

Σχήματα Θεραπείας στην κλινική πράξη

Σπύρος Μιχόπουλος

Οι οδηγίες της διάσκεψης συμφωνίας του Maastricht συνιστούσαν για τη θεραπεία του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*HP*) ένα αντιεκκριτικό παράγωγο (κατά προτίμηση ένα αναστολέα αντλίας πρωτονίων σε διπλή δόση και 2 αντιβιοτικά εκ των αμοξυκιλλίνη, κλαριθρομυκίνη, μετρονιδαζόλη για 7 ημέρες.¹ Μετά από αυτή τη θέση που έγινε δεκτή από ένα μεγάλο μέρος Ευρωπαίων Γαστρεντερολόγων υπάρχει ακόμη θέμα συζήτησης για τη θεραπεία του *HP*; Εάν θελήσουμε να αναλύσουμε τα επιμέρους θέματα των ενδείξεων και των σχημάτων θεραπείας φαίνεται πως οι γενικές αρχές της συμφωνίας του Maastricht πρέπει να υφίστανται ένα διαχρονικό έλεγχο. Ποία πρέπει να είναι η πρώτη επιλογή θεραπευτικού σχήματος; Γιατί υπάρχουν αποτυχίες των θεραπευτικών σχημάτων και τι κάνουμε σε αυτές τις περιπτώσεις; Πρέπει να παρατείνεται η αντιεκκριτική θεραπεία μετά το επταήμερο; Επιδρά η εκρίζωση στην ένταση ή την υποτροπή της αιμορραγίας και των άλλων επιπλοκών από ΜΣΑΦ; Πρέπει να εκριζώνεται το *HP* όταν η κύρια πάθηση είναι η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ή η μη ελκωτική δυσπεψία; Η παρούσα αναφορά δεν στοχεύει να αναλύσει διεξοδικά όλα τα παραπάνω ερωτήματα αφού αποτελούν θέματα άλλων συγγραφέων, αλλά είναι υποχρέωση μας να τα θέτουμε.

Η κύρια αναφορά θα γίνει στην επιτυχία των βασικών σχημάτων θεραπείας βάσει των υπάρχουσών κλινικών μελετών.

Τριπλό θεραπευτικό σχήμα αντλίας πρωτονίων, αμοξικιλίνης και κλαριθρομυκίνης (PPI-AK)

Βάση της εφαρμογής αυτού του σχήματος αποτέλεσε η διεθνής μελέτη MACH 1 που ήταν διπλή – τυφλή και συνέκρινε την ομεπραζόλη (O) σε διπλή δόση μαζί με όλους τους δυνατούς συνδυασμούς μεταξύ αμοξικιλίνης (A), κλαριθρομυκίνης (K) και μετρονιδαζόλης (M) για 7 ημέρες.² Με το σχήμα (O 20mg + A 1000mg + K 500mg) x 2/ημ επιτεύχθηκε ποσοστό επιτυχούς εκρίζωσης 96%. Σε μεταγενέστερες μελέτες όπου έγινε συγκεντρωτική ανάλυση των υπάρχουσών μελετών αυτός ο συνδυασμός έδειξε ποσοστά επιτυχίας γύρω στο 83%.^{3,4} Από τις κύριες τυχαίοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες μόνο οι μελέτες MACH 1 και MACH 2 έδειξαν ποσοστά υψηλότερα του 90% για το 7ήμερο σχήμα PPI+AK.^{2,5-14} Τα ποσοστά επιτυχούς εκρίζωσης κυμαίνονται από 59-88%.¹⁴ Το μέσο ποσοστό επιτυχίας στις ΗΠΑ είναι 75% για 10ήμερη διάρκεια χορήγησης του ΟΑΚ.¹⁵

