

Σχήματα διάσωσης

Κωνσταντίνος Ζωγράφος

Γαστρεντερολόγος, Ιατρικό Π. Φαλήρου

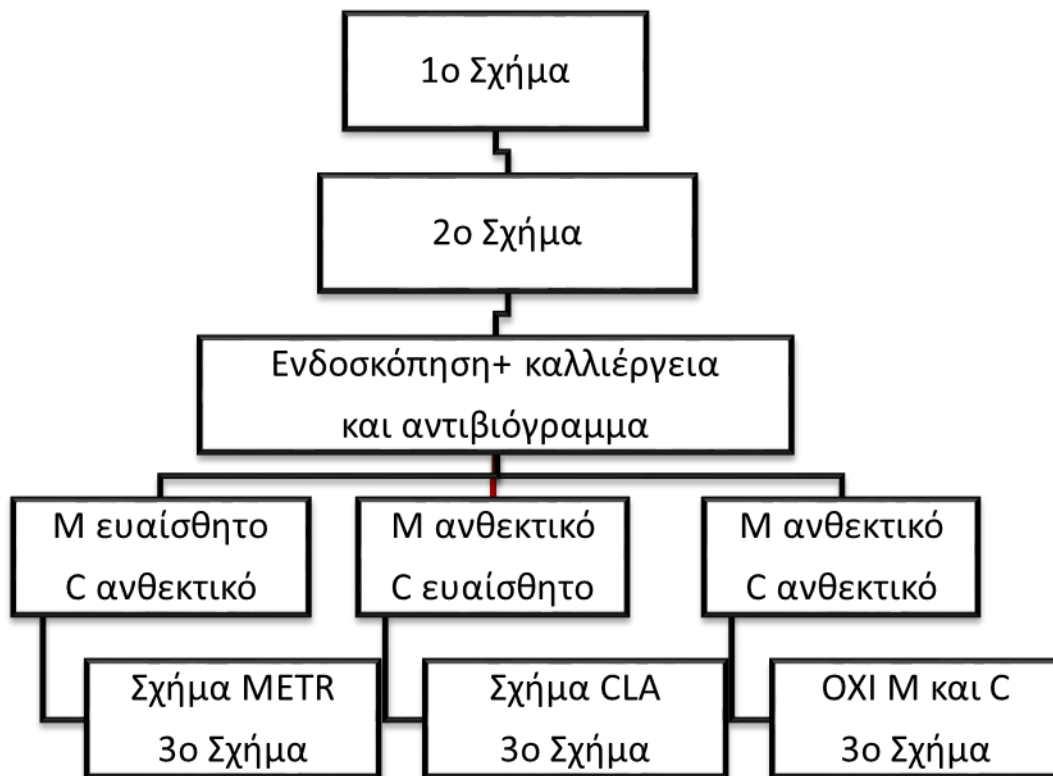
Μετά από 30 έτη εμπειρίας στη θεραπεία του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (HP) δεν κατέστη δυνατός ο καθορισμός ενός ιδανικού σχήματος το οποίο να παρέχει στον ασθενή υψηλά ποσοστά εκρίζωσης και παράλληλα να εμφανίζει ελάχιστες παρενέργειες. Δυστυχώς, η αποτελεσματικότητα των κλασικών σχημάτων φθίνει συνεχώς. Ακόμη και μετά από χορήγηση των πιο σύγχρονων θεραπευτικών αγωγών υπολογίζεται ότι σε ποσοστό 20% θα προκύψει αποτυχία εκρίζωσης.¹ Ένας από τους βασικότερους λόγους αποτυχίας είναι τα αυξημένα ποσοστά αντοχής στην κλαριθρομυκίνη τα οποία στον Ελλαδικό χώρο υπολογίζονται σε > 20%. Δεν θα πρέπει να ξεχνάμε, ότι σε ασθενείς στους οποίους δύο συνεχή σχήματα με κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη αποτύχουν, η μονή ή και η διπλή αντοχή θεωρούνται δεδομένες. Οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρίας μελέτης του Ελικοβακτηριδίου,² Maastricht IV, αναφέρουν ότι ένα θεραπευτικό σχήμα θεωρείται αποτελεσματικό όταν επιτυγχάνει ποσοστά εκρίζωσης μεγαλύτερα του 80%(στην ΙΤΤ) ενώ παράλληλα καθορίζουν με σαφήνεια τον θεραπευτικό αλγόριθμο μετά από αποτυχία, καθιστώντας τον εμπειρικό χειρισμό “ανεπιθύμητο”. Στο παρόν πόνημα θα αναπτυχθούν οι νεότερες απόψεις και τα πιο σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα που αφορούν εκείνους τους ασθενείς στους οποίους απέτυχε το κλασικό σχήμα PPI/Αμοξυκιλλίνης/Κλαριθρομυκίνης, συνδυασμός αυτών ή νεότερων σχημάτων χωρίς βισμούθιο, όπως της διαδοχικής (sequential) ή ταυτόχρονης (concomitant) χορήγησης.

