

Κριτική ανασκόπηση σύγχρονων σχημάτων

Σωτήριος Γεωργόπουλος

Βάσει των διεθνών πλαισίων συμφωνίας, σύγχρονο σχήμα θεραπείας του *H. pylori* είναι εκείνο που διακρίνεται από δύο βασικά χαρακτηριστικά. 1) Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό, δηλαδή συνοδεύεται από ποσοστά εκρίζωσης του μικροβίου που στην κατά πρόθεση για θεραπεία ανάλυση (Intention To Treat-ITT), ξεπερνούν το 80% και 2) επάγει την ελάχιστη δυνατή αντοχή στα αντιβιοτικά που περιλαμβάνει.¹⁻³ Σχήματα με υψηλή αποτελεσματικότητα έχουν εκτεταμένα μελετηθεί σε Ευρώπη και Αμερική την τελευταία πενταετία. Παρόλαυτά πρόσφατη Αμερικάνικη μελέτη δείχνει ότι μόνο το 50% των γαστροεντερολόγων και ακόμη μικρότερο ποσοστό γιατρών πρωτοβάθμιας περίθαλψης επιλέγουν σχήματα με αποτελεσματικότητα άνω του 80% που θεωρείται αποδεκτή από τα διεθνή πλαίσια συμφωνίας.⁴ Επίσης, από τα εγκεκριμένα από το Αμερικανικό FDA θεραπευτικά σχήματα, μέχρι τέλους του 1997, μόνο το 14ήμερο σχήμα Λανσοπραζόλης/Αμοξυσιλλίνης/Κλαριθρομυκίνης πληροί τις προϋποθέσεις ενός σύγχρονου, απλού και εύληπτου σχήματος με υψηλή αποτελεσματικότητα και σχετικά χαμηλό κόστος.⁵ Από την άλλη πλευρά λιγότερο αποτελεσματικά σχήματα οδηγούν στην εμφάνιση δευτερογενούς αντοχής του *H. pylori* στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του, επιβαρύνοντας την κοινότητα με περισσότερη αντοχή.⁶

Είναι χαρακτηριστικά και ιδιαίτερα ανησυχητικά τα δεδομένα από την επισκόπηση της αντοχής στην περιοχή του Mid-Essex την τελευταία τριετία.⁷

Από την καταγραφή που έγινε διαπιστώθηκε χαμηλή και σταθερή αντοχή του *H. pylori* στην αμοξυκιλλίνη και σχετικά υψηλή αλλά σταθερή επίσης αντοχή στη μετρονιδαζόλη (Πίνακας 1). Αντίθετα η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη, αν και σε χαμηλά επίπεδα, παρουσίαζε σημαντική αύξηση στην τελευταία τριετία, ενώ ακόμα μεγαλύτερη αύξηση παρουσίασε η διπλή αντοχή σε κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη. Σημειωτέον ότι η κλαριθρομυκίνη είναι το βασικό αντιβιοτικό όλων των σύγχρονων θεραπευτικών σχημάτων και ότι η αύξηση της αντοχής του μικροβίου στο φάρμακο είναι σε μεγάλο ποσοστό δευτερογενής.⁸