Η αντιμικροβιακή δράση της A και της K εξαρτάται τουλάχιστον *in vitro* από το pH. Η ανάγκη συχορήγησης ενός αντιεκκριτικού παράγοντα επιβεβαιώθηκε και στην κλινική πράξη όπου σε δύο μελέτες που χορηγήθηκαν μόνο A+K τα ποσοστά επιτυχούς εκρίζωσης ήταν 18 και 25%, ενώ η προσθήκη O τα ανέβασε σε 82 και 94% αντίστοιχα.^{5,9} Η διπλή δόση PPI δίνει καλύτερα και πιο σταθερά ποσοστά επιτυχίας εκρίζωσης. Η χρήση αντι-H2 για 14 ημέρες δίνει λιγότερο καλά αποτελέσματα από τη διπλή δόση PPI's για 7 ημέρες.¹⁶ Η χρήση RBC στην τριπλή θεραπεία με A+K, δίνει αντίστοιχα ποσοστά με αυτά των PPI's.¹¹ Η διάρκεια της θεραπείας με PPI+A+K που προτείνεται δεν είναι ίδια μεταξύ Ευρώπης και ΗΠΑ. Οι Ευρωπαίοι έχουν δεχθεί μάλλον το 7ήμερο σχήμα ενώ οι Γαστρεντερολόγοι των ΗΠΑ το 10ήμερο ή και 14ήμερο σχήμα. Η σύγκριση των τριών αυτών περιόδων χορήγησης έδειξε ποσοστά επιτυχίας κατά πρόθεση θεραπείας (ITT) 86, 90 και 92% για τις 7, 10 και 14 ημέρες θεραπείας αντίστοιχα.¹⁷ Οι ασθενείς που έλαβαν 10 και 14 ημέρες θεραπεία και τη σταμάτησαν πιο νωρίς ήταν περισσότεροι από αυτούς που έλαβαν 7 ημέρες. Για όσους ολοκλήρωσαν τη θεραπεία υπήρχε μια διαφορά 9% υπέρ του 14ήμερου σχήματος σε σχέση με το 7ήμερο.

Τριπλό θεραπευτικό σχήμα αντλίας πρωτονίων, ιμιδαζολών και κλαριθρομυκίνης (PPI-MK)

Τα αποτελέσματα των πολυκεντρικών μελετών που αφορούν στα 7ήμερα σχήματα με PPI's, κλαριθρομυκίνη και μία ιμιδαζόλη (PPI-MK, M: μετρονιδαζόλη) δίνουν ανάλογα ποσοστά εκρίζωσης με το προηγούμενο σχήμα.^{2,5,7,9,18-22} Όπως φαίνεται και στο σχήμα PPI+K+A, τα αποτελέσματα των πολυκεντρι-

κών – πολυεθνικών μελετών δίδουν υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης από τις εθνικές – μονοκεντρικές μελέτες. Ίσως η ανθεκτικότητα στη μετρονιδαζόλη να τροποποιεί αυτά τα ποσοστά, στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Η δράση της Μ εξαρτάται λιγότερο από το pH σε σχέση με την Κ ή την Α.²³ Η συνήθης δόση είναι 400-500mg x 2/ημ. Ο συνδυασμός δύο αντιβιοτικών χωρίς αντιεκκριτική αγωγή επιτυγχάνει ποσοστά εκρίζωσης 59-69%.^{5,9, 21}

Τριπλό θεραπευτικό σχήμα αντλίας πρωτονίων, ιμιδαζολών και αμοξικιλίνης (PPI-AM)

Το σχήμα αυτό χρησιμοποιήθηκε πολύ στο Ηνωμένο Βασίλειο λόγω χαμηλού κόστους. Οι περισσότερες μελέτες έδειξαν ότι η επιτυχία εκρίζωσης, υπολείπεται των σχημάτων που χρησιμοποιούν Κ.^{2,7} Οι PPI's σε διπλή δόση είναι ανώτεροι από την απλή δόση ή τους αντι-Η2. Η ημερήσια δόση Μ 400mg x 3/ημ με Α 500mg x 3/ημ φαίνεται ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα από την κατανομή των φαρμάκων δις ημερησίως κυρίως ως προς τα ανθεκτικά στη Μ στελέχη.^{23,24}

Αποτελέσματα των τριπλών θεραπευτικών σχημάτων

Η ανοχή των τριπλών σχημάτων εκρίζωσης του *HP* είναι πολύ καλή. Σπάνια οι ασθενείς αναγκάζονται να διακόψουν τη θεραπεία. Οι διάρροιες συνδέονται κυρίως με τη λήψη Α. Οι διαταραχές της γεύσης συνδέονται περισσότερο με τη λήψη Κ, κυρίως σε δόσεις >1g/ημ.²⁵ Η σωστή λήψη των φαρμάκων ίσως υπολείπεται για σχήματα που διαρκούν περισσότερο από 7 ημέρες.

