
Ελληνική εμπειρία θεραπείας εκρίζωσης

Στυλιανός Καραταπάνης

Σημαντική ήταν η συνεισφορά των Ελλήνων ερευνητών στη διεθνή βιβλιογραφία, όσον αφορά τις θεραπευτικές στρατηγικές στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (ΕΠ). Θα γίνει αναφορά στις σημαντικότερες μελέτες της τελευταίας δωδεκαετίας, διαχωρίζοντας τις μελέτες που αφορούσαν θεραπευτικά σχήματα πρώτης γραμμής από τις μελέτες που αφορούσαν θεραπείες δεύτερης ή τρίτης γραμμής.

Θεραπευτικά σχήματα πρώτης γραμμής

Σε παλιά διεθνή μελέτη¹ με ελληνική συμμετοχή, έγινε σύγκριση του τριπλού σχήματος με ομεπραζόλη (ΟΜ) 20mgΧ1, αμοξικιλίνη (ΑΜΟ) 1gr Χ2 και κλαριθρομυκίνη (ΚΛ) 500mgΧ2 για 10 ημέρες (ACT-10) με το διπλό σχήμα με ΟΜ 20mgΧ2 και ΚΛ 500mgΧ2, για 14 ημέρες. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 267 ασθενείς και τυχαιοποιήθηκαν στο ACT-10 (N=137) και στο διπλό σχήμα (N=130). Εκρίζωση του ΕΠ διαπιστώθηκε σε ποσοστά (πρόθεση για θεραπεία ανάλυση - ΙΤΤ): 88% (ACT-10) προς 55% (διπλό), ενώ στην κατά πρωτόκολλο (PP) ανάλυση τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν: 91% και 59%.

Σε άλλη μελέτη² έγινε σύγκριση τριών εβδομαδιαίων σχημάτων, με βάση την ομεπραζόλη, στην εκρίζωση του ΕΠ σε 203 ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος (ΔΕ). Στην 1^η Ομάδα (N=50) οι ασθενείς έλαβαν ΟΜ 20mgΧ1 ΚΛ 250mgΧ2 και ορνιδαζόλη (ΟΡ)

500mgΧ2, στη 2^η Ομάδα (N=47) έλαβαν ΟΜ 20mgΧ2, ΚΛ 250mgΧ2 και ΟΡ 500mgΧ2, και στη 3^η Ομάδα (N=106) έλαβαν ΟΜ 20mgΧ2, ΚΛ 250mgΧ2 και μετρονιδαζόλη (ΜΕΤ) 500mgΧ2. Στην ΙΤΤ ανάλυση τα ποσοστά εκρίζωσης του *ΕΠ* ήταν: 88%, 85,1% και 87,7% για την 1^η τη 2^η και την 3^η Ομάδα, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά εκρίζωσης στην κατά πρωτόκολλο ανάλυση ήταν: 91,7%, 90,9% και 93,0%. Παρατηρούμε ότι στη μελέτη αυτή παρά τη χρήση χαμηλών δόσεων ομεπραζόλης και κλαριθρομυκίνης και τη συμμετοχή στα σχήματα ορνιδαζόλης ή μετρονιδαζόλης διαπιστώθηκαν υψηλά ποσοστά εκρίζωσης του *ΕΠ*.

Σε μια από τις αρχικές ελληνικές μελέτες³ που συνέκριναν το κλασικό τετραπλό σχήμα (ΟΒΜΤ) με το αναδυόμενο τότε κλασικό σχήμα ομεπραζόλη, αμοξικιλίνη και κλαριθρομυκίνη (ΟΑΚ) Χ 10 ημέρες, διαπιστώθηκαν ποσοστά εκρίζωσης του *ΕΠ* που ήταν αρκετά χαμηλά από τα αντίστοιχα που είχαν ανακοινωθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Η μελέτη συμπεριελάβε 124 ασθενείς με ΔΕ και τα ποσοστά εκρίζωσης του *ΕΠ* ήταν 77% στην ομάδα ΟΑΚ και 70% στην ομάδα ΟΒΜΤ.