Απαιτείται λοιπόν συνδυασμός φαρμάκων και μάλιστα αντιβιοτικών (δηλαδή τριπλά ή τετραπλά σχήματα) προκειμένου να επιτευχθούν υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης και να ξεπεραστεί το πρόβλημα ανάπτυξης δευτερογενούς αντοχής. Εκτεταμένη μετανάλυση των τριπλών σχημάτων δείχνει ότι ο συνδυασμός ομεπραζόλης (OME) με δύο από τα αντιβιοτικά κλαριθρομυκίνη (CLA), αμοξυκιλλίνη (AMO) και μετρονιδαζόλη (MET), σε βραχεία εβδομαδιαία σχήματα επιτυγχάνει ποσοστά εκρίζωσης άνω του 80% στην ΙΤΤ ανάλυση.⁹ Τα σχήματα αυτά θεωρήθηκε ότι πληρούν τα κριτήρια μιας σύγχρονης αντι-*H. pylori* αγωγής και απετέλεσαν την πρόταση θεραπείας του Ευρωπαϊκού Πλαισίου Συμφωνίας (Maastricht).¹ Σύμφωνα με τα δεδομένα πολυκεντρικής Αγγλοϊρλανδικής μελέτης η λανσοπραζόλη (LAN) μπορεί με επιτυχία να αντικαταστήσει την OME στα σχήματα αυτά και το ίδιο δείχνουν πρόσφατες μελέτες για την παντοπραζόλη.^{10,11} Η μελέτη αυτή δείχνει επίσης ότι ο συνδυασμός LAN ή OME+AMO+MET υπολείπεται των δύο άλλων κυρίως λόγω του πολύ χαμηλού ποσοστού εκρίζωσης (=46%) των ανθεκτικών στη μετρονιδαζόλη στελεχών.¹⁰ Αυτό επιβεβαιώνεται και από μεταγενέστερες μελέτες και είναι προτιμότερο να μην χρησιμοποιείται ο συνδυασμός αυτός ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε περιοχές με υψηλά ποσοστά αντοχής στη μετρονιδαζόλη όπως είναι η χώρας μας. Αντίθετα πολύ πρόσφατη μετανάλυση δείχνει ότι τα δύο τριπλά σχήματα με βάση το κιτρικό βισμούθιο ρανιτιδίνης (RBC) δεν υπολείπονται από τα αντίστοιχα τριπλά με βάση αναστολέα της

Πίνακας 1. Επισκόπηση αντοχής στο Mid-Essex.

	April 1995-96 (%)		April 1996-97 (%)		April 1997-98 (%)	
Amoxicillin	1/308	(0,3)	2/321	(0,6)	1/213	(0,5)
Clarithromycin	7/308	(2,3)	14/324	(4,3)	12/211	(5,7)
Metronidazole	103/210	(33,2)	122/318	(38,4)	77/211	(36,5)
Clar/Met	3/103	(2,9)	7/121	(5,8)	9/77	(11,7)

Αρ. ανθεκτικών στελεχών

αντλίας πρωτονίων (PPI).¹² Στη μετανάλυση αυτή διαπιστώνουμε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των διαφόρων μελετών και ευρεία διακύμανση των ποσοστών εκρίζωσης του μικροβίου. Αυτό δείχνει ότι μια σειρά παραγόντων που έχουν σχέση με το ίδιο το σχήμα, το μικρόβιο ή τον ξενιστή παίζουν ενδεχόμενα σημαντικό ρόλο στο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Από τους παράγοντες αυτούς, δύο θεωρούνται παραδοσιακά ως οι σημαντικότεροι: α) η συμμόρφωση του ασθενούς και β) η αντοχή του μικροβίου στα αντιβιοτικά.¹³ Ο προσδιορισμός της άριστης δοσολογίας και διάρκειας θεραπείας είναι κρίσιμος για την ελάττωση των πιθανών παρενεργειών, την καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς και την καλύτερη συνολική αποτελεσματικότητα της θεραπείας.¹⁴

Ο συνδυασμός PPI-CLA-MET προτάθηκε αρχικά από τον Bazzoli με μια ημερήσια δόση του αντιεκκριτικού φαρμάκου (OME).¹⁵ Πρόσφατη μεταανάλυση δείχνει καλύτερα αποτελέσματα με διπλή ημερήσια δόση OME (20 mgx2) ενώ το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για τη LAN.¹⁶ Άλλες μελέτες δείχνουν ότι η αντικατάσταση της μετρονιδαζόλης από ορνιδαζόλη ή τινιδαζόλη δεν επηρεάζει τα ποσοστά εκρίζωσης.¹⁷ Μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας δεν προσφέρει σημαντική βελτίωση των ποσοστών αυτών. Συνήθως στο συνδυασμό αυτό χρησιμοποιείται χαμηλή δόση κλαριθρομυκίνης (250 mgx2). Η μεγάλη πολυκεντρική μελέτη MACH1 δείχνει ότι το σχήμα με τη χαμηλή δόση κλαριθρομυκίνης είναι ισοδύναμο με αυτό που περιέχει την υψηλή δόση (500 mgx2).¹⁸ Αντίθετα, υψηλή δόση κλαριθρομυκίνης (500 mgx2) είναι απαραίτητη στη θεραπεία με ομεπραζόλη-κλαριθρομυκίνη και αμοξυσιλλίνη για να πληροί το σχήμα τα κριτήρια αποδοχής του (ITT≥80%).¹⁸