Δοκιμασία ευαισθησίας. Πότε και γιατί;

Πίνακας 1

<i>Statement 15:</i> After failure of second-line treatment, treatment should be guided by antimicrobial susceptibility testing whenever possible.	
Evidence level: 4	Grade of recommendation: A

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές² του Maastricht IV (πίνακας 1), καλλιέργεια και δοκιμασία ευαισθησίας λαμβάνουν χώρα μόνο μετά από δύο αποτυχημένες προσπάθειες εκρίζωσης. Μήπως θα ήταν σκόπιμη η άμεση διενέργεια δοκιμασίας αντοχής μετά την πρώτη αποτυχία παρακάμπτοντας τις ως άνω συστάσεις; Αρχικά, ένα πρακτικό θέμα γεννάται. Πόσο εύκολο είναι αυτό στην καθ’ ημέρα κλινική πράξη; Η παρουσία ενός και μοναδικού εξειδικευμένου κέντρου το οποίο εξυπηρετεί όλη την επικράτεια, η μεταφορά και συντήρηση του δείγματος καθώς και η επιπλέον οικονομική επιβάρυνση των ασθενών καθιστούν εργώδη τη διαδικασία. Επιπλέον, οι υπάρχουσες βιβλιογραφικές αναφορές δε φαίνεται να είναι ικανές να υποστηρίξουν επίσπευση της διενέργειας δοκιμασίας ευαισθησίας αλλά ούτε να καταδείξουν σαφή συγκριτική υπεροχή σε σχέση με άλλες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές όπως τα τετραπλά σχήματα.⁵⁻⁶ Μετά από συστηματική αναζήτηση στο PubMed, που αφορούσε τυχαίοποιημένες και μη κλινικές μελέτες χορήγησης σχημάτων διάσωσης μετά από διενέργεια δοκιμασίας ευαισθησίας, ο Gongora και συνεργάτες⁷ κατέληξαν στο συμπέρασμα το οποίο αναφέρει,⁵ ότι οι διαθέσιμες αναφορές δεν θεωρούνται ισχυρές για να υποστηρίξουν την επιλογή της δοκιμασίας ευαισθησίας σε οποιοδήποτε στάδιο της θεραπείας εκρίζωσης. Αγνωώντας ίσως τις συστάσεις του Maastricht, χρήσιμη αλλά και αποτελεσματική φαίνεται να είναι η διενέργεια δοκιμασίας ευαισθησίας σε ασθενείς για τους οποίους δε γνωρίζουμε πιο θεραπευτικό σχήμα είχαν λάβει σαν θεραπεία 1^{ης} γραμμής. Τέλος, οι δυνατότητες αλλά και οι συνδυασμοί που προκύπτουν μετά από τη δοκιμασία ευαισθησίας περιγράφονται στον κάτωθι αλγόριθμο:



