

Pregledni prispevek/Review article

RAZLOGI ZA NEUSPEH ANTIMIKROBNEGA ZDRAVLJENJA OKUŽBE Z BAKTERIJO *HELICOBACTER PYLORI* IN NAŠE TERAPEVTSKE MOŽNOSTI

REASONS FOR THERAPEUTICAL FAILURE IN TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES

Bojan Tepeš¹, Marija Gubina²

¹ Zdravilišče Rogaška-Zdravstvo, d. o. o., Zdraviliški trg 9, 3250 Rogaška Slatina

² Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Prispelo 2004-01-06, sprejeto 2004-04-13; ZDRAV VESTN 2004; 73: 503-6

Ključne besede: *Helicobacter pylori*; antimikrobno zdravljenje; rezistenca na antibiotike; možnosti zdravljenja

Izvleček – Izhodišča. Okužba s *H. pylori* povzroča gastritis, razjedo želodca in dvanajstnika, limfom MALT, dokazan je tudi pomen okužbe za nastanek želodčnega raka. Več kot polovica človeštva in tudi Slovencev je okuženih s to bakterijo. Zdravimo le tiste, ki jim okužba povzroča navedene bolezni, to je približno 20% okuženih. Osnova zdravljenja je kombinacija zaviralcev protonske črpalke z dvema antibiotikoma. Rezistenca bakterije za najpogostejše antibiotike pa nas sili v iskanje novih možnosti zdravljenja. V prispevku so prikazani razlogi za neuspeh zdravljenja in podatki o rezistenci *H. pylori* za antibiotike v Sloveniji.

Zaključki. Navedene so priporočene antimikrobne sheme zdravljenja okužbe z bakterijo *H. pylori* v Sloveniji in Evropi. Zaradi slabše uspešnosti zdravljenja je uspeh zdravljenja potrebno preveriti, najbolje z neinvazivno metodo dihalnega testa ¹³C-urea. Izjema od tega pravila so bolniki, ki izpolnjujejo indikacije za kontrolno gastroskopijo. Predstavljene so tudi terapevtske možnosti v primeru neuspeha priporočenih osnovnih shem zdravljenja.

Uvod

Okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) je najpomembnejši etiološki razlog za nastanek ulkusne bolezni želodca in dvanajstnika, gastritisa in njegovih zapletov ter limfoma MALT (1). Dokazana je tudi kokarcinogenost *H. pylori* in njena vloga pri nastanku želodčnega raka (2). Še posebej to velja za nekatere družine, kjer pride pri okužbi s *H. pylori* do intenzivnega imunskega odgovora s tvorbo IL-1A. Če so okuženi ob tem tudi homozigoti za kratek alel IL-1RN, je tveganje za nastanek želodčnega raka kar 27,3-krat večje kot pri neokuženih (3).

Key words: *Helicobacter pylori*; antimicrobial therapy; antibiotal resistance; therapeutical possibilities

Abstract – Background. *Helicobacter pylori* infection is the main cause of gastritis, gastric and duodenal ulcer and MALT lymphoma. Bacteria is also recognised as a risk for the development of gastric cancer. More than half of the world population and also Slovenian population is infected with *H. pylori*. Bacteria causes serious diseases only in about 20% of infected who are candidates for the eradication therapy. The basic therapeutic combination is a proton pump inhibitor with two antibiotics. Because of the emerging bacterial resistance to antibiotics we are forced to find new therapeutical possibilities. The main reasons for therapeutic failure are described in the article as well as data for antimicrobial resistance in Slovenia.

Conclusions. Recommended management strategies in Europe and in Slovenia are described. Eradication success is lower than it was and we should always test for successful eradication by urea breath test or endoscopic based tests if endoscopy is clinically indicated. Management strategies in case of therapeutical failure are also described.

