπεία.^{32,73,92} Είναι χαρακτηριστικό ότι σε παλαιότερη Ελληνική μελέτη, τα ίδια φάρμακα (O-B-M-A) χορηγήθηκαν διαδοχικά (O60mg-A2g) για 10 ημέρες και στη συνέχεια (B-M 1,5g) για 10 ημέρες, ως θεραπεία 2^{ns} γραμμής με υψηλά ποσοστά εκρίζωσης (95% PP και 85% ΙΤΤ-ανάλυση) αλλά υψηλότερα ποσοστά παρενεργειών (33%).⁹³

Σχήματα που περιέχουν Λεβοφλοξασίνη (L)

Τα σχήματα αυτά έχουν χορηγηθεί ως θεραπεία πρώτης, δεύτερης και τρίτης γραμμής.⁹⁴ Στα περισσότερα σχήματα η L χορηγείται άπαξ ή δις ημερησίως σε συνδυασμό με PPI-A (αμφότερα δις ημερησίως) και το 10ήμερο σχήμα φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικότερο από το 7ήμερο, αλλά με παρόμοιο profile ασφαλείας (ποσοστό παρενεργειών 10ήμερου έναντι 7ήμερου σχήματος: **17%,95% CI:13-20%** έναντι **18%,95% CI:11-23%**).⁹⁵ Η L είναι νεότερη κινολόνη με ικανοποιητικά χαρακτηριστικά ασφαλείας, καλά ανεκτή, που συνοδεύεται συνήθως από ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν κυρίως στο πεπτικό σύστημα. Πολύ σπάνια έχουν περιγραφεί σοβαρές παρενέργειες από τη χορήγηση του φαρμάκου όπως τενοντίτις, ρήξη Αχιλλείου τένοντα ή εντερική λοίμωξη από *C. difficile* (ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτις).⁹⁶⁻⁹⁸ Το 10ήμερο σχήμα PPI-L-A είναι ασφαλής και καλά ανεκτή θεραπεία για τους ασθενείς με ανθεκτική ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη.⁹⁹ Μάλιστα σε

Πίνακας 4. Παρενέργειες τριπλού σχήματος με βάση τη Λεβοφλοξασίνη.

Παρενέργειες	Συχνότητα (%)	
	PPI-L-A (N=39)	PPI-B-M-T (N=38)
Ναυτία	10	18
Διάρροια	8	16
Έμετος	5	10,5
Δυσκοιλιότητα	2,5	8
Μεταλλική γεύση	8	21
Μαύρα κόπρανα	0	37
Σύνολο παρενεργειών	24	57

συγκριτικές μελέτες και δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις το σχήμα αυτό εμφανίζεται αποτελεσματικότερο αλλά και ασφαλέστερο, από την τετραπλή θεραπεία για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης (ποσοστό παρενεργειών **PPI-L-A: 16%,95% CI:13-19%** έναντι **QT: 44%,95% CI:40%-49%**).^{95,100} Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται και από πρόσφατα δημοσιευμένη Ελληνική μελέτη όπου η 10ήμερη τριπλή θεραπεία PPI-L-A πλεονεκτούσε σημαντικά της QT, τόσο ως προς την αποτελεσματικότητα όσο και ως προς την επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.¹⁰¹

Σχήματα που περιέχουν Ριφαμπουτίνη

Η Ριφαμπουτίνη (RIF) χρησιμοποιείται, σπάνια, σε σχήματα «διάσωσης» (salvage or rescue therapies) σε συνδυασμό με αμοξυκιλίνη. Το συνήθως χρησιμοποιούμενο σχήμα είναι PPI-RIF 150mg-A, δις ημερησίως (ή RIF 300mg άπαξ ημερησίως).^{94,102,103} Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του σχήματος φαίνονται στον Πίνακα 5.