Σχήματα διάσωσης μετά από την πρώτη αποτυχία με PPI-αμοξυκιλλίνη-κλαριθρομυκίνη

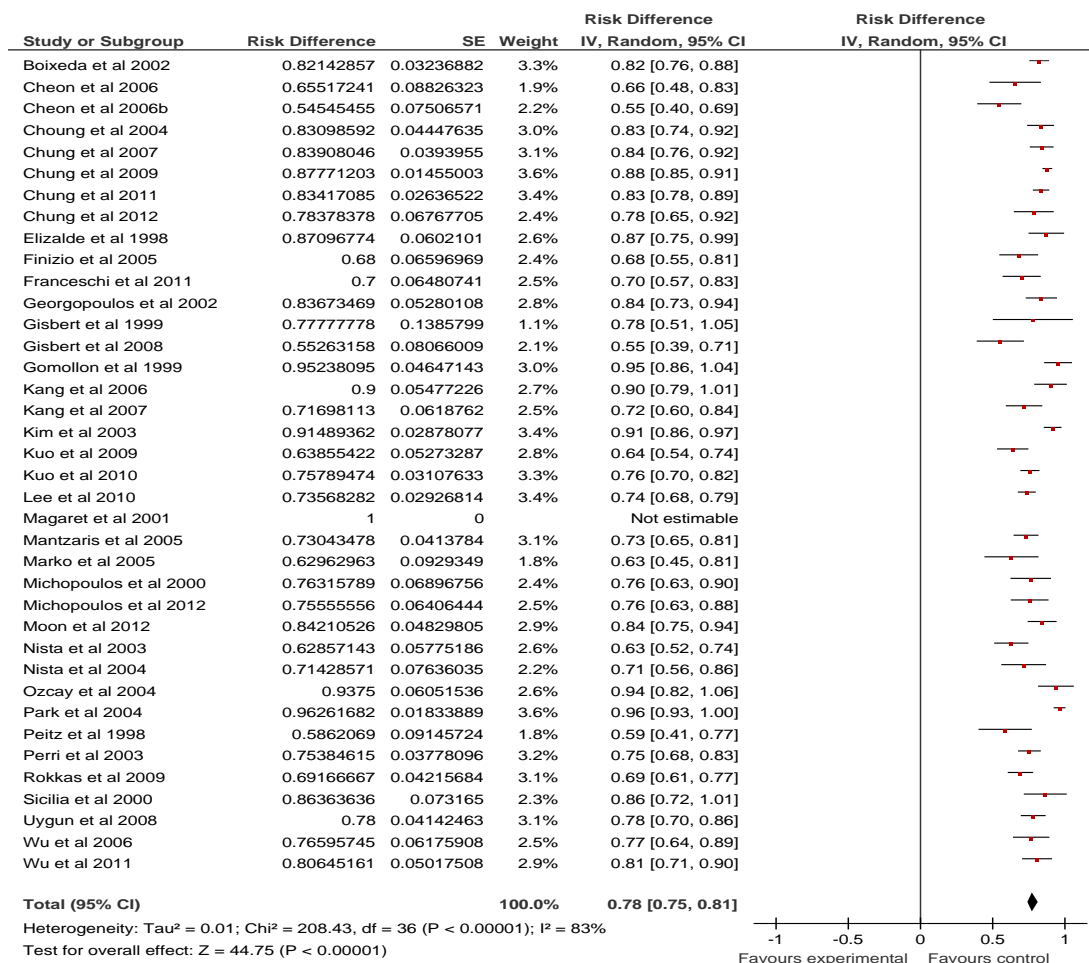
Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές (πίνακας 2) το αρχικό σχήμα θα πρέπει να το διαδεχθεί τετραπλό 14ήμερο βισμούθιου ή τριπλό 10ήμερο λεβοφλοξασίνης. Τα επόμενα θεραπευτικά βήματα μετά από την πρώτη αποτυχία εξαρτώνται άμεσα από την αρχική μας επιλογή. Ποιές είναι πιθανές εναλλακτικές μας επιλογές;

A. PPI-αμοξυκιλλίνη-μετρονιδαζόλη

Βασική αρχή η οποία πρέπει να τηρείται απαραίτητα είναι ότι αντιβιοτικά τα οποία είχαν χρησιμοποιηθεί αρχικά δεν πρέπει να επαναχρησιμοποιούνται σε διαδοχικές θεραπείες, κάτι το οποίο ισχύει κυρίως για την κλαριθρομυκίνη.⁸ Έτσι, σαν επόμενη θεραπευτική δυνατότητα θα μπορούσαμε να διατηρήσουμε την αμοξυκιλλίνη, η οποία δεν θα έχει απολέσει την ευαισθησία της, και να προσθέσουμε μετρονιδαζόλη την οποία δεν είχαμε χρησιμοποιήσει αρχικά.⁸ Σε διάφορες μελέτες η χρήση του συγκεκριμένου σχήματος εμφανίζει ποσοστά επιτυχίας τα οποία κυμαίνονται από 85% έως 100%.⁹ Εν αντιθέσει, κάποιες άλλες αναφορές φαίνεται ότι δεν επιβεβαιώνουν αυτά τα αισιόδοξα αποτελέσματα. Επταήμερο σχήμα μετρονιδαζόλης X 2, απέφερε αποτελεσματικότητα <50%, ενώ η προσθήκη μιας δόσης επιπλέον δεν ξεπέρασε το 58%.¹⁰⁻¹¹