Ο συνδυασμός PPI-CLA-AMO όπως είναι αναμενόμενο εξαρτάται περισσότερο από το βαθμό καταστολής της έκκρισης του οξέος μια και τα δύο αντιβιοτικά που περιλαμβάνει χρειάζονται άριστο pH για τη δράση τους.¹⁹

Στη μελέτη του Lamouliatte (DDW '98) φαίνεται ότι η χορήγηση διπλής δόσης LAN αυξάνει τα ποσοστά εκρίζωσης του *H. pylori* αλλά σε σημαντικό βαθμό μόνο όταν η διάρκεια χορήγησης του σχήματος αυξάνεται από 7 σε 10 ημέρες.¹⁹ Μάλιστα το δεκαήμερο σχήμα εμφανίζεται με σαφή τάση υψηλότερης αποτελεσματικότητας τόσο στην ομάδα με τη χαμηλή όσο και στην ομάδα με την υψηλή δόση LAN. Η άριστη διάρκεια θεραπείας με το συνδυασμό PPI-CLA-AMO αποτελεί ακόμη ζητούμενο και το σχήμα αυτό έγινε αποδεκτό το 1997 από το FDA ως 14ήμερο σχήμα. Παρόλαυτά δύο πρόσφατα δημοσιευμένες αμερικανικές μελέτες δεν διαπιστώνουν υπεροχή της 14-ήμερης από τη 10ήμερη θεραπεία.^{21,22} Μάλιστα, οι Laine και συν. παρατήρησαν μέτρια αύξηση στα ποσοστά εκρίζωσης από τις 7 στις 10 ημέρες θεραπείας με παράλληλη όμως τάση ελάττωσης της συμμόρφωσης των ασθενών.²¹ Αποτέλεσμα των μελετών αυτών ήταν η πρόσφατη έγκριση των δύο σχημάτων

LCA και OCA από το FDA με 10ήμερη διάρκεια χορήγησης.²³ Στο ερώτημα όμως 7 ή 10 ημέρες θεραπείας δεν υπάρχει ακόμα 100% πειστική απάντηση.

Από τους παράγοντες που δεν σχετίζονται με το δοσολογικό σχήμα, οι δημογραφικοί παράγοντες δεν φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο στην έκβαση της θεραπείας με τους τριπλούς συνδυασμούς αντιβιοτικών και PPI.²⁴ Αντίθετα υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι οι ασθενείς με έλκος δωδεκαδακτύλου εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης από τους ασθενείς με γαστρικό έλκος ή δυσπεψία χωρίς έλκος και ότι τα *cagA* θετικά στελέχη του *H. pylori* που συνδέονται στενότερα με μεγαλύτερο βαθμό γαστρίτιδος και ανάπτυξη πεπτικού έλκους εκριζώνονται ευκολότερα από τα *cagA* αρνητικά στελέχη του μικροβίου.²⁵ Παρόλαυτά υπάρχουν και μελέτες που δείχνουν ότι τα τριπλά σχήματα είναι εξίσου αποτελεσματικά τόσο στους ασθενείς με έλκος όσο και σε αυτούς με δυσπεψία χωρίς έλκος και ότι ο βαθμός της γαστρίτιδας και η πυκνότητα του *H. pylori* δεν επηρεάζουν το 10ήμερο σχήμα OCA.^{26,27} Τέλος, σε δική μας μελέτη διαπιστώσαμε ότι τη γαστρίτιδα του σώματος επηρεάζει θετικά την έκβαση της θεραπείας ενώ η λεμφοζιδιακή γαστρίτιδα αποτελεί δείκτη αρνητικής απάντησης στο σχήμα αυτό.²⁷

Η πρωτογενής και η ανάπτυξη δευτερογενούς αντοχής στα αντιβιοτικά αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα αποτυχίας κάθε αντιλοιμώδους αγωγής και από τον κανόνα αυτό δεν εξαιρείται το *H. pylori*. Το ενδιαφέρον από πλευράς ελικοβακτηριδίου εστιάζεται στα αντιβιοτικά που περιλαμβάνονται στα σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα, κυρίως στη MET και CLA και λιγότερο (προς το παρόν) στην AMO.

