



Helikobakter pilori eradikasyonunda birinci basamak tedavi: bir cerrahi kliniğinin deneyimleri

First-line therapy in Helicobacter pylori eradication therapy: experience of a surgical clinic

Gökhan Selçuk Özbalcı¹, Saim Savaş Yürüker¹, İsmail Alper Tarım¹, Hamza Çınar², Ayfer Kamalı Polat¹, Aysu Başak Özbalcı³, Kağan Karabulut¹, Kenan Erzurumlu¹

ÖZET

Amaç: *Helikobakter pilori* (HP) dünyadaki en yaygın enfeksiyöz etkindir. Proton pompa inhibitörü (PPI), amoksisilin (AMO) ve klaritromisinden (KLA) oluşan klasik tedaviye rağmen hastaların yaklaşık yarısı enfekte kalmaktadır. Biz PPI temelli üçlü tedaviyle, bizmut sitrat (BS), PPI, metronidazol (MET) ve tetrasiklin (TET) (BPMT) içeren dörtlü tedaviyi karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Mayıs 2008 ve Kasım 2013 tarihleri arasında, 14 gün süreyle lansoprazol (L), AMO ve KLA'den oluşan üçlü tedaviyi (LAK) kullanan 43 hasta ve BPMT kullanan 42 hasta dahil edildi. LAK grubu 14 gün L 30 mg 2x1, AMO 1000 mg 2x1 ve KLA 500 mg 2x1, BPMT grubu ise 14 gün BS 600 mg 2x1, omeprazol (O) 40 mg 2x1 ya da L 30mg 2x1, MET 500 mg 3x1 ve TET 500 mg 4x1 kullanan hastalardan oluşturuldu.

Bulgular: Demografik özellikler ve endoskopi bulguları her iki grupta da benzerdi. Eradikasyon oranları LAK grubunda %53,4 ve BPMT grubunda %78,5'ti ($p<0,05$). Tedaviye uyum zorluğu ve yan etkiler BPMT grubunda LAK grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$).

Sonuç: Türkiye'deki yüksek antibiyotik direncinden dolayı, LAK tedavisinin etkinliği azalmıştır. BPMT rejimi, daha yüksek eradikasyon oranlarına ulaştığı için birinci basamak tedavide akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: *Helikobakter pilori*, eradikasyon, üçlü tedavi, dörtlü tedavi

ABSTRACT

Objective: *Helicobacter pylori* (HP) is the world's most common infectious agent. Despite conventional therapy consisting of proton pump inhibitor (PPI), amoxicillin (AMO) and clarithromycin (CLA), approximately half of the patients remain infected. We compared the PPI-based triple therapy with quadruple treatment (BPMT) including bismuth citrate (BS), PPI, metronidazole (MET) and tetracycline (TET).

Material and Methods: Forty-three patients who used triple therapy (LAC) consisting of lansoprazole (L), AMO and CLA and 42 patients who used quadruple therapy (BPMT) for 14 days between May 2008 and November 2013 were included in the study. The LAC group included patients who received 30 mg L 2x1, 1000 mg AMO 2x1, and 500 mg CLA 2x1 for 14 days, whereas the BPMT group was designed from patients who received 600 mg BS 2x1, 40 mg omeprazole (O) 2x1 or 30 mg L 2x1, 500 mg MET 3x1 and 500 mg TET 4x1.

Results: Demographic characteristics and endoscopic findings were similar in both groups. The eradication rate was 53.4% in the LAC group and 78.5% in the BPMT group ($p<0.05$). Compliance problems and side effects were significantly higher in the BPMT group as compared to the LAC group ($p<0.05$).

Conclusion: Due to high antibiotic resistance in Turkey, the efficacy of LAC treatment has reduced. The BPMT protocol should be kept in mind in the first line of treatment, since it provides a higher eradication rate.

Key Words: *Helicobacter pylori*, eradication, triple therapy, quadruple therapy

GİRİŞ

Helikobakter pilori (HP), dünyadaki en yaygın enfeksiyöz etkindir (1). Aralarında gastrik adenokanserin de bulunduğu birçok mide patolojisinin önemli bir sebebi olduğu gibi, son dönemde yapılan araştırmalar sonucunda çeşitli hematolojik, nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (2-6).

