

Helicobacter pylori - diagnostika, zdravljenje in rezistenca na antibiotike v Sloveniji

Helicobacter pylori - diagnostics, treatment and antimicrobial resistance in Slovenia

Bojan Tepeš*

FEBG AMDC Rogaška

Gastroenterolog 2013; suplement 2: 114–119

Ključne besede: antimikrobne sheme, Helicobacter pylori, indikacije za zdravljenje, rezistenca na antibiotike.

Key words: antimicrobial therapy, drug resistance, Helicobacter pylori, indication for therapy.

POVZETEK

Po priporočilih Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo zdravnik družinske medicine na osnovi neinvazivnih diagnostičnih metod, urea dihalnega testa (UBT) ali določanja monoklonalnih protiteles proti *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v blatu, začne zdravljenje *H. pylori* okužbe pri bolniku z znano razjedo dvanajstnika, pri družinskih članih prvega dednega reda bolnika z rakom želodca in pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja s salicilati in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Druge indikacije za zdravljenje so v domeni gastroenterologa, ki diagnozo okužbe postavi z invazivnimi testi ob endoskopiji (hitri ureazni test, histologija, kultura).

Način zdravljenja je odvisen od podatkov o lokalni rezistenci *H. pylori* na antibiotike. V Sloveniji je rezistenca po zadnjih podatkih iz leta 2012 na klaritromicin 14,3 %, na metronidazol pa 22,2 %. V primeru, da je rezistenca *H. pylori* na klaritromicin manjša kot 15 %–20 %, je začetno zdravljenje sedem dni z zaviralcem protonske črpalke (ZPČ), amoksicilinom (A) / metronidazolom (M) in klaritromicinom (K) dvakrat dnevno. Uspeh zdravljenja preverimo mesec dni po končanem zdravljenju z UBT. Kontrolna

ABSTRACT

Slovenian Society for Gastroenterology and Hepatology in his recommendations divides indications for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) treatment between general practitioners (GP) and gastroenterologist. GP makes a diagnosis of *H. pylori* infection with urea breath test (UBT) or with monoclonal antibody-based *H. pylori* stool antigen test and starts treatment in case of known duodenal ulcer patient, first grade relatives of patient with gastric cancer and before starting long term therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and salicylates. All other treatment indications are in domain of gastroenterologist who during upper GI endoscopy use rapid urease biopsy test, histology or culture to diagnose the infection.

The treatment algorithm is dependent on *H. pylori* local resistance data. *H. pylori* resistance in Slovenia in 2012 was 14,3% to clarithromycin (C) and 22,2% to metronidazole (M). In case of C resistance under 15%–20% triple therapy with proton pump inhibitor (PPI) - C- A (amoxicillin) / M bid seven days is recommended. The eradication success should be controlled with urea breath test or *H. pylori* stool antigen test one month or more after treatment. Control

* Prof. dr. Bojan Tepeš, dr. med., specialist internist gastroenterolog
FEBG AMDC Rogaška, Prvomajška 29 A
3250 Rogaška Slatina

endoskopija s histologijo je potrebna pri bolnikih z razjedo želodca ali MALT limfomom.

V primeru neuspeha zdravljenja je naslednje priporočeno zdravljenje desetdnevno zdravljenje s koloidnim bizmutom subcitrautom - oksitetraciklinom - metronidazolom in ZPČ (štiritirna terapija z bizmutom), ki pa ga v Sloveniji še nimamo. Druga možnost je desetdnevno zdravljenje ZPČ-A-K-M dvakrat dnevno. Kot zdravljenje tretjega reda svetujemo desetdnevno zdravljenje ZPČ -A - levofloksacin (L) ali pa zdravljenje po antibiogramu.