Δύο αίτια φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά την επιτυχία εκρίζωσης του *HP*: η καλή εφαρμογή της θεραπείας από τους ασθενείς (compliance) και η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά.^{2,8,26,27} Η μετρονιδαζόλη έχει μελετηθεί περισσότερο από κάθε άλλο αντιβιοτικό. Το πρόβλημα με τις μελέτες *in vitro* είναι ότι οι τεχνικές εκτίμησης της αντοχής ποικίλλουν. Έτσι ίσως εξηγούνται οι μεγάλες διαφορές της επίπτωσης της πρωτογενούς ανθεκτικότητας της Μ στην επιτυχή εκρίζωση του *HP*.

Όπως φαίνεται από τη μελέτη HOMER, οι υψηλές δόσεις Μ μπορούν μερικώς να υπερκαλύψουν την ανθεκτικότητα στη Μ, με ποσοστά εκρίζωσης αρκετά ικανοποιητικά (75% για MR) (Πίνακας 1). Η αντιβιοθεραπεία σε αυτή τη μελέτη συνοδευόταν πάντα από Ο 40mg/ημ.

Οι κύριες πρόσφατες μελέτες που εξέτασαν την ανθεκτικότητα στη Μ και Κ συνοψίζονται στον πίνακα 2 όπου αναλύονται τα ποσοστά ανθεκτικότητας στις περιπτώσεις αποτυχίας των διαφόρων σχημάτων εκρίζωσης του *HP*.

Πίνακας 1. Επίδραση της δόσης της Μ στα 7ήμερα σχήματα ΠΠΙ+Α+Μ.

Είδος θεραπείας	% Εκρίζωσης		
	ΙΤΤ	MS	MR
A500+M400X3	76	86	50
A1000+M800X2	83	90	75
A1000+M400X2	76	85	54

ΙΤΤ: Κατά πρόθεση θεραπεία, MS: Στελέχη ευαίσθητα στη Μ, MR: Στελέχη ανθεκτικά στη Μ.

Πίνακας 2. Ποσοστά ανθεκτικότητας στη Μ και Κ μετά από αποτυχία εκρίζωσης του ΗΡ στα διάφορα θεραπευτικά σχήματα.

	Σχήμα	Μ	Κ	Μ+Κ
Adamek 1998 ¹⁸	PPI-MK	43%		
Pohle 1998 ²⁸	LRM	84%		
Lind 1998 ⁵	ΟΜΚ	100%	44%	
Laurent 1999 ³⁰	ΟΜΚ	91%	91%	91%
	ΟΑΚ	57%	86%	50%
	ΟΒΚ	50%	78%	36%
	ΟΑΑz	57%	23%	4,5%
Laine 1998 ⁹	ΟΑΚ		53%	
Lerang 1997 ²⁹	PPI-AK	56%	69%	42%

L: Λανσοπαζόλη, R: Ροξυθρομικίνη, B: Βακαμπικιλίνη, Az: Αζιθρομικίνη.

Συμπερασματικά η ανθεκτικότητα στη Μ έχει αρνητική επίπτωση στα ποσοστά εκρίζωσης του ΗΡ που είναι εμφανέστερη στο συνδυασμό με Α παρά με Κ, ανεξάρτητα από τη χρήση οποιουδήποτε PPI.³¹

Οι μέθοδοι μελέτης της ανθεκτικότητας της Κ όπως και των άλλων μακρολιδίων τυχάνουν μεγαλύτερης κοινής αποδοχής σε σχέση με τη Μ. Η ανθεκτικότητα της Κ ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τις διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Στη Γαλλία φαίνεται να εμφανίζονται τα υψηλότερα ποσοστά της Ευρώπης (13%).³² Στις ΗΠΑ τα επίπεδα ανθεκτικότητας εκτιμώνται στο 6%.³³ Στον ανωτέρω πίνακα εμφανίζονται τα ποσοστά ανθεκτικότητας της Κ. Η συχορήγηση αντι-εκκριτικής αγωγής μειώνει την επίδραση της ανθεκτικότητας της Κ στα ποσοστά επιτυχούς εκρίζωσης τόσο στο συνδυασμό με Α όσο και σε αυτόν με Μ.^{5,7,9,21}

Πίνακας 3. Σύγκριση μεταξύ ομεπραζόλης (O) ή παντοπραζόλης (P) και ρανιτιδίνης-κιτρικού βισμούθιου (RBC) στο σχήμα A+K για εκρίζωση του *HP*.