Helikobakter pilori'nin keşfinden sonra eradikasyonda 10 yılı aşkın süreyle 3'lü tedaviler standart olarak kullanılmıştır ve uzun yıllardır kullanılmakta olan bu rejimlerde, iki antibiyotik ve bir proton pompa inhibitörü (PPI) yer almaktadır. Bu tedavilerde kullanılan antibiyotikler çoğunlukla amoksisilin (AMO) ve klaritromisindir (KLA) (1, 4, 6-28). Ancak sonraki yıllarda daha değişik tedavi alternatifleri üzerinde durulmuştur (29, 30). Özellikle KLA direncinin tüm dünyada yaygınlaştığının anlaşılmasıyla da farklı tedavilere yönelimler hızlanmış ve bizmut sitrat (BS) içeren 4'lü rejimler yoğun olarak kullanım alanı bulmuştur (1, 3, 4, 6-14, 16, 18, 20-24, 26, 31-40). Ülkemizde de konuyla ilgili çalışmalar yapılmış ve KLA direncinin %50'lerin üzerine çıktığı, buna bağlı olarak da klasik 3'lü tedavinin başarı oranlarının kabul edilemez düzeylere indiği gösterilmiştir (2, 15, 19, 25, 27, 41).

Yapılan bunca çalışmaya karşın, cerrahi kliniklerindeki uygulamada, standart tedavinin dışındaki alternatifler fazlaca ilgi görmemektedir. Kliniğimizde HP eradikasyonu için son iki yıldır ağırlıklı olarak, ilaçların tamamı tablet formunda olmak üzere, 14 gün süreyle, BS 2x600 mg, PPI 2x1 (omeprazol (O) 20 mg ya da lansoprazol (L) 30 mg), metronidazol (MET) 3 x 500 mg, tetrasiklin (TET) 4x500 mg'dan oluşan 4'lü

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Kurtalan Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Siirt, Türkiye

³Mehmet Aydın Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence

Gökhan Selçuk Özbalcı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
Tel: +90 362 312 19 19
e-posta: drselcuk917@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 24.01.2014

Kabul Tarihi / Accepted: 29.03.2014

©Telif Hakkı 2014

Türk Cerrahi Derneği

Makale metnine

www.ulusalcerahidergisi.org

web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2014

by Turkish Surgical Association

Available online at

www.ulusalcerahidergisi.org

rejimi (BPMT) kullanmaktayız. Ancak daha önceki yıllarda tüm hastalara lansoprazol 2x30 mg, AMO 2x1000 mg ve KLA 2x500 mg'dan oluşan klasik tedavi (LAK) uygulanmaktaydı. Çalışma birinci basamak HP eradikasyonunda en çok tercih edilen bu iki tedavi protokolünün karşılaştırılması amacıyla planlandı.

Ülkemizde birçok hastanede genel cerrahi kliniklerinin endoskopi üniteleri bulunmakta ve aktif olarak çalışmaktadır. Dünya-daki en yaygın enfeksiyöz etken olması ve özellikle mide kanseri ile olan yakın ilişkisi, HP eradikasyonu konusunda kanıta dayalı güncel bilgilerin takip edilmesini, sadece gastroenterologlar değil, genel cerrahlar için de önemli kılmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin 26.12.2013 tarih ve 2013/460 karar numaralı etik kurul onayıyla yapılmıştır.