Σε μια από τις παλαιότερες μελέτες⁴ έγινε σύγκριση δύο εβδομαδιαίων τριπλών σχημάτων, ενός με τη χρήση του κλασικού συνδυασμού ΟΑΚ και ετέρου με τη χρήση ομεπραζόλης, αμοξικιλίνης και μετρονιδαζόλης (ΟΑΜ), σε 86 ασθενείς με πεπτικό έλκος (ΠΕ). Τα ποσοστά εκρίζωσης με την ΙΤΤ ανάλυση ήταν: 81% (ΟΑΚ) προς 61% (ΟΑΜ), ενώ σύμφωνα με την κατά πρωτόκολλο ανάλυση τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν: 81% και 72%. Τα ποσοστά εκρίζωσης σε αυτή τη μελέτη ήταν αρκετά χαμηλότερα από αυτά που μέχρι τότε είχαν δημοσιευτεί στη διεθνή βιβλιογραφία.

Σε μελέτη⁵ με 202 ασθενείς με ΔΕ χορηγήθηκε θεραπεία εκρίζωσης 10 ημερών με το σχήμα ΟΑΚ. Μετά τη λήψη του ΟΑΚ οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να συνεχίσουν τη λήψη ομεπραζόλης 20mg/ημερ. για 7 ημέρες (ομάδα I), για 21 ημέρες (ομάδα II) και για 35 ημέρες (ομάδα III). Τα ποσοστά εκρίζωσης του *ΕΠ* στις ομάδες I, II και III ήταν αντίστοιχα: 87,1%, 90,6% και 93,4%.

Σε άλλη μελέτη⁶ χορηγήθηκαν ποικίλα θεραπευτικά σχήματα σε 403 ασθενείς με πεπτικό έλκος, με στόχο την εκρίζωση του *ΕΠ*. Τα σχήματα αυτά ήταν: ΟCM₇, ΟΑC₇, ΟΑC₁₀, ΟΑC₁₄, ΟΑΜ₁₄, ΟΒΜΤ₁₀. Τα ποσοστά εκρίζωσης στα σχήματα αυτά σύμφωνα με την ΙΤΤ ανάλυση ήταν: 49%, 74%, 78%, 82%, 64% και 78% αντίστοιχα, ενώ σύμφωνα με την ΡΡ ανάλυση: 72%, 83%, 88%, 92%, 90%, 82%. Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης αυτής οι συγγραφείς πρότειναν ότι το θεραπευτικό σχήμα ΟCM πρέπει να αποφεύγεται σε χώρες με μεγάλη αντοχή στη μετρονιδαζόλη, όπως είναι και η χώρα μας.

Σε άλλη μελέτη⁷ έγινε σύγκριση δυο βραχέων (εβδομαδιαίων) τριπλών θεραπευτικών σχημάτων, ενός με βάση τη λανσοπραζόλη (30mg bid) και ενός με βάση τη ρανιτιδίνη κιτρικό βισμούθιο (RBC 400mg bid), στην εκρίζωση του *ΕΠ*, σε συνδυασμό με δύο αντιβιοτικά (αμοξικιλίνη και κλαριθρομυκίνη). Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν 85 ασθενείς (ΠΕ=52, και ΔΧΕ=33). Τα ποσοστά εκρίζωσης του *ΕΠ* σύμφωνα με την ΙΤΤ ανάλυση ήταν: 81,4% (ομάδα LAN) προς 81% (ομάδα RBC), ενώ στην κατά ΡΡ ανάλυση: 89,7% και 85% αντίστοιχα. Πρωτογενής αντοχή στην κλαριθρομυκίνη

διαπιστώθηκε στο 3,5% των στελεχών του *ΕΠ*, ενώ δευτερογενής αντοχή μόνον στο 1/6 (16,7%) των ατόμων που αστόχησε το RBC.