	Αντιεκκριτικό	Πάθηση	% εκρίζωση
Catalano 1998 ³⁴	O/RBC	12λο	77/76
Sung 1998 ³⁵	O/RBC	12λο	98/94
Ravizza 1998 ³⁶	O/RBC	<i>HP</i>	87/87
Herrerias 1999 ³⁷	O/RBC	ΜΕΔ	66/77
Cabooter 1999 ³⁸	O/RBC	12λο/ <i>HP</i>	78/76
Mao 2000 ³⁹	O/RBC	12λο	86/91
Spinzi 2000 ⁴⁰	O/RBC	12λο	70/61
Gisbert 2000 ^{41*}	P/RBC	ΜΕΔ	60/81

ΜΕΔ: Μη ελκωτική δυσπεψία.

Οι συγκριτικές μελέτες μεταξύ PPI's και RBC στη χρήση τους ως αντιεκκριτικών παραγόντων στο σχήμα A+K, συνοψίζονται στον πίνακα 3. Όλες οι μελέτες δε βρίσκουν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά εκρίζωσης, πλην μίας (*).

Θεραπευτικά σχήματα μετά από αποτυχία εκρίζωσης του *HP*

Οι μελέτες που αφορούν στους ασθενείς που αποτυγχάνουν να εκριζώσουν το *HP* μετά την πρώτη θεραπεία είναι λίγες. Οι στρατηγικές που προτείνονται στηρίζονται στην αρχή της μη επαναχρησιμοποίησης των ιδίων αντιβιοτικών λόγω της πρωτογενούς και δευτερογενούς αντοχής.

Η χρήση PPI+A(2gr/ημ) για 14 ημέρες δίνει χαμηλά ποσοστά εκρίζωσης⁴² (47). Η χρήση K ή M σε ένα νέο τριπλό σχήμα, εάν δεν έχουν προηγουμένως χρησιμοποιηθεί δίνει ποικίλα αποτελέσματα που διαφέρουν πιθανώς ανάλογα με την αντοχή των αντιβιοτικών σε κάθε γεωγραφική περιοχή. Η χρήση A+K σαν θεραπεία δεύτερης γραμμής στις χώρες όπου στο αρχικό σχήμα προτιμάται η M δίνει ποσοστά εκρίζωσης από 17-82%.^{43,44}

Πιθανώς, όπως φαίνεται από τη μελέτη HOMER, η χρήση υψηλών δόσεων M να είναι χρήσιμη σε αυτές τις περιπτώσεις.²⁴

Καινούργια αντιβιοτικά δοκιμάστηκαν σε διάφορα σχήματα. Από αυτά μπορούμε να συγκρατήσουμε τη ριφαμπουτίνη, παράγωγο της ριφαμπικίνης, που σε συνδυασμό με παντοπραζόλη και A δίνει ικανοποιητικά ποσοστά εκρίζωσης.⁴⁵ Η νιταζοξανίδη, νέα ιμιδαζόλη χωρίς διασταυρούμενη αντοχή με τη M, δίδει ποσοστά εκρίζωσης 86% μετά από αποτυχία τριπλών σχημάτων.⁴⁶

Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι το τετραπλό σχήμα (PPI + βισμούθιο + 2 αντιβιοτικά) είναι ικανοποιητικό σαν θεραπεία δεύτερης γραμμής.^{43,47-49} Η παρουσία του βισμούθιου φαίνεται ότι μερικώς υπερκαλύπτει την ανθεκτι-

κότητα στη Μ, πιθανώς λόγω συνεργικής δράσης.⁵⁰ Σε μία πρόσφατη μελέτη δείξαμε ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ ρανιτιδίνης και ομεπραζόλης στο συνδυασμό βισμούθιου + Μ + οστακυκλίνης για 14 ημέρες, όταν στο πρώτο σχήμα δεν έχει γίνει χρήση Μ.⁵¹