Η σημαντικότερη είναι η μυελοτοξικότητα που όμως μόνο σε μια περίπτωση ήταν σοβαρή και πάντως αναστρέψιμη μετά την θεραπεία.¹⁰⁴ Φαίνεται ότι σαν σχήμα «διάσωσης» έχει καλύτερη αποτελεσματικότητα και χαρακτηριστικά ασφαλείας από το τετραπλό σχήμα (ποσοστό παρενεργειών **11%** έναντι **47%**), αλλά είναι συγκρίσιμο με το τριπλό σχήμα που περιέχει L (ποσοστό παρενεργειών **60%** έναντι **50%**).¹⁰⁵ Το κυριότερο πρόβλημα με την RIF είναι ότι η χρήση της στα σχήματα εκρίζωσης μπορεί να επάγει την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης.¹⁰⁶

Περαιτέρω αντιμετώπιση της λοίμωξης

Ο ρόλος της καλλιέργειας

Μετά δύο αποτυχημένες προσπάθειες εκρίζωσης, το *ΕΠ* πιθανότατα εμφανίζει αντοχή σε ένα ή περισσότερα αντιβιοτικά. Κατ' ακολουθίαν το πρόσφατο Ευρωπαϊκό

Πίνακας 5. Παρενέργειες σχημάτων διάσωσης με βάση τη Ριφαμπουτίνη.

Παρενέργειες	Συχνότητα (%)
Λευκοπενία	25
Εξάντληση (asthenia)	25
Ναυτία	20
Κοιλιακόν άλγος	15
Μυαλγίες	15
Κεφαλαλγία	10
Πυρετός	10
Διάρροια	10
Αύξηση ηπατικών ενζύμων	10
Ζάλη	5
Αφθώδης στοματίτις	5
Μυκητιασική στοματίτις	5
Μυκητιασική κολπίτις	5

Πλαίσιο Συμφωνίας (Maastricht III) συνιστά τη διενέργεια καλλιέργειας του μικροβίου και δοκιμασία ευαισθησίας στα αντιβιοτικά.³⁵ Η δοκιμασία ευαισθησίας επιτρέπει στον κλινικό γαστρεντερολόγο την επιλογή ειδικής θεραπείας για κάθε ασθενή με περισσότερες πιθανότητες επιτυχούς εκρίζωσης. Όμως, η στρατηγική αυτή δεν τηρείται, τις περισσότερες φορές, στην κλινική πράξη. Οι λόγοι είναι πολλοί, ο κυριότερος όμως είναι ότι η καλλιέργεια συνήθως δεν είναι μία διαθέσιμη εξέταση στην καθημέρα κλινική πράξη. Άλλοι περιορισμοί για τη διενέργεια καλλιέργειας είναι οι ακόλουθοι:^{94,107,108}

- 1) Απαιτεί γαστροσκόπηση, η οποία δεν παύει να είναι μία επεμβατική πράξη, όχι τελείως άμοιρη κινδύνων, με συνακόλουθη επιβάρυνση των ενδοσκοπικών μονάδων και κυρίως χωρίς στις περισσότερες περιπτώσεις να υπάρχει κλινική ένδειξη για τη διενέργεια της συγκεκριμένης εξέτασης (δυσπεπτικοί ή ασυμπτωματικοί ασθενείς).
- 2) Είναι δαπανηρή εξέταση λόγω κυρίως του κόστους της γαστροσκόπησης και της λήψης βιοψιών.
- 3) Είναι χρονοβόρα εξέταση, ιδιαίτερα όταν ο βακτηριακός όγκος είναι χαμηλός όπως συχνά συμβαίνει σε αποτυχημένη εκρίζωση.
- 4) Η ευαισθησία της, σε ιδανικές συνθήκες λήψης και επεξεργασίας του υλικού δεν ξεπερνά το 90% ακόμη και σε κέντρα αναφοράς και συνήθως είναι <80%, στις περιπτώσεις ανθεκτικής λοίμωξης. Τα ποσοστά αυτά σαφώς μειώνονται κατά την εφαρμογή της μεθόδου στην καθημέρα κλινική πράξη.
- 5) Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας ευαισθησίας συνήθως αφορούν σε μικρό αριθμό αντιβιοτικών, τα περισσότερα (αν όχι όλα) από τα οποία έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί στις θεραπείες 1^{ης} και 2^{ης} γραμμής. Τα αντιβιοτικά αυτά δεν θεωρούνται

χρήσιμα για τις επόμενες θεραπείες ακόμα κι όταν το μικρόβιο είναι ευαίσθητο σ' αυτά.