Σε μελέτη⁸ που είχε ως σκοπό να διερευνήσει τους παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έκβαση της θεραπείας εκρίζωσης του *ΕΠ* με τη χρήση του τριπλού κλασικού σχήματος ΟΑΚ για 10 μέρες, διαπιστώθηκε ποσοστό εκρίζωσης του *ΕΠ* στην ΙΤΤ ανάλυση 88,8%. Το σχήμα αυτό απέτυχε να εκρίζώσει το μοναδικό ανθεκτικό στην κλαριθρομυκίνη στέλεχος του *ΕΠ*, ενώ στην πολυπαραγοντική ανάλυση δείχθηκε ότι η απουσία λεμφοζιδιακών συναθροίσεων στην ιστολογική εξέταση και η συνύπαρξη γαστρίτιδας στο άντρο και το στόμαχο συνδυάζονται με αυξημένα ποσοστά εκρίζωσης του *ΕΠ*.

Σε τριπλό θεραπευτικό σχήμα⁹ πρώτης γραμμής με βάση τη λανσοπραζόλη (30mgX1) σε συνδυασμό με κλαριθρομυκίνη (250mg X2) και αμοξυκιλλίνη (1grX2) για μια εβδομάδα που ακολουθήθηκε από 3 εβδομάδες συνέχιση της αγωγής με λανσοπραζόλη διαπιστώθηκαν ποσοστά εκρίζωσης του *ΕΠ*: ΙΤΤ=62% και ΡΡ=77%.

Θεραπευτικά σχήματα με βάση τη ρανιτιδίνη κιτρικό βισμούθιο έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία παλαιότερα. Σε ελληνική μελέτη¹⁰ έγινε σύγκριση τριών θεραπευτικών σχημάτων με βάση τη ρανιτιδίνη κιτρικό βισμούθιο διάρκειας 1 εβδομάδος προς 2 και 4 εβδομάδες αντίστοιχα, σε συνδυασμό με δυο αντιβιοτικά (κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη για μια εβδομάδα). Συνολικά εκρίζωση του *ΕΠ* επιτεύχθηκε στο 84% (72/86) στην ΙΤΤ ανάλυση. Στις θεραπευτικές ομάδες τα ποσοστά εκρίζωσης ήταν (ΙΤΤ ανάλυση): 82%, 86% και 83% (1 εβδομ, 2 εβδομ, και 4 εβδομάδες αντίστοιχα), χωρίς σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ τους.

Σε μελέτη¹¹ σε 149 ασθενείς με ΔΕ έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας του κλασικού τριπλού σχήματος ΟΑΚ για 10 ημέρες (N=78) με το κλασικό 4πλο ΟΒΜΤ επίσης για 10 μέρες (N=71). Τα ποσοστά εκρίζωσης στις δύο ομάδες σύμφωνα με την ΙΤΤ ανάλυση ήταν: 78% (ΟΑΚ₁₀) προς 65% (ΟΒΜΤ₁₀), ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στην κατά πρωτόκολλο ανάλυση ήταν: 88% προς 78%, χωρίς να υπάρχει στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο σχημάτων.

Απογοητευτικά ήταν τα ποσοστά εκρίζωσης σε μελέτη¹² (σε δυσπεπτικούς ασθενείς) που έγινε εκτίμηση της αποτελεσματικότητας δύο τριπλών σχημάτων με βάση την ομεπραζόλη, την αζιθρομυκίνη και την αμοξυκιλλίνη ή την τινιδαζόλη αντίστοιχα. Τα ποσοστά εκρίζωσης στην ομάδα της αμοξυκιλλίνης ήταν 62,5% (ΙΤΤ) ενώ στην ομάδα της τινιδαζόλης 71,2% (ΙΤΤ).

