

Σχήματα εκριζώσεως

Γεράσιμος Μάντζαρης

Η χρονιά που μεσολάβησε δεν χαρακτηρίστηκε από σημαντικές αλλαγές στη θεραπεία της λοιμώξεως από Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού (ΛΕΠ). Αντίθετα, η επιστημονική κοινότητα αναλώθηκε κυρίως στην κριτική ανάλυση των “κατεστημένων” θεραπευτικών σχημάτων με τις προσπάθειες να εστιάζονται κυρίως στην αξιολόγηση της διάρκειας της τριπλής αγωγής με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ), τη θέση της τετραπλής αγωγής (κλασική τριπλή με ΑΑΠ) ως θεραπείας πρώτης εκλογής ή εναλλακτικής θεραπείας (επί αποτυχίας των τριπλών θεραπευτικών σχημάτων) και την αξιολόγηση της νέας ‘διπλής’ θεραπείας, ήτοι του συμπλόκου ρανιτιδίνης-βισμούθειου με κλαριθρομυκίνη.

Ενδείξεις Θεραπείας

Διεθνώς, τα κριτήρια του Maastricht¹ προστέθηκαν στα κλασικά κριτήρια της Consensus του NIH.² Από την άποψη αυτή, η Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία θα μπορούσε να υπερηφανεύεται επειδή πολλά από τα κριτήρια του Maastricht είχαν ήδη αποτελέσει προζύμη των δικών της επιλογών στο Ελληνικό πλαίσιο ομοφωνίας για τη θεραπεία της ΛΕΠ. Τα κριτήρια του Maastricht διεύρυναν και εξειδίκευσαν τα κριτήρια του NIH. Η σύσταση για θεραπεία της ΛΕΠ ταξινομήθηκε ως ιδιαίτερος έντονη, απλή ή αβέβαιη, ενώ η επιστημονική τεκμηρίωση της ενδείξεως για θεραπεία στις αντίστοιχες παθολογικές οντότητες ταξινομήθηκε ως αναμφίβολη, υποστηρικτική ή ασαφής. Έτσι, απολύτως τεκμηριωμένες επιστημονικές συστάσεις για θεραπεία εκριζώσεως της ΛΕΠ

συνιστούν η νόσος του πεπτικού έλκους και το MALT λέμφωμα του στομάχου ενώ συνηγορητικές είναι οι ενδείξεις σε ασθενείς με βαριές μορφές γαστρίτιδας και μετά από εκτομή του πρώιμου καρκίνου του στομάχου. Θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται για τις εξωγαστρικές συσχετίσεις της ΛΕΠ και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΛΕΠ. Στην γκριζα περιοχή που περιλαμβάνονται ασθενείς με ΛΕΠ και παθήσεις ή καταστάσεις για τις οποίες δεν υπάρχει σαφής επιστημονική τεκμηρίωση ότι η ΛΕΠ διαδραματίζει παθογενετικό ρόλο, περιλαμβάνονται η λειτουργική δυσπεψία, η προφύλαξη από έλκους ασθενών που λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν ΜΣΑΦ, η οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση οξέος που χρήζει μακράς θεραπείας με ΑΑΠ και, σε δεύτερη μοίρα, η μετεγχειρητική αντιμετώπιση της νόσου του πεπτικού έλκους και άτομα με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του στομάχου. Οι τελευταίες κατηγορίες ασθενών χρήζουν περαιτέρω επιστημονικής τεκμηρίωσης και πρέπει να εξατομικεύονται λαμβάνοντας υπ' όψιν πληθώρα παραμέτρων, όπως η ηλικία του ασθενούς, το θεραπευτικό κόστος έναντι της ωφέλειας, η ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά, οι πιθανές επιπλοκές της θεραπείας (π.χ. αλλεργικές αντιδράσεις, ψευδομεμβρανώδης κολίτις, κλπ), το άγχος και την πιθανή αγωνία του ασθενούς για πιθανές απώτερες επιπλοκές της ΛΕΠ, κ.ά.