Mayıs 2008-Kasım 2013 tarihleri arasında, kliniğimiz endoskopi ünitesine başvuran hastalar retrospektif olarak tarandı. Endoskopik biyopsi ile HP tanısı almış ve 14 günlük tedavi süresini tamamlayıp sonrasında da kontrol endoskopi, üre nefes testi (Heliprobe, Noster AB, İsveç) ya da HP dışkı antijen testi (Antigen card test, Dialab, Avusturya) ile eradikasyon kontrolü yapılmış 85 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar Grup I (LAK) ve Grup II (BPMT) olarak 2 gruba ayrıldı ve tarafımızca yürütülen bir çalışma için arandıkları konusunda bilgilendirilerek kendilerine çeşitli sorular soruldu. Hastalarda eradikasyon oranları, tedaviye uyum zorluğu ve ilaç yan etkileri sorgulandı, sigara, alkol, ilaç öyküleri ve ek hastalıkları değerlendirildi. Ayrıca HP'ye eşlik eden prekanseröz lezyonların varlığını değerlendirmek için patoloji raporları da ayrıntılı olarak incelendi ve sonuçlar kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 15,0 istatistik programı (SPSS® Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. Karşılaştırmalarda $p < 0,05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlılıktan söz edildi.

BULGULAR

Klasik üçlü tedavi (LAK) grubunda 43, BPMT grubunda 42 hasta vardı. Hastaların demografik karakteristikleri, ek hastalıkları, sigara, alkol ve ilaç öyküleri her iki grupta da benzerdi ($p > 0,05$) (Tablo 1). Gruplarda endoskopik biyopsi bulguları açısından da anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Grup 1'de 11, Grup 2'de 22 hasta tedaviye uyum güçlüğünden bahsetti ($p = 0,021$). Yan etkiler sorgulandığında ise LAK grubunda 6, BPMT grubunda 18 hasta pozitif cevap verdi ($p = 0,007$). Ağız kuruluğu ve metalik tat en çok şikayet edilen yan etkiler olarak dikkat çekti. Eradikasyon başarılarının değerlendirilmesinde ise, LAK grubunun %53,4'lük oranına karşılık, BPMT grubunun %78,5'lik bir başarı yüzdesi yakaladığı ve istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek orana sahip olduğu görüldü ($p = 0,027$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Helikobakter pilori, gram negatif, spiral bir bakteridir ve dünya-daki en yaygın enfeksiyöz etkidir. Dünya nüfusunun yaklaşık %50'sini etkilediği düşünülmektedir. Gastrit, gastrik ve duo-

Tablo 1. Hastaların temel özellikleri

	LAK (n=43)	BPMT (n=42)	p
Yaş	48,2 (25-80)	43,5 (18-75)	
Cinsiyet (E/K)	20/23 (E %46,5)	20/22 (E %47,6)	0,918
Ek hastalık	15 (%34,8)	13 (%30,9)	0,622
Sigara	11 (%25,5)	10 (%23,8)	0,777
Alkol	4 (%9,3)	3 (%7,1)	0,617
İlaç öyküsü	21 (%48,8)	18 (%42,8)	
NSAID	8	7	
Antihipertansif	6	5	0,532
Antidiyabetik	5	5	
Antidepresan	2	1	

LAK: lansoprazol, amoksisilin ve klaritromisinden oluşan üçlü tedavi; BPMT: bizmut sitrat, proton pompa inhibitörü, metronidazol ve tetrasiklinden oluşan dörtlü tedavi; E: erkek; K: kadın; NSAID: non steroid anti inflamatuvar ilaç

Tablo 2. Gruplardaki endoskopik biyopsi bulguları

Endoskopik biyopsi bulguları (HP gastriti ve ülser dışında)	LAK	BPMT	p
İntestinal metaplazi	8	8	1,000
Tubuler/tubulovillöz adenom	2	1	0,257
Ödemli mide mukozası	1	2	0,257
Gastrik displazi	0	1	0,564
Karsinoid tümör	0	1	0,564

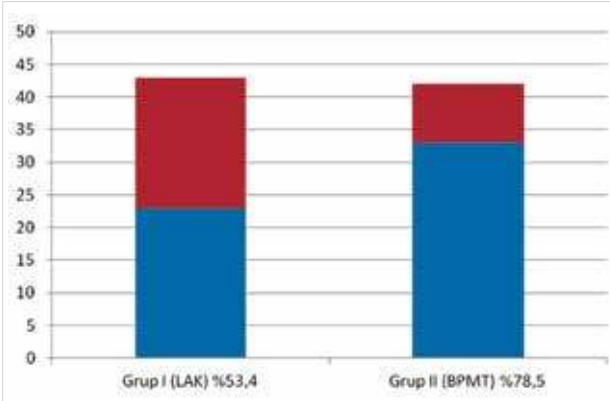
HP: *Helikobakter pilori*; LAK: lansoprazol, amoksisilin ve klaritromisinden oluşan üçlü tedavi; BPMT: bizmut sitrat, proton pompa inhibitörü, metronidazol ve tetrasiklinden oluşan dörtlü tedavi