V kolikor je lokalna rezistenca *H. pylori* na klaritromicin večja kot 20 %, kot prvo zdravljenje priporočamo štiritirno zdravljenje z bizmutom ali štiritirno zdravljenje brez bizmuta (ZPČ-A-K-M) dvakrat dnevno ali ista zdravila v obliki sekvenčnega zdravljenja (ZPČ - A pet dni in nato ZPČ - K - M naslednjih pet dni dvakrat dnevno). V kolikor je to zdravljenje neuspešno, je zdravljenje drugega izbora z ZPČ - A - L. Zdravljenje tretjega izbora, v kolikor je potrebno, je vedno po antibiogramu.

Pri bolnikih, ki so alergični na penicilin, je začetno zdravljenje ZPČ - M - K. V kolikor je rezistenca na klaritromicin večja kot 20 % je prvo zdravljenje štiritirno zdravljenje z bizmutom. Nadaljna zdravljenja so po antibiogramu.

endoscopy is performed only in gastric ulcer or MALT lymphoma patients.

Recommended second line treatment is ten day colloidal bismuth subcitrate (CBS) - oxytetracycline (T) - M - PPI therapy. This treatment is not available in Slovenia at the moment. The other second line treatment is ten day quadruple non bismuth therapy (PPI - A - K - M bid). This four drugs can be prescribed also as a sequential therapy (PPI and A bid for 5 days followed by PPI - C - M bid for another five days). Third line treatment is ten day PPI - A - levofloxacin (L) bid or treatment according to the result of culture and antibiotic susceptibility.

In case of clarithromycin resistance higher than 20%, first line is treatment is ten day quadruple bismuth or nonbismuth therapy (quadruple or sequential). In case of failure, ten day therapy PPI - A - L bid is recommended. Third line therapy is prescribed according to culture and antibiotic susceptibility.

In patients allergic to penicillin PPI - M - C is recommended. In case of C resistance higher than 20% CBS quadruple therapy should be used. All further therapies should be prescribed according to culture and antibiotic susceptibility.

DIAGNOSTIKA HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJE

Specialist družinske medicine

V Sloveniji specialist družinske medicine v skladu s priporočili Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH; 1) diagnosticira in zdravi okužbo s *Helicobacter pylori* v sledečih primerih:

1. Bolnik z razjedo na dvanajstniku
2. Sorodniki prvega reda bolnika z rakom želodca
3. Bolniki pred uvedbo kroničnega zdravljenja s salicilati in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSPVZ)

Kot diagnostično metodo za ugotavljanje okužbe je potrebno uporabiti urea dihalni test (UBT) ali pa monoklonalni test ugotavljanja *H. pylori* v blatu (HPB; 2). Senzitivnost UBT je med 88 % in 95 %, specifičnost pa 95 % (3). Senzitivnost HPB je 94 %, specifičnost pa 92 % (4). HPB je manj natančen tudi pri bolnikih s krvavitvijo iz zgornjih prebavil (5). Pred testom za *H. pylori* bolnik 1 mesec ne sme jemati antibiotikov, 14 dni pa ne zaviralcev protonске črpalke (ZPČ; 2).

Dokazovanje okužbe s *H. pylori* s serološkimi testi ni natančno in ni nujno odraz prisotne okužbe, saj so lahko protitelesa prisotna še več let po ozdravitvi okužbe. Senzitivnost seroloških testov je 85 %,

specifičnost pa le 79 % (6). Dokazovanje protiteles proti *H. pylori* v slini ali urinu ima še slabšo natančnost kot dokazovanje protiteles v serumu (7).

Specialist gastroenterolog

V vseh ostalih primerih indikacijo za ugotavljanje okužbe s *H. pylori* in zdravljenje poda gastroenterolog.