B. Τετραπλό σχήμα βισμούθιου

Άξιο αναφοράς, παρά τις ελλείψεις του βισμούθιου και της τετρακυκλίνης, είναι το τετραπλό σχήμα αποτελούμενο από PPI X 2, Μετρονιδαζόλη 500mg χ 3, Βισμούθιο χ 4, Τετρακυκλίνη 500mg χ 4 για 14 ημέρες. Πολυάριθμες μελέτες αναφέρουν ποσοστά εκρίζωσης με μέσο όρο περίπου το 77%¹¹ (πίνακας 3), ενώ έχει χρησιμοποιηθεί και σαν σχήμα 3^{nc} γραμμής, μετά από αποτυχία 10ήμερου λεβοφλοξασίνης με καλά αποτελέσματα 66,1% (PT) και 65,6% (ITT).¹²



Γ. PPI-αμοξικιλίνη-λεβοφλοξασίνη

Για τα Ελληνικά δεδομένα σχήμα αποκλειστικής επιλογής, δεδομένης της έλλειψης βισμούθιου, το οποίο αποτελεί αναπόσπαστο συστατικό του τετραπλού σχήματος, είναι το σχήμα λεβοφλοξασίνης, μια φλουοροκινολόνη ευρέως φάσματος κατά των Gram + και Gram - βακτηριδίων. Μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις 250mg x 2, 500mg x 1 ή 500mg x 2 σε συνδυασμό με 1mg αμοξικιλίνη x 2 και PPI x 2 για 7-10 ημέρες. Η λεβοφλοξασίνη, σε in vitro μελέτες, φαίνεται να εμφανίζει συνεργική δράση με τα PPI's καθώς επίσης, να διατηρεί τη δραστηριότητα της έναντι HP στελεχών τα οποία είναι ανθεκτικά στην κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη.¹⁴⁻¹⁵ Συγκριτικά με το τετραπλό σχήμα βισμούθιου, η λεβοφλοξασίνη εμφανίζει στατιστική υπεροχή με ποσοστά 81% έναντι 70% αντίστοιχα. Το 10ήμερο θεραπευτικό σχήμα φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικό από το 7ήμερο, πρακτική την οποία επιβεβαιώνουν μια συστηματική ανάλυση¹³ και μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη¹⁴ οι οποίες υπολογίζουν τα ποσοστά εκρίζωσης σε 80% και 68% αντίστοιχα. Μετανάλυση 35 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών,⁹ οι οποίες διεξήχθησαν μέχρι τον Απρίλιο του 2013, κατέληξε στο συμπέρασμα, ότι η αποτελεσματικότητα του 10ήμερου σχήματος με λεβοφλοξασίνη ανέρχεται στο 84% ενώ πρόσφατη προοπτική, πολυκεντρική μελέτη¹⁶ 1315 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε το σχήμα λεβοφλοξασίνης σαν 2^ο σχήμα, τα ποσοστά αποτελεσματικότητας στην per-protocol και intention to treat ανάλυση ανέρχονταν στο 74,5% και 73,2% αντίστοιχα. Τα ποσοστά αυτά βελτιώνονται σε περιοχές χαμηλής αντοχής στην λεβοφλοξασίνη όπως στη χώρα μας. Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο που προέκυψε από τη συγκεκριμένη μελέτη είναι ότι, η αποτελεσματικότητα του σχήματος λεβοφλοξασίνης παραμένει σταθερή κατά τη διάρκεια των ετών (76% το 2006, 68% το 2007, 70% το 2008, 76% το 2009, 73% το 2010, 71% το 2011 και 75% το 2012). Επίσης, το συγκεκριμένο σχήμα φαίνεται να αποδίδει σαν σχήμα 2^{ης} γραμμής, ακόμη και μετά από αποτυχία εκρίζωσης με τετραπλό διαδοχικό (sequential) ή ταυτόχρονη θεραπεία (concomitant), με ποσοστά εκρίζωσης 73,6% και 75% αντίστοιχα (PPT).¹⁷ Όσον αφορά στην ασφάλεια του σχήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται στο 3% των ασθενών, και αφορούν κυρίως το γαστρεντερικό,^{18,10} Όμως δεν θα πρέπει να λησμονούμε ότι σε αρκετές γεωγραφικές περιοχές το ελικοβακτηρίδιο αποκτά όλο και μεγαλύτερη ανθεκτικότητα έναντι της λεβοφλοξασίνης,^{20,21}

