

©Borgis

\*Piotr Albrecht, Maria Kotowska, Marcin Banasiuk, Agnieszka Gawrońska, Edyta Sienkiewicz, Izabella Łazowska-Przeorek, Aleksandra Banaszekiewicz, Katarzyna Karolewska-Bochenek, Marcin Dziekiewicz, Andrzej Radzikowski

## Terapia sekwencyjna zakażeń *H. pylori* u dzieci – doświadczenia własne

## Sequential therapy for *H. pylori* in children – own experience

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Radzikowski

### Streszczenie

**Wstęp.** Skuteczność trójlekowej terapii *H. pylori* jest dość niska (u dzieci w Polsce ok. 68%). Proponowanym rozwiązaniem jest terapia sekwencyjna.

**Materiał i metody.** Prospektywnemu badaniu z randomizacją i podwójnie ślepą próbą poddano 107 chorych (3-18 lat) z bólami brzucha wymagającymi badania endoskopowego. Zakażenie potwierdzano co najmniej dwoma z czterech metod diagnostycznych (test ureazowy, kałowy monoklonalny test ELISA – Amplified IDEIA™ Hp StAR™, wykrywający antygeny *H. pylori* w kale, UBT – ureazowy test oddechowy, histopatologia). Z badania wykluczały antybiotykoterapia lub IPP w ostatnich 4 tygodniach i próba eradykacji *H. pylori* w przeszłości. Leczenie sekwencyjnie (A) – 5 dni amoksyacylina 50 mg/kg/dobę + omeprazol 1 mg/kg/dobę w 2 dawkach, następnie 5 dni klarytromycyna 20 mg/kg/dobę + tynidazol 20 mg/kg/dobę + omeprazol 1 mg/kg/dobę w 2 dawkach. Leczenie standardowe (B) – 7 dni amoksyacylina + klarytromycyna + omeprazol w 2 dawkach jak wyżej + 3 dni placebo 2 x/dobę. Zestawy przygotowywała apteka. Tylko przygotowujący znali ich zawartość. Odkodowano je po zakończeniu badania. Skuteczność eradykacji oceniano w 6-8 tygodniu UBT i testem kałowym. Porównania dokonano analizą kowariancji (ANCOVA). Określono ryzyko względne (RR – *Relative Risk*). Wyliczono NNT – *Number Needed to Treat*. Testowano na poziomie  $\alpha = 0,05$ .

**Wyniki.** W grupie A wyleczeniu uległo 45/52 [86.5% (CI95 – 77%, 96%)], a w grupie B 35/51 chorych [68.6% (CI95 – 57%, 80%)] ( $p = 0.0322$ ). RR – *Relative Risk* – 1.2 (95% CI 1.02 do 1.6). Leczeni sekwencyjnie mieli 3 razy większą szansę na wyleczenie. NNT wyniosło ok. 6 (CI95 – 3; 46). Bez różnic w działaniach niepożądanych.

**Wnioski.** Dziesięciodniowa terapia sekwencyjna daje u dzieci średnio o 18% lepsze wyniki niż terapia standardowa, przy podobnie znikomej liczbie działań niepożądanych i może być w Polsce terapią pierwszego wyboru.

Słowa kluczowe: eradykacja *H. pylori*, dzieci, dorośli, terapia sekwencyjna, terapia potrójna

### Summary

**Introduction.** Due to the increasing resistance of *H. pylori* to different antibiotics, the efficiency of classical tri-drug therapy in children in Poland is taking out about 68%. Proposed solution is the sequential therapy.

**Material and Methods.** This prospective study, carried out in a double-blind, randomized testing paradigm, assessed the efficiency of a 10-day sequence therapy in children with abdominal pain providing indication for endoscopy. Antibiotic or proton pump inhibitor therapy during the last 4 weeks and past attempts to eradicate *H. pylori* were the excluding criteria. Infection was confirmed with two of four tests (UBT – urease breath test, urease, histopathology or fecal – monoclonal ELISA test – Amplified IDEIA™ Hp StAR™).