Σε νεότερη μελέτη¹³ έγινε σύγκριση 3 εβδομαδιαίων σχημάτων (δύο με βάση την εσομεπραζόλη και ένα με βάση την ομεπραζόλη), σε συνδυασμό με κλαριθρομυκίνη και αμοξυκιλλίνη. Στα σχήματα της εσομεπραζόλης αυτή χορηγήθηκε σε δόσεις 40mgX1 και 40mg X2 αντίστοιχα, ενώ η ομεπραζόλη στην κλασική δόση (20mgX2). Τα ποσοστά εκρίζωσης ήταν: ΙΤΤ=71% (ομεπραζόλη), προς 81% (εσομεπραζόλη 40mg/ημ) και 96% (εσομεπραζόλη 80mg/ημ). Μολονότι οι υψηλότερες δόσεις εσομεπραζόλης συνδυάζονταν με υψηλότερο ποσοστό εκρίζωσης εσυνοδεούντο επίσης με μεγαλύτερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε άλλη μελέτη¹⁴ που συμπεριλάμβανε 307 ασθενείς, έγινε σύγκριση τριών θεραπευτικών σχημάτων διάρκειας 7, 10 και 14 ημερών, που είχαν ως βάση τη ραμπιπραζόλη (σε συνδυασμό με κλαριθρομυκίνη και αμοξυκιλλίνη). Στη μελέτη αυτή δείχθηκε ότι υπήρχε σημαντική διαφορά στα ποσοστά εκρίζωσης μεταξύ του 14ήμερου και του 7μερου σχήματος με ποσοστά εκρίζωσης: ΙΤΤ= 74,5% προς 90,2% ($P<0,01$), και ΡΡ=76,7% και 92% ($P<0,01$) αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων 7 και 10 ημερών ή μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων 10 και 14 ημερών.

Θεραπευτικά σχήματα δεύτερης ή τρίτης γραμμής

Σε μια παλιά μελέτη¹⁵ από τις πρώτες που προσπάθησαν να εκρίζώσουν το *ΕΠ* όταν είχε αστοχήσει η πρώτη θεραπεία (τριπλή από βισμούθιο+ΜΕΤ+ΤΕΤ ή διπλή από ΟΜ+ΑΜΟ), χρησιμοποιήθηκε τετραπλό σχήμα εκρίζωσης με τη χρήση υψηλής δόσης ομεπραζόλης 60mg/ημ., με αμοξυκιλλίνη 500mgΧ4 τις πρώτες 10 ημέρες, ενώ στη συνέχεια χορηγείται μετρονιδαζόλη (ΜΕΤ) 500mgΧ3 για 10 ημέρες μαζί με βισμούθιο (ΤΔΒ) 120mg Χ4 για 6 εβδομάδες. Το σχήμα αυτό πέτυχε να εκρίζώσει το *ΕΠ* σε ποσοστό 85% (ΙΙΤ) και 91% (ΡΡ).

Σε άλλη νεότερη μελέτη¹⁶ αυτή έγινε σύγκριση δύο 4πλων θεραπευτικών σχημάτων δεύτερης γραμμής, του κλασικού ΟΒΜΤ και άλλου με βάση τη ρανιτιδίνη (RBMΤ), χορηγουμένων για 14 ημέρες. Συμπεριλήφθησαν 143 ασθενείς ($\Delta E=119$, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτις=37) με προηγούμενη αποτυχία σε διπλά και τριπλά θεραπευτικά σχήματα που δεν είχαν συμπεριλάβει μετρονιδαζόλη. Σύμφωνα με την ΙΤΤ ανάλυση τα ποσοστά εκρίζωσης ήταν: 77% (ΟΒΜΤ) προς 76% (RBMΤ), δηλ. τα δύο σχήματα εδείχθησαν ουσιαστικά ισοδύναμα στην εκρίζωση του *ΕΠ*.

Σε άλλη μελέτη¹⁷ αυτή έγινε σύγκριση δυο τετραπλών θεραπευτικών σχημάτων ως θεραπείες δεύτερης γραμμής. Η μελέτη συμπεριλάμβανε ασθενείς με παραμένουσα *ΕΠ* λοίμωξη που είχαν λάβει κλασικό σχήμα εκρίζωσης (ΟΑΚ) ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Στην μια ομάδα χορηγήθηκε το κλασικό 4πλο σχήμα (ΟΒΜΤ) ενώ στην άλλη έγινε αντικατάσταση της τετρακυκλίνης με κλαριθρομυκίνη (ΟΒΜC). Τα ποσοστά εκρίζωσης ήταν: ΙΤΤ=84% (ΟΒΜΤ) προς 59% (ΟΒΜC) ($P<0.007$).