στοιχείο αξιοσημείωτο που θα πρέπει να μας κάνει περισσότερο σκεπτικούς όταν συνταγογραφούμε το σχήμα λεβοφλοξασίνης σαν σχήμα πρώτης γραμμής.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Second-line treatment (Maastricht IV)

<i>Statement 14: (1) After failure of a PPI-clarithromycin-containing treatment, either a bismuth-containing quadruple therapy or levofloxacin-containing triple therapy is recommended.</i>	
Evidence level: 1a	Grade of recommendation: A
(2) Rising rates of levofloxacin resistance should be taken into account.	
Evidence level: 2b	Grade of recommendation: B

Σχήμα διάσωσης μετά από αποτυχία PPI- Αμοξυκιλλίνης- μετρονιδαζόλης

Ουσιαστικά, ο βασικός υπεύθυνος της αποτυχίας του σχήματος είναι η υψηλή ανθεκτικότητα στη μετρονιδαζόλη. Φαίνεται ότι η χορήγηση του σχήματος PPI – αμοξυκιλλίνης – κλαριθρομυκίνης, εμφανίζει ικανοποιητικά ποσοστά εκρίζωσης και αυτό επιτυγχάνεται μέσω της αξιοποίησης της συνεχούς δράσης της αμοξυκιλλίνης, η οποία διατηρεί την αποτελεσματικότητά της, καθώς και από την αντικατάσταση της μετρονιδαζόλης με την κλαριθρομυκίνη, μεταξύ των οποίων δεν προκύπτει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα.²³ Βιβλιογραφικές αναφορές^{23,24,25} προσδιορίζουν την αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου σχήματος από 85%-100%.

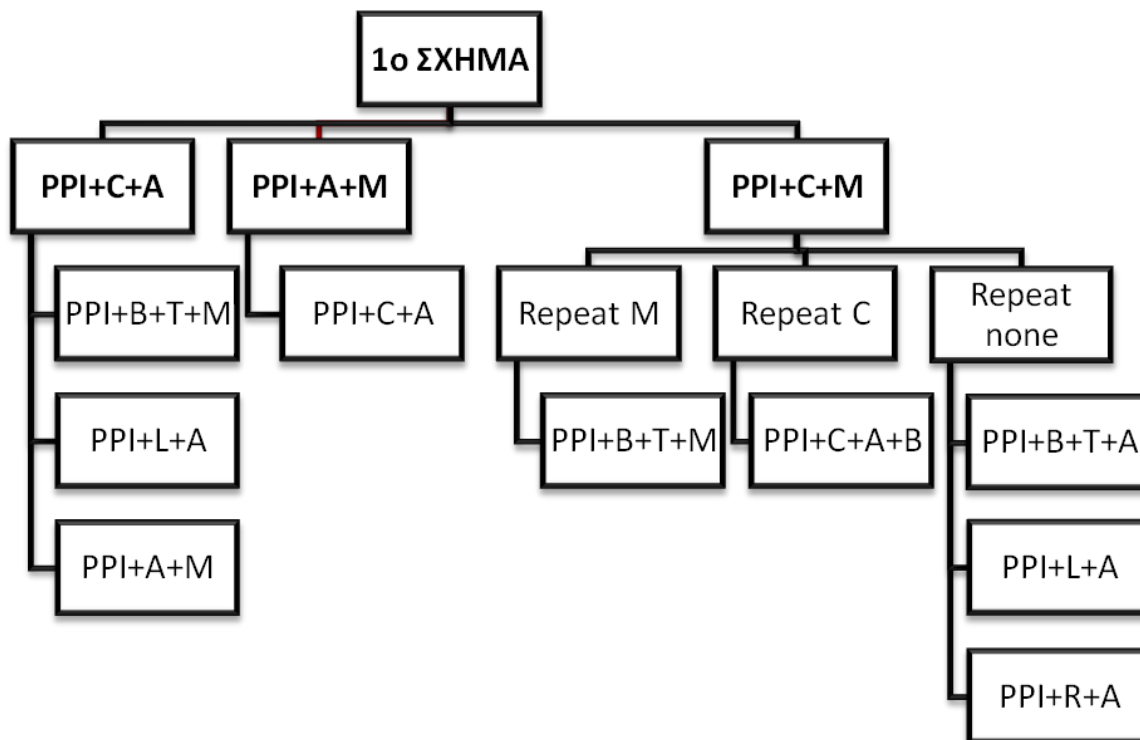
Σχήμα διάσωσης μετά από αποτυχία PPI – κλαριθρομυκίνης - μετρονιδαζόλης