Συμπερασματικά οι βασικές αρχές του Maastricht ως προς την επιλογή των θεραπευτικών σχημάτων εκρίζωσης του *HP* δεν έχουν σημαντικά τροποποιηθεί με την προσθήκη των νέων κλινικών μελετών. Για την Ελλάδα λόγω της αυξημένης αντοχής στη Μ, η αρχική επιλογή διπλής δόσης PPI+K+A μοιάζει προς το παρόν λογική. Εντούτοις χρειάζεται εγρήγορση λόγω της παγκοσμίου αύξησης της ανθεκτικότητας του *HP* στα αντιβιοτικά και ιδιαίτερα της Κ σε ορισμένες χώρες. Επί αποτυχίας, το τετραπλό σχήμα που περιέχει βισμούθιο και 2 αντιβιοτικά που δεν έχουν προηγουμένως χρησιμοποιηθεί, φαίνεται να είναι η πιο ενδεδειγμένη λύση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. *Gut* 1997;41:8-13.
2. Lind T, Veldhuyzen Van Zanten S, Unge P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH 1 study. *Helicobacter* 1996;1:138-44.
3. Pipikin GA, Williamson R, Wood JR, et al. One week clarithromycin triple therapy regimens for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:823-37.
4. Langtry HD, Wilde MI. Omeprazole. A review of its use in *Helicobacter pylori* infection, gastro-esophageal reflux disease and peptic ulcers induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1998;56:447-86.
5. Lind T, Megraud F, Unge P, et al. The MACH 2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999;116:248-53.
6. Labenz J, Tillenburg B, Weismuller J, et al. Efficacy and tolerability of a one-week triple therapy consisting of pantoprazole, clarithromycin and amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:95-100.
7. Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, et al. One week triple therapy for *Helicobacter pylori*: a multicenter comparative study. *Gut* 1997;41:735-9.
8. Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al. Randomized comparison of differing periods of twice-a-triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:1029-33.

9. Laine L, Frantz JE, Baker A, et al. A United States multicenter trial and dual and proton pump inhibitor-based triple therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:913-7.
10. Louw JA, Van Resburg CJ, Hanslo D, et al. Two-week course of pantoprazole combined with 1 week of amoxicillin and clarithromycin is effective in *Helicobacter pylori* eradication and duodenal ulcer healing. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:545-50.
11. Catalano F, Catanzaro R, Bentivegna C, et al. Ranitidine bismuth citrate versus omeprazole triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* and healing of duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:59-62.
12. Spinzi GC, Bierti L, Bortoli A, et al. Comparison of omeprazole and lansoprazole in short-term triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:433-8.
13. Bigard MA, Delchier JC, Riachi G, et al. One-week triple therapy using omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia: influence of dosage of omeprazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:383-8.
14. Perri F, Festa V, Clemente R, et al. Failure of standard triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication in dyspeptic. *Gastroenterology* 1999;116:A280.
15. Laine L, Suchower L, Frantz JE, et al. Twice-daily, 10-day triple therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer disease: results of three multicenter, double blind, United States trials. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2106-12.
16. Talley NJ, Full-Young C, Wyatt JMA, et al. Nizatidine in combination with amoxicillin and clarithromycin in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:527-32.
17. 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;157:1651-6.
18. Adamek RJ, Bethke TD. Cure of *Helicobacter pylori* infection and healing of duodenal ulcer: comparison of pantoprazole-based one-week modified triple therapy versus two-week dual therapy. The international pantoprazole *Hp* study group. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1919-24.
19. Spadaccini A, de Fanis C, Sciampa G, et al. Omeprazole versus ranitidine: short-term triple therapy in patients with *Helicobacter pylori* positive duodenal ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:829-31.
20. Spadaccini A, de Fanis C, Sciampa G, et al. Triple regimens using lansoprazole or ranitidine-bismuth citrate for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:997-1001.
21. Bazzoli F, Zagari M, Pozzato P, et al. Evaluation of short-term low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* by factorial design in a randomised, double-blind, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:439-45.