- 6) Στις περισσότερες περιπτώσεις, μετά την αποτυχία των δύο διαδοχικών θεραπευτικών σχημάτων του Maastricht, το *EIT* εμφανίζει διπλή αντοχή στα κύρια αντιβιοτικά (C και M) αφού η κυριότερη αιτία επίκτητης αντοχής στα αντιβιοτικά αυτά είναι η προηγούμενη αποτυχία σχημάτων που τα περιέχουν.¹⁰⁹
- 7) Παρολαυτά η παρουσία αντοχής στα αντιβιοτικά αυτά *in vitro* δεν προεξοφλεί και την αποτυχία της θεραπείας *in vivo* ιδιαίτερα όσον αφορά στη M, η αντοχή στην οποία είναι δυνατόν να υπερκεραστεί με αύξηση της δοσολογίας και της διάρκειας χορήγησης του συγκεκριμένου φαρμάκου ή από την αποτελεσματικότητα των άλλων φαρμάκων του σχήματος.¹¹⁰
- 8) Σε αρκετές μελέτες έχουν επιτευχθεί σχετικά υψηλά ποσοστά εκρίζωσης του *EIT*, μετά αποτυχία δύο θεραπευτικών σχημάτων, με την εφαρμογή αποτελεσματικών, σχετικά απλών, εύληπτων και καλά ανεκτών εμπειρικών σχημάτων «διάσωσης».^{103,111-114}

Είναι αξιοσημείωτο ότι όλες οι τυχαίοποιημένες μελέτες αποτίμησης, στην κλινική πράξη, του ρόλου της λήψης καλλιέργειας και εφαρμογής δοκιμασίας ευαισθησίας στα αντιβιοτικά, περιλαμβάνουν ασθενείς πριν από την πρώτη ή τη δεύτερη θεραπεία εκρίζωσης και όχι πριν την εφαρμογή θεραπείας 3^{ης} γραμμής, όπως συνιστά το πλαίσιο συμφωνίας του Maastricht III. Ούτως ή άλλως τα δεδομένα των μελετών αυτών είναι αντικρουόμενα.¹¹⁵⁻¹¹⁹ Υπάρχουν μόνο δύο, προοπτικές, μη-τυχαίοποιημένες και μη-ελεγχόμενες μελέτες, με κατευθυνόμενη από καλλιέργεια και δοκιμασία ευαισθησίας, θεραπεία 3^{ης} γραμμής. Οι μελέτες αυτές, μία Ισπανική και μία Ιταλική, εμφανίζουν αντίστοιχα ποσοστά εκρίζωσης του *EIT*, 50% και 90%.^{120,121}

Το συμπέρασμα είναι ότι η ένδειξη για λήψη καλλιέργειας και εφαρμογή δοκιμασίας ευαισθησίας, έχει περιορισμένη αξία στην καθημέρα κλινική πράξη, για την επιλογή της θεραπείας 3^{ης} γραμμής.^{94,107,108} Βεβαίως, η αξία της καλλιέργειας παραμένει αδιαμφισβήτητη στα πλαίσια επιδημιολογικών και θεραπευτικών ερευνητικών πρωτοκόλλων.^{20,118,122}

Εμπειρική θεραπεία 3^{ης} και 4^{ης} γραμμής

Η χορήγηση εμπειρικής θεραπείας με υψηλή αποτελεσματικότητα, μετά την αποτυχία των σχημάτων 1^{ης} και 2^{ης} γραμμής, είναι εξαιρετικά αναγκαία λόγω των περιορισμών που εμφανίζει η καλλιέργεια του μικροβίου σε κλινικό επίπεδο.

Για το σκοπό αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα σχήματα «διάσωσης».^{113,123-126} Συχνότερα, τα σχήματα αυτά, περιλαμβάνουν ως βάση τα αντιβιοτικά Λεβοφλοξασίνη (νεότερη κινολόνη), Ριφαμπουτίνη (παράγωγο το γνωστού αντιφυματικού φαρμάκου ριφαμυσίνη) και σπανιότερα τη Φουραζολιδόνη (συνθετικό νιτροφουράνιο).¹⁰⁸ Σε δύο μόνο μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί ο διπλός συνδυασμός PPI-A με ή χωρίς την προσθήκη

Τετρακυλίνης και Βισμούθιου, με σχετικώς καλά ποσοστά εκρίζωσης του *ΕΠ* (**76%** και **78%** αντίστοιχα).^{91,127} Το διπλό σχήμα όμως χορηγήθηκε για 14 ημέρες και με υψηλές δόσεις των φαρμάκων (PPI 120mg και A 3g, ημερησίως).^{127,128}

Σχήματα «διάσωσης» με βάση τη Λεβοφλοξασίνη (L)