Αρχικά, σχολιάζοντας την επιλογή του συνδυασμού PPI-ΚΛΑ-MET τα έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα²⁶ την αποθαρρύνουν, διότι όπως φαίνεται, η αντοχή στα συγκεκριμένα αντιβιοτικά προκύπτει μετά από μια πρώτη αποτυχημένη προσπάθεια, και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τον μετέπειτα δύσκολο θεραπευτικό χειρισμό λόγω της ανάπτυξης διπλής αντοχής. Λογική και ασφαλής προσέγγιση θα ήταν η χορήγηση σχήματος λεβοφλοξασίνης ή η στοχευμένη χορήγηση μετά από καλλιέργεια και αντιβιογράμμα.²⁷ Σε περίπτωση αδυναμίας διενέργειας δοκιμασίας ευαισθησίας, τα εναλλακτικά προτεινόμενα σχήματα, εφόσον διατηρήσουμε την κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη είναι: **1.** Η επαναχορήγηση μετρονιδαζόλης αλλά σε συνδυασμό με το τετραπλό σχήμα βισμούθιου²³ με αναφερόμενα ποσοστά εκρίζωσης 80%. **2.** Η προσθήκη βισμούθιου^{27,28} στο κλασικό τριπλό σχήμα PPI-AMO-ΚΛΑΡ με ποσοστά 70% αποφεύγοντας έτσι την σχεδόν σίγουρα αποτυχημένη επαναχορήγηση της κλαριθρομυκίνης και **3.** Να μην χρησιμοποιήσουμε κανένα εκ των δύο αντιβιοτικών, επιλέγοντας PPI-βισμούθιο-τετρακυκλίνη-αμοξυκιλλίνη (αντί μετρονιδαζόλη), το τριπλό λεβοφλοξασίνης ή τέλος σχήμα ριφαμπουτίνης. Η ριφαμπουτίνη συνδυάζεται με PPI και αμοξυκιλλίνη 1gr σε δύο δόσεις ημερησίως. Η δόση των 300mg/ημ φαίνεται να υπερτερεί εκείνης των 150mg/ημ, ενώ το χρονικό διάστημα χορήγησης κυμαίνεται από 10-12 ημέρες. Η αποτελεσματικότητα του ανέρχεται στο 50%, ενώ στα μειονεκτήματα καταγράφονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είναι αρκετά συχνές (22%-34%) όπως ναυτία, εμετός, καταβολή, μεταλλική γεύση, κοιλιακό άλγος, διάρροια, τρανσαμινασαιμία σοβαρή μυελοτοξικότητα και τέλος κίνδυνος ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών M. Tuberculosis.^{29,30,31}

Σχήματα διάσωσης μετά από χορήγηση διαδοχικής ή ταυτόχρονης θεραπείας

Τα τελευταία χρόνια σε αρκετές γεωγραφικές περιοχές τα ποσοστά ανθεκτικότητας στο κλασικό τριπλό σχήμα αυξάνονται με γεωμετρική πρόοδο. Πλέον σε αυτές τις περιοχές, όπως στην Ελλάδα προτείνονται τα τετραπλά, χωρίς βισμούθιο σχήματα όπως το διαδοχικό σχήμα (PPI-αμοξυκιλλίνη για 5 ημέρες και εν συνεχεία PPI-κλαριθρομυκίνη-μετρονιδαζόλη για άλλες 5 ημέρες) η ταυτόχρονη χορήγησης (PPI- αμοξυκιλλίνη- κλαριθρομυκίνη-μετρονιδαζόλη για 10 ημέρες).^{32,33} Σε αρκετές Ελληνικές μελέτες,^{34,35} τα ποσοστά εκρίζωσης με τα συγκεκριμένα σχήματα ήταν ιδιαίτερα υψηλά, στοιχείο που επιβεβαιώνει αλλά και καθιστά αναγκαία την εγκατάλειψη του κλασικού τριπλού, με κάποιο εκ των δύο. Επί αποτυχίας, οι θεραπευτικές επιλογές είναι ιδιαίτερα περιορισμένες. Η ανθεκτικότητα και στα τρία βασικά αντιβιοτικά τα οποία είχαν χρησιμοποιηθεί σαν αρχικά σχήματα θεωρείται δεδομένη. Η χορήγηση του 10ήμερου τριπλού σχήματος, PPI-αμοξυκιλλίνη-λεβοφλοξασίνη, σαν σχήμα 2^{ης} γραμμής φαίνεται να αντιπαρέρχεται αυτών των δυσκολιών