Group A received sequential treatment consisting of: amoxicillin, 50 mg/kg/day in two doses and omeprazole, 1 mg/kg/day in two doses during 5 days, followed by clarithromycin, 20 mg/kg/day plus tinidazole, 20 mg/kg/day plus omeprazole, 1 mg/kg/day in two doses during 5 days. Group B received standard treatment consisting of: amoxicillin, 50 mg/kg/day plus clarithromycin, 20 mg/kg/day plus omeprazole, 1 mg/kg/day in two doses during 7 days, followed by placebo, 2 times per day for the next 3 days. The drug sets were prepared in the hospital pharmacy with minimum variation of taste and shape. The content of the sets was decoded after conclusion of the examination.

Eradication efficiency was assessed by means of <sup>13</sup>C urea breath test (UBT) and a fecal test, at 6-8 weeks. Results of treatment in the two schemes were compared using co-variation analysis (ANCOVA) in a general Linear Model. Other parameters in the assessment included Relative Risk (RR) and the number of patients that had to be treated in order to obtain a favorable end point (NNT). The difference between study groups was considered significant when the p value was < 0.05 or when the 95% CI for RR did not exceed 1.0 (equivalent to  $p < 0.05$ ).

**Results.** As predicted by randomization 107 patients were included in the study, of these 54 in group A and 53 in group B. The final analysis encompassed 52 children in group A and 51 in group B. The numbers of patients that recovered at 6-8 weeks after termination of therapy were: in group A – 45 out of 52 (86.5%; CI – 77%, 96%), in group B – 35 out of 51 (68.6%; CI95 – 57%, 80%). Statistical analysis revealed a significant difference between the efficiencies of the two therapies ( $p = 0.0322$ ); the chance of recovery for a patient treated with the sequential method was 3 times higher than for a patient treated in a standard way. RR amounted to 1.2 (95% CI 1.02 to 1.6). NNT was about 6.

**Conclusions.** A 10-day sequential therapy is in children in Poland more effective than standard treatment, with a very low rate of side effects in either group and can be a the first choice therapy in Poland.

Key words: *H. pylori* eradication, children, adults, sequential therapy, triple therapy

## WSTĘP

Eradykacja *H. pylori* u dzieci z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego, takimi jak: ból w nadbrzuszu, uczucie pieczenia, nudności, wymioty, szybkie uczucie sytości poposiłkowej, odbijania, a także u dzieci i młodzieży z chorobą wrzodową żołądka i/lub dwunastnicy, niedokrwistością z niedoboru żelaza źle reagującą na terapię żelazem oraz idiopatyczną przewlekłą plamicą małopłytkową (choć to ostatnie wskazanie budzi u dzieci, w przeciwieństwie do dorosłych pewne kontrowersje) jest postępowaniem uznanym i akceptowanym (1-7).

Obecnie, w pierwszorazowym leczeniu zakażenia *H. pylori*, wciąż jeszcze zaleca się terapię trójlekową (w Europie 10-dniową, a w USA 14-dniową). Dane z piśmiennictwa, a zwłaszcza metaanaliza Khurana i wsp. z 2007 roku (8) wskazują, że tradycyjny trójlekowy schemat eradykacji *H. pylori*, podobny do stosowanego u dorosłych, oparty na inhibitorze pompy protonowej (IPP) i 2 antybiotykach podawanych przez 7-10 dni charakteryzuje się zróżnicowaną skutecznością w zależności od stosowanego zestawu leków i sposobu oceny wyników eradykacji (IPP-AK; IPP, amoksycylina, klarytromycyna: średnio 72% w badaniach z randomizacją i 76% w badaniach bez randomizacji, rzędu 75% w badaniach ocenianych metodą histopatologiczną i w dwóch badaniach odpowiednio 29 oraz 80%, w przypadku oceny jedynie na podstawie ureazowego testu oddechowego (UBT); dla badań dotyczących zestawu IPP-AM; IPP, amoksycylina, metronidazol: średnia efektywność eradykacyjna wynosiła 75%; dla zestawu IPP-MM; IPP, makrolid, metronidazol: średnia efektywność eradykacyjna to 54%, gdy do oceny wykorzystywano badanie histopatologiczne i 89%, gdy efekty oceniano testem UBT). Wydłużanie czasu terapii do 14 dni w znaczący sposób nie poprawia wyników leczenia (9).