Αρκετές ανοικτές προοπτικές μη-τυχαιοποιημένες μελέτες δείχνουν ότι ο 10ήμερος τριπλός συνδυασμός PPI-L250 ή 500mg-A δις ημερησίως, επιτυγχάνει, ως θεραπεία 3^{ης} ή 4^{ης} γραμμής, ποσοστά εκρίζωσης του *ΕΠ* που κυμαίνονται από **60-83%**.^{95,111,129}

Το σχήμα αυτό είναι, όπως αναφέρθηκε ήδη, απλό και καλά ανεκτό από τους ασθενείς, με ήπιες γενικά παρενέργειες. Δυστυχώς, όμως, η αποτελεσματικότητά του επηρεάζεται σημαντικά από την παρουσία αντοχής του *ΕΠ* στη L που στην Ελλάδα φθάνει περίπου στο 10%.¹³⁰ Η αντοχή του *ΕΠ* στη L συνοδεύεται από απόλυτη ελάττωση των ποσοστών εκρίζωσης του μικροβίου, με το εν λόγω σχήμα, κατά τουλάχιστον 40%.¹³¹ Επίσης είναι γεγονός, ότι η αντοχή του *ΕΠ* στις φθοριοκινολόνες, που στις περισσότερες χώρες σήμερα είναι <10%, αυξάνεται ταχύτατα με τη χρήση του φαρμάκου αυτού στα σχήματα εκρίζωσης ή για την αντιμετώπιση άλλων λοιμώξεων.^{132,133}

Σχήματα «διάσωσης» με βάση τη Ριφαμπουτίνη (RIF)

Πρόκειται περί τριπλού συνδυασμού PPI-RIF 150mg-A, δις ημερησίως (ή RIF 300mg, άπαξ ημερησίως), που έχει χορηγηθεί από 7-14 ημέρες με ποσοστά εκρίζωσης που κυμαίνονται από **45-90% (μ.ο 69%)**.^{95,134,135} Πάντως στη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη που περιλαμβάνει 92 ασθενείς, τα ποσοστά εκρίζωσης του σχήματος αυτού ως θεραπείας 3^{ης} γραμμής είναι σχετικώς χαμηλά (**61%** στην κατά πρόθεση για θεραπεία ανάλυση). Επιπλέον, στη μόνη τυχαιοποιημένη μελέτη όπου συγκρίνονται μεταξύ τους οι δύο συχνότερα χρησιμοποιούμενες θεραπείες 3^{ης} γραμμής, η θεραπεία με βάση τη L υπερέρχει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό της αντίστοιχης με βάση την RIF (**66%** έναντι **45%**).¹³⁴ Ως εκ τούτου οι συγγραφείς προτείνουν τη χορήγηση του σχήματος που περιέχει L ως θεραπεία 3^{ης} γραμμής, ενώ αυτού που περιέχει τη RIF ως θεραπεία 4^{ης} γραμμής.^{95,136,137} Το πλεονέκτημα της RIF είναι η σταθερότης του φαρμάκου σε ευρέα όρια του γαστρικού pH και η απουσία πρακτικά αντοχής του *ΕΠ* (in vivo) στο φάρμακο αυτό.^{138,139} Επίσης έχει χορηγηθεί ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής και δείχνει να υπερέρχει της κλασικής τετραπλής θεραπείας από άποψη αποτελεσματικότητας (**87%** έναντι **67%**) και ανεπιθύμητων ενεργειών (**11%** έναντι **47%**).¹⁰⁵ Μειονεκτήματα της RIF είναι το υψηλό της κόστος, το γεγονός ότι σπάνια συνοδεύεται από επικίνδυνες παρενέργειες όπως αναστρέψιμη μυελοκαταστολή^{104,134} αλλά κυρίως το γεγονός ότι το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μυκοβακτηριδίου της φυματώσεως όπως και του μυκοβακτηριδίου *avium intracellulare* σε HIV (+) ασθενείς

και η ευρεία χρήση του μπορεί να οδηγήσει σε επιλογή ανθεκτικών στελεχών του μυκοβακτηριδίου.^{106,108,140}

Σχήματα «διάσωσης» με βάση τη Φουραζολιδόνη (F)