Τις σημαντικότερες πληροφορίες προς την κατεύθυνση αυτή προσφέρει η πολυκεντρική μελέτη MACH2.²⁸ Από τη μελέτη αυτή προκύπτουν τα εξής βασικά συμπεράσματα: α) Η αντοχή στη μετρονιδαζόλη επηρεάζει σημαντικά τα σχήματα που περιλαμβάνουν το φάρμακο αυτό (OCM και CM) αλλά βεβαίως καθόλου αυτά που δεν το περιλαμβάνουν (OAC και AC), β) η προσθήκη διπλής ημερήσιας δόσης ομεπραζόλης στο συνδυασμό των δύο αντιβιοτικών βελτιώνει σημαντικά τα συνολικά ποσοστά εκρίζωσης, αλλά παράλληλα οδηγεί και σε μερική υπέρβαση της αντοχής στη μετρονιδαζόλη στα σχήματα που την περιέχουν. Η αντοχή του *H. pylori* στη μετρονιδαζόλη παρουσιάζει ευρεία διακύμανση παγκοσμίως και σε πολλές χώρες (όπως η Ελλάδα) αφορά πάνω από το 50% των στελεχών.²⁹ Η επίδρασή της λοιπόν στην αποτελεσματικότητα του τριπλού σχήματος PPI-CLA-MET έχει μεγάλη σημασία και έχει μελετηθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια, αλλά με αντικρουόμενα αποτελέσματα (Πίνακας 2).^{28,29-35} Ορισμένοι πιστεύουν ότι υπάρχει συνέργεια μεταξύ των δύο αντιβιοτικών επί των ανθεκτικών στη μετρονιδαζόλη στελεχών η οποία οδηγεί σε υψηλότερα από τα αναμενόμενα ποσοστά εκρί-

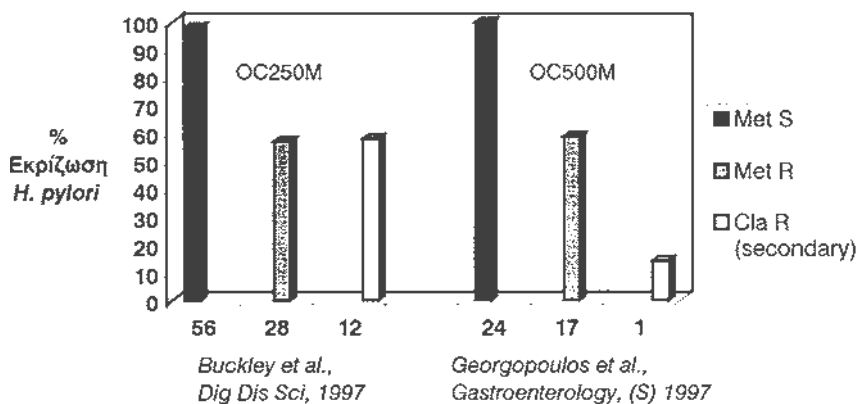
Πίνακας 2. PPI-CLA-MET/TIN: Επίδραση της αντοχής στη μετρονιδαζόλη.

Μελέτη	Θεραπεία	Αρ. ασθ.	Μέθοδος		MET-ευαισθησία		MET-ανθεκτικά	
			προσδιορισμού	ευαισθησίας				
Peitz et al ³⁰	OCM 7	87	E-test	100	(19/49)	81,6	(31/38)	
Bazzoli et al ³¹	OCT 7	22	E-test	100	(18/18)	75	(3/4)	
UK/Ireland ¹¹	LCM 7	78	E-test	94,5	(69/73)	76	(19/25)	
Buckley et al ³²	OCM 7*	84	Agar Dilution	98,2	(55/56)	57,1	(16/28)	
Georgopoulos et al ³³	OCM 7**	41	Agar Dilution	100	(24/24)	58,3	(10/17)	
Lerang et al ³⁴	OCM 10	64	E-test	94	(45/48)	94	(17/18)	
MACH-2 ²⁸	OCM 7	114	Agar Dilution	95	(77/81)	76	(25/33)	
Kist et al ³⁵	PCM 7,14	188	E-test	90	(115/128)	74	(40/60)	