We własnych dwóch badaniach skuteczność eradykacji klasycznym schematem trójlekowym (IPP-AM) wynosiła u dzieci średnio 68,6% (10) oraz 68% (11).

Najczęściej stosowanymi w terapii trójlekowej u dzieci antybiotykami/chemioterapeutykami są: amoksycylina, klarytromycyna, metronidazol lub tinidazol w połączeniu z jednym z IPP omeprazolem (jedynej zarejestrowany w Polsce dla dzieci) lub lanzoprazolem (12).

Amoksycylina, jeśli tylko nie ma ku temu przeciwwskazań, powinna być obowiązkowym elementem zestawu terapeutycznego, gdyż jak dotąd w Polsce i w Europie hoduje się najwyższe pojedyncze szczepy *H. pylori* odporne na ten antybiotyk (13).

Oporność na klarytromycynę u dzieci sięga w Europie 17,3%, u nastolatków 13,6%, w porównaniu z 8,2% we wszystkich innych grupach wiekowych. Pierwotna oporność na metronidazol sięgała w Polsce w 2002 roku 37% (choć oceny lekooporności na ten lek *in vitro* – wyższa i *in vivo* – niższa, są bardzo zróżnicowane), a na klarytromycynę 19%. Oporność na oba te terapeutyki jednocześnie nie przekraczała w 2002 roku 7% (14).

Aktualna polska analiza Dzierżanowskiej-Fangrat i wsp. z 2005 roku (15) wskazuje na narastanie oporności *H. pylori*, i na klarytromycynę (28%) i na metronidazol (46%). Obecnie 20% patogenów jest oporna na oba te terapeutyki jednocześnie.

W Polsce *H. pylori* jest wciąż wrażliwy na tetracykliny, i to w takim samym stopniu jak na amoksycylinę (15). Na świecie oporność na te dwa antybiotyki jest niższa niż 2% (16).

Trzeba zdawać sobie sprawę, że poza opornością *H. pylori* na antybiotyki (17, 18), nieskuteczność zalecanych terapii związana jest bardzo często z *noncompliance*, czyli nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich przez pacjentów. Graham i wsp. już w 1992 roku wykazali (19), że skuteczność eradykacji terapią trójlekową u chorych przyjmujących 60% i więcej zalecanych dawek leków sięgała 96%, podczas gdy u przyjmujących poniżej 60% wynosiła zaledwie 69%.

Zalecane w pediatrii dawkowanie poszczególnych leków przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Dawkowanie leków stosowanych w pierwszorazowej terapii zakażenia *H. pylori*.

Lek	Dawkowanie
Omeprazol	0,5-1 mg/kg/dobę w 2 dawkach; maksymalnie 40 mg/dobę
Amoksycylina	40-50 mg/kg/dobę w 2 dawkach; maksymalnie 2 g/dobę
Klarytromycyna lub Metronidazol/Tinidazol	15-20 mg/kg/dobę w 2-3 dawkach; maksymalnie 1,0 g/dobę 20 mg/kg/dobę w 2 dawkach; maksymalnie 1,0 g/dobę

W Polsce w pierwszorazowym leczeniu eradykacyjnym *H. pylori* u dzieci nadal zaleca się 10-dniową terapię potrójną składającą się z omeprazolu w skojarzeniu z amoksycyliną oraz klarytromycyną lub metronidazolem (przy czym aktualnie metronidazol jest preferowany).

Niedostateczna i pogarszająca się na skutek antybiotykoooporności *H. pylori* efektywność dotychczas stosowanej terapii trójlekowej skłania badaczy na całym świecie do poszukiwania bardziej skutecznych sposobów i schematów eradykacyjnych dla dorosłych i dzieci. Jednym z nich jest terapia sekwencyjna.