Zaradi vseh teh dokazov je Evropsko združenje za raziskave *H. pylori* postavilo priporočila za zdravljenje že leta 1997 (1), temu pa smo hitro sledili tudi v Sloveniji (4). Zaradi specifične ekološke niše, v kateri biva *H. pylori*, in želodčne kisline, ki neugodno vpliva na biološko razpoložljivost antibiotikov, uporabljamo pri zdravljenju kombinacijo treh zdravil, dveh antibiotikov in zaviralca protonske črpalke ali ranitidin bizmut citrat. Zdravila predpišemo dvakrat dnevno v trajanju najmanj teden dni (5). V 90. letih prejšnjega stoletja je bilo zdravljenje proti *H. pylori* uspešno v 90 ali več odstotkih (6-8). Ta odstotek uspešnosti zdravljenja pa je v zadnjih letih padel in se giblje v razponu med 65,5% in 83,8% (9-11).

Razlogi za neuspeh zdravljenja

Uspešna odstranitev *H. pylori* je možna le, če antibiotiki na mestu okužbe dosežejo koncentracijo, ki presega minimalno bakterioidno koncentracijo in se takšno stanje zadržuje zadosti dolgo.

Glavni razlogi za neuspešno zdravljenje so:

- slabo sodelovanje bolnika;
- odpornost bakterije za predpisane antibiotike;
- učinkovitost antibiotika je zmanjšana zaradi nizkega pH želodčnega soka;
- koncentracija antibiotikov ni zadostna zaradi velikih količin bakterije.

Drugi redkejši vzroki za neuspeh zdravljenja so:

- bakterija se zadržuje intracelularno;
- bakterija preživi kot kokoidna oblika;
- motnja imunskega odgovora gostitelja;
- zgodnja ponovna okužba.

Slabo sodelovanje bolnika

Tritirne antimikrobne kombinacije povzročajo stranske učinke pri približno 30–50% bolnikov. Najpogostejši stranski učinki so: driska, kovinski občutek v ustih in bolečine v zgornjem delu trebuha. V novejših raziskavah, v katerih so objektivno merili redno jemanje zdravil, so ugotovili, da je kar 11,5% bolnikov predčasno zaključilo sedemdnevno zdravljenje. Od tega sta dve tretjini zdravljenje zaključili zaradi sopojavov. Slabo sodelovanje bolnikov pri jemanju zdravil je bilo obratno sorazmerno povezano z uspehom zdravljenja (14). V vsakdanji klinični praksi, za razliko od prospektivnih študij, je sodelovanje bolnikov še večji problem. Zato je toliko bolj pomembna vloga zdravnika, da bolnika opozori na možne sopojave in mu natančno razloži pomen rednega jemanja zdravil za končni uspeh zdravljenja.

Odpornost *H. pylori* na antibiotike

H. pylori postane odporen na antibiotike zaradi kromosomske mutacije, redkeje pa zaradi genske izmenjave med bakterijami, npr. transformacije. Mutacije nastanejo spontano med delitvijo bakterij ali pa so posledica vpliva, npr. metronidazola na DNK bakterije.

Najpomembnejša odpornost v klinični praksi je odpornost za makrolidne antibiotike. Nastane zaradi točkovne mutacije na enem od dveh baznih parov (A2142G ali A2143G na 23S rDNK), ki sta odgovorna za vezavo makrolida na ribosom. Odpornost *H. pylori* za makrolidne antibiotike pred antimikrobnim zdravljenjem je v svetu že do 20% (14). Uspeh zdravljenja s tritirno antimikrobno kombinacijo je bil v letu 1999 v primeru občutljivosti za makrolide 95%, v primeru odpornosti pa le 40% (15).

Odpornost za nitroimidazolne antibiotike nastane zaradi mutacije v genu *rdxA* ali *frxA*, ki imata genetski zapis za nitroreduktaze. Slednje so potrebne za aktivacijo nitroimidazola v reducirano obliko, ki je klinično aktivna oblika zdravila. Ker obstaja več možnosti za aktivacijo nitroimidazolov, odpornost ni absolutna in se da delno premagati z dvigom odmerka zdravila ali s podaljšanjem trajanja zdravljenja. Uspeh zdravljenja je bil v primeru občutljivosti za nitroimidazole pri klasičnem tritirnem zdravljenju v okviru MACH 2 študije 91%, v primeru odpornosti pa 76% (16). V Evropi je odpornost za nitroimidazole od 10% do 60%, v Afriki pa tudi že 90% (17).