Θα πρέπει να τονισθεί ότι οι συστάσεις των Διεθνών Οργανισμών ή Συμποσίων είναι πλαίσια ομοφωνίας (και όχι απόλυτης συμφωνίας) ειδικών για τη ΛΕΠ, που η ισχύς και η πρακτικότητά τους αναμένεται να υποστούν τη δοκιμασία του χρόνου για να επιβεβαιωθούν. Ο μεμονωμένος κλινικός γαστρεντερολόγος έχει το δικαίωμα της προσωπικής επιλογής έναντι των θεωρουμένων ως συνηγορητικών ή υποστηρικτικών της θεραπείας ενδείξεων (μετά από συζήτηση με τον ασθενή και συμφωνία του δεύτερου) έχοντας όμως παράλληλα και την πλήρη ευθύνη των επιλογών του.

Επιτυχής εκρίζωση της ΛΕΠ

Θεωρείται ως η μη ανίχνευση του *E. πυλωρού* ή των προϊόντων της ενζυμικής δραστηριότητάς του μετά από την κατάλληλη θεραπεία. Ο χρόνος ελέγχου της επιτυχίας της αντι-ΕΠ αγωγής εξαρτάται από τη διαθέσιμη και χρησιμοποιούμενη μέθοδο. Έτσι, αν επιλεγεί η ενδοσκοπική μέθοδος, η γαστροσκόπηση πρέπει να εκτελεσθεί τουλάχιστον 7-8 εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της αντι-ΕΠ αγωγής και κριτήριο επιτυχούς εκρίζωσης της ΛΕΠ είναι η μη ανίχνευση του μικροβίου ιστολογικώς (τροποποιημένη Giemsa) σε 2-3 ιστοτεμάχια άντρου και ανάλογο αριθμό βιοψιών σώματος/θόλου όπως και η αρνητική καλλιέργεια. Το αρνητικό CLO-test στον ίδιο χρόνο δεν αυξά-

νει την ευαισθησία της ανιχνεύσεως, αυξάνει το κόστος ενώ ως μοναδική εξέταση δεν επαρκεί ίσως για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικής εκριζώσεως της ΛΕΠ. Αν επιλεγεί η μη επεμβατική μέθοδος, η εξέταση εκλογής είναι η δοκιμασία αναπνοής ^{13}C -ουρίας, η οποία πρέπει να εκτελείται τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της αντι-ΕΠ αγωγής. Η μέθοδος είναι η πιο ευαίσθητη, μη επεμβατική και συγκρίσιμου κόστους με της ενδοσκοπικής μεθόδου.

Σχήματα Θεραπείας

Γενικώς, η επιλεγόμενη θεραπεία θα πρέπει να εμφανίζει ποσοστά εκριζώσεως του ΕΠ με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα πάνω από 85%. Ευνόητο είναι ότι η ιδιαιτερότητα κάθε χώρας θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρώς υπ' όψιν, όπως, π.χ., η υψηλή *in vitro* ανθεκτικότητα του ΕΠ στη μετρονιδαζόλη στην Ελλάδα.^{3,4}

Η μονοθεραπεία και η διπλή θεραπεία εξ ενός αντιβιοτικού και ενός ΑΑΠ δεν έχουν πλέον θέση στη θεραπεία της ΛΕΠ εξ αιτίας της χαμηλής αποτελεσματικότητας και της συνήθους αναπτύξεως μικροβιακής αντοχής σε ορισμένα αντιβιοτικά.

Η 'διπλή' αγωγή ρανιτιδίνης-κιτρικού βισμούθειου (400mg x 2) με κλαριθρομυκίνη (0.5g x 3) είναι ένα από τα τελευταία θεραπευτικά σχήματα που εισήχθησαν στην κλινική πράξη. Ο σύμπλοκος συνδυασμός υπερτερεί των επιμέρους συστατικών του όσον αφορά την αντι-ΕΠ δράση, την αναστολή των ισοενζύμων της πεψίνης στον άνθρωπο και ως προς τη μειωμένη απελευθέρωση και απορρόφηση του βισμούθειου. Εκριζώνει την ΛΕΠ σε ποσοστά 74-94% με βάση την ανάλυση κατά πρωτόκολλο (Per Protocol, PP, analysis) των δεδομένων της διεθνούς βιβλιογραφίας.⁵⁻⁷ Με ενδιαφέρον αναμένεται η δημοσίευση των δεδομένων της Ελληνικής Πολυκεντρικής Μελέτης.⁸ Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για 14 συνολικώς ημέρες και η κλαριθρομυκίνη χορηγείται σε τρεις διαιρεμένες δόσεις των 500mg εκάστη σε αντίθεση με τα τριπλά σχήματα των ΑΑΠ. Αν ο ασθενής έχει ενεργό έλκος η θεραπεία πρέπει να συμπληρώνεται με αντιεκκριτική αγωγή για 2-4 ακόμη εβδομάδες με ρανιτιδίνη.