Indikacije za zdravljenje so:

1. Bolnik z razjedo želodca ali dvanajstnika z ali brez komplikacij.
2. Bolnik z MALT limfomom
3. Bolnik z dispepsijo po končani diagnostični obdelavi
4. Bolnik z zapleti ob jemanju salicilatov ali NSPVZ
5. Bolniki z prekancerozo želodca (atrofija, intestinalna metaplazija)
6. Bolnik po endoskopski odstranitvi zgodnjega raka želodca ali delni resekciji želodca zaradi raka želodca
7. Bolnik pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja z ZPČ
8. Bolnik z rezistentno anemijo, idiopatsko trombocitopenično purpuro, kronično urtikarijo.
9. Vsak bolnik okužen s *H. pylori*.

Okužba z bakterijo *H. pylori* je odgovorna za vsaj 71 % do 95 % vseh rakov želodca (8). Zato smo v novih smernicah SZGH, enako kot so to storile tudi nekatere druge države s srednjo in visoko incidence raka želodca, priporočili uvedbo presejanja prebivalcev v starosti med 20–30 let na prisotnost okužbe s *H. pylori* in zdravljenje okuženih. Le tako bomo lahko zmanjšali incidenco raka na želodcu (1, 9–11). Da je s takšnim pristopom to mogoče, dokazujejo rezultati iz Tajvana, ki je takšen način obravnave zdravih nosilcev *H. pylori* okužbe že uvedel. Ob tem pa se je zmanjšala tudi pojavnost dispepsije in razjed želodca in dvanajstnika (12).

Gastroenterologi okužbo ugotavljamo z invazivnimi testi ob endoskopiji zgornjih prebavil. Največkrat uporabimo hitri urea bioptični test (HUT). Potrebno

je odvzeti po dva biopta iz korpusa in antruma. Senzitivnost testa je med 90 % in 95 %, specifičnost pa 95 % do 100 %. Drugi invazivni test je histologija, ki nam poleg potrditve prisotnosti okužbe da podatek o vrsti gastritisa in prisotnosti prekancerov želodca. Natančnost izvida je odvisna od izkušenosti preiskovalca. Odvzem vzorcev za kulturo in antibiogram nam poleg potrditve okužbe da tudi podatke o občutljivosti *H. pylori* na antibiotike. To metodo uporabljamo po dveh neuspešnih poiskusih zdravljenja (13).

ZDRAVLJENJE OKUŽBE S *H. PYLORI*

Uspeh zdravljenja je odvisen od rezistence bakterije *H. pylori* na antibiotike, sodelovanja bolnika, dolžine trajanja zdravljenja, vrste in odmerka ZPČ, CYP 2C19 in MDR1 polimorfizmov, ki vplivajo na uspešnost zniževanja kisline z ZPČ, debelosti in kajenja, vrste seva *H. pylori* in endoskopske diagnoze (14, 15).

Rezistenca *H. pylori* na antibiotike v Sloveniji

Uspeh ozdravitve okužbe s *H. pylori* pade iz 91 % pri na metronidazol občutljivih sevih bakterije *H. pylori* na 76 % pri na metronidazol rezistentnih sevih. Rezistenca je relativna, saj jo je mogoče premagati s podaljšanjem zdravljenja in povečanjem odmerka zdravila (16). Dosti bolj pomembna kot rezistenca na metronidazol je rezistenca *H. pylori* na klaritromicin. Eradikacija *H. pylori* pade iz 95 % pri na klaritromicin občutljivih sevih na samo 40 % pri rezistentnih sevih (17).

Zato je nujno potrebno, da poznamo podatke o nacionalni rezistenci bakterije *H. pylori* na antibiotike. V Sloveniji se je v zadnjih desetih letih primarna rezistenca na metronidazol in klaritromicin spremenila. Leta 1999 je bila rezistenca na klaritromicin 3,7 %, na metronidazol pa 18,5 % (18), leta 2009 pa je bila na klaritromicin 17,5 %, na metronidazol pa 18,6 % (Tabela 1; 19). Po še neobjavljenih podatkih za leto 2012 je bila rezistenca na klaritromicin 14,3 %, na metronidazol 18,6 % (20).