επιτυγχάνοντας ποσοστά εκρίζωσης 73%.^{36,37,38,39} Η προτεινόμενη θεραπευτική προσέγγιση συνοψίζεται στον κάτωθι αλγόριθμο:



Συμπέρασμα

Καταλήγοντας, η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό γιατρό. Τα σχήματα διάσωσης, είναι άμεσα συνδεδεμένα με την αρχική μας επιλογή. Σχήμα κλαριθρομυκίνης ακολουθείται από μετρονιδαζόλη, και αμέσως μετά έπεται σχήμα λεβοφλοξασίνης. Η θέση της λεβοφλοξασίνης φαίνεται να αναβαθμίζεται, καθιστώντας την ιδιαίτερα αποτελεσματική σαν 2^ο σχήμα, και εναλλακτική του τετραπλού με βισμούθιο. Η χάραξη μιας σωστής και συνολικής στρατηγικής, βασιζόμενη στη διεθνή εμπειρία και όχι σε ατομικές, εμπειρικές πρακτικές έχει σαν αποτέλεσμα την επίτευξη του επιθυμητού στόχου που δεν είναι άλλος από την οριστική εκρίζωση.

Βιβλιογραφία

1. 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 Feb 15; 27(4):346-54.
2. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *GUT* 2012;61 646-664
3. Yahav J, Samra Z, Niv Y, et al. Susceptibility-guided vs. empiric retreatment of *Helicobacter pylori* infection after treatment failure. *Digestive Diseases and Sciences.* 2006;51(12):2316–2321.
4. Avidan B, Melzer E, Keller N, Bar-Meir S. The effect of culture results for *Helicobacter pylori* on the choice of treatment following failure of initial eradication. *Isr Med Assoc J.* 2001 Mar; 3(3):163-5.
5. Miwa H, Nagahara A, Kurosawa A, Ohkusa T, Ohkura R, Hojo M, Enomoto N, Sato Is antimicrobial susceptibility testing necessary before second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jun 15; 17(12):1545-51.
6. Hassan C, Lorenzetti R, Winn S, Morini S. Review A clinical practice viewpoint: to culture or not to culture *Helicobacter pylori*? *Dig Liver Dis.* 2003 May; 35(5):357-61.
7. L. Gongora. Antibiotic susceptibility – guided treatment of *Helicobacter Pylori* infection. A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* vol 18,2013 (suppl 1): 77-154. .