**Na przestrzeni ostatnich kilku lat w piśmiennictwie pojawiły się prace, głównie z jednego regionu (Włochy), wykazujące 95% lub nawet wyższą skuteczność 10-dniowej terapii eradykacyjnej *H. pylori* u dorosłych opartej na amoksycylinie i IPP (rabeprazol) stosowanych przez 5 dni oraz klarytromycynie, tinidazolu i tym samym inhibitorze pompy protonowej podawanych przez kolejnych 5 dni (20-25).**

W podobnym badaniu u dzieci, przeprowadzonym także we Włoszech, wykazano, że 10-dniowe leczenie sekwencyjne IPP (omeprazol) i amoksycyliną przez 5 dni, a następnie IPP oraz tinidazolem i klarytromycyną przez kolejne 5 dni zwiększa odsetek eradykacji *H. pylori* do 97% (26). Badanie to dotyczyło jednak małej grupy dzieci i nie zostało przeprowadzone z podwójnie ślepą próbą.

W metaanalizie opracowanej przez Gatta i wsp. (2009) (27) obejmującej 260 dzieci i młodzieży z trzech badań kontrolowanych iloraz szans (OR, Odds Ratio) wyniósł 1,98 (95% CI: 0,96-4,07), czyli szansa wyleczenia terapią sekwencyjną była prawie dwukrotnie wyższa niż terapią standardową. W metaanalizie tej nie wykazano różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy obiema terapiami (OR 1,01; 95% CI: 0,78-1,30), podobnie jak w naszym własnym badaniu (10).

W najnowszym podsumowaniu terapii sekwencyjnej pochodzącym z 2010 roku i opracowanym przez Gisberta i wsp. (35), obejmującym łącznie dorosłych i dzieci, opartym, jak już wcześniej wspomniano, w większości przypadków na pracach z Włoch i obejmującym 2482 chorych średnia efektywność tej terapii w eradykacji *H. pylori* wyniosła 91,3% (95% CI 90-92%). Znalazły się tam prace, w których terapia sekwencyjna okazała się gorsza lub bardzo zbliżona w swej efektywności do standardowej (odpowiednio 78% vs. 72% 21; 86% vs. 88% (28); 81% vs. 82% (29)).

Niezależnie od wyników przedstawionej wyżej metaanalizy i dotychczas przeprowadzonych badań terapia sekwencyjna wciąż jeszcze nie jest uznawana za w pełni uprawnioną i ciągle ukazują się artykuły wskazujące na brak dostatecznej liczby wiarygodnych i wysokiej jakości badań (w tym z podwójnie ślepą próbą) pozwalających na ewentualne upowszechnienie tego sposobu leczenia (30). Zwrócić na to również uwagę Gisbert w 2010 roku (35).

Wyjściem naprzeciw wzmiankowanemu wyżej zapotrzebowaniu była własna praca, która była tematem habilitacji głównego autora oraz publikacji w „Journal of Pediatrics” w 2011 roku (10), porównująca efekty terapii sekwencyjnej z terapią klasyczną u dzieci w Polsce.

## MATERIAŁ I METODY

Do prospektywnego badania z randomizacją i podwójnie ślepą próbą włączono 107 chorych (58 chłopców – 54,2% i 49 dziewcząt – 45,8%) w wieku 3-18 lat.

Kryteriami włączenia były: bóle brzucha nie mające charakteru czynnościowego i będące wskazaniem do badania endoskopowego oraz zgoda rodziców lub prawnych opiekunów oraz po 16. r.ż. samego dziecka na udział w badaniu. Zakażenie musiało być potwierdzone co najmniej dwoma z czterech stosowanych metod diagnostycznych (szybki test ureazowy, test oddechowy z mocznikiem znakowanym C13 (UBT), badanie histopatologiczne, test kałowy – monoklonalny test ELISA – Amplified IDEIA™ Hp StAR™ wykrywający antygeny *H. pylori* w kale).

Kryteriami wykluczającymi były: antybiotykoterapia lub stosowanie IPP w ciągu ostatnich 4 tygodni i próba eradykacji *H. pylori* w przeszłości.

