

Terapia eradicante *Helicobacter pylori*

■ L'infezione da *Helicobacter pylori* (Hp) è estremamente comune ed interessa più del 50% della popolazione mondiale.

La prevalenza dell'infezione è in aumento nei paesi in via di sviluppo mentre è in declino nei paesi industrializzati. In America centrale, Sud America, Africa, Asia ed Europa dell'Est la prevalenza varia dal 70% al 90%, con importanti differenze tra le diverse nazioni (1,2).

L'età, l'etnia, il sesso e, soprattutto, le differenze socio-economiche influenzano l'incidenza e la prevalenza dell'infezione, la cui trasmissione avviene, principalmente, attraverso la trasmissione oro-orale od oro-fecale (3,4).

Introduzione

La presenza dell'infezione a livello della mucosa gastrica determina invariabilmente lo sviluppo di una gastrite cronica attiva nella totalità dei pazienti, che però, nella maggior parte dei casi, rimane asintomatica e non procede verso lesioni più severe. Il 15-20% dei pazienti può sviluppare una malattia peptica gastroduodenale e meno dell'1% una neoplasia gastrica. La presenza dell'infezione, infatti, è stata associata ad un aumento del rischio di sviluppare un adenocarcinoma o un linfoma tipo MALT. D'altra parte, il ruolo dell'infezione da *H.pylori* nella dispepsia non-ulcerosa è ancora controverso. La presenza del batterio a livello gastrico è stata messa anche in relazione all'anemia sideropenica e alla porpora idiopatica trombocitopeni-

Lorenzo Fuccio
Maria Eugenia Minardi
Rocco Maurizio Zagari
Franco Bazzoli

Dipartimento di Medicina interna
e Gastroenterologia
Policlinico S. Orsola
di Bologna

ca; in quest'ultimo caso, l'eradicazione del batterio è stata associata ad una significativa risposta piastrinica in una quota di pazienti affetti (5).

In considerazione dell'alta prevalenza dell'infezione da *H.pylori* nel mondo e della sua ormai chiara associazione con patologie del tratto digestivo superiore, nel corso degli anni è stato necessario definire il migliore schema terapeutico, per ottenere l'eradicazione del batterio.

I primi tentativi d'eradicazione mediante mono e dupli- ci terapie basate sulla somministrazione di un antibiotico più o meno in associazione con un inibitore della pompa protonica, hanno fornito risultati non soddisfacenti, con tassi di eradicazione inferiori al 50% (6).

BR
Revisione della Letteratura
> rassegna biennale

■ Triplice terapia eradicante

Nel 1993, in occasione del *Digestive Disease Week* furono presentati i risultati di uno studio che dimostrava l'alta efficacia eradicante di una triplice terapia con omeprazolo, claritromicina e tinidazolo (7). Successivamente, numerosi studi hanno confermato l'alta efficacia della triplice terapia eradicante basata sulla claritromicina, somministrata in associazione con un inibitore della pompa protonica ed un secondo antibiotico rappresentato, alternativamente, dal metronidazolo (IPP-C-M) o dall'amoxicillina (IPP-C-A) (8). Una recente meta-analisi degli studi di confronto tra le due triplici terapie, non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa in termini di efficacia nell'eradicazione (Risk ratio 1.00; 95%CI 0.97-1.03) (9).

Il **dosaggio** ottimale della triplice terapia prevede claritromicina 500 mg bid, amoxicillina 1g bid o metronidazolo 500 mg bid, e IPP bid per una durata minima di 7 giorni. Nel caso si somministri la triplice terapia con il metronidazolo, è stato dimostrato che dosaggi inferiori di claritromicina (250 mg bid) ed una singola dose giornaliera di IPP sono sufficienti per garantire lo stesso tasso di eradicazione (10-12). Il tipo di inibitore di pompa protonica utilizzato non influisce in modo significativo l'outcome (13).

La definizione della **durata** ottimale della triplice terapia eradicante non ha ancora raggiunto un consenso univoco, rappresentando ancora un argomento di dibattito, in considerazione, soprattutto, delle implicazioni economiche che comporta. Occorre, infatti, ricordare che negli Stati Uniti è normalmente proposta una durata di 10-14 giorni (14,15), mentre in Europa è suggerito un trattamento di 7 giorni (16).