*O:20 mgx1

**C: 500 mgx2

ζωσης, άλλοι πάλι δείχνουν το αντίθετο. Η χρήση διαφορετικών μεθόδων προσδιορισμού της ευαισθησίας στη MET εξηγεί εν μέρει την παρατηρούμενη ετερογένεια των αποτελεσμάτων.³⁶ Αντικειμενικά όμως προβλήματα που έχουν σχέση με το σχεδιασμό των μελετών είναι πιθανά περισσότερο υπεύθυνα γι' αυτό. Στο σημείο αυτό είναι ενδιαφέρον να δούμε συγκριτικά τα δεδομένα δύο διαφορετικών μελετών εφαρμογής του σχήματος OCM με χαμηλή και υψηλή αντίστοιχα δόση κλαριθρομυκίνης (Σχήμα 1). Οι δύο πληθυσμοί (Ιρλανδικός και Ελληνικός) που αναφέρονται οι μελέτες, εμφανίζουν σχετικά υψηλή αντοχή στη MET και χαμηλή αντοχή στη CLA. Και τα δύο σχήματα επηρεάζο-

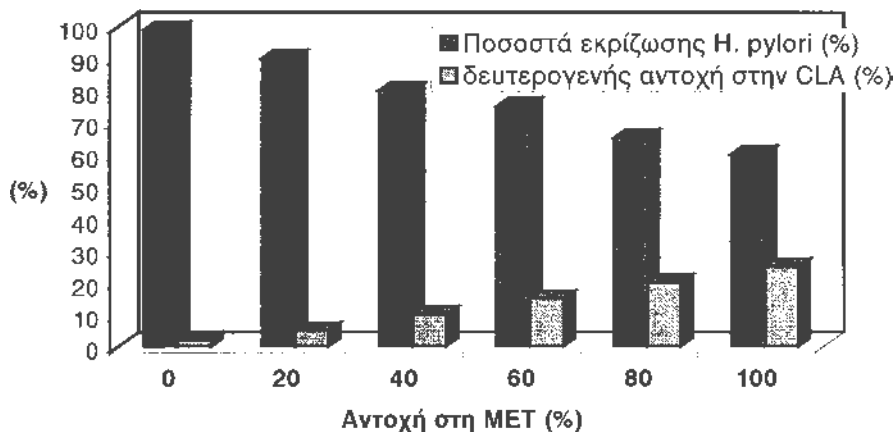


Σχήμα 1.

νται δυσμενώς από την πρωτογενή αντοχή στη MET (τα ποσοστά εκρίζωσης είναι σημαντικά υψηλότερα στα ευαίσθητα απότι στα ανθεκτικά στη MET στελέχη και στις δύο μελέτες). Όμως τα δύο σχήματα διαφέρουν ως προς το ποσοστό δευτερογενούς αντοχής στην CLA που επάγουν. Το σχήμα με τη χαμηλή δόση επάγει αρκετά υψηλότερο ποσοστό δευτερογενούς αντοχής στην CLA από το σχήμα με τη υψηλή δόση.^{32,33} Μεταφέροντας τα δεδομένα της Ιρλανδικής μελέτης σε πληθυσμούς με διαφορετικά ποσοστά αντοχής στη MET, διαπιστώνουμε ότι η συνολική αποτελεσματικότητα της θεραπείας μειώνεται όσο αυξάνεται η αντοχή στη MET, ενώ αντίθετα η δευτερογενής αντοχή στην CLA αυξάνεται (Σχήμα 2).³² Πρόδρομα αποτελέσματα δείχνουν ότι η αντοχή στη MET δεν φαίνεται να επηρεάζει το συνδυασμό RBC-CLA-MET.³⁷