Chorych przydzielono losowo do: grupy A (leczenie sekwencyjne) [amoksycyliną 50 mg/kg/dobę w 2 dawkach (maksymalnie 2 g/dobę) z omeprazolem 1 mg/kg/dobę w 2 dawkach (maksymalnie 40 mg/dobę) przez 5 dni, a następnie klarytromycyna 20 mg/kg/dobę w 2 dawkach (maksymalnie 1 g/dobę) z tinidazolem 20 mg/kg/dobę w 2 dawkach (maksymalnie 1 g/dobę) i omeprazolem 1 mg/kg/dobę w 2 dawkach (maksymalnie 40 mg/dobę) przez 5 dni] i grupy B (leczenie standardowe) siedmiodniowa podaż amoksycyliny 50 mg/kg/dobę w 2 dawkach (maksymalnie 2 g/dobę) z klarytromycyną 20 mg/kg/dobę w 2 dawkach (maksymalnie 1 g/dobę) i omeprazol 1 mg/kg/dobę w 2 dawkach (maksymalnie 40 mg/dobę)], a następnie placebo 2 x dziennie przez 3 kolejne dni, tak aby obie grupy leczone były 10 dni.

Zestawy terapeutyczne przygotowywała apteka szpitalna tak, aby miały maksymalnie podobny wygląd i smak. Tylko przygotowujący zestawy wiedzieli co się w nich znajduje i przydzielane one były zgodnie z listą randomizacyjną. Zawartość zestawów odkodowano po zakończeniu badania.

Skuteczność eradykacji oceniano za pomocą UBT oraz testu kałowego w 6-8 tygodniu.

Dla porównania obu schematów leczenia, zastosowano analizę kowariancji (ANCOVA) w schemacie Ogólnego Modelu Linowego. Określono także ryzyko względne (RR – *Relative Risk*). Wyliczono również liczbę pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (NNT). Przedział ufności dla NNT wyliczono metodą Miettinen i Nurminen.

Testowano na poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ . Za znamienne statystycznie uznano więc wyniki, w których



$p < 0,05$  lub jeżeli 95% przedział ufności (CI) dla ryzyka względnego (RR – *Relative Risk*) nie zawierał 1 (równoznaczne z  $p < 0,05$ ).

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną WUM. Decyzja KB/183/2006, a projekt badania w całości sfinansowany z grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego: kod projektu: 3D144; umowa Nr: N 404 051 32/1330.

## WYNIKI

Zgodnie z randomizacją do badania włączono 107 chorych (54 do grupy A oraz 53 do grupy B). Ostatecznej analizie poddano w grupie A – 52 dzieci, a w grupie B – 51.

Porównanie wykazało, że w grupie chorych leczonych sekwencyjnie w 6-8 tygodniu od ukończenia terapii wyleczeni stanowili 96%, natomiast w grupie chorych leczonych standardowo wyleczonych zostało 35/51 chorych, co stanowi 68.6% (95% CI 57-80%).

**Terapia sekwencyjna wykazała więc o średnio 18% lepszą skuteczność eradykacyjną niż tradycyjna terapia trójlekowa.**

RR (ryzyko względne) wyniosło 1,2; (95% CI, 1.02-1.60).

NNT – *number needed to treat*, czyli liczba osób, które trzeba poddać terapii sekwencyjnej, aby po 6-8 tygodniach od zakończenia leczenia uzyskać o jednego wyleczonego więcej niż w terapii tradycyjnej wyniosła ok. 6 (95% CI 3-56).

Korzystając z analizy regresji logistycznej wyliczono, że osoba poddana leczeniu metodą sekwencyjną ma prawie 3 razy większą szansę na wyleczenie niż chory leczony metodą standardową.

**Nie wykazano różnic w częstości występowania działań niepożądanych między analizowanymi terapiami. Przestrzeganie zaleceń było bardzo dobre i przekraczało 95%.**

## DYSKUSJA

Przyczyna, dla której terapia sekwencyjna wykazuje lepszą skuteczność eradykacyjną nie jest znana i ostatecznie wyjaśniona. Autorzy pierwszego badania, w którym zastosowano terapię sekwencyjną przypusz-