Odpornost na antibiotike iz skupine kinolonov je od 0% do 10%, zdravila te skupine pa v zdravljenju *H. pylori* niso posebej učinkovita. Dokazano je tudi, da se proti njim zelo hitro razvije tudi sekundarna odpornost (18).

Odpornost za amoksisicilin in za tetracikline je prisotna le izjemoma. Zdravil pa kljub temu ne smemo uporabiti skupaj zaradi slabih rezultatov takšne kombinacije zdravljenja (19).

Odpornost *H. pylori* na antibiotike v Sloveniji

Na 5. kongresu ICMASKO v Sevilli leta 2000 smo objavili rezultate raziskave primarne odpornosti za antibiotike pri 27 izolatih *H. pylori*. Odpornost za makrolide je bila v 3,7%, na nitroimidazole pa v 18,5%. Na amoksisicilin in ciprofloksacin nismo odkrili primarne odpornosti preiskanih sevov (20).

Drugi podatek o odpornosti *H. pylori* na antibiotike v Sloveniji pa imamo iz študentske raziskovalne naloge (21). V njej so avtorji analizirali odpornost 41 sevov *H. pylori*, ki so jih uspeli kultivirati po odmrznitvi sevov. Tako dobljeni sevi *H. pylori* pa so izhajali od bolnikov tako pred zdravljenjem kot tudi po neuspešnem zdravljenju. Za makrolide je bilo odpornih 34% sevov, za nitroimidazole pa 39% z E-testom oz. 56% z agar-dilucijsko metodo. Določanje občutljivosti z E-testi je danes pri nas standardna metoda za določanje občutljivosti *H. pylori* proti vsem antimikrobnim sredstvom.

Nizek pH želodčnega soka

Minimalna inhibicijska koncentracija antibiotikov, ki jih uporabljamo v zdravljenju okužbe s *H. pylori*, je odvisna od pH želodčnega soka (Razpr. 1) (14, 22). Bolniki, ki izločajo več kot 15 mmol želodčne kisline na uro in imajo ob tem normalno koncentracijo gastrina, so hipersekretorji in imajo lahko ob standardnem odmerku zaviralca protonske črpalke (ZPČ) nizek pH v želodcu, ki je lahko krivec za neuspešno zdravljenje *H. pylori*. To posebej velja v primeru dvotirnega zdravljenja z ZPČ in amoksisicilinom.

Razpr. 1. *Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) antibiotikov za zdravljenje okužbe s Helicobacter pylori glede na pH želodčnega soka (ref. 14, 22).*

Table 1. *Minimal inhibitory concentration (MIC) of various antibiotics against susceptible Helicobacter pylori according to pH (ref. 14, 22).*

Antibiotik (Agent)	MIK (MIC) 90 (mg/l)		
	pH 7,5	pH 6,0	pH 5,5
Penicilin (Penicillin)	0,03	0,5	0,5
Ampicilin (Ampicillin)	0,06	0,25	0,5
Cefaleksin (Cefalexin)	2	16	32
Eritromicin (Erythromycin)	0,06	2	8
Klaritromicin (Clarithromycin)	0,03	0,06	0,25
Ciprofloksacin (Ciprofloxacin)	0,12	0,5	2
Tetraciklin (Tetracycline)	0,12	0,25	0,5
Nitrofurantoin	1	2	2
Metronidazol (Metronidazole)	2	2	2
Bizmut subcitrát (Bismuth subcitrate)	16	8	-

Druga možnost, pri kateri naj bi prenizek pH v želodcu vplival na slabšo učinkovitost antimikrobnega zdravljenja, pa je pri bolnikih, ki so t. i. hitri metabolizatorji ZPČ (homozigoti CYP2C19). Študije o vplivu hitrih in počasnih metabolizatorjev ZPČ prihaja iz Azije (23), pomen polimorfizma CYP2C19 pri belcih in njegov dejanski vpliv na uspešnost zdravljenja okužbe s *H. pylori* pa bo potrebno še posebej raziskati.