Trial clinici di confronto che hanno valutato l'efficacia della triplice terapia eradicante condotta per una o due settimane hanno fornito dati contrastanti. Per tale motivo sono state eseguite negli ultimi anni alcune metanalisi, al fine di giungere ad un risultato definitivo. Nel 2000, *Calvet* (17) ha proposto la prima meta-analisi condotta considerando gli studi randomizzati, controllati di confronto tra le terapie di 7 vs 14 giorni, includendo 7 studi, per un totale di 906 pazienti. La terapia di 14-giorni presentava un tasso d'eradicazione significativamente maggiore (RR 0.90 CI 0.83-0.96). Successivamente, *Ford e Moayyedi* (18) hanno eseguito una meta-analisi aggiornata, includendo 12 studi randomizzati (1.546 pazienti), ottenendo un risultato simile a favore della terapia per 14 giorni (RR 0.88, CI 0.83-0.93).

Ultimamente, abbiamo eseguito una revisione della letteratura pubblicata sull'argomento della durata della terapia, considerando esclusivamente i trial clinici randomizzati, controllati, di confronto.

Al termine della revisione sono risultati disponibili ed inclusi per l'analisi finale ventiquattro studi (19-42): undici studi di confronto 7 vs 10 giorni di terapia, per un totale di 2.162 pazienti e sedici studi di confronto 7 vs 14 giorni di terapia per un totale di 2.930 pazienti. Occorre notare che, considerando la provenienza geografica degli studi, si evidenzia una forte prevalenza di studi condotti in Europa (16 studi), rispetto a quelli asiatici (4), nord americani (3) ed africani (1) e la completa assenza di studi condotti in America latina.

La metanalisi degli studi ha riportato una differenza del tasso d'eradicazione (*risk difference*) del 3,6% (RR 0.95, CI 0.91-0.99) prolungando la terapia a 10 giorni e del 7% quando si arriva a 14 giorni (RR 0.91, CI 0.88-0.95) (**figura 1**). In altre parole, se si somministra la triplice terapia per 14 giorni occorre trattare 14 pazienti per ottenere una eradicazione in più rispetto alla triplice terapia per 7 giorni (*Number Needed to Treat*; NNT=14); mentre occorre trattare 28 pazienti per 10 giorni se si vuole ottenere una eradicazione in più rispetto alla terapia somministrata per 7 giorni (NNT=28).

Il principale limite delle meta-analisi è rappresentato dalla qualità degli studi che sono analizzati, in quanto è stato dimostrato che gli studi di bassa qualità introducono dei bias e i risultati tendono ad essere sbilanciati a favore del gruppo d'intervento (43). In particolare, le caratteristiche da considerare per avere una stima della qualità sono il tipo di randomizzazione (adeguata o inadeguata), se lo studio è doppio cieco e se è descritto il follow-up. Una stima quantitativa della qualità degli studi, basata sui tre parametri sopra menzionati, è stata proposta da *Jadad e collaboratori* (44) che hanno elaborato una scala, variabile da 0 a 5, che permette di suddividere gli studi in alta (≥ 3) e bassa qualità (≤ 2). La correlazione tra un basso valore della scala e un'esagerazione significativa dei risultati a favore del gruppo d'intervento è stata dimostrata in diversi studi (43,45-47).

È stato suggerito che un'analisi qualitativa degli studi inclusi dovrebbe sempre far parte di una meta-analisi poiché l'esito di una meta-analisi può realisticamente condizionare le decisioni assunte nella pratica clinica (43). Suddividendo gli studi considerati in accordo alla scala di Jadad, si individuano 6 trials (19,36,38-41) - 1.528 pazienti - di alta-qualità che valutano il confronto 7 vs 10 giorni e 5 studi (19,23,27,29,35) - 1.503 pazienti - che valutano 7 vs 14 giorni. Utilizzando esclusivamente gli studi di alta qualità si perde la differenza statisticamente significativa tra le differenti durate di terapia (7 vs 10: RR 0.95 CI 0.90-1.00; 7 vs 14: RR 0.98 CI 0.92-1.04 rispettivamente) (**figura 2**).