Tabela 1. Sprememba rezistence *H. pylori* na antibiotike v Sloveniji

Table 1. Change of *H. pylori* resistance to antibiotics in Slovenia

Antibiotik	Leto 2000 (v %) N=27	Leto 2010 (v %) N=78	Leto 2012 (v %) N=153
Amoksisicilin	0	0	0
Cipro/Levofloksacin	0	2,3	5,6
Klaritromicin	3,7	16,3	14,3
Metronidazol	18,5	17,2	22,2
Rafampicin	/	/	8,1

na metronidazol 22,2 % in na levofloksacin 5,6 %. Slovenija je v evropskem povprečju glede rezistence na klaritromicin in metronidazol in pod povprečjem glede rezistence na levofloksacin (20).

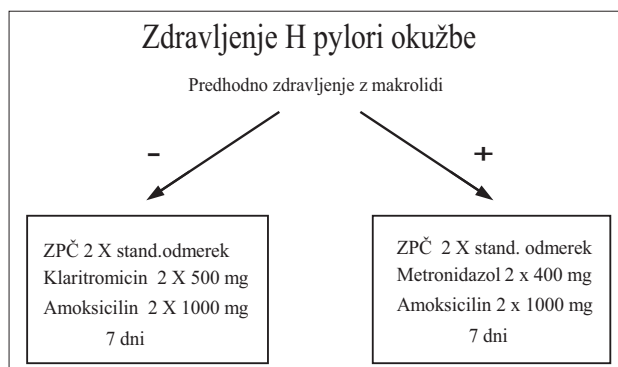
Zdravljenje ob nizki lokalni rezistenci na klaritromicin

Po priporočilih Maastricht IV naj se klaritromicin ne uporablja v primeru, ko je lokalna rezistenca na klaritromicin večja kot 15 %–20 %, metronidazol pa ne v primeru lokalne rezistence večje kot 40 % (11).

V priporočilih SZGH iz leta 2010 smo glede na naše podatke o rezistenci še vedno predlagali trotirno shemo (ZPČ - klaritromicin – amoksisicilin, dvakrat dnevno, 7 dni, ZAK) z izjemo, da bi se pri bolnikih, ki so bili v življenju večkrat zdravljeni z makrolidi, klaritromicin zamenjal z metronidazolom, ZAM (Tabela 2, 1). Rezultati sedemdnevnega zdravljenja s shemo ZAK v Sloveniji so bili po objavljenih podatkih 82 % leta 1997 (21) in 80 % leta 2008 (22). Uspehi zdravljenja s shemo ZAM pa so bili 82,6 % v letu 1997 in 78,6 % v letu 2008. Uspeh zdravljenja s shemo ZAK se je v zadnjih letih v nekateri delih Slovenije zmanjšal. Po še neobjavljenih podatkih iz Koroške je bil uspeh sheme ZAK v letih 20011 in 2012 med 69 % in 72,1 % (23). Nasprotno pa je bila enaka shema po preliminarnih rezultatih raziskave SZGH v letu 2012 v Sloveniji še vedno 80 % (24).

Tabela 2. Zdravljenje okužbe s *H. pylori* prvega izbora po priporočilih SZGH

Table 2. First line treatment of *H. pylori* infection according to SZGH



Uspešnost zdravljenja preverimo mesec dni po končnem zdravljenju z UBT ali HPB. Bolnik mesec dni pred kontrolo ne sme jemati antibiotikov, 14 dni pa ne ZPČ (1). Pri približno 20 % bolnikov ne uspemo odstraniti okužbe po prvem zdravljenju. Uspeh klasičnega trotirnega zdravljenja je mogoče izboljšati z :

- Zviševanjem odmerka ZPČ. Rezultati meta analize pokažejo, da se ob dvigu odmerka ZPČ na 2 X 40 mg uspeh zdravljenja izboljša za 6 %–10 % v primerjavi z nižjimi odmerki (25).
- Podaljšanje trajanja zdravljenja. Več meta analiz je ugotovilo, da podaljšanje zdravljenja na 10 dni izboljša uspeh zdravljenja za 4 %, podaljšanje na 14 dni pa za 5–6 % (26–28).