Tablo 3. Gruplardaki tedaviye uyum zorluğu, yan etkiler ve eradikasyon oranları

	LAK	BPMT	p
Tedaviye uyum zorluğu	11 (%25,5)	22 (%52,3)	0,021
Yan etkiler	6 (%13,9)	18 (%42,8)	
Ağız kuruluğu	2	6	
Metalik tat	3	5	0,007
Karın ağrısı	1	3	
Bulantı-kusma	0	4	
Eradikasyon	23 (%53,4)	33 (%78,5)	0,027

LAK: lansoprazol, amoksisilin ve klaritromisinden oluşan üçlü tedavi; BPMT: bizmut sitrat, proton pompa inhibitörü, metronidazol ve tetrasiklinden oluşan dörtlü tedavi

denal ülser, gastrik mukoza ilişkili lenfoma (MALT lenfoma) ve gastrik adenokanser etyolojisinde önemli bir etkidir (1-5). Ayrıca son dönemde yapılan araştırmalar sonucunda HP enfeksiyonunun, hematolojik (inatçı demir eksikliği anemisi, idi-yopatik trombositopenik purpura), nörolojik (felç, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı) ve kardiyovasküler hastalıklar (iskemik kalp hastalığı) gibi gastrointestinal sistem dışı hastalıklarla da ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (6).



Şekil 1. Gruplara göre eradikasyon oranlarının grafiksel görünümü

Helikobakter pilori'nin 1983'deki keşfinden sonra gastrit ve ülser gibi hastalıkların tanı ve tedavilerinde büyük değişiklikler olmuştur (28). 1994 yılında ise, Dünya Sağlık Örgütü, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (World Health Organization International Agency for Research on Cancer) (IARC/WHO), HP'nin, mide karsinogenezisi ile nedensel bir bağlantı içinde olduğu ve insanlarda kesin bir karsinojen olduğu sonucuna varmasıyla birlikte tüm dikkatler bu bakteri üzerine yoğunlaşmıştır (42). Mongolian gerbil modeli, düşük doz kimyasal karsinojen maruziyetinden bağımsız olarak, HP enfeksiyonunun mide kanserini uyurabileceğini göstermiştir (43). Özellikle Japonya'da 2000'li yılların başında yapılan gözlemsel çalışmalarda HP enfeksiyonunun hem intestinal hem de diffüz tip mide kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (28, 44). HP'ye kanser gelişimi için atfedilen tahmini risk faktörü oranları %50-73 arasında değişmektedir (45). Kolombiya'da yapılan ve prekanzeröz lezyonlara sahip, yüksek riskli hastaların değerlendirildiği randomize bir çalışmada, HP eradike edilen grupta mide kanserinde anlamlı gerileme olduğu görülmüştür (45). Çin'de yapılan başka bir randomize çalışmada ise, gastrik atrofi, intestinal metaplazi veya displazi olmayan bireyler arasında da HP eradikasyonunun mide kanseri riskini anlamlı olarak düşürdüğü gösterilmiştir (46). HP eradikasyonunun gastrik kanser üzerine etkileri daha ilginç çalışmalara da konu olmuştur. Japonya'da erken mide kanseri nedeniyle distal gastrektomi ve Billroth I anastomoz yapılan hastalarda HP eradikasyonunun rezidü midede de kanser riskini azalttığı gösterilmiştir (47).