8. Hori K, Miwa H, Matsumoto T. Efficacy of 2-week, second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy using rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole for the Japanese population. *Helicobacter*. 2011 Jun;16(3):234-40.
9. A. C Martin, A. G. McNicholl and J.P. Gisbert. An update on second-line treatments efficacy when standard triple therapy with PPI, amoxicillin and clarithromycin has failed in *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* vol 18, 2013 (suppl 1): 77-154, 2013
10. D. Asaoka, A. Nagahara, et.al. Trends of second-line eradication therapy for *Helicobacter Pylori* in Japan: a multicenter study in the Tokyo metropolitan area. *Helicobacter* vol 18, 2013 (suppl 1):77-154, .
11. Gisbert JP, Boixeda D, Bermejo F, Nieves Rincón M, Jesús Higes M, Angeles Arpa M, García Arata I, Martín de Argila C, García Plaza A. Re-treatment after *Helicobacter pylori* eradication failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Sep; 11(9):1049-5
12. J. P Gisbert, A. Perez-Aisa. Third-line rescue therapy with bismuth-containing quadruple regimen after failure of two treatments (with clarithromycin and levofloxacin) to eradicate HP. *Helicobacter* vol 18, 2013 (suppl 1): 77-154. 2013
13. Tanaka M, Isogai E, Isogai H, et al. Synergic effect of quinolone antibacterial agents and proton pump inhibitors on *Helicobacter pylori*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002;49(6):1039–1040.
14. Erçin CN, Uygun A, Toros AB, et al. Comparison of 7- and 14-day first-line therapies including levofloxacin in patients with *Helicobacter pylori* positive non-ulcer dyspepsia. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2010;21(1):12–16.
15. Watanabe Y, Aoyama N, Shirasaka D, Maekawa S, Kuroda K, Miki I, Kachi M, Fukuda M, Wambura C, Tamura T, Kasuga M *Dig Liver Dis*. 2003 Oct; 35(10):711-5. Levofloxacin based triple therapy as a second-line treatment after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapy.
16. J.P. Gisbert, A. Perez –Aisa et. Al. Second – line rescue therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate H. Pylori infection: Time trends in a Spanish multicenter study of 1300 patients. *Helicobacter* vol 18, 2013 (suppl 1):77-154.
17. P. Gisbert, J. Molina-Infante,A.C. Marin, G.Vinagre. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non- bismuth quadruple ‘ sequential’ or ‘concomitant’ treatment to eradicate H. Pylori infection. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Jun; 48(6):652-6.
18. Gisbert JP, De La Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006;23(1):35–44.
19. Bilardi C, Dulbecco P, Zentilin P, et al. A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant *Helicobacter pylori* infection: a controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2(11):997–1002.
20. Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the united states. *Drugs*. 2003;63(24):2769–2802.
21. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2005;22(1):45–49.
22. Lee JW, Kim N, Nam RH, et al. Mutations of *Helicobacter pylori* associated with fluoroquinolone resistance in Korea. *Helicobacter*, vol 16 n 4 pp. 301–310, 2011
23. Gisbert JP, Boixeda D, Bermejo F, et al. Re-treatment after *Helicobacter pylori* eradication failure. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1999;11(9):1049–1054.
24. Reilly TG, Ayres RCS, Poxon V, Walt RP.*Helicobacter pylori* eradication in a clinical setting: success rates and the effect on the quality of life in peptic ulcer. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*.1995;9(5):483–490.
25. Lerang F, Moum B, Haug JB, et al. Highly effective second-line anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with previously failed metronidazole-based therapy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*.1997;32 (12):1209–1214.
26. W.A. de Boer WA, Tytgat GN. Regular review: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *British Medical Journal*. 2000;320 (7226):31–34.
27. Beales IL *BMC Gastroenterol*. 2001; 1():7.Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies: a single centre observational study.
28. Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2010 Jun; 15(3):233-8.

29. Gisbert JP, Calvet X Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jan;35(2):209-21.
30. Gisbert JP, Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three H. Pylori eradication failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Apr;35(8):941-7.
31. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Gasim 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
32. Javier P Gisbert and Xavier Calvet. Non- bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of H.pylori. *Aliment Pharmacol Ther.* Sep;34(6)604-617
33. Javier P Gisbert and Xavier Calvet. Update on non- bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter Pylori*. *Clin Exp Gastroenterol.*2012;5:23-34
34. S. D. Georgopoulos, E. Xirouchakis. E. Zampeli, I. Grivas, C. Spiliadi, M. Sotiropoulou, F.Laoudi, P. Kasapidis and S. Michopoulos. A randomized study comparing 10 days concomitant and sequential treatments for the eradication of *helicobacter pylori*, in a high clarithromycin resistance area. *Helicobacter* vol 18, 2013 (suppl 1): 77-154 .
35. V. Ntouli, S Brakas, C. Zeglinas, S. Charalampopoulos, S. Lamprinakos, G. Michalopoulos and C. Tzathas. Sequential versus classical triple treatment study in a Greek population. *Helicobacter* vol 18, 2013 (suppl 1): 77-154.
36. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Panella C, Morini S, Ierardi E. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication after sequential therapy failure: a pilot study. *Therapy.* 2006;3(2):251–254.
37. 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. *Digestive and Liver Disease.* 2007;39(11):1001–1005.
38. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple sequential or concomitant treatment to eradicate H. Pylori infection. *Scand J Gastroenterol.* 2103 Jun; 48(6):652-6
39. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzalez B, Sgouras DN, Spiliadi C, Mentis AF, Laoudi F. Clinical evaluation of a ten-day regimen with esomeprazole, metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in a high clarithromycin resistance area. *Helicobacter.* 2013 Dec;18(6):459-67. doi: 10.1111/hel.12062. Epub 2013 May 29.