Zdravljenje druge izbire mora biti desetdnevno. Pri nas smo glede nadaljnih možnosti zdravljenja relativno omejeni. Trenutno ne razpolagamo s preparati bizmuta in oksitetraciklina. Zato kot možno zdravljenje druge izbire svetujemo sekvenčno terapijo (prvih pet dni ZPČ in amoksisicilin dvakrat dnevno, nato pa še pet dni ZPČ - klaritromicin - metronidazol dvakrat dnevno). Druga možnost je štiriterno zdravljenje brez bizmuta (ZPČ - amoksisicilin – metronidazol - klaritromicin dvakrat dnevno) ali pa zdravljenje po antibiogramu. Preliminarni rezultati sekvenčnega zdravljenja in štiriternega zdravljenja v okviru raziskave SZGH (kot prvega zdravljenja) ugotavljajo 94 % in 95 % uspešnost odstranitve bakterije.

Tabela 3. Možnosti zdravljenja *H. pylori* okužbe po nespelem zdravljenju prvega izbora
 Table 3. Treatment options of *H. pylori* infection after first line treatment failure

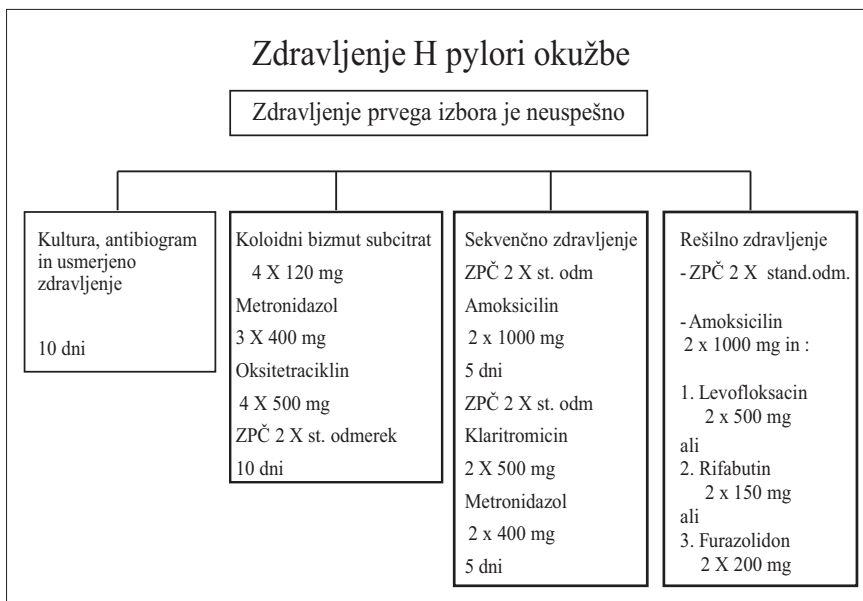
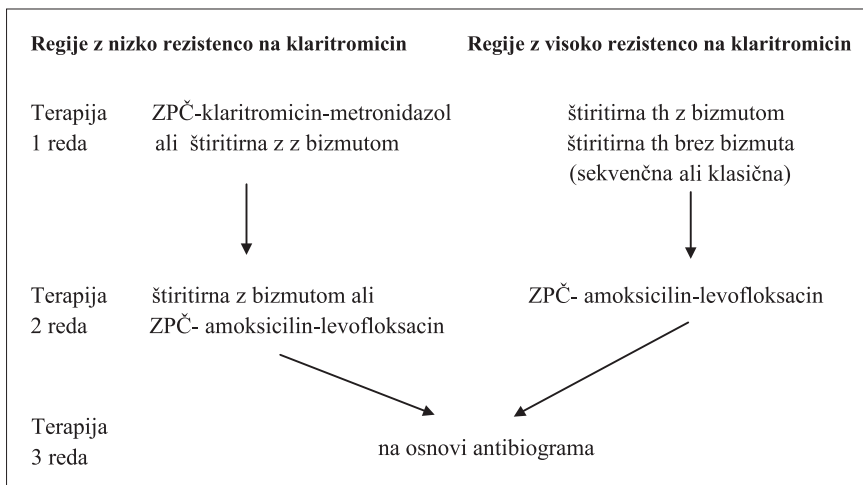