Helikobakter pilori eradikasyonunda günümüzde çok çeşitli tedavi protokolleri kullanılmaktadır. 2000'li yıllardan önce standart 3'lü tedavilerin %95'lere varan başarı oranları olduğu söylenmekteydi (17). Fakat zaman içinde özellikle KLA direncinin artmasıyla bu oran %55'lere gerilemiştir (21). Bunun üzerine BS içeren 4'lü protokollere yönelim olmuştur. BS, anti-HP ve mukozal sitoprotektif etkilere sahiptir. Bu nedenle peptik ülser ve HP enfeksiyonunun tedavisinde BS içeren tedavilerin daha etkili olması beklenir (48). Nitekim yapılan çalışmalarla da bu etkinlik gösterilmiştir (4, 12).

Yaptığımız çalışmada 1. basamak HP eradikasyonunda en çok tercih edilen protokollerden ikisini karşılaştırdık. BPMT grubunda kullandığımız PPI'ler -O ya da L- tedaviyi uygulayan hekime göre değişiklikler gösterdi. Ancak literatüre göre HP eradikasyonunda kullanılan PPI'lerinin etkinlikleri arasında fark yoktur (49). Tedavi başarısını değerlendirmek için hastalar

tedaviden en az sekiz hafta sonra kontrol endoskopi, üre nefes testi ya da HP dışkı antijen testi ile değerlendirildi. Yapılan çalışmalar bu testlerin ikisinin de benzer değerde olduğunu ve %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgünlüğe sahip olduğunu göstermektedir (50). Yani bu farklar sonuçlarımızı etkilememiştir.

Değerlendirdiğimiz hastaların genel özellikleri ve endoskopik biyopsi bulguları arasında fark yoktu. Tedaviye uyum zorluğu ve yan etkiler değerlendirildiğinde ise BPMT grubunda, hasta şikayetlerinin anlamlı derecede fazla olduğunu gördük. Burada kullanılan ilaç sayısı (günde 13 tablet) ve dozunun yüksekliği etkili olabilir. Zaten BPMT protokolünün kullanım zorluğu, bazı çalışmalara da konu olmuştur (2). Burada antibiyotik yan etkisini azaltmak için ilaçların tok karına ve bol su ile alınmaları gerektiği hastalara belirtilmelidir. Ayrıca, antibiyotik yan etkisini azaltmak ve eradikasyon başarısını artırmak için alternatif bir yaklaşım olarak probiyotik kullanımından da söz edilmektedir (6, 14).

Çalışmamızda eradikasyonlar değerlendirildiğinde ise, BPMT grubunda %78,5, LAK grubunda ise %53,4'lük başarı oranları karşımıza çıkmaktadır (Şekil 1). Mevcut fark istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. LAK grubundaki düşük oran ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarla da uyumludur ve bu durumdan yüksek KLA direnci sorumlu tutulabilir (15, 19, 41). Zaten ülkemizde yakın zamanda yapılan meta-analizlerde 3'lü tedavi ile sağlanan başarı oranlarının 1996'da %79,4 iken, 2005'te %61,1'e indiği tespit edilmiştir (25). Günümüzde ise bu oranların %50-55 düzeylerinde olduğu gösterilmiştir (19). LAK grubuna göre oldukça yüksek olsa da, BPMT grubu tek başına ele alındığında elde ettiğimiz %78,5'lik eradikasyon oranı, beklentileri karşılamaktan uzak bir değerdir. Bunun nedeni olarak dünyada ve ülkemizde son dönemde yükselen MET rezistansı öne sürülebilir (2, 6, 21).

Eradikasyon sağlanamayan dirençli olgularda farklı tedavi şemaları değerlendirilmelidir. Son dönemde çok çeşitli tedavi alternatifleri kullanılmaktadır. Ardışık, kombine, melez tedaviler ve kurtarma tedavileri olarak adlandırılabilen bu rejimlerin yanı sıra, levofloksasin ve klasik bir anti-tüberküloz ajan olan rifabutin temelli protokoller de denenmektedir (6, 14).

Bazı hastalara ulaşamamak ve tedavisinin üzerinden belirli bir süre geçmiş bazı hastalardan da yeterli bilgi alamamak, çalışmamızı kısıtlayan ve hasta sayımızın daha yüksek olmasını engelleyen faktörlerdi.