Velika količina bakterije *H. pylori*

Več študij je potrdilo slabšo uspešnost antimikrobnega zdravljenja v primeru velike količine bakterij v želodcu. Kot semikvantitativno metodo za ugotavljanje velike količine bakterij navajajo delta vrednost pri ¹³C-urea dihalnem testu prek 35 promil (24, 25).

Drugi redkejši vzroki za neuspeh zdravljenja

Teoretično obstaja možnost, da bi bakterija *H. pylori* lahko preživela antimikrobno zdravljenje, če bi bila skrita intracelu-

laro (26). To velja predvsem za dvotirno terapijo z amoksicilinom, ki ne prodre v celice.

Kokoidne oblike bakterije *H. pylori* nastanejo, če je bakterija v zanjo neugodnem okolju. Takšna oblika je odporna na antimikrobno zdravljenje. V raziskavah na miših je uspelo s kokoidnimi oblikami, ki jih niso uspeli kultivirati, ponovno okužiti miške (27). Nekateri drugi avtorji pa menijo, da so kokoidne oblike le degenerativne oblike bakterije *H. pylori*, pri katerih pride že do degradacije bakterijske DNK in RNK (28).

Danes vemo, da človek kot gostitelj *H. pylori* ne odgovori vedno z enakim imunskim odgovorom na okužbo (29). Bolniki s slabše izraženim Th-2 lokalnim imunskim odgovorom naj bi imeli tudi slabši uspeh pri antimikrobnem zdravljenju okužbe s *H. pylori* (30).

Možnost ponovne okužbe s *H. pylori* v štirih tednih po končanem zdravljenju so zgolj teoretične. V primeru pozitivne kontrole štiri tedne po antimikrobnem zdravljenju gre v glavnem za relaps osnovnega seva in ne za ponovno okužbo. V Sloveniji je možnost za ponovno okužbo po uspešnem zdravljenju *H. pylori* le 0,5% letno (31).

Priporočila za zdravljenje okužbe s *H. pylori*

Evropsko združenje za raziskave *H. pylori* je na 2. konsenzus konferenci v Maastrichtu (5) predlagalo kot zdravljenje izbire sedemdnevno shemo:

- zaviralec protonске črpalke (ZPČ)	v standardnem odmerku (npr. omeprazol 20 mg)	2-krat dnevno
- ali ranitidin bizmut citrat (RBC)	1 tbl	2-krat dnevno
- klaritromicin (K)	500 mg	2-krat dnevno
- amoksicilin (A)	1000 mg	2-krat dnevno
ali metronidazol (M)	500 mg	2-krat dnevno

Priporočena shema izbire je KA zaradi potencialno boljših rezultatov zdravljenja z drugo shemo, v kateri je metronidazol, v primeru, da slednji ni bil uporabljeno že v prvi shemi zdravljenja.

Če smo neuspešni s prvo shemo zdravljenja, priporočila iz Maastrichta svetujejo drugo najmanj sedemdnevno shemo:

- ZPČ	standardni odmerek	2-krat dnevno
- bizmut subsalicilat ali subcitrat	120 mg	4-krat dnevno
- metronidazol	500 mg	3-krat dnevno
- oksitetraciklin	500 mg	4-krat dnevno

V državah, kjer bizmuta ni na voljo, se kot druga terapevtska shema predpiše tritirno, antimikrobno zdravljenje z ZPČ, amoksicilinom in metronidazolom.

V primeru neuspeha po prvih dveh shemah naj nadaljnje možnosti zdravljenja določi specialist gastroenterolog na osnovi antibiograma oz. možnih antibiotikov, ki so v posamezni državi na voljo.

V zadnjem času se uveljavljata predvsem dva nova antibiotika, in sicer: rifabutin in furazolidon. Na rifabutin *H. pylori* zaenkrat še ni razvil klinično pomembne rezistence (32). Furazolidon je priporočen predvsem kot zamenjava za nitroimidazole v primeru, da je bakterija nanje odporna (33).