czali, że terapia ta wykorzystuje i ekspozuje przewagę każdego z systemów terapii. Jest bowiem rzeczą znaną, że terapia samą amoksycyliną z IPP daje efekty eradykacyjne w blisko 50% przypadków, a w pozostałych prowadzi do znacznej redukcji liczby bakterii (31). Wydaje się, że redukcja liczby bakterii poprawia efektywność następowej, krótkiej, terapii potrójnej. Taki wpływ niskiej liczby bakterii na efektywność terapii potrójnej wykazali Moshkowitz i wsp. (1995) (32) oraz Perri i wsp. (1998) (33). Zamyśl zastosowania amoksycyliny w pierwszej fazie terapii związany jest m.in. z bardzo niską lekoopornością *H. pylori* na ten lek oraz tym, że terapie zawierające amoksycylinę chronią przed wtórną lekoopornością na klarytromycynę (34). Niewykluczone jest także, że wstępne leczenie amoksycyliną uszkadzając ścianę komórkową *H. pylori*, toruje drogę makrolidom blokując w ten sposób enzymy odpowiedzialne za „*efflux*”, czyli czynne wydalanie makrolidów z komórki *H. pylori* (35). Wydaje się również, że terapia sekwencyjna sprzyja eradykacji u zakażonych szczepami klarytromycynoopornymi (27).

Według ciekawej klasyfikacji wartości stosowanych terapii zakażenia *H. pylori* na podstawie ich skuteczności eradykacyjnej przedstawionej przez Grahama i wsp. (2007) (36), nasze wyniki terapii sekwencyjnej mieszczą się w kategorii C (85-89%), czyli określanej, jako *fair* (niezła). Autorzy ci uważają, że powinno się stosować schematy o skuteczności *excellent* (znakomita), czyli A (95-100%). Większość terapii potrójnych, nawet o przedłużonym do 14 dni czasie stosowania leków, nie spełnia obecnie, zdaniem autorów, nawet kryterium *good* (dobra), czyli B (90-95%). Nie umniejsza to faktu, że terapia sekwencyjna jest u dzieci, w polskich warunkach, wyraźnie lepsza od tradycyjnej.

Ten sposób terapii znalazł swoje miejsce w najnowszych zaleceniach ESPGHAN i NASPGHAN z 2011 roku (37).

## WNIOSKI

Dziesięciodniowa terapia sekwencyjna daje u dzieci średnio o 18% lepsze wyniki niż terapia standardowa, przy podobnie znikomej liczbie działań niepożądanych i może być w Polsce terapią pierwszego wyboru.

## PIŚMIENNICTWO

1. Drumm B, Koletzko S, Oderda G: *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 207-213.
2. Gold BD, Colletti RB, Abbott M et al.: North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition: *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31: 490-497.
3. Wardyn AK, Życińska K, Życiński Z et al.: Diagnostyka zakażenia *Helicobacter pylori*. [W:] *Helicobacter pylori* – Przewodnik dla Lekarza Praktyka. Red. Wardyn AK, Życińska K, Życiński Z. Professional Medicine Promotion, Warszawa 2004, 58-67.
4. Dzieniszewski J, Jarosz M i Grupa Robocza PTG: Postępowanie w zakażeniu *Helicobacter pylori* (Rok 2004). Wytyczne opracowane przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Gastroenterologia Polska 2004; 11: 41-48.
5. Dzieniszewski J, Jarosz M oraz Grupa Robocza PTG-E do spraw zakażenia *Helicobacter pylori*. Ustalenia Grupy Roboczej PTG-E dotyczące postępowania w zakażeniu *Helicobacter pylori* – consensus 2008. Gastroenterologia Polska 2008; 15 (5): 323-331.
6. Bourke B, Ceponis P, Chiba N et al.: Canadian Helicobacter Study Group. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents – an evidence-based evaluation. Can J Gastroenterol 2005; 19(7): 399-408.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al.: and The European Helicobacter Study Group (EHS): Current concepts in