Σε πρόσφατη μελέτη¹⁸ έγινε σύγκριση νεότερου τριπλού θεραπευτικού σχήματος 2ης γραμμής με βάση τη λεβοφλοξασίνη (σε συνδυασμό αμοξυκιλλίνη και λανσοπραζόλη) με το κλασικό τετραπλό σχήμα (λανσοπραζόλη, βισμούθιο, μετρονιδαζόλη, τετρακυκλίνη). Τα ποσοστά εκρίζωσης ήταν: ΙΤΤ= 94,8% (ομάδα λεβοφλοξασίνης) προς 78,9% (τετραπλό σχήμα) ($P<0,05$), ενώ στην κατά πρωτόκολλο ανάλυση τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 97,3% προς 85,7% (ΜΣ).

Σε επίσης πρόσφατη μελέτη¹⁹ (Ροκκάς 2009) υπολογίστηκαν τα αθροιστικά ποσοστά εκρίζωσης του *ΕΠ* με την υιοθέτηση θεραπευτικών σχημάτων που προτάθηκαν

από το Μάαστριχτ III. Στη μελέτη αυτή που συμπεριλάμβανε 540 ασθενείς (EΠ+), χορηγήθηκε θεραπεία πρώτης γραμμής με το σχήμα (ομεπραζόλη, αμοξυκιλλίνη, κλαριθρομυκίνη) με ποσοστά εκρίζωσης ΙΤΤ=70,3% και ΡΡ=76%. Στους 120 ασθενείς που δεν εκρίζωσαν το EΠ χορηγήθηκε θεραπεία δεύτερης γραμμής με το κλασικό τετραπλό σχήμα (ΟΒΜΤ) με ποσοστό εκρίζωσης: ΙΤΤ=69,1% και ΡΡ=73,45%. Στους τελευταίους 30 ασθενείς που δεν είχαν εκριζώσει χορηγήθηκε θεραπεία 3^{ης} γραμμής με το σχήμα (ομεπραζόλη, αμοξυκιλλίνη, λεβοφλοξασίνη) με ποσοστά εκρίζωσης: ΙΤΤ=70%, ΡΡ=70%. Συνεπώς συνολικά στη μελέτη από τους 540 ασθενείς που είχαν αρχικά συμπεριληφθεί, οι 484 εκρίζωσαν το EΠ, οι 47 αποσύρθηκαν από τη μελέτη και μόνον 9 παρέμειναν θετικοί. Τα τελικά αθροιστικά ποσοστά εκρίζωσης του EΠ ήταν: ΙΤΤ=89,6% και ΡΡ=98,1%.

Σε αρκετά πρόσφατη μελέτη²⁰ δοκιμάστηκε διαδοχικό σχήμα με βάση τη λεβοφλοξασίνη, ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής στην εκρίζωση του EΠ. Σε 56 ασθενείς που είχε αποτύχει κλασικό τριπλό σχήμα εκρίζωσης χορηγήθηκαν δύο σχήματα ένα με ομεπραζόλη, αμοξυκιλλίνη και λεβοφλοξασίνη για 10 ημέρες (Ομάδα Α, Ν=29) και στην άλλη ομάδα διαδοχικό σχήμα με ομεπραζόλη, αμοξυκιλλίνη και λεβοφλοξασίνη για 5 μέρες, και στη συνέχεια για άλλες 5 ημέρες μόνον ομεπραζόλη και λεβοφλοξασίνη (Ομάδα Β, Ν=27). Συνολικά εκρίζωση του EΠ διαπιστώθηκε στο 75% (42/56) των ασθενών σύμφωνα με την ΙΤΤ ανάλυση, ενώ στην ΡΡ ανάλυση στο 82% (42/51). Όσον αφορά τις δύο θεραπευτικές ομάδες τα ποσοστά εκρίζωσης στις Ομάδες Α και Β αντίστοιχα ήταν: (ΙΤΤ) 72,4% προς 77,8%, και (ΡΡ) 80,8% προς 84%. Συνεπώς τα δύο σχήματα δειχθήσαν πρακτικώς ισοδύναμα στην εκρίζωση του EΠ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wurzer H, Rodrigo L, Stamler D, et al. Short-course therapy with amoxicillin-clarithromycin triple therapy for 10 days (ACT-10) eradicates *Helicobacter pylori* and heals duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:943-952.
2. Tzivras M, Archimandritis A, Balatsos A, et al. One-week therapy with omeprazole, clarithromycin and metronidazole or ornidazole, followed by 3 weeks treatment with omeprazole, eradicate *Helicobacter* equally and heals duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatology* 1997;9:1185-1189.
3. Mantzaris G, Petraki K, Christoforidis P, Amberiadis P, Florakis N, Trantafyllou G. Comparison of two 10-day regimens, omeprazole standard triple therapy and omeprazole-amoxicillin-clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* infection and healing of duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1997;112:A209.