Η F έχει χρησιμοποιηθεί σε τριπλά ή τετραπλά σχήματα εκρίζωσης 1^{ης}, 2^{ης} και 3^{ης} γραμμής με φθίνουσα αποτελεσματικότητα όπως φαίνεται σε πρόσφατη μετα-ανάλυση (76%, 76% και 65% αντίστοιχα).¹⁴¹

Συνήθως χορηγείται αντί της M στην QT, είναι ισχυρά βακτηριοκτόνο και χαρακτηρίζεται από απουσία πρωτογενούς αντοχής του ΕΠ στο φάρμακο.^{142,143} Όμως, το σχήμα αυτό συνοδεύεται από αποδεκτά ποσοστά εκρίζωσης μόνο όταν χορηγείται σε πολύ υψηλές δόσεις F στις οποίες προκαλεί υψηλά ποσοστά παρενεργειών όπως πυρετό, ζάλη, ίλιγγο και διάρροιες ενώ εμφανίζει και πιθανή ογκογόνο δράση.^{144,145}

Συμπεράσματα

Είναι γεγονός, ότι και σήμερα, παρά των αυξανόμενων αντοχών του ΕΠ στα βασικά αντιβιοτικά, παγκοσμίως και στη χώρα μας, η διαδοχική χορήγηση των σχημάτων 1^{ης} και 2^{ης} γραμμής 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 L και RIF αντίστοιχα, για τις περιπτώσεις ανθεκτικής ΕΛ, εξασφαλίζει συνολικά ποσοστά εκρίζωσης του μικροβίου που πλησιάζουν το 100%, στην σύμφωνα με το πρωτόκολλο ανάλυση.^{137,146,147} Το πρόβλημα είναι ότι όλο και μεγαλύτερος αριθμός ασθενών στην καθημέρα κλινική πράξη παρουσιάζει την ανάγκη εφαρμογής θεραπείας 2^{ης}, ή μετά τη 2^η, γραμμής.¹⁴⁷ Τα αντίστοιχα ποσοστά πλέον κυμαίνονται στο **20-30%** και **4-10%**, στην κατά πρόθεση για θεραπεία ανάλυση.^{108,147} Οι ασθενείς αυτοί είναι υποχρεωμένοι να λαμβάνουν διαδοχικά σχήματα (κάποτε 3 ή 4) με πολύπλοκα δοσολογικά σχήματα ή σχετικά υψηλά ποσοστά παρενεργειών, αν και σπάνια σοβαρών, γεγονός που σε κλινικό επίπεδο επηρεάζει σημαντικά τη συνολική προσαρμογή και την ποιότητα ζωής τους. Είναι γνωστό, από παλαιότερα, ότι η καλύτερη θεραπεία της ΕΛ είναι η αποτελεσματικότερη θεραπεία πρώτης γραμμής, διότι περιορίζει δραστικά την ανθεκτική λοίμωξη και τη διασπορά επίκτητης αντοχής.^{148,149} Συνεπώς, οι προσπάθειες πρέπει να κατατείνουν στην εφαρμογή νέων σχημάτων πρώτης γραμμής, με υψηλή αποτελεσματικότητα, απλό δοσολογικό σχήμα, ικανοποιητική ανοχή και προσαρμογή (ή συμμόρφωση) των ασθενών.¹⁵⁰ Η ανακάλυψη του εμβολίου καθίσταται επιτακτική για το απώτερο μέλλον αλλά δεν ακυρώνει, σε καμία περίπτωση, την ανάγκη εφαρμογής τέτοιων σχημάτων άμεσα και μεσοπρόθεσμα.^{151,152}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. van der Hulst RW, Keller JJ, Rauws EA, Tytgat GN. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of the world literature. *Helicobacter* 1996;1:6-19.
2. Hojo M, Miwa H, Nagahara A, et al. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:690-700.
3. Kearney DJ, Brousal A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice in the United States: results from 224 patients. *Dig Dis Sci* 2000;45:265-271.
4. de Boer WA, Tytgat CNJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2000;320:31-34.
5. Graham DY. Therapy of *Helicobacter pylori*: Current status and issues. *Gastroenterology* 2000;118(Suppl 1):S2-S8.
6. Axon AT. Treatment of *Helicobacter pylori*: an overview. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(Suppl 3):1-6.
7. Egan B, Marzio L, O'Connor H, O'Morain C. Treatment of infection. *Helicobacter* 2008;13(Suppl 1):35-40.
8. Vakil N. *H. pylori* treatment: new wine in old bottles? *Am J Gastroenterol* 2009;104:26-30.
9. Graham DY, LU H, Yamaoka Y. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved: sequential therapy and beyond. *Drugs* 2008;68:725-736.
10. De Boer WA, Tytgat GNJ. The best therapy for *Helicobacter pylori* infection. Should efficacy or side effect profile determine our choice? *Scand J Gastroenterol* 1995;30:401-407.
11. Saad RJ, Chey WD. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2006. *Gastroenterol Hepatol Annu Rev* 2006;1:30-35.
12. Gisbert JP, Pajares R, Pajares JM. Evolution of *Helicobacter pylori* therapy from a metaanalytical perspective. *Helicobacter* 2007;12:50-58.
13. Graham DY, LU H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007;12:275-278.
14. 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.
15. Meyer JM, Silliman NP, Wang W, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. *Ann Intern Med* 2002;136:13-24.
16. Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons, United States. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1088-1094.
17. 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.
18. 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.
19. Houben 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.

20. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374-1384.
21. Graham EY, Lew GN, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493-496.
22. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, McConnell JB. Management of *Helicobacter pylori* eradication-the influence of structured counselling and follow-up. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:163-171.
23. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:985-1001.
24. Stenström B, Mendis A, Marshall B. *Helicobacter pylori* - the latest in diagnosis and treatment. *Aust Fam Physician* 2008;37:608-612.
25. O'Connor A, Gisbert J, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2009;14:46-51.
26. Cockburn J, Gibberd RW, Reid AL, Sanson-Fisher RW. Determinants of non-compliance with short term antibiotic regimens. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:814-818.
27. Lee M, Kemp JA, Canning A, et al. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:2312-2316.
28. de Boer WA, Thys JC, Borody TJ, Grahan DY, O'Morain C, Tytgat GNJ. Proposal for use of a standard side effect scoring system in studies exploring *Helicobacter pylori* treatment regimens. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:614-643.
29. Graham DY, Karttunen TJ, Genta RM. The evaluation of treatment of *H. pylori* infections: strategies for the design of clinical trials. *Endoscopy Digestiva* 1994;6:991-1001.
30. Lamb GC, Green SS, Heron J. Can physicians warn patients of potential side effects without fear of causing those side effects? *Arch Intern Med* 1994;154:2753-2756.
31. Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, Aragaki C. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2002;31:128-139.
32. 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.
33. European Helicobacter Pylori Study Group. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus. *Gut* 1997;41:8-13.
34. 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.
35. 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.
36. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of the *Helicobacter pylori* infection. A Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2330-2338.
37. 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.

38. Hunt RH, Fallone CA, Thomson AB. Canadian Helicobacter Study Group. Canadian *Helicobacter pylori* Consensus Conference Update: infections in adults. *Can J Gastroenterol* 1999;13:213-217.
39. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1-12.
40. 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.
41. Lind T, Megraud F, Unge P, et al. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999;116:248-253.
42. Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, et al. One week triple therapy for *Helicobacter pylori*: a multicentre comparative study. *Gut* 1997;41:735-739.
43. Fennerty MB, Kovacs TO, Krause R, et al. A comparison of 10 and 14 days of lansoprazole triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1998;158:1651-1656.
44. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection-a meta analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:857-864.
45. Moayyedi P, Feltbower R, Crocombe W, et al. The effectiveness of omeprazole, clarithromycin and tinidazole in eradicating *Helicobacter pylori* in a community screen and treat programme. Leeds Help Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:719-728.
46. Zanten SJ, Bradette M, Farley A, et al. The DU-MACH study: eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer healing in patients with acute duodenal ulcer using omeprazole based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:289-295.
47. Malfertheiner P, Bayerdörffer E, Diете U, et al. The GU-MACH study: the effect of 1-week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:703-712.
48. Unge P. The OAC and OMC options. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(Suppl 2):S9-S17.
49. Bayerdörffer E, Lind T, Ditě, et al. Omeprazole, amoxicillin and metronidazole for the cure of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(Suppl 2):S19-S22.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
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. Wurzer H, Rodrigo L, Stamler D, et al. Short-course therapy with amoxycilline-clarithromycin triple therapy for 10 days (ACT-10) eradicates *Helicobacter pylori* and heals duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:943-952.