Η κλασική τριπλή θεραπεία παραμένει ακόμη ως η θεραπεία "αναφοράς" έστω κι αν έχει πλέον υπερκερασθεί από τα νεώτερα σχήματα. Ο συνδυασμός υποκιτρικού βισμούθειου (125mg x 4), υδροχλωρικής τετρακυκλίνης (0.5g x 4) και μετρονιδαζόλης (0.5g x 3) έχει ακόμη πολύ ικανοποιητικά ποσοστά εκριζώσεως σε χώρες με χαμηλή ανθεκτικότητα του ΕΠ στη μετρονιδαζόλη. Παρότι η συγχορήγηση παρακάμπτει ως ένα βαθμό την ανθεκτικότητα αυτή και αν και η *in vitro* ανθεκτικότητα στη μετρονιδαζόλη δεν μεταφράζεται σε

αναποτελεσματικότητα *in vivo*, η κλασική τριπλή θεραπεία δεν θα πρέπει ίσως να είναι θεραπεία πρώτης εκλογής για τη ΛΕΠ σε χώρες όπως η δική μας με υψηλή ανθεκτικότητα στη μετρονιδαζόλη. Εναλλακτικώς, η μετρονιδαζόλη μπορεί να αντικατασταθεί με κλαριθρομυκίνη (σε δόση 250 ή 500 mg x3) οπότε τα ποσοστά εκριζώσεως είναι πάνω από 85-90%. Στα πλεονεκτήματα της θεραπείας είναι το χαμηλό κόστος και η διατήρηση της αποτελεσματικότητας ακόμη και μετά από πρόσφατη επούλωση του έλκους με αντιεκκριτική θεραπεία, που αναμένεται να μειώσει το μικροβιακό πληθυσμό στον στόμαχο.⁹ Η ανοχή της θεραπείας αυξάνεται χωρίς να μειωθεί πιθανώς η αποτελεσματικότητά της αν ορισμένα φάρμακα χορηγηθούν διαδοχικώς.^{10,11} Στα μειονεκτήματα της αγωγής είναι η μη σύντομη ύφεση του άλγους του ασθενούς με ανοικτό έλκος, η σχετικώς χαμηλή συμμόρφωση του ασθενούς (που πρέπει να λάβει 11 δισκία την ημέρα, ορισμένα από τα οποία δεν είναι καθόλου εύληπτα ή συνοδεύονται από ανεπιθύμητες ενέργειες), η 14ήμερη διάρκεια της θεραπείας και η ανάγκη να συνεχισθεί ως μονοθεραπεία το βισμούθειο ή εναλλακτικώς κάποιος ΑΠ ή H2RA προκειμένου να επουλωθεί το έλκος.