SONUÇ

Sonuç olarak, HP eradikasyonunda, 14 günlük BPMT tedavisi, klasik LAK tedavisine oranla daha başarılıdır. Uyum güçlüğü ve yan etki sıklığı, bazı hastalarda, bu rejim için problem teşkil edebilmektedir. Eradikasyon başarısızlığı durumunda, literatür doğrultusunda farklı şemalara yönelmek uygun olacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Etik Kurul Komitesi'nden (26.12.2013, No: 2013/460) alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif dizaynda bir çalışmadır. Ulaşılan tüm hastalara aranma nedenleri açıklanmış ve çalışmaya yönelik bilgilendirme yapılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - G.S.Ö.; Tasarım - G.S.Ö., H.Ç.; Denetleme - K.E., A.K.P.; Kaynaklar - G.S.Ö., S.S.Y.; Malzemeler - G.S.Ö., S.S.Y., K.E.; Veri toplanması ve/veya işleme - İ.A.T., H.Ç., K.K.; Analiz ve/veya yorum - G.S.Ö., S.S.Y., K.K.; Literatür taraması - G.S.Ö., H.Ç., İ.A.T.; Yazıyı yazan - G.S.Ö., A.K.P., A.B.Ö.; Eleştirel inceleme - K.E., A.K.P., A.B.Ö.; Diğer - İ.A.T., A.B.Ö., K.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine (26.12.2013, No: 2013/460).

Informed Consent: This is a retrospective study. We called the patients that can we reach and explained the reason of our call. Also we gived information about the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - G.S.Ö.; Design - G.S.Ö., H.Ç.; Supervision - K.E., A.K.P.; Funding - G.S.Ö., S.S.Y.; Materials - G.S.Ö., S.S.Y., K.E.; Data Collection and/or Processing - İ.A.T., H.Ç., K.K.; Analysis and/or Interpretation - G.S.Ö., S.S.Y., K.K.; Literature Review - G.S.Ö., H.Ç., İ.A.T.; Writer - G.S.Ö., A.K.P., A.B.Ö.; Critical Review - K.E., A.K.P., A.B.Ö.; Other - İ.A.T., A.B.Ö., K.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support

KAYNAKLAR

- Altıntaş E, Ulu O, Sezgin O, Aydın O, Camdeviren H. Comparison of ranitidine, bismuth citrate, tetracycline and metronidazole with ranitidine, bismuth citrate and azithromycin for the eradication of Helicobacter pylori in patients resistant to PPI based triple therapy. Turk J Gastroenterol 2004; 15: 90-93.
- Köksal AS, Onder FO, Torun S, Parlak E, Sayilir A, Tayfur O, et al. Twice a day quadruple therapy for the first-line treatment of Helicobacter pylori in an area with a high prevalence of background antibiotic resistance. Acta Gastroenterol Belg 2013; 76: 34-37.
- Wong WM, Gu Q, Lam SK, Fung FM, Lai KC, Hu WH, et al. Randomized controlled study of rabeprazole, levofloxacin and rifabutin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment for Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 553-560. [CrossRef]
- Zheng Q, Chen WJ, Lu H, Sun QJ, Xiao SD. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of Helicobacter pylori and antibiotic resistance. J Dig Dis 2010; 11: 313-318. [CrossRef]
- Frenck RW Jr, Clemens J. Helicobacter in the developing world. Microbes Infect 2003; 5: 705-713. [CrossRef]
- Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Current options for the treatment of Helicobacter pylori. Expert Opin Pharmacother 2013; 14: 211-223. [CrossRef]
- Suzuki H, Matsuzaki J, Hibi T. Metronidazole-based quadruple versus standard triple therapy: which is better as first-line the-

rapy for Helicobacter pylori eradication? Expert Rev Clin Pharmacol 2011; 4: 579-582. [CrossRef]