55. Tzivras M, Archimandritis A, Balatsos V, et al. One-week therapy with omeprazole, clarithromycin and metronidazole or omidazole, followed by 3 weeks' treatment with omeprazole, eradicates *Helicobacter pylori* equally and heals duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1185-1189.
56. Archimandritis A, Sougioultzis S, Katsorida M, Tzivras M. Clostridium difficile colitis associated with a 'triple' regimen, containing clarithromycin and metronidazole, to eradicate *Helicobacter pylori*. *J Int Med* 1998;243:251-253.
57. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, et al. Factors that may affect treatment outcome of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicilline, and clarithromycin. *Dig Dis Sci* 2000;45:63-67.
58. 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.
59. Karatapanis S, Georgopoulos S, Skorda L, et al. Rabeprazole 7-days vs rabeprazole 10-days vs rabeprazole 14 days triple therapy in the eradication of *H. pylori* infection – A randomized study. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 2):A-428.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Wu HY, Hui YT, Lam JTW, et al. Ten day sequential therapy as the first line eradication of *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients: a randomized controlled trial. *Gut* 2008;57:A330.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 2007;370:1010-1011.
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. Καμπέρογλου Δ, Ξηρουχάκης Η, Καλός Δ, και συν. Συγκριτική μελέτη μεταξύ του κλασσικού τριπλού εβδομαδιαίου και του δεκεήμερου διαδοχικού σχήματος ως προς την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (Επ). Πρακτικά 12^{οο} Ελληνικού Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, 10 Μαρτίου 2007, Αθήνα, σελ. 200.

72. 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.
73. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:331.
74. 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.
75. 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.
76. de Boer W, Driessen W, Jansz A, Tytgat G. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345:817-820.
77. Phillips PH, Whitehead MW, Doig LA, et al. Is eradication of *Helicobacter pylori* with colloidal bismuth subcitrate quadruple therapy safe? *Helicobacter* 2001;6:151-156.
78. 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.
79. 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.
80. de Boer WA, van Etten RJ, Schneeberger PM, Tytgat GN. A single drug for *Helicobacter pylori* infection: first results with a new bismuth triple moncapsule. *Am J Gastroenterol* 2000;95:641-645.
81. de Boer WA. A novel therapeutic approach for *Helicobacter pylori* infection: the bismuth-based triple therapy moncapsule. *Expert Opin Invest Drugs* 2001;10:1559-1566.
82. 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.
83. 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.
84. Dore MP, Graham DY, Mele R, Marras L, Nieddu S, Manca A, Realdi G. Colloidal bismuth subcitrate-based twice-a-day quadruple therapy as primary or salvage therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:857-860.
85. de Boer WA, Driessen WM, Potters VP, Tytgat GN. Randomized study comparing 1 with 2 weeks of quadruple therapy for eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1993-1997.
86. Choung RS, Lee SW, Jung SW, et al. Comparison of the effectiveness of quadruple salvage regimen for *Helicobacter pylori* infection according to the duration of treatment. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:131-135.

87. 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.
88. 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.
89. Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, Santana J, Khan M, Moayyedi P. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14:7361-7370.
90. Garcia N, Calvet X, Gené E, Campo R, Brullet E. Limited usefulness of a seven-day twice-a-day quadruple therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1315-1318.
91. Chi CH, Lin CY, Sheu BS, Yang HB, Huang AH, Wu JJ. Quadruple therapy containing amoxicillin and tetracycline is an effective regimen to rescue failed triple therapy by overcoming the antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:347-353.
92. Bardhan K, Bayerdorffer E, Veldhuyzen van Zanten SJ, et al. The HOMER Study: the effect of increasing the dose of metronidazole when given with omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2000;5:196-201.
93. Tzivras M, Balatsos V, Souyioultzis S, et al. High eradication rate of *Helicobacter pylori* using a four-drug regimen in patients previously treated unsuccessfully. *Clin Ther* 1997;19:906-912.
94. Gisbert JP. Second-line rescue therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Ther Adv Gastroenterol* 2009;2:331-356.
95. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:488-496.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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
101. 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.
102. Perri F, Festa V, Andriulli A. Treatment of antibiotic-resistant *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1998;339:53.