fig. 1: studi RCT di confronto triplice terapia 7 vs 14 giorni

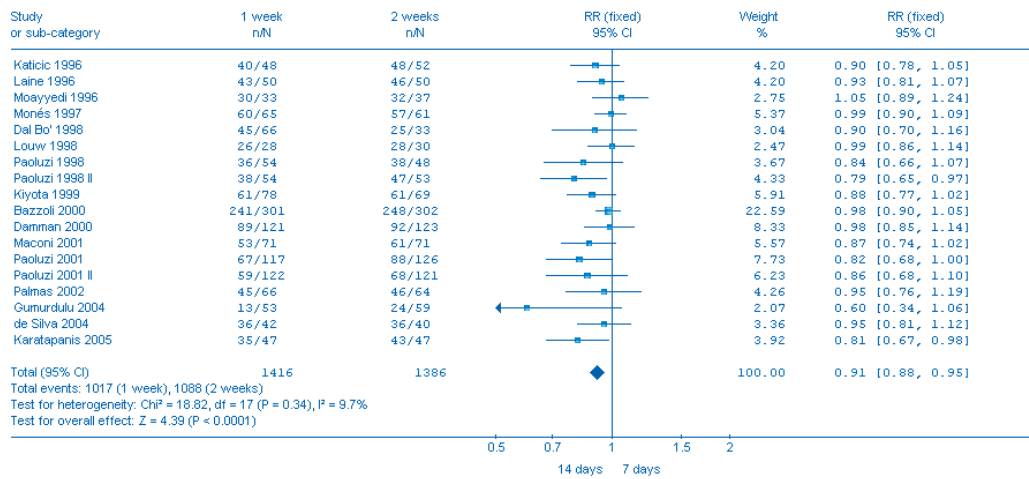
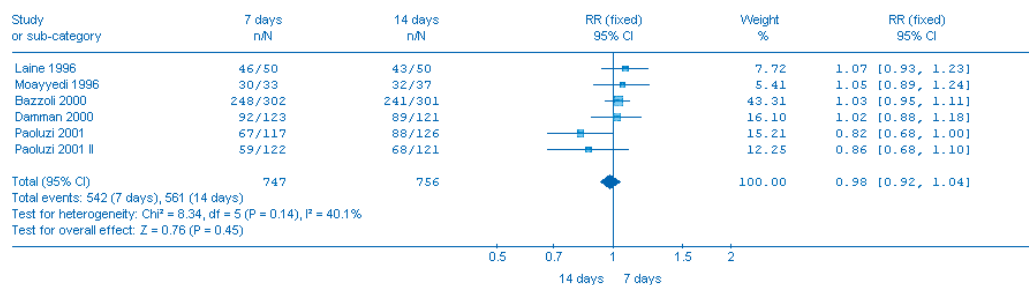


fig. 2: studi RCT di alta qualità di confronto triplice terapia 7 vs 14 giorni



In conclusione, quando si considerano solo gli studi di alta qualità si perde quel modesto incremento di efficacia, riportato precedentemente, che il prolungamento della durata della terapia oltre i 7 giorni sembrava fornire.

Inoltre, occorre ricordare, che la maggior parte delle considerazioni si basano su studi condotti in paesi ad alto standard socio-economico, per cui tale affermazioni non sono generalizzabili ai paesi in via di sviluppo.

Infine, il problema della durata della triplice terapia è strettamente connesso al problema dei costi, in particolare alle analisi di costo-efficacia. I dati finora disponibili in letteratura concludono che l'aumento del costo secondario al prolungamento della durata della terapia non è giustificato da un significativo aumento dell'efficacia dell'eradicazione (48).

Prima linea

La triplice terapia è la terapia di prima linea consigliata nei pazienti con diagnosi di infezione da *H.pylori* (49-51).

I principali fattori correlati con il fallimento della terapia sono rappresentati dalla **resistenza batterica** agli antibiotici usati nel regime terapeutico e la **bassa compliance** (52,53). La resistenza ai macrolidi, in particolare, alla claritromicina rappresenta il più importante fattore di resistenza da considerare nella scelta del trattamento eradicante. La resistenza è acquisita dal batterio in seguito ad una mutazione puntiforme in entrambe le copie del gene 23S rRNA che riduce la capacità di legame dell'antibiotico al ribosoma (54). È stato osservato che per valori di claritromicina-resistenza superiori a 15-20% l'efficacia della triplice tera-