- Marko D, Calvet X, Ducons J, Guardiola J, Tito L, Bory F. Comparison of two management strategies for Helicobacter pylori treatment: clinical study and cost-effectiveness analysis. Helicobacter 2005; 10: 22-32. [CrossRef]
- Buzás GM. First-line eradication of Helicobacter pylori: are the standard triple therapies obsolete? A different perspective. World J Gastroenterol 2010; 16: 3865-3870. [CrossRef]
- Tsukanov VV, Amelchugova OS, Buturin NN, Tretiakova OV, Vasiutin AV. Helicobacter pylori eradication: current status. Ter Arkh 2013; 85: 73-75.
- Gené E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs quadruple therapy for treating Helicobacter pylori infection: an updated meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 543-544. [CrossRef]
- Dore MP, Farina V, Cuccu M, Mameli L, Massarelli G, Graham DY. Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial of 10 and 14 days. Helicobacter 2011; 16: 295-300. [CrossRef]
- Xu MH, Zhang GY, Li CJ. Efficacy of bismuth-based quadruple therapy as first-line treatment for Helicobacter pylori infection. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2011; 40: 327-331.
- O'Connor A, Molina-Infante J, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2013. Helicobacter 2013; 18: 58-65. [CrossRef]
- Uygun A, Ozel AM, Yildiz O, Aslan M, Yesilova Z, Erdil A, et al. Comparison of three different second-line quadruple therapies including bismuth subcitrate in Turkish patients with non-ulcer dyspepsia who failed to eradicate Helicobacter pylori with a 14-day standard first-line therapy. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 42-45.
- Seyedmajidi S, Mirsattari D, Zojaji H, Zanganeh E, Seyedmajidi M, Almasi S, et al. Penbactam for Helicobacter pylori eradication: a randomised comparison of quadruple and triple treatment schedules in an Iranian population. Arab J Gastroenterol 2013; 14: 1-5. [CrossRef]
- Ching CK, Chan YK, Ng WC. The combination of omeprazole, amoxycillin, 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: 7-10.
- Wang Z, Wu S. Doxycycline-based quadruple regimen versus routine quadruple regimen for rescue eradication of Helicobacter pylori: an open-label control study in Chinese patients. Singapore Med J 2012; 53: 273-276.
- Nadir I, Yonem O, Ozin Y, Kilic ZM, Sezgin O. Comparison of two different treatment protocols in Helicobacter pylori eradication. South Med J 2011; 104: 102-105. [CrossRef]
- Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for Helicobacter pylori eradication). Expert Opin Pharmacother 2013; 14: 843-861. [CrossRef]
- Wong WM, Gu Q, Wang WH, Fung FM, Berg DE, Lai KC, et al. Effects of primary metronidazole and clarithromycin resistance to Helicobacter pylori on omeprazole, metronidazole, and clarithromycin triple-therapy regimen in a region with high rates of metronidazole resistance. Clin Infect Dis 2003; 37: 882-889. [CrossRef]
- Wong WM, Xiao SD, Hu PJ, Wang WH, Gu Q, Huang JQ, et al. Standard treatment for Helicobacter pylori infection is suboptimal in non-ulcer dyspepsia compared with duodenal ulcer in Chinese. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 73-81. [CrossRef]
- Gisbert JP, Perez-Aisa A, Rodrigo L, Molina-Infante J, Modolell I, Bermejo F, et al. Third-line rescue therapy with bismuth-containing quadruple regimen after failure of two treatments (with clarithromycin and levofloxacin) for H. pylori infection. Dig Dis Sci. Published online: 2013 Oct 15.
- Chung JW, Lee GH, Han JH, Jeong JY, Choi KS, Kim do H, et al. The trends of one-week first-line and second-line eradication therapy