103. Perri F, Festa V, Clemente R, Quitadamo M, Andriulli A. Rifabutin-based 'rescue therapy' for *Helicobacter pylori* infected patients after failure of standard regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:311-316.
104. Canducci F, Ojetti V, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Rifabutin-based *Helicobacter pylori* eradication 'rescue therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:143.
105. Perri F, Festa V, Merla A, Barberani F, Pilotto A, Andriulli A. Randomized study of different 'second-line' therapies for *Helicobacter pylori* infection after failure of the standard 'Maastricht triple therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:815-820.
106. Bock H, Koop H, Lehn N, Heep M. Rifabutin-based triple therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication treatment preliminary experience. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:222-225.
107. Zullo A, Hassan C, Lorenzetti R, Winn S, Morini S. A clinical practice viewpoint: to culture or not to culture *Helicobacter pylori*? *Dig Liver Dis* 2003;35:357-361.
108. 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.
109. Romano M, Iovene MR, Russo A, et al. Failure of first-line eradication treatment significantly increases prevalence of antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Clin Pathol* 2008;61:1112-1115.
110. 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.
111. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, et al. A third-line levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2003;35:232-236.
112. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:45-49.
113. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter* 2005;10:363-372.
114. Gisbert JP, Castro-Fernández M, Bermejo F, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol* 2006;101:243-247.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. Lamouliatte H, Migraud 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.
119. 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.

120. Gomollon F, Sicilia B, Ducsons JA, Sierra E, Revillo MJ, Ferrero M. Third line treatment for *Helicobacter pylori*: a prospective, culture-guided study in peptic ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1335-1338.
121. 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.
122. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Gut* 2007;56:1502.
123. Dore MP, Marras L, Maragkoudakis E, et al. Salvage therapy after two or more prior *Helicobacter pylori* treatment failures: the super salvage regimen. *Helicobacter* 2003;8:307-309.
124. Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. 'Rescue' therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. *Helicobacter* 2003;8:90-94.
125. Gisbert JP. Rescue therapy with levofloxacin after multiple *H. pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:653-654.
126. Gisbert JP. "Rescue" regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J Gastroenterol* 2008;14:5385-5402.
127. Miehlike S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, et al. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2003;8:310-319.
128. Miehlike S, Hansky K, Schneider-Brachert W, et al. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:395-403.
129. Nishizawa T, Suzuki H, Hibi T. Quinolone-based third-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Biochem Nutr* 2009;44:119-124.
130. 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.
131. Perna 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.
132. Bogaerts P, Berhin C, Nizet H, Glupczynski Y. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium. *Helicobacter* 2006;11:441-445.
133. 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.
134. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos 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.
135. Borody TJ, Pang G, Wettstein AR, et al. Efficacy and safety of rifabutin-containing 'rescue therapy' for resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:481-488.
136. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Pajares JM. Empirical *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Dig Liver Dis* 2004;36:7-12.
137. 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.

138. Brogden RN, Fitton A. Rifabutin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994;47:983-1009.
139. Heep M, Beck D, Bayerdörffer E, Lehn N. Rifampin and rifabutin resistance mechanism in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1497-1499.
140. Kunin CM. Antimicrobial activity of rifabutin. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl 1):S3-S13.
141. Buzás GM, Jozan J. Nitrofurantoin-based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1571-1581.
142. Kwon DH, Lee M, Kim JJ, et al. Furazolidone- and nitrofurantoin-resistant *Helicobacter pylori*: prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:306-308.
143. Mégraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1333-1343.
144. Fakheri H, Malekzadeh R, Merat S, et al. Clarithromycin vs. furazolidone in quadruple therapy regimens for the treatment of *Helicobacter pylori* in a population with a high metronidazole resistance rate. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:411-416.
145. De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, Zullo A. Furazolidone therapy for *Helicobacter pylori*: is it effective and safe? *World J Gastroenterol* 2009;15:1914-1915.
146. Seppälä 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.
147. 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 Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009;104:21-25.
148. Huang JQ, Hunt RH. Treatment after failure: the problem of "non-responders". *Gut* 1999;45(Suppl 1):I40-I44.
149. Robotis J, Georgopoulos SD. *Helicobacter pylori* first step eradication therapy. Is it really so simple? A critical review. *Arch Hell Med* 2003;20:654-61.
150. Graham DY. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:145-148.
151. Graham DY, Opekun AR, Osato MS, et al. Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers. *Gut* 2004;53:1235-1243.
152. Malfertheiner P, Schultze V, Rosenkranz B, et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular *Helicobacter pylori* vaccine in noninfected volunteers: a phase I study. *Gastroenterology* 2008;135:787-795.