pia a base di claritromicina si riduce significativamente (25%-61%) non garantendo adeguati tassi di eradicazione (55). La resistenza alla claritromicina negli USA è aumentata negli ultimi 10 anni dal 4% del 1993 al 12.9% del 2002, verosimilmente legato all'uso di questo antibiotico nei processi infettivi respiratori (56,57). In Europa, la prevalenza della claritromicina resistenza, nella popolazione adulta, è estremamente variabile dal 2-4% di Germania, Paesi bassi, Regno Unito, Svezia, al 8-13% di Croazia, Bulgaria, Spagna al 15% di Francia e al 22% del Portogallo (58). La distribuzione geografica della resistenza è strettamente correlata al consumo di antibiotici, in particolare di macrolidi, nel paese, perciò dove il consumo è minore, come il Nord Europa, la prevalenza della resistenza è minore, viceversa dove il consumo è maggiore, come in Francia, la resistenza raggiunge i valori più alti. In Italia i pochi studi presenti riportano una prevalenza di oltre il 20% nel Centro Italia (59) e meno del 2% nel Nord Italia (60). La resistenza al metronidazolo influenza l'efficacia della terapia eradicante in maniera meno rilevante rispetto alla claritromicina-resistenza. La prevalenza della resistenza al metronidazolo varia dal 15% al 40% in Europa ed in USA, mentre nei paesi in via di sviluppo arriva fino al 80% (58). In Italia, analogamente a quanto precedentemente riportato per la claritromicina, i pochi studi condotti riportano una prevalenza maggiore in Italia centrale (36.7%) (59) rispetto all'Italia settentrionale (14.9%) (60). *Wheeldon e collaboratori* hanno condotto un trial clinico per valutare l'effetto dei livelli di resistenza al metronidazolo sull'efficacia della triplice terapia eradicante a base di claritromicina e metronidazolo (61). La presenza di un alto livello di metronidazolo-resistenza, definito per valori di concentrazione minima inibente (MIC) 256 mg/mL, non influenza in modo significativo il tasso di eradicazione, che risulta paragonabile al tasso di eradicazione ottenibile in presenza di bassi livelli di metronidazolo-resistenza. Un'analisi dei dati presenti in letteratura ha dimostrato che per una prevalenza di resistenza al metronidazolo del 40%, il tasso di eradicazione atteso è di 85%, e raggiunge il 91% in presenza di ceppi sensibili vs il 76% in pazienti portatori di ceppi resistenti (62).

Un altro argomento che, indirettamente, conferma quanto sopra riportato, ossia del basso impatto della resistenza al metronidazolo sui tassi di eradicazione, viene fornito dalle revisioni sistematiche della letteratura in cui sono stati considerati i due regimi PPI-C-M e PPI-C-A e concludono per tassi d'eradicazione simili o maggiori per la triplice contenente metronidazolo (63-65).

La ridotta compliance alla terapia è un altro fattore inversamente associato all'efficacia della eradicazione

(66). Le cause che sono state correlate con una riduzione della compliance sono la complessità dello schema terapeutico e la comparsa d'eventi avversi, tra questi principalmente la diarrea e l'alterazione della sensazione del gusto (67).

In conclusione, in presenza, nella popolazione, di una resistenza alla claritromicina inferiore al 15-20% e di una resistenza al metronidazolo inferiore al 40% la terapia di prima scelta è la triplice terapia IPP-C-M o, in alternativa, IPP-C-A se la resistenza al metronidazolo è superiore al 40%. Se la resistenza alla claritromicina è superiore al 15-20%, la terapia di prima scelta è la quadruplica terapia (metronidazolo, tetraciclina, inibitore di pompa protonica e bismuto citrato), capace di garantire tassi di eradicazione del 90%-100% (55); in assenza della disponibilità del bismuto citrato, si consiglia una triplice terapia basata sullo spettro di sensibilità antibiotica (49).

L'esecuzione di un antibiogramma prima di iniziare la terapia eradicante, al fine di valutare l'opportunità o meno di somministrare una triplice terapia a base di claritromicina non è mai diventata popolare nella pratica clinica, in quanto ottenere la crescita batterica è indaginoso ed occorrono almeno 7 giorni. Recentemente, sono state proposte alcune metodiche molecolari capaci di valutare direttamente sui campioni biotici la presenza del batterio ed eventuali mutazioni associate con l'antibiotico-resistenza. Tra queste, la metodica dotata di maggiori potenzialità sembra essere la *real-time* PCR che ha dimostrato, in un ampio studio di 200 pazienti, un'accuratezza del 96.8% rispetto alla metodica di riferimento (68). Nel prossimo futuro, se saranno confermati questi preliminari ed incoraggianti risultati, sarà quindi possibile eseguire, nell'aree con più alta prevalenza di claritromicina-resistenza, un'analisi molecolare della suscettibilità antibiotica al fine di garantire il più alto tasso di eradicazione.

In alternativa alla triplice terapia di prima linea, recentemente è stata proposta una terapia sequenziale che prevede un trattamento di 5 giorni con IPP bd e amoxicillina 1g bid, seguita da 5 giorni di triplice terapia con IPP bd, tinidazolo 500 mg bd e claritromicina 500 mg bd. A differenza della triplice terapia, questo trattamento prevede l'impiego di tre antibiotici, assimilandosi così maggiormente ad una quadruplica terapia. Gli studi di confronto tra la terapia sequenziale e la triplice terapia hanno evidenziato un tasso di eradicazione significativamente più alto per il nuovo trattamento con valori di eradicazione variabili tra il 92% e il 95,5% (69-71). L'alta efficacia dimostrata da questa terapia, dovrà essere in futuro supportata da conferme indipendenti, essendo stati tutti gli studi condotti in Italia, dallo stesso gruppo di ricerca.