4. Tzathas C, Petraki K, Amberiadis P, et al. A prospective randomized, controlled, investigator blind, single-centre trial comparing two one-week omeprazole triple therapies for healing peptic ulcer and eradication of *H. pylori* infection. *Gut* 1998;43(suppl 2):A91.
5. Μιχόπουλος Σ, Τσιμπούρης Π, Μπαλτά Α, και συν. Τυχαίοποιημένη μελέτη για να εκτιμηθεί αν η παράταση της θεραπείας με ομεπραζόλη επιδρά στο ποσοστό επούλωσης δωδεκαδακτυλικού έλκους (ΔΕ) μετά επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori* (ΘΕΗΡ). Πρακτικά 4^{ου} Ελληνικού Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, 1999:199.
6. Mantzaris G, Tzathas H, Petraki K, et al. A prospective study comparing various anti-*H. pylori* treatment regimens for patients with peptic ulcer disease. *Gut* 1999;45(Suppl V):A192.
7. Georgopoulos S, Karatapanis S, Ladas S, et al. Lansoprazole (LAN) vs Ranitidine Bismuth Citrate (RBC) based short-term triple therapies for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication: a randomized study with 6-month follow-up. *Gut* 1999;45(Suppl III):A120.
8. Georgopoulos S, Ladas S, Karatapanis S, et al. Factors that may affect treatment outcome of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin. *Dig Dis and Sci* 2000;45:63-67.
9. Archimandritis A, Avgerinos A, Nakos A, Viazis N, Skandalis N, Tzivras M. Open-label study of a regimen consisting of 1 week of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin followed by 3 weeks of lansoprazole in healing peptic ulcer and eradicating *Helicobacter pylori*. *Curr Therapeutic Res* 2000;61:406-413.
10. Kamberoglou D, Polymeros D, Sanidas I, et al. Comparison of 1-week vs 2- or 4-week therapy regimens with ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1493-1497.
11. Mantzaris G, 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.
12. Anagnostopoulos G, Kostopoulos P, Margantinis G, Tsiakos S, Arvanitidis D. Omeprazole plus Azithromycin and either amoxicillin or tinidazole for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:325-328.
13. Anagnostopoulos G, Tsiakos S, Margantinis G, Kostopoulos P, Arvanitidis D. Esomeprazole versus Omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:503-506.
14. Karatapanis S, Georgopoulos S, Skorda L, Papantoniou N. Triple therapy of variable duration (7 days versus 10 days versus 14 days), based on rabeprazole, in the eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized study. *Helicobacter* 2007;12:404.
15. Tzivras M, Balatsos V, Souyoutzis S, Tsirantonaki M, Skandalis N, Archimandritis A. High Eradication rate of *Helicobacter pylori* using a four-drug regimen in patients previously treated unsuccessfully. *Clin Ther* 1997;19:906-912.
16. 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;14:717-744.
17. Georgopoulos S, Ladas S, 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.

18. Karatapanis S, Skorda L, Georgopoulos S, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy as a second line treatment for the eradication of *H. pylori* infection. *Annals of Gastroenterology* 2009;22:263-267.
19. Rokkas Th, 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.
20. Krystallis C, Kamberoglou D, Pistiolas D, et al. A new second-line sequential regimen for *Helicobacter pylori* eradication based on levofloxacin. *Gut* 2009;58(Suppl II):A256.