V iskanju možnosti za nove načine zdravljenja pa so Zullo in soavtorji našli zanimiv način sekvenčnega zdravljenja. Pri tem zdravljenju so bolnike pet dni zdravili z ZPČ in amoksicilinom ter nadaljevali še pet dni z ZPČ, klaritromicinom in tinidazolom. V študijo so vključili 1949 bolnikov in po naključnem izboru uvrstili bolnike v sekvenčno zdravljenje ali v klasično tritirno antimikrobno zdravljenje. V skupini sekvenčnega zdravljenja so dosegli izkoreninjenje *H. pylori* v 92%, v klasični skupini pa le pri 74% bolnikov (34).

Ena od možnih oblik zdravljenja *H. pylori* v primeru neuspeha priporočenih shem in nedostopnosti bizmutovih preparatov in furazolidona je tudi dvotirno zdravljenje z visokimi odmerki ZPČ in amoksicilina (ZPČ 3 × 40 mg, amoksicilin 3 × 1000 mg; 35). Učinek amoksicilin je zelo odvisen od pH želodčnega soka (Razpr. 1), zato se predpišejo višji odmerki ZPČ. V ZDA uporabljajo antimikrobno zdravljenje v trajanju 14 dni, čeprav ni veliko dokazov, da bi podaljšanje zdravljenja povečalo uspeh. Le nekatere študije namreč dokazujejo za 7% do 9% višjo stopnjo eradikacije *H. pylori* pri 14-dnevem zdravljenju v primerjavi z enotedenskim zdravljenjem (36). Podaljšanje zdravljenja na dva tedna bi bilo mogoče smiselno le pri bolnikih z veliko količino *H. pylori*, to je z delta vrednostjo ¹³C-urea dihalnega testa prek 35 %.

Kako zdraviti okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji

Najprej je potrebno poudariti, da je okužbo s *H. pylori* potrebno zdraviti le pri tistih bolnikih, ki izpolnjujejo merila za zdravljenje (4). Prekuženost s *H. pylori* v Sloveniji je velika, namreč 51,6% (37), klinično pomembne posledice okužbe pa se razvijajo le pri približno 20% okuženih (38).

Glede na to, da v Sloveniji nimamo na voljo pripravkov bizmut subcitrate/subsalicilata, RBC in furazolidona, smo glede na možnosti zdravljenja zelo omejeni.

Priporočena sedemdnevna shema izbire (št. 1) je:

- ZPČ	v standardnem odmerku	2-krat dnevno
- klaritromicin	500 mg	2-krat dnevno
- amoksicilin	1000 mg	2-krat dnevno

V primeru neuspeha priporočamo sedemdnevno shemo št. 2:

- ZPČ	v standardnem odmerku	2-krat dnevno
- amoksicilin	1000 mg	2-krat dnevno
- metronidazol (tinidazol)	500 mg	2-krat dnevno

Uspeh zdravljenja je glede na slabše rezultate potrebno preveriti (5) predvsem zaradi pomena neuspešnega izkoreninjenja *H. pylori* za možnost kasnejše ponovitve bolezni (38, 39). Kontrolno uspešnosti zdravljenja izvedemo mesec dni po zdravljenju, najbolje s ¹³C-urea dihalnim testom, ki je metoda izbire (5). Izjema od tega pravila je, kolikor obstaja medicinska indikacija za ponovno endoskopijo zgornjih prebavil (razjeda želodca, peptična razjeda z zapleti, limfom MALT). Bolniki mesec dni pred kontrolo uspeha zdravljenja ne smejo jemati antibiotikov, vsaj pet dni pred kontrolo pa tudi ne ZPČ ali blokatorjev H-2. Nadaljevalno zdravljenje po ZPČ po enotedenskem antimikrobnem zdravljenju je potrebno le pri bolnikih z razjedo želodca ali z razjedo z zapleti. V primeru aktivne razjede dvanajstnika in v primeru ostalih indikacij za zdravljenje pa nadaljevalno zdravljenje ZPČ ni potrebno (40).