- for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 246-250.
25. Kadayifci A, Buyukhatipoglu H, Cemil Savas M, Simsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther* 2006; 28: 1960-1966. [\[CrossRef\]](#)
 26. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfetheriner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2013; 88: 33-45. [\[CrossRef\]](#)
 27. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Kayaselcuk F, Ozsahin K, Cosar AM, et al. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 668-671.
 28. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-789. [\[CrossRef\]](#)
 29. de Boer WA, Driessen WM, Jansz AR, Tytgat GN. Quadruple therapy compared with dual therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in ulcer patients: results of a randomized prospective single-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 1189-1194. [\[CrossRef\]](#)
 30. de Boer WA, Driessen WM, Tytgat GN. Only four days of quadruple therapy can effectively cure *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 633-638. [\[CrossRef\]](#)
 31. Salazar CO, Cardenas VM, Reddy RK, Dominguez DC, Snyder LK, Graham DY. Greater than 95% success with 14-day bismuth quadruple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a pilot study in US Hispanics. *Helicobacter* 2012; 17: 382-390. [\[CrossRef\]](#)
 32. Moon JY, Kim GH, You HS, Lee BE, Ryu DY, Cheong JH. Levofloxacin, metronidazole, and lansoprazole triple therapy compared to quadruple therapy as a second-line treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Gut Liver* 2013; 7: 406-410. [\[CrossRef\]](#)
 33. de Boer SY, v d Meeberg PC, Siem H, de Boer WA. Comparison of four-day and seven-day pantoprazole-based quadruple therapy as a routine treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Neth J Med* 2003; 61: 218-222.
 34. Vekens K, Vandebosch S, De Bel A, Urbain D, Mana F. Primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Belgium. *Acta Clin Belg* 2013; 68: 183-187. [\[CrossRef\]](#)
 35. Kamberoglou D, Polymeros D, Sanidas I, Doulgeroglou V, Savva S, Patra E, 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. [\[CrossRef\]](#)
 36. Wong WM, Huang J, Xia HH, Fung FM, Tong TS, Cheung KL, et al. Low-dose rabeprazole, amoxicillin and metronidazole triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 935-940. [\[CrossRef\]](#)
 37. Mégraud F. Current recommendations for *Helicobacter pylori* therapies in a world of evolving resistance. *Gut Microbes* 2013; 4: 541-548. [\[CrossRef\]](#)
 38. Buzás GM. *Helicobacter pylori*-2010. *Orv Hetil* 2010; 151: 2003-2010. [\[CrossRef\]](#)
 39. Castro-Fernández M, Lamas E, Pérez-Pastor A, Pabón M, Aparcero R, Vargas-Romero J, et al. Efficacy of triple therapy with a proton pump inhibitor, levofloxacin, and amoxicillin as first-line treatment to eradicate *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 395-402. [\[CrossRef\]](#)
 40. Shiota S, Yamaoka Y. Strategy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Pharm Des* 2013 Oct 14 [Epub ahead of print].
 41. Ergül B, Doğan Z, Sarıkaya M, Filik L. The efficacy of two-week quadruple first-line therapy with bismuth, lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication: a prospective study. *Helicobacter* 2013; 18: 454-458. [\[CrossRef\]](#)
 42. IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241.
 43. Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, Ishida K, Kawasaki S, Katsuyama T, et al. *Helicobacter pylori* infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in the Mongolian gerbil. *Cancer Res* 1998; 58: 2067-2069.
 44. Yamagata H, Kiyohara Y, Aoyagi K, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, et al. Impact of *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1962-1968. [\[CrossRef\]](#)
 45. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881-1888. [\[CrossRef\]](#)
 46. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187-194. [\[CrossRef\]](#)
 47. Hamaguchi K, Ogawa K, Katsube T, Konno S, Aiba M. Does eradication of *Helicobacter pylori* reduce the risk of carcinogenesis in the residual stomach after gastrectomy for early gastric cancer? Comparison of mucosal lesions in the residual stomach before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 83-91. [\[CrossRef\]](#)
 48. Aydın A, Günşar F, Yılmaz M, Karasu Z, Özütemiz Ö, İliter T, et al. Ranitidine bismuth citrate based dual and triple therapies in *Helicobacter pylori* eradication. *Turk J Gastroenterol* 1999; 10: 202-206.
 49. Keum B, Lee SW, Kim SY, Kim JM, Choung RS, Yim HJ, et al. Comparison of *Helicobacter pylori* eradication rate according to different PPI-based triple therapy—omeprazole, rabeprazole, esomeprazole and lansoprazole. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46: 433-439.
 50. Monteiro L, de Mascarel A, Sarrasqueta AM, Bergey B, Barberis C, Talby P, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 353-358. [\[CrossRef\]](#)