22. Ellenrieder V, Fensterer H, Waurick M, et al. Influence of clarithromycin dosage on pantoprazole combined triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:613-8.
23. Bell GD, Powell KU, Burridge SM, et al. *Helicobacter pylori* eradication: efficacy and side effect profile of a combination of omeprazole, amoxicilline and metronidazole compared with 3 different forms of bismuth containing triple therapy. *Q J Med* 1993;86:743-50.
24. Bardhan KD, Bayerdorffer, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with omeprazole, metronidazole and amoxicillin: the impact of drug dosing and resistance on efficacy - The HOMER story. *Gastroenterology* 1998;114:A65.
25. Weldon MJ, Broadbent A, Chambers S, et al. A seven-day *Helicobacter pylori* treatment regimen using clarithromycin, omeprazole and tripotassium dicitrabo bismuthate. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:279-83.
26. Megraud F. Epidemiology and mechanism of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998;115:1278-82.
27. Graham DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy. *Gastroenterology* 1998;115:1272-7.
28. Pohle T, Stoll R, Kirchner T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with lansoprazole, roxithromycin and metronidazole-an open pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1273-8.
29. Lerang F, Moum B, Haug JB, et al. Highly effective twice-daily triple therapies for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease: does in vitro metronidazole resistance have any clinical relevance? *Am J Gastroenterol* 1997;92:248-53.
30. Laurent J, Megraud F, Flejou JF, et al. Comparaison de 4 trithérapies associant l'omeprazole et 2 antibiotiques pour l'eradication de l'*helicobacter pylori*. Interet de la bacampicilline et de l'azithromycine. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:A116.
31. Adamek RJ, Suerbaum S, Pfaffenbach B, et al. Primary and acquired *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin, metronidazole and amoxicillin-Influence on treatment outcome. *Am J Gastroenterol* 1998;93:386-9.
32. Broutet N, Guillon F, Sauty E, et al. Survey of the in vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to antibiotics in France-Preliminary results. *Gut* 1998;43(suppl 2):A11.
33. Osato MS, Reddy R, Graham DY, et al. Metronidazole and clarithromycin resistance amongst *Helicobacter pylori* isolates from a large metropolitan hospital in the United States. *Int J Antimicrob Agents* 1999;23:A75.
34. Catalano F, Catanzaro R, Bentivenga C, et al. Ranitidine bismuth citrate versus omeprazole triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* and healing of duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:59-62.
35. Sung JY, Leung WK, Ling TKW, et al. Prospective randomized comparison of 1-week RBC-triple therapy versus 1-week PPI-triple therapy for *H. pylori*-related duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1998;114:A296.
36. Ravizza M, Cappeletti F, Puglisi F, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy: three different one-week regimen comparisons. *Gastroenterology* 1998;114:A265.

37. Herrerias JM, Bujanda L, San Eloy H, et al. Efficacy and cost study in Portugal and Spain of Three different 7-day eradication regimens of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1999;116:G810.
38. Cabooter M, Dekkers C PM, Theodors A, et al. Ranitidine bismuth citrate or omeprazole with clarithromycin and amoxicillin for one week in the eradication of *H. pylori*. *Gastroenterology* 1999;116:G1508.
39. Mao HV, Lak BV, Long T, et al. Omeprazole or ranitidine bismuth citrate triple therapy to treat *Helicobacter pylori* infection: a controlled trial in Vietnamese patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:97-101.
40. Spinzi GC, Boni F, Bortoli A, et al. Seven-day triple therapy with ranitidine bismuth citrate or omeprazole and two antibiotics for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer: a multicenter, randomised, single-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:325-30.
41. Gisbert JP, Caprio D, Macros S, et al. One-week therapy with pantoprazole versus ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:489-95.
42. Rinaldi V, Zullo A, Pugliano F, et al. The management of failed dual or triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication 1997;11:929-33.
43. Neville P, Barrowclough S, Moayyedi P, et al. Second-line eradication for *Helicobacter pylori* after failure of therapy with proton pump inhibitor, clarithromycin and metronidazole: results of a case series. *Treatment. Gastroenterology* 1999;116:A266.
44. Fennerty MB, Magaret N, Kelly C, et al. A randomised trial of lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin versus lansoprazole, bismuth, metronidazole tetracycline in the treatment of patients failing *Helicobacter pylori* therapy. *Gastroenterology* 1999;116:A161.
45. Perri F, Festa V, Quitadamo M, et al. "RAP" treatment for *Helicobacter pylori* infected patients after failure of standard triple therapies: a dose-response study. *Gastroenterology* 1999;116:A280.
46. Megraud F, Occhialini A, Rossignol JF. Nitazoxanide, a potential drug for eradication of *Helicobacter pylori* with no cross-resistance to metronidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2836-40.
47. Lee JM, Breslin NP, Hyde DK, et al. Treatment options for *Helicobacter pylori* infection when proton pump inhibitor-based triple therapy fails in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:489-96.
48. Gomollon F, Ducons JA, Ferrero M, et al. Quadruple therapy is effective for eradicating *Helicobacter pylori* after failure of triple proton-pump inhibitor-based therapy: a detailed, prospective analysis of 21 consecutive cases. *Helicobacter* 1999;4:222-5.
49. Chan FK, Sung JJ, Suen R, et al. Salvage therapies after failure of *Helicobacter pylori* eradication with ranitidine bismuth citrate-based therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:91-5.
50. Kung NN, Sung JJ, Yuen NW, et al. One-week ranitidine bismuth citrate versus colloidal bismuth subcitrate-based anti-*Helicobacter triple* therapy: a prospective randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1999;94:721-4.

51. 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;14:737-44.