Tabela 4. Priporočila za zdravljenje Maastricht IV
 Table 4. Maastrich IV treatment recommendation



V naših razmerah bi bila idealna shema drugega reda zdravljenje s štiritirno shemo z bizmutom (koloidni bizmut subcitrat (KBS) – oksitetraciklin - metronidazol in ZPČ dvakrat dnevno), ki pa je trenutno nimamo na razpolago. V tujini so prva tri zdravila na voljo v obliki ene kapsule, kar izboljša sodelovanje bolnika. Štiritirno zdravljenje z bizmutovimi preparati po neuspelem zdravljenju prvega reda ima 80 % uspešnost ozdravitve (29, 30).

Levofloksacin je antibiotik, ki je bodisi v tretirni shemi z ZPČ in amoksisicilinom ali v sekvenčni shemi

pokazal dobre rezultate kot terapija drugega izbora. Ker pa *H. pylori* hitro razvije rezistenco nanj, ga v Sloveniji svetujemo kot reševalno shemo tretjega reda (31, 32). Druga možnost je zdravljenje po antibiogramu.

Ob upoštevanju danih priporočil je skupna uspešnost zdravljenja *H. pylori* okužbe v raziskavi Rokkasa 98,1 % (33), pri nas pa 97,7 % (22).

Zdravljenje ob visoki rezistenci na klaritromicin

V državah z več kot 15 %–20 % rezistenco *H. pylori* na klaritromicin trotirne klasične sheme ne smemo uporabljati. V teh državah je najbolje začeti s štiritirnim zdravljenjem z KBS. V primeru neuspeha tega zdravljenja se kot drugo zdravljenje svetuje ZPČ – amoksisicilin - levofloksacin dvakrat dnevno (34, 35). V kolikor tudi to zdravljenje ni uspešno, je naslednje zdravljenje glede na rezultate antibiograma (Tabela 4).

Večja težava je pri bolnikih, ki so alergični na penicilin. V tem primeru se svetuje ZPČ-klaritromicin - metronidazol dvakrat dnevno teden dni v državah z nizko stopnjo rezistence na klaritromicin. V primeru rezistence *H. pylori* na klaritromicin, ki je večja kot 20 %, pa štiritirno zdravljenje s KBS (11). Naslednja zdravljenja, v kolikor so potrebna, so po antibiogramu.

Kot možno obliko reševalnega zdravljenja (tretji poizkus) je navedeno tudi zdravljenje z rifampicinom. V meta analizi je ta shema pokazala 79 % učinkovitost zdravljenja (36). Kljub temu ga zaradi možnosti

ustvarjanja rezistence in možnih kasnejših težav zdravljenja mikobakterij ne svetujemo. Ugotavljamo tudi, da je v Sloveniji rezistenca *H. pylori* na rifampicin (8,1 %) višja kot v drugih državah.