Οι βασισμένες στους ΑΑΠ τριπλές θεραπείες είναι οι πλέον ευρέως δεδομένες και χρησιμοποιούμενες ως θεραπείες πρώτης εκλογής για τη ΛΕΠ. Συνήθως έχουν ως βάση την ομεπραζόλη, που έχει μελετηθεί σε κλινικό επίπεδο πολύ περισσότερο από τη λανζοπραζόλη και την παντοπραζόλη, αν και οι δύο τελευταίες είναι πιθανό ότι μπορούν να υποκαταστήσουν με ίση αποτελεσματικότητα την ομεπραζόλη στους τριπλούς συνδυασμούς. Η ομεπραζόλη, όπως ίσως και όλοι οι ΑΑΠ, έχουν ενδογενή αντι-ΕΠ δράση *in vitro* δρα σε διάφορες παραμέτρους της γαστρικής εκκρίσεως, της βλέννας κ.ά.¹²⁻¹⁶ και σε κλινικό επίπεδο καταστέλλουν σημαντικά το μικροβιακό πληθυσμό στον στόμαχο, όταν χορηγούνται ως μονοθεραπείες.¹⁷ Αντιθέτως, οι H2RA στερούνται αυτών των ιδιοτήτων.¹⁸ Παράλληλα, η ομεπραζόλη εμφανίζει συνεργική δράση με την κλαριθρομυκίνη στα τριπλά σχήματα. Η δόση του ΑΑΠ είναι μία κάψουλα δύο φορές την ημέρα, πριν τα γεύματα. Οι συνδυασμοί των δύο αντιβιοτικών που συγχωρηγούνται ποικίλλουν, αλλά φαίνεται ότι σε χώρες όπως η δική μας, με αυξημένη μικροβιακή αντοχή στη μετρονιδαζόλη, ο συνδυασμός εκλογής είναι αμοξυκιλλίνη (1g x2) και κλαρυθρομυκίνη (0.5g x2) (OAC500). Ο συνδυασμός κλαρυθρομυκίνης (ίδια δόση ή 250mg x 2) με μετρονιδαζόλη (400mg x 2) (OMC250 ή OMC500) έχει χρησιμοποιηθεί σε Ευρωπαϊκές χώρες με χαμηλή αντοχή στη μετρονιδαζόλη και έδωσε συγκρίσιμα αποτελέσματα με της OAC500. Διεθνώς η ανάλυση των δεδομένων μεμονωμένων μεγάλων μελετών, όπως η MACH-1,¹⁹ η ACT-10 (4) έχουν δείξει ότι οι συνδυασμοί OAC500 και OMC250 έχουν αποτελεσματικότητα >90 και όταν ακόμη τα δεδομένα αναλυθούν με βάση τη μέθοδο της προθέσεως

θεραπείας (Intention-To-Treat, ITT). Η ημετέρα εμπειρία με την OAC500 ήταν 85% (PP) και 78% (ITT) όταν η θεραπεία δόθηκε για 10 ημέρες²⁰ ενώ όταν χορηγήθηκε για 7 ημέρες τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 81% (PP) και 70% (ITT)²¹ - ελαφρώς υπερέχοντα τα ποσοστά των 10 ημερών. Μετα-αναλύσεις μελετών τριπλής αγωγής βασισμένης στην ομεπραζόλη έχουν δείξει σαφή ποσοστά υπερβαίνοντα τα 85% (PP analysis) και ότι υπερέχουν τα σχήματα που το ένα αντιβιοτικό είναι η κλαριθρομυκίνη.²³⁻²⁶ Ο λιγότερο αποτελεσματικός συνδυασμός είναι αυτός της μετρονιδαζόλης με αμοξικιλίνη με ένα ΑΑΠ.¹⁹ Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι ως ανεξάρτητοι παράγοντες το κάπνισμα, η προηγουμένως χορηγηθείσα αγωγή επουλώσεως έλκους με ΑΑΠ και η χορήγηση του ΑΑΠ μία φορά την ημέρα μειώνουν ο καθένας την αποτελεσματικότητα της αντι-ΕΠ τριπλής αγωγής κατά 8-20%.²⁷⁻²⁸

Η διάρκεια του θεραπευτικού σχήματος OAC500 στην Ευρώπη είναι 7 ημέρες. Οι Αμερικανοί έχουν την εντύπωση ότι 7 ημέρες δεν αρκούν και ότι πρέπει να χορηγείται για 10 ημέρες. Ήδη αναφερθήκαμε στην ημέτερη εμπειρία με 7 και 10 ημερών σχήματα. Το Ελληνικό πλαίσιο ομοφωνίας είχε προκρίνει το 10-ήμερο σχήμα. Όμως, δεν υπάρχουν ευρέα πληθυσμιακά συγκριτικά δεδομένα. Η 7-ήμερη αγωγή φαίνεται ότι επουλώνει το πεπτικό έλκος μετά 4 εβδομάδες σε ποσοστό 90% γεγονός που σημαίνει ότι ενδεχομένως απαιτείται και επιπλέον ΑΑΠ, οπότε το κόστος της είναι συγκρίσιμο με του 10-μερου σχήματος, που δεν απαιτεί επιπλέον αντιεκκριτική θεραπεία (επούλωση έλκους >97%, PP analysis).

Τα πλεονεκτήματα της τριπλής με ΑΑΠ αγωγής είναι η άμεση ανακούφιση του άλγους στον ενεργό ελκοπαθή, τα υψηλά ποσοστά συμμορφώσεως του ασθενούς και τα υψηλά ποσοστά επιτυχούς θεραπείας της ΛΕΠ έναντι μικρής αναπτύξεως αντιμικροβιακής αντοχής. Σχετικό μειονέκτημα είναι το κόστος έναντι της κλασικής τριπλής αλλά ας έχει κανείς υπ' όψιν του ότι καμιά φορά ακριβή αγωγή καταντά η "φθηνή" (αρχικώς) αγωγή.

Έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς και άλλου είδους τριπλές θεραπευτικές αγωγές, που παρατέθηκαν ενδελεχώς στον προηγούμενο τόμο πρακτικών της ΕΕΜΕΠ, όπου και παραπέμπεται ο αναγνώστης. Τα σχήματα αυτά όμως ουδέποτε απέκτησαν ενθουσιώδεις υποστηρικτές.

Έχουν χορηγηθεί τριπλές θεραπείες όπου αντιεκκριτικό είναι ένας H2RA, συνήθως η ρανιτιδίνη. Σε συγκριτικές μελέτες τριπλών θεραπειών με βάση ΑΑΠ ή H2RA, οι με βάση τους H2RA δεν υπολείπονταν στατιστικώς ως προς τα ποσοστά εκριζώσεως της ΛΕΠ. Όμως, σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση 22 μελετών το συνολικό μέσο ποσοστό εκριζώσεως με συνδυασμό H2RA-αμοξικιλίνης-νιτροϊμιδαζόλης ήταν 65% έναντι 84% μέσων ποσοστών εκριζώσεως της ΛΕΠ με συνδυασμό ομεπραζόλης και των ίδιων αντιβιοτικών.²⁹

Τετραπλά σχήματα

Έχει προταθεί ότι η προσθήκη ομεπραζόλης (20mg x 2) στην κλασική τριπλή αγωγή επιτυγχάνει ποσοστά εκριζώσεως μεταξύ 94-100%, ακόμη και αν έχει προηγηθεί για 3-4 ημέρες θεραπεία με ΑΑΠ και ακόμη και αν υπάρχει πρωτογενής θεραπευτική ανθεκτικότητα στη μετρονιδαζόλη. Ο De Boer έδειξε ότι το σχήμα αυτό μπορεί να μειωθεί στις 10 ή και στις 7 ημέρες χωρίς να μειωθεί η αποτελεσματικότητά του ή ακόμη και στις 4 ημέρες ή και στη 1 ημέρα αν η ομεπραζόλη αντικατασταθεί από λανζοπραζόλη.³⁰⁻³⁶ Σύγκριση διήμερου με 7-ήμερου σχήματος τετραπλής αγωγής έχει γίνει και από τους Kung και συν³⁷ σε ασθενείς με αιμορραγήσαν πεπτικό έλκος. Η ημετέρα εμπειρία με το τετραπλό σχήμα ομεπραζόλης - τριπλής αγωγής ήταν όσον αφορά τα ποσοστά της εκριζώσεως της ΛΕΠ 78% και 70% (PP και ITT analysis αντίστοιχα) ενώ η επούλωση του έλκους μετά από 10 ημέρες θεραπείας ομεπραζόλης ήταν 98% (PP analysis)²⁰. Οι Borody και συν διαπίστωσαν ότι ο συνδυασμός ομεπραζόλης με κλασική τριπλή, όπου η αμοξικιλίνη είχε αντικαταστήσει τη μετρονιδαζόλη, ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για 12 ημέρες, εκρίζωσε τη ΛΕΠ στο 51% των ασθενών που είχαν λάβει προηγουμένως ανεπιτυχώς άλλο θεραπευτικό σχήμα.^{39,40} Στη δική μας μελέτη η ΟΑC500 για 10 ημέρες υπερέιχε ελαφρώς της τετραπλής αγωγής με ομεπραζόλη για ίσο χρονικό διάστημα.