V primeru neuspešnega zdravljenja s shemama 1 in 2 sodi tak bolnik k specialistu gastroenterologu. Glede na nedosegljivost preparatov bizmuta in tudi furazolidona v Sloveniji so nadaljnje možnosti zdravljenja sorazmerno omejene. Najbolj pomembno vprašanje pred izbiro naslednje možnosti zdravljenja je vsekakor, ali je bakterija občutljiva za makrolidne antibiotike. Odgovor nam lahko da le kultura in antibiogram. Če odpornost za makrolide ni prisotna, lahko uporabimo shemo ZPC, klaritromicin in ciprofloksacin. Rimaktana kljub dobrim rezultatom v nekaterih študijah v tujini v tem trenutku ne priporočava, saj bi njihova preširoka uporaba v tej indikaciji lahko imela negativne posledice za zdravljenje bolnikov s TBC. Če pa obstaja rezistenca za makrolide, je možno bolnike zdraviti z visokimi odmerki ZPC in amoksicilina.

Zaključki

Bolnike, okužene s *H. pylori*, zdravimo le, če izpolnjujejo merila za zdravljenje. Pred začetkom zdravljenja je potrebno bolnika opozoriti na možne pojave zdravljenja in pomen rednega jemanja zdravil. Z leti uspešnost tritirnega antimikrobnega zdravljenja upada. Zato je pri vsakem bolniku potrebno preveriti uspešnost zdravljenja. Priporočena metoda za ugotavljanje uspešnosti zdravljenja je ¹³C-urea dihalni test, razen če ni medicinskega razloga za kontrolno gastroskopijo. Osnova zdravljenja so ZPC, klaritromicin in amoksicilin ali metronidazol, ki jih predpišemo v trajanju sedem dni. Če zdravljenje s temi zdravili ni uspešno, sodi tak bolnik k specialistu gastroenterologu.

Ocenjujemo, da v Sloveniji nujno potrebujemo preparat bizmuta, bodisi koloidni bizmut subcitrat ali ranitidin bizmut citrat, kar bo morala od zdravstvenih oblasti izposlovati stroka.