Seconda linea

In caso di fallimento della terapia di prima linea, la seconda scelta terapeutica, finora suggerita, è la quadruplica terapia, limitatamente al fatto che non sia stata utilizzata in precedenza e alla disponibilità del bismuto (49-51). La quadruplica terapia prevede la somministrazione per 10 giorni di un IPP due volte al giorno, bismuto 120 mg quattro volte al giorno, tetracicline 500 mg due volte al giorno ed infine metronidazolo 500 mg tre volte al giorno.

La quadruplica terapia ha dimostrato di raggiungere, dopo il fallimento di un primo ciclo di triplice terapia, tassi d'eradicazione del 75% rappresentando, da una recente analisi combinata, la terapia di ri-trattamento più efficace (72); se somministrata per 10 giorni, l'esito della terapia sembra essere indipendente dalla presenza della resistenza al metronidazolo (73-77). I limiti principalmente ascrivibili alla quadruplica terapia sono la complessità dello schema terapeutico, rappresentato dal numero complessivo di pillole da assumere (almeno 13 pillole al giorno) e dalla frequenza di somministrazione (tipicamente quattro volte al giorno), e l'incidenza degli effetti collaterali descritti, in alcuni studi, in oltre il 50% dei pazienti (78,79), tutti fattori che possono compromettere la compliance al regime terapeutico (80).

Terza linea

In caso di fallimento anche della quadruplica terapia o in caso d'intolleranza alla terapia stessa, le linee guida suggeriscono di eseguire lo spettro di antibiotico-resistenza del batterio (49). In caso non sia possibile eseguire l'antibiogramma e si decida per una terapia empirica, occorre ricorrere alla cosiddetta terza linea. Negli ultimi anni sono stati proposti alcuni regimi terapeutici alternativi basati sulla levofloxacina, sulla rifabutina o sul furazolidone.

Tra questi regimi, l'unico che finora ha dimostrato dati concreti per poter rappresentare in futuro una realistica alternativa terapeutica è il regime basato sulla levofloxacina. La rifabutina, infatti, oltre ad essere un farmaco molto costoso, può determinare una mielosoppressione temporanea e, soprattutto, può selezionare ceppi di Micobatteri antibiotico-resistenti, per cui il suo utilizzo deve essere limitato a casi ben selezionati (49). Il furazolidone presenta alcuni limiti che ne impediscono la diffusione, come la difficile reperibilità in molti Paesi Europei e l'associazione con effetti collaterali, gastro-intestinali (nausea, vomito) o secondari all'effetto disulfiram-simile, importanti, che si manifestano soprattutto con i dosaggi che si sono maggiormente dimostrati efficaci nell'eradicazione (81,82).

Recentemente, sono state pubblicate due meta-analisi che valutano l'efficacia della triplice terapia IPP-Amoxicillina-Levofloxacina rispetto alla quadruplica terapia (83,84). Entrambe le meta-analisi concludono che la triplice terapia a base di levofloxacina si dimostra superiore alla quadruplica terapia nell'ottenere l'eradicazione (RR=1.41; 95%CI: 1.25-1.59) (84) a fronte di un'incidenza di effetti collaterali significativamente inferiore. L'analisi combinata degli studi suggerisce che la durata ottimale di questa terapia è di 10 giorni e prevede Levofloxacina 500 mg/die, Amoxicillina 1g x 2/die ed un IPP. Le meta-analisi, come ricordato in precedenza, risentono fortemente degli studi inclusi. Il limite principale di queste meta-analisi è l'impossibilità di generalizzare i risultati ottenuti, poiché la quasi totalità degli studi è stata eseguita in Italia, pertanto, essendo l'antibiotico-resistenza estremamente variabile da regione a regione questi risultati potrebbero non essere esportabili in realtà differenti. Infine, sono state espresse perplessità sulla possibilità di un impiego su larga scala della levofloxacina come terapia eradicante l'infezione da *Helicobacter pylori*, per la possibilità di indurre rapidamente una farmaco-resistenza, riducendo l'efficacia di un antibiotico di prima linea per le patologie del tratto respiratorio e genito-urinario. Al momento attuale, la resistenza antibiotica ai fluorochinoloni varia dal 6-8% in Canada (85) al 11% in Portogallo (86) e Corea (87).

La triplice terapia basata sulla levofloxacina deve essere, quindi, considerata una terapia di terza linea da somministrare a pazienti in cui la quadruplica terapia eradicante si è dimostrata inefficace o non tollerata.