LITERATURA

1. Tepeš B, Štabuc B. Priporočila Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav vestn* 2011; 80: 647–56.
2. Tepeš B. Diagnostika okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Farm vestn* 1998; 49353–61.
3. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on practice Parameters of the American College of gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2330–8.
4. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon ATR, Deltenre M, Hirschl AM, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA European study group. *Lancet* 1999; 354:30–3.
5. van Leerdam ME, van der Ende A, ten Kate FJ, Rauws EA, Tytgat GN. Lack of accuracy of the noninvasive *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 798–801.
6. Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1138–44.
7. Luzzza F, Maletta M, Imeneo M, Marcheggiano A, Iannoni C, Biancone L, Pallone F. Salivary-specific immunoglobulin G in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90:1820–3.
8. Ekstrom AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyren O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001; 121:784–91.
9. Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fokuda Y, Sugiyama T, Ota H, Uemura N, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 15; 1–20.
10. Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. Gastric cancer consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic persons from high risk populations to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 510–14.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain Ca, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection –the Maastricht IV/ Florence Consensus Report *Gut* 2012;61:646–64.
12. Lee YC, Chen TH, Chiu HC, Shun CT, Chiang H, Liu TY, Wu MS, Lin JT. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2012; 61:1050–7.
13. 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;102:1808–25.
14. Tepeš B, Gubina M. Razlogi za neuspeh antimikrobnega zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* in naše terapevtske možnosti. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 5003–6.
15. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009; 14: 109–18.
16. Lind T, Mégraud F, Unge P, Bayerdörffer E, O'Morain C, Spiller R, et al. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology*. 1999 ;116 :248–53.
17. Bazzoli F, Berretti D, De Luca L, Nicolini G, Pozzato P, Fossi S, et al. What can be learnt from the new data about antibiotic resistance? Are there any practical clinical consequences of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 ; 11 Suppl 2: 39–42.
18. Gubina M, Tepeš B, Gorenšek M, Krizman I, Ihan A, Poljak M. Sensitivity of *Helicobacter pylori* to eight antibiotics. The 5th International conference of the Macrolides, Azolides, Streptogramins and ketolides. Sevilla 2000. 86.
19. Jeverica S, Tepeš B, Ihan A, Škvarč M. Primarna odpornost bakterije *Helicobacter pylori*. *Zdrav vestn* 2010; 79: 25–30.
20. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption *Gut* 2013;62:34–42.
21. Tepeš B. Primerjava dveh tretirnih antimikrobnih shem zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav vestn* 2000; 69: 505–8.
22. Tepeš B, Ojsteršek Z. Uspešnost zdravljenja okužbe s *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2008. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 19–24.
23. Vujasinovič M, Robač N, Jeverica S, Tepeš B. *Helicobacter pylori* eradication rates in Corinthian region of Slovenia in the years 2011 and 2012. *Gastroenterolog*, poslano v objavo.
24. Tepeš B, Vujasinovič M, Šeruga M, Stefanovič M, Jeverica S. Sequential and quadruple therapies for *Helicobacter pylori* eradication compared with triple therapy in Slovenia : a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Helicobacter* 2012; 17 (Suppl1): 73.
25. Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:546–7.
26. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:603–9.
27. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003;17(Suppl B):36–40.
28. 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;147:553–62.
29. Dore MP, Graham DY, Mele R, Marras L, Nieddu, Katelaris, P et al. Colloidal bismuth subcitrate-based twice-a-day quadruple therapy as primary or salvage therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:857–60.
30. Lin CK, Hsu PI, Lai KH, Lo GH, Tseng HH, Lo CC, et al. One-week quadruple therapy is an effective salvage regimen for *Helicobacter pylori* infection in patients after failure of standard triple therapy. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:547–51.
31. Ayala G, Galván-Portillo M, Chihu L, Fierros G, Sanchez A, López-Carrillo L, et al., Study Group Resistance to antibiotics and characterization of *Helicobacter pylori* strains isolated from antrum and body from adults in Mexico. *Microb Drug Resist* 2011;17:149–55.
32. Tepeš B, O'Connor A, Gisbert J, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012. *Helicobacter* 2012, 17 (Suppl1) 36–42.
33. 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 Maastricht III consensus and a third line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 21–5.
34. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35–44.
35. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488–96.
36. Gisbert J P, Calvet X, Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 209–221.