Literatura

- European Helicobacter Pylori Study Group. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
- IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Helicobacter pylori. In: Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori: views and expert opinions of an IARC Working Group on the evaluation on carcinogenic risks to humans. Lyon, IARC 1994: 177-240.
- Figueredo C, Machado JC, Phoroah P et al. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1680-7.
- Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe z bakterijo Helicobacter pylori v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 159-62.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
- NIH consensus conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-9.
- Tepeš B, Kavčič B. Our experience in eradication of Helicobacter pylori in patients with chronic ulcer disease and preliminary results of more than one year follow-up. *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 1993; 56: 154-4.
- Lind T, Veldhuysen van Zenten S, Unge P et al. Eradication of Helicobacter pylori using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials. The MACH 1 study. *Helicobacter* 1996; 1: 138-44.
- Moayyedi P, Feltbower R, Crocombe W et al. The effectiveness of omeprazole, clarithromycin and tinidazole in eradicating Helicobacter pylori in a community screen and treat programme. Leeds Help Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 403-9.
- Ulmer HJ, Beckerling A, Gatz G. Recent use of proton pump inhibitor-based triple therapies for the eradication of H. pylori: a broad data review. *Helicobacter* 2003; 8: 95-104.
- Tepeš B. Primerjava dveh tritirnih antimikrobnih shem zdravljenja okužbe z bakterijo Helicobacter pylori. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 505-8.
- Broutet N, Tehamgoue S, Pereira E, Lamoniati H, Salamon R, Megraud F. Risk factors for failure of Helicobacter pylori therapy. Results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 99-109.
- Tepeš B, Gubina M, Kavčič B, Košutič D, Križman I, Ihan A. Prospektivna kontrolirana študija zdravljenja bolnikov s Helicobacter pylori pozitivno ulkusno boleznijo dvanajstnika. *Zdrav Vestn* 1995; 64: 687-91.
- Megraud F. Helicobacter pylori and macrolides. In: Schönfeld W, Kirst HA eds. *Macrolide antibiotics*. Berlin: Birkhauser, 2002; 243-60.
- Bazzoli F, Berretti D, De Luca L 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: S 39-42.
- Lind T, Megraud F, Unge P et al. The MACH 2 study - role of omeprazole in eradication of Helicobacter pylori with one-week triple therapies; a randomised double-blind study. *Gastroenterology* 1999; 116: 248-53.
- Walt PR. Metronidazole resistant H. pylori of questionable clinical importance. *Lancet* 1995; 348: 489-90.
- Lamarque D, Tankovic J, Berrhouma A et al. Triple therapy using ciprofloxacin for eradication of clarithromycin and metronidazole-resistant Helicobacter pylori. *Gut* 1997; 419: Suppl 1: A 104.
- Perri F, Festa V, Merla A, Quitadomo M, Clemente R, Andriulli A. Amoxicillin/tetracycline combinations are inadequate as alternative therapies for Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2002; 7: 99-104.
- Gubina M, Tepeš B, Gorenšek M, Križman 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.
- Skvarč M, Ečimović K. Primerjava občutljivosti bakterije Helicobacter pylori za antibiotike z agar dilucijsko metodo in E-testom. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2001: 1-38.
- Goodwin CS, McNulty CAM. Bacteriological and pharmacological basis for the treatment of Helicobacter pylori infection. In: Rathborne BJ, Healthy RU eds. *Helicobacter pylori and gastroduodenal disease*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: 224-31.
- Fatura T, Shirai N, Xiao F, Okashi K, Ishizaki T. Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P450C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 484-92.
- Mashkowitz M, Konihoff FM, Peled Y et al. High Helicobacter pylori numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. *Gut* 1995; 36: 845-7.
- Masconi G, Parente F, Russo A, Vago L, Imbesi V, Porro GB. 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: 356-66.
- Amieva MR, Salama NR, Tomphins LS, Falkow S. Helicobacter pylori enter and survive within multivesicular vacuoles of epithelial cells. *Cell Microbiol* 2002; 4: 677-90.
- Cellini L, Allocati N, Angelucci D et al. Coccoid Helicobacter pylori not culturable in vitro reverts in mice. *Microbiol Immunol* 1994; 38: 843-50.
- Kusters JG, Gerrits MM, Van Strijp JA, Vandenbroeke Grouls CM. Coccoid forms of Helicobacter pylori are the morphologic manifestation of cell death. *Infect Immun* 1997; 65: 3572-9.
- Ihan A, Tepeš B, Kavčič B, Gubina M. IL-2 receptor expression on gastric mucosa T lymphocytes is enhanced in duodenal ulcer patients compared with non-ulcer dyspeptic patients. *Hepato-Gastroenterology* 1996; 43: 1665-70.
- Borody T, Ren Z, Pang G, Cloncy R. Impaired host immunity contributes to Helicobacter pylori eradication failure. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3032-7.
- Tepeš B, Kavčič B, Gubina M, Križman I. A four-year follow-up of duodenal ulcer patients after Helicobacter pylori eradication. *Hepato-Gastroenterology* 1999; 46: 1746-50.
- Wang WM, Gu Q, Lam SK et al. Randomised controlled study of robeprazole, levofloxacin and rifabutin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment for Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 553-60.
- Coelho LG, Martins GM, Passos MC et al. Once-daily, low cost, highly effective Helicobacter pylori treatment to family members of gastric cancer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 131-6.
- Zullo A, Vaira D, Vakil N et al. High eradication rates of Helicobacter pylori with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 719-26.
- Jaup BH. Dual 'rescue' therapy for eradication of H. pylori in previous triple therapy failure. *Gut* 1999; 45: A 118.
- Colvet X, Garcia N, Lopez T 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: 603-9.
- Gubina M, Newell DG, Hawthorn PR, Avšič-Zupanc T, Križman I. Helicobacter pylori IgG in our asymptomatic Slovenian population. *Zdrav Vestn* 1991; 60: 449-52.
- Tepeš B. Helicobacter pylori. *Krka Med Farm* 1999; 20: Suppl 1: 1-55.
- Tepeš B, Kavčič B, Zaletel KL, Gubina M, Ihan A, Poljak M, Križman I. Two-to four year histological follow-up of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication. *J Pathol* 1999; 188: 24-9.
- Tepeš B, Križman I, Gorenšek M, Gubina M, Orel I. Is a one-week course of triple anti Helicobacter pylori therapy sufficient to control active duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 7: 1037-45.