Conclusioni

La terapia dell'infezione da *Helicobacter pylori* rappresenta una sfida che si rinnova ogni anno, in seguito allo sviluppo di ceppi resistenti alle comuni terapie d'associazione. La presenza di linee guida aggiornate e condivise permette di semplificare la pratica clinica e, dall'altro lato, la stessa adesione alle linee guida è stata dimostrata essere, di per se, un fattore positivamente associato con l'esito favorevole del trattamento eradicante. Al momento attuale, il "pacchetto terapeutico" caratterizzato da una prima linea di trattamento da scegliere tra la triplice e la quadruplica terapia, in funzione del dato della prevalenza dell'antibiotico-resistenza locale e, in caso di fallimento, da una successiva terapia di seconda linea rappresenta, ancora oggi, la strategia terapeutica capace di fornire i migliori risultati (**tabella 1**) Il farmaco più promettente come base per la terapia di terza linea è rappresentato dalla levofloxacina, anche se i dati attualmente disponibili non permettono una generalizzazione.

tab. 1: schema terapia eradicante

Prima linea	Popolazione con R alla C<15-20%	
	e R al M<40%	IPP-C-M bid 7 giorni
	e R al M>40%	IPP-C-A bid 7 giorni
	Popolazione con R alla C>15-20%	Quadruplica terapia
Seconda linea	Quadruplica terapia (IPP-B-M-T per 10 giorni)	
	Triplice terapia su antibiogramma	
Terza linea	Triplice terapia su antibiogramma	
	Triplice basata su levofloxacina	

R= resistenza; C= claritromicina; M= metronidazolo; A= amoxicillina;
 T= tetracicline; B= bismuto; IPP= inibitore di pompa protonica.

Recentemente, un'analisi cumulativa degli studi che eseguivano tre trattamenti empirici consecutivi, non basati sull'antibiogramma, ha dimostrato che, se si aderisce ai suggerimenti delle linee guida, si raggiunge un tasso di eradicazione complessivo del 99% (88).

Corrispondenza

Franco Bazzoli
 Dipartimento di Medicina Interna
 e Gastroenterologia
 Policlinico S. Orsola
 Via Massarenti 9 - 40138 Bologna
 Tel. +39 051 6363365
 Fax +39 051 343926
 e-mail: bazzoli@alma.unibo.it

Bibliografia

1. Frenck RW, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microbes and infection* 2003;5(8):705-713.
2. Torres J, Perez-Perez G, Goodman KJ et al. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Med Res* 2000;31:431-69.
3. Bazzoli F, Palli D, Zagari RM et al. The Loiano-Monghidoro population-based study of *Helicobacter pylori* infection: prevalence by 13-C-Urea Breath Test and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1001-7.
4. Rowland M, Daly L, Vaughan M et al. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2006;130(1):65-72.
5. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura: an update. *Helicobacter* 2004;9:342-6.
6. Graham KS, Malaty H, el-Zimaity HM et al., Variability with omeprazole-amoxicillin combination for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1415-8.
7. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S et al. Short-term low dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1994; 6:773-7.
8. Laheij RJ, Rossum LG et al. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection-a meta analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:857-64.
9. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003;17:36-40.
10. Bazzoli F, Zagari RM, Pozzato P, Fossi F, Ricciardiello L et al. Low-dose lansoprazole and clarithromycin plus metronidazole vs. full-dose lansoprazole and clarithromycin plus amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:153-8.
11. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003;17:36-40.
12. Labenz J, Stolte M et al. One week low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:9-11.
13. Gisbert JP, Pajares JM et al. Therapy. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17(Suppl 1):S47-54.
14. Peterson WL, Fendrick AM, Cave DR, Peura DA, Garabedian-Ruffalo SM, Laine L. *Helicobacter pylori*-related disease: guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000;160:1285-91.
15. 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.
16. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
17. Calvet et al. 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;14:603-609.
18. Ford AC, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003;17:36A-40A.
19. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Fukunaga K, Neil G. Randomized comparison of differing periods of twice-a-day triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:1029-33.
20. Louw JA, Van Rensburg CJ, Moola S, Kotze D, Marks IN. *Helicobacter pylori* eradication and ulcer healing with daily lansoprazole, plus 1 or 2 weeks co-therapy with amoxicillin and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:881-5.
21. Katicic M, Presecki V, Marusic M et al. Eradication of *H. pylori* infection in peptic ulcers with four different drug regimens. *Gut* 1996;39(Suppl. 3): A144.
22. Mones J, Sainz S, Sola-Vera J, Ricart E, Sancho FJ, Balanzo J. *Helicobacter pylori* eradication with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin: One week vs two weeks and reinfection rate at one year. *Gastroenterology* 1997;112:A224.