Συμπεράσματα

Στο Δυτικό Κόσμο φαίνεται ότι η ΛΕΠ μπορεί να εκριζωθεί αποτελεσματικά με οποιαδήποτε θεραπεία πρώτης γραμμής. Στον αναπτυσσόμενο κόσμο, που μόλις πριν λίγα χρόνια ξέφυγε από την τροχιά της υπαναπύξεως, όπως ή χώρα μας, η παρούσα γενιά έχει προφανώς αποκτήσει λοίμωξη με τα χαρακτηριστικά αυτής που συναντάται στις υπανάπτυκτες χώρες. Δεν είναι σαφές ότι αυτό ευθύνεται για τα κάπως χαμηλότερα ποσοστά εκριζώσεως στις δικές μας μελέτες ή αποτελεί δειγματοληπτικό σφάλμα ή συνέπεια μικροβιακής αντοχής (από αλόγιστη πολυφαρμακία;) ή άλλων μη μελετημένων παραγόντων. Συνεπώς, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να γνωρίζει τα όρια της αποτελεσματικότητας της αντι-ΕΠ αγωγής στον υπαρκτό, πραγματικό χώρο του που συχνά είναι τελείως διαφορετικός από των κλινικών μελετών. Αναμένοντας τα κλινικά αποτελέσματα των φάσεως 4 μελετών με το σύμπλοκο ρανιτιδίνης-δισμουθείου και κλαριθρομυκίνης ο συνδυασμός ενός ΑΑΠ με αμοξικιλίνη (1g x 2) και κλαριθρομυκίνη (0.5g x 2) είναι ίσως για τα δεδομένα της χώρας μας ο συνδυασμός πρώτης εκλογής για χρονικό διάστημα ίσως 10

ημερών. Εναλλακτικώς, θα μπορούσε να χορηγηθεί ο προαναφερθείς συνδυασμός ρανιτιδίνης-βισμούθειου-κλαριθρομυκίνης για 14 ημέρες ή η κλασική τριπλή με αντικατάσταση της μετρονιδαζόλης από κλαριθρομυκίνη) ή ακόμη και η τετραπλή αγωγή με ΑΑΠ για 10 ημέρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. *Gut* 1997;41:8-13.
2. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *J Am Med Assoc* 199;272:65-9.
3. Results of a multicentre European Survey in 1991 of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. Eur Study Group on Antibiotic Susceptibility of *Helicobacter pylori*. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1992;11:777-81.
4. Wurzer H, Rodrigo L, Stamler D, et al. Short-course therapy with amoxicillin-clarithromycin triple therapy for 10 days (ACT-10) eradicates *Helicobacter pylori* and heals duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:943-52.
5. Peterson SL, Ciociola AA, Sykes DL, McSorley DJ, Webb DD. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating *H. pylori* infection and reducing ulcer recurrence. RBC *H. pylori* Study group. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:251-61.
6. Axon ATR, Ireland A, Smith MJL, Roopran PD. Ranitidine bismuth citrate with clarithromycin twice daily for eradication of *H. pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:81-7.
7. Wyeth JW, Pounder RE, Duggan AE, et al. The safety and efficacy of ranitidine bismuth citrate in combination with antibiotics for the eradication of *H. pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:623-30.
8. Μπαρμπάτη Κ, Μαργαρίτη Α, Γεροπούλου Ε και Ιατρική Γαστρεντερολογική Ομάδα. *H. pylori* γαστρίτις και θεραπεία με συνδυασμό Klaricid-pylorid. *Hel J Gastroenterol Suppl* 1997;10:E064 (abstract).
9. Archimandritis A, Balatsos V, Delis V, Mentis A, Kastanas K, Scandalis N. Triple therapy eradicated *H. pylori* equally effective in patients pretreated with omeprazole or ranitidine: A 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:12-6.
10. Mantzaris GJ, Hatzis A, Tamvacos G, Petraki Kal, Spiliades Ch, Triadaphyllou G. Prospective, randomized, investigator-blind trial of *Helicobacter pylori* infection treatment in patients with refractory duodenal ulcers: Healing and long-term relapse rates. *Dig Dis Sci* 1993;38:1132-6.
11. Tjivras M, Balatsos V, Tsiantonaki M, Scandalis N, Archimandritis A. High eradication rate of *Helicobacter pylori* (HP) in patients unsuccessfully treated previously. *Gut* 1996;39(suppl 3):A142 (abstract).