- the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report Gut 2007; 56(6): 772-781.
8. Khurana R, Fischbach L, Chiba N et al.: Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25(5): 523-536.
  9. Oderda G, Rapa A, Bona G: A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication treatment schedules in children. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 56-60.
  10. Albrecht P, Kotowska M, Szajewska H: Sequential Therapy Compared with Standard Triple Therapy for *Helicobacter Pylori* Eradication in Children: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. J Pediatr. doi:10.1016/j.jpeds.2011.01.023.
  11. Szajewska H, Albrecht P, Topczewska-Cabane A: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial: Effect of Lactobacillus GG Supplementation on *Helicobacter Pylori* Eradication Rates and Side Effects During Treatment in Children. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2009; 48: 431-436.
  12. Kato S, Ritsuno H, Ohnuma K et al.: Safety and efficacy of one-week triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* in children. Helicobacter 1998; 3: 278-282.
  13. Boyanova L, Mentis A, Gubina M et al.: The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in eastern Europe. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 388-396.
  14. Rozynek E, Dzierżanowska-Fangrat K, Celińska-Cedro D et al.: Primary resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobial agents in Polish children. Acta Microbiol Pol 2002; 51: 255-263.
  15. Dzierżanowska-Fangrat K, Rozynek E, Celińska-Cedro D et al.: Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study. Int J Antimicrob Agents 2005; 26(3): 230-234.
  16. Bruce MG, Bruden DL, McMahon BJ et al.: Alaska sentinel surveillance for antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* isolates from Alaska native persons, 1999-2003. Helicobacter 2006; 11(6): 581-588.
  17. Romano M, Iovene MR, Russo MI et al.: Failure of first-line eradication treatment significantly increases prevalence of antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates. J Clin Pathol 2008; 61(10): 1112-1115.
  18. Thyagarajan SP, Ray P, Das BK et al.: Geographical difference in antimicrobial resistance pattern of *Helicobacter pylori* clinical isolates from Indian patients: multicentric study. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18(12): 1373-1378.
  19. Graham DY, Lew GM, Malaty HM et al.: Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. Gastroenterology 1992; 102(2): 493-496.
  20. Zullo A, Vaira D, Vakil N et al.: High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 719-726.
  21. Choi WH, Park DI, Oh SJ et al.: Effectiveness of 10 day-sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. Korean J Gastroenterol 2008; 51(5): 280-284.
  22. Vaira D, Zullo A, Vakil N et al.: Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146(8): 556-563.
  23. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M et al.: Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19(4): 407-414.
  24. De Francesco V, Zullo A, Hassan C 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(5): 322-326.
  25. Zullo A, Gatta L, De Francesco V et al.: High rate of *Helicobacter pylori* eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: a prospective controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(12): 1419-1424.
  26. Francavilla R, Lionetti E, Castellana SP et al.: Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. Gastroenterology 2005; 129: 1414-1419.
  27. Gatta L, Vakil N, Leandro G et al.: Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. Am J Gastroenterol 2009; 104(12): 3069-3079.
  28. Ruiz-Obaldia JR, Torazza EG, Carreno NO: *Helicobacter pylori* eradication with either conventional 10-day triple therapy or 10-day modified sequential regimen (preliminary report). Gastroenterology 2008; 134 (Suppl. 1): A-24.
  29. Park S, Chun HJ, Kim ES et al.: The 10-day sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea: less effective than expected. Gastroenterology 2009; 136 (Suppl. 1): M1053.
  30. Moayyedi P, Malfertheiner P: Editorial: Sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a new guiding light or a false dawn? Am J Gastroenterol 2009; 104(12): 3081-3083.
  31. Unge P: Review of *Helicobacter pylori* eradication regimens. Scand J Gastroenterol 1996; 31(Suppl. 215): 74-81.
  32. Moshkowitz M, Konikoff FM, Peled Y et al.: High *Helicobacter pylori* numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. Gut 1995; 36: 845-847.
  33. Perri F, Clemente R, Festa V et al.: Relationship between the results of pre-treatment urea breath test and efficacy of eradication of *Helicobacter pylori*. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998; 30: 146-150.
  34. Murakami K, Fujioka T, Okimoto T et al.: Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 67-70.
  35. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A et al.: Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A Critical Review. J Clin Gastroenterol 2010 Jan 5. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c8a1a3
  36. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y: A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. Helicobacter 2007; 12(4): 275-278.
  37. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ et al.: on behalf of the *H. pylori* working groups of ESPGHAN, NASPGHAN: Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011 May 6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182227e90.

otrzymano/received: 05.10.2011  
zaakceptowano/accepted: 10.11.2011

Adres/address:  
\*Piotr Albrecht  
Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Działdowska 1, 01-184 Warszawa  
tel.: (22) 452-32-66  
e-mail: palbrecht@klinikiczny.pl