23. Dammann HG, Folsch UR, Hahn EG et al. Eradication of *H. pylori* with pantoprazole, clarithromycin, and metronidazole in duodenal ulcer patients: a head-to-head comparison between two regimens of different duration. *Helicobacter* 2000;5:41-51.
24. Grade AJ, Blubaugh FC, Ramirez FC. Clarithromycin, amoxicillin and omeprazole, for eradication of *H. pylori*: a prospective, randomized, comparative study of a seven day versus ten-day course. *Gastroenterology* 1996; 110: A121.
25. Paoluzi P, Rossi P, Consolazio A et al. A single-blind, monocentric study of four treatments for *H. pylori* eradication: an interior report. *Gastroenterology* 1998;114: A252 3.
26. Lamouliatte H, Forestier S, Perie F. Lansoprazole (Lanso) 30 mg or 60 mg combined with two antibiotics (Amox) and clarithromycin (Clari) to eradicate *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). *Gut* 1998;43(Suppl. 2):A80 1.
27. Moayyedi P, Langworthy H, Shanahan K et al. Comparison of one or two weeks of lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin in the treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1996;1:71-4.
28. Dal Bo' N, Di Mario F, Battaglia G et al. Low dose of clarithromycin in triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*: one or two weeks? *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:288 93.
29. Paoluzi P, Iacopini F, Consolazio A et al. Two week PPI-based triple therapy with amoxicillin and clarithromycin has a higher efficacy in *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2001;49:A2545.
30. 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;124:T958.
31. De Silva HA, Hewavisenthi J, Pathmeswaran A et al. Comparison of one week and two weeks of triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in a Sri Lankan population: a randomised, controlled study. *Ceylon Med J* 2004;49:118-122.
32. Kiyota K, Habu Y, Sugano Y et al. Comparison of 1-week and 2-week of triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin in peptic ulcers patients with *Helicobacter pylori* infection: results of a randomised controlled trial. *J Gastroenterol* 1999;34:76-79.
33. Maconi G, Parente F, Russo A et al. Do some patients with *Helicobacter pylori* infection benefit from an extension to 2 weeks of a proton pump inhibitor-based triple eradication therapy? *Am J Gastroenterol*. 2001;96(2):359-66.
34. Palmas F, Pellicano R, massimetti E, Berrutti M et al. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with proton pump inhibitor-based triple therapy. A randomised study. *Panminerva Med*. 2002;44(2):145-7.
35. Bazzoli F, Bianchi Porro G, Roda E, Gasbarrini G et al. Efficacy of omeprazole plus amoxicillin plus clarithromycin for 1 week or 2 weeks for *Helicobacter pylori* eradication in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 2000;118(4) Suppl.2:A2651.
36. De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Della Valle N, Pietrini L et al. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomised study. *Dig Liver Dis*. 2004;36(5):322-6.
37. Ching CK, Chan YK, Ng WC. The combination of omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin eradicates *Helicobacter pylori* in 95% of patients 7 days of therapy is as good as 10 days. *Hong Kong Med J*. 1998;4(1):7-10.
38. Hurenkamp GJB, Van Der Hende A, Grundmeijer HGLM et al. Equally high efficacy of 4, 7 and 10-day triple therapies to eradicate *Helicobacter pylori* infection in patients with ulcer disease *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(8):1065-70.
39. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(1):99-107.
40. Calvet X, Ducons J, Bujanda L, Bory F, Montserrat A, Gisbert JP. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(8):1696-701.
41. Gisbert JP, Dominguez-Munoz A, Dominguez-Martin A et al. Esomeprazole-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication: any effect by increasing the dose of esomeprazole or prolonging the treatment? *Am J Gastroenterol*. 2005;100(9):1935-40.
42. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B et al. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. *World J Gastroenterol*. 2004;10(5):668-71.
43. Kjaergard LL, Villimsen J et al. Reported Methodologic Quality and Discrepancies between large and small randomised trials in meta-analyses. *Ann Intern Med* 2001;135:982-989.
44. **Jadad AR, Phil D et al. Assessing the Quality of reports of Randomized Clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1-12.**
45. Moher D, Pham B et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352:609-13.
46. Moher D, Cook DJ et al. Assessing the quality of reports of randomised trials: implications for the conduct of meta-analyses. *Health Technol Assess* 1999;3:1-4.
47. Juni P, Witschi A et al. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* 1999; 282:1054-60.
48. Calvet X et al. What is the optimal length of proton pump inhibitor-based triple therapies for *H. pylori*? A cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1067-76.
49. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht III consensus report 2005 (In press).
50. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1999 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1-12.
51. Hunt RH, Fallone CA, Thomson AB. Canadian *Helicobacter* Study Group. Canadian *Helicobacter pylori* consensus Conference Update: infections in adults. *Can J Gastroenterol* 1999;13:213-7.
52. Khurana R, Fischbach L et al. An update on anti-*Helicobacter pylori* treatment in children. *Can J Gastroenterol* 2005;19(7):441-5.
53. Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(11):1333-43.
54. Occhialini A, Urdaci M, Doucet-Populaire F et al. Macrolide resistance in *Helicobacter pylori*: rapid detection of point mutations and assays of macrolide binding to ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2724-8.
55. **Fischbach LA, Van Zanten SV and Dickason J. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1071-82.**
56. Vakil N, Hahn B et al. Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer in the United States. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1432-5.
57. Duck WM, Sobel J et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons, United States. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1088-94.
58. **Megraud F. *H.pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374-84.**
59. Toracchio S, Marzio L. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated in central Italy during the years 1998-2002. *Dig Liver Dis* 2003;35:541-5.