12. De Boer, Driessen WMM, Lansz AR, et al. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1995;345:817-20.
13. Axon ATR. The role of acid inhibition in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Scand J Gastroenterol 1994;29(suppl 201):16-23.
14. Logan RP. The chemotherapeutic effects of H+/K+ inhibitors on *Helicobacter pylori* infection. Pharmacol Ther 1996;69:79-83.
15. Goddard AF, Spiller RC. The effect of omeprazole on gastric juice viscosity, pH and bacterial counts. Gastroenterology 1996;10:105-9.
16. Cederberg C, Thompson ABR, Mahachai V, et al. Effect of intravenous and oral omeprazole on 24-hour intragastric acidity in duodenal ulcer patients. Gastroenterology 1992;103:913-8.
17. Archimandritis A, Tjivras M, Davaris P, Fertakis A. Effect of omeprazole on *H. pylori* after two weeks of treatment. Ital J Gastroenterol 1991;23:357-8.
18. McGown CC, Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric juice: biological and therapeutic implications. Gastroenterology 1996;11:926-38.
19. Lind T, van Zanten SV, Unger P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: The MACH 1 Study. Helicobacter 1996;3:138-44.
20. Mantzaris GI, Petraki Kal, Christoforidis P, Amberiadis P, Florakis N, Triantafyllou G. Comparison of two 10-day regimens, omeprazole-standard triple therapy and omeprazole-amoxicillin-clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* (HP) infection and healing of duodenal ulcer. Gastroenterology 1997;112:A209.
21. Τζάθας Χ, Πετράκη Καλ, Αμπεριάδης Π, και συν. Σύγκριση δύο τριπλών εβδομαδιαίων σχημάτων εκρίζωσης του *H. pylori* (Hp) σε ασθενείς με πεπτικό έλκος και διαβρωτική γαστροδωδεκαδακτυλίτιδα. 3ο Συνέδριο της ΕΕΜΕΠ, Αθήνα, 7/3/98.
22. Hoskins SW, Ling TKW, Yung MY, et al. Randomized controlled trial of short term treatment to eradicate *H. pylori* in patients with duodenal ulcers. BMJ 1992;305:502-4.
23. Lamouliatte HC, Cayla R, Megraud F, et al. Amoxicillin-clarithromycin-omeprazole: the best therapy for *Helicobacter pylori* infection. Acta Gastro-Enterologica Belgica 1993;56(Suppl.):140.
24. Axon TR, Moayyedi P. Eradication of *Helicobacter pylori*: omeprazole in combination with antibiotics. Scand J Gastroenterol 1996;31(suppl 215):82-9.
25. Jaup BH, Norrby A. Low dose, short-term triple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection and healing of peptic ulcers. Am J Gastroenterol 1995;90:943-5.
26. Georgopoulos S, Mentis A, Karatapanis S. Comparison of the efficacy of two short-term triple therapies based on clarithromycin in the eradication of *H. pylori* infection: a randomized study. Gut 1996;39(Suppl 2):A34.
27. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. Gastroenterology 1992;102:493-6.
28. Cutler A, Shubert T. Patients factors affecting *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. Am J Gastroenterol 1993;88:505-9.

29. Unge P, Berstad A. Pooled analysis of anti-*H. pylori* treatment regimens. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(Suppl 220):27-40.
30. De Boer WA. How to achieve a near 100% cure rate for *H. pylori* infection in peptic ulcer patients-A personal viewpoint. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:313-6.
31. De Boer WA, Tytgat GNJ. 90% cure: Which anti-*Helicobacter* therapy can achieve this treatment goal? *Am J Gastroenterol* 1995;90:1381-2.
32. De Boer WA, Driessen WMM, Lansz AR, et al. 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;7:1189-94.
33. De Boer WA, Driessen WMM, Potters HVPJ, et al. Randomized study comparing 1 with 2 weeks of quadruple therapy for eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1993-7.
34. De Boer WA, Driessen WMM, Tytgat GNJ. Only four days of quadruple therapy can effectively cure *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:633-8.
35. De Boer WA, van Etten RJXM, Schade RWB, Ouweland ME, Schneeberger PM, Tytgat GNJ. 4-day lansoprazole quadruple therapy: A highly effective cure for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1778-82.
36. De Boer WA, Etten RJ, Schade RW, et al. One-day intensified lansoprazole-quadruple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:109-12.
37. Kung NNS, Sung JY, Yuen NWF, et al. Anti-*Helicobacter pylori* treatment in bleeding ulcers: Randomized controlled trial comparing 2-day versus 7-day bismuth quadruple therapy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:438-41.
38. Borody TJ, Shortis NP, Chongnan J, Reyes E, O'Shea JE. Eradication failure (EF) after *H. pylori* treatment-further therapies. *Gastroenterology* 1996;110:A67 (abstract).
39. Borody TJ, Andrews P, Fracchia G, et al. Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995;37:477-81.