60. Pilotto A, Rasmu M et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Northeast Italy: a multicentre study. *GISU Interdisciplinary Group for the Study of Ulcer. Dig Liver Dis* 2000;32:763-8.
61. Wheeldon TU, Granstrom M et al. The importance of the level of metronidazole resistance for the success of *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1315-1321.
62. Bazzoli F, Bianchi Porro G et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Indication and regimens: an update. *Dig Liver Dis* 2002;34:70-83.
63. Gisbert JP, Gonzalez L et al. *Helicobacter pylori* eradication: Proton pump inhibitors vs ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics for 1 week: a meta-analysis of efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1141-50.
64. Van Oijen AH, Verbeek AL et al. Review article: treatment of *Helicobacter pylori* infection with ranitidine bismuth citrate - or proton pump inhibitor - based triple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:991-9.
65. Houben MHM, Van de Beek D et al. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy - the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1047-55.
66. Wermeille J, Cunningham M et al. Echec de l'eradication d'*Helicobacter pylori*: l'observance est-elle la principale cause? *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:216-9.
67. Broutet N, Tchamgouè S et al. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy. Results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:99-109.
68. Oleastro M, Menard A et al. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2003;41:397-402.
69. Zullo A, Vaira D, Vakil N, Hassan C, Gatta L, Ricci C, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:719-26.
70. De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Della Valle N et al. the prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomized study. *Dig Liver Dis* 2004;36:322-6.
71. Zullo A, Gatta L, De Francesco V, Hassan C et al. High rate of *Helicobacter pylori* eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: a prospective controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1419-24.
72. Hojo m, Miwa H et al. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:690-700.
73. Van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, Sluiter WJ, Kleibeur JH. The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-*Helicobacter pylori* regimens: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1751-9.
74. Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ et al. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: The QUADRATE Study *Gastroenterology*. 2002;123(6):1763-9.
75. O'Morain C, Borody T, Farley A et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscalcitrato, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(3):415-20.2003.
76. Graham DY, Dore MP. The QUADRATE study: a proposal for a change in the reporting of pharmaceutical supported trials. *Gastroenterology*. 2003;125:6392003.
77. Laine L, Hunt R et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitrato, 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(3):562-7. 2003.
78. Georgopoulos SD, Ladas SD et al. Effectiveness of two quadruple, tetracycline- or clarithromycin-containing, second-line, *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:569-75.
79. Isakov V, Domareva I et al. Furazolidone-based triple "rescue therapy" vs quadruple "rescue therapy" for the eradication of *Helicobacter pylori* resistant to metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1277-82.
80. Perri F, Festa V et al. 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.
81. Coelho LGV, Moretzsohn LD et al. New once-daily, highly effective rescue triple therapy after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:783-7.
82. Malekzadeh R, Ansari R et al. Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:299-303.
83. Gisbert JP, De La Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35-44.
84. Saad RJ, Schoenfeld P et al. **Levofloxacin-based triple therapy versus Bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis.** *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-496.
85. Best L, Cooper-Lesins G et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Canadian populations. *Gastroenterology* 2004; 124 (4 suppl 2) A189.
86. Cabrita J, Oleastro M et al. features and trend in *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Lisbon area, Portugal (1990-1999). *J Antimicrob Chemother* 2000;46:1029-31.
87. Lee HJ, Lee GH et al. Emergence of ciprofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* isolated from Korea: mutational changes in GyrA and other genetic loci. *Gastroenterology* 2006;130(Suppl.2):A574.
88. Gisbert JP, Pajares JM. ***Helicobacter pylori* rescue therapy after failure of two eradication treatments.** *Helicobacter* 2005;10(5):363-72.