Η αντοχή εξάλλου στην CLA που διεθνώς αλλά και στη χώρα μας κυμαίνεται σε χαμηλά σχετικά ποσοστά με σαφή όμως τάση ανόδου, φαίνεται ότι επηρεάζει αρνητικά το συνδυασμό PPI-CLA-AMO. Όλες οι μελέτες δείχνουν ποσοστά επιτυχίας του σχήματος από 0-63,6% επί των ανθεκτικών στην CLA στελεχών.^{38,22,24,28} Αυτό όμως που είναι πολύ ενθαρρυντικό και ελπιδοφόρο είναι ότι το σχήμα αυτό δεν συνοδεύεται από αξιόλογο ποσοστό ανάπτυξης δευτερογενούς αντοχής στην κλαριθρομυκίνη (0-2%).^{38,22,24,28} Δεν υπάρχουν, προς το παρόν, αντίστοιχα δεδομένα για το συνδυασμό RBC-CLA-AMO.

Συμπερασματικά: 1) Τα τριπλά σχήματα PPI ή RBC+CLA+AMO ή MET συνιστούν σύγχρονα και αποτελεσματικά σχήματα θεραπείας του *H. pylori*. 2) Διπλή δόση PPI βελτιώνει τα ποσοστά εκρίζωσης ενώ υψηλή δόση CLA είναι απαραίτητη α) σε συνδυασμό με AMO για καλύτερη αποτελεσματικότητα και



Σχήμα 2.

β) με MET για πρόληψη της δευτερογενούς αντοχής. 3) Αποτελεί ζητούμενο η άριστη διάρκεια θεραπείας (7 ή 10 ημέρες) για το σχήμα PPI-CLA-ΑΜΟ. 4) Η πρωτογενής αντοχή στη MET επηρεάζει αρνητικά το συνδυασμό PPI-CLA-MET ενώ η αντοχή στην CLA και τους δύο συνδυασμούς με βάση PPI. 5) Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για να τεκμηριωθεί η υψηλή αποτελεσματικότητα των τριπλών σχημάτων με βάση το RBC επί των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στελεχών *H. pylori*.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht consensus report. *Gut* 1997;41:8-13.
2. The report of the Digestive Health Initiative International Update Conference on *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;113:S4-S8.
3. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1-12.
4. Breuer T, Goodman KJ, Malaty HM, et al. How do clinicians practicing in the U.S. manage *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases? A comparison of primary care and specialist physicians. *Am J Gastroenterol* 1998;93:553-61.
5. Hopkins RJ. Current FDA-approved treatments for *Helicobacter pylori* and the FDA approval process. *Gastroenterology* 1997;113(suppl 1):S126-S130.
6. O'Morain C, Dettmer A, Rambow A, et al. Double-blind, multicenter, placebo-controlled evaluation of clarithromycin and omeprazole for *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer. *Helicobacter* 1996;1:130-7.
7. Teare L, Peters T, Saverymuttu S, et al. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* [letter]. *Lancet* 1999;353:241-2.
8. Vakil N, Hahn B, McSorley D. Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer in the United States. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1432-5.
9. Unge P, Berstad A. Pooled analysis of anti-*Helicobacter pylori* treatment regimens. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(suppl 220):27-40.
10. Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, et al. Lansoprazole *Helicobacter pylori* Study Group. One week triple therapy for *Helicobacter pylori*: a multicentre comparative study. *Gut* 1997;41:735-9.
11. Labenz J, Tillenburg B, Weismuller J, et al. Efficacy and tolerability of a one-week triple therapy consisting of pantoprazole, clarithromycin and amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:95-100.
12. Pipkin GA, Williamson R, Wood JR. Review article: one-week clarithromycin triple therapy regimens for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:823-837.

13. Graham DY, de Boer WA, Tytgat GNJ. Choosing the best anti-*Helicobacter pylori* therapy: Effect of antimicrobial resistance. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1072-6.
14. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *H. pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493-6.
15. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S, et al. Short-term, low dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:773-7.
16. Buda A, Dal Bo N, Kusstatscher S, et al. Different lansoprazole dosages in *H. pylori* eradication therapy: A prospective multicenter randomized study comparing 30 mg b.i.d. vs 15 mg b.i.d. *Gut* 1997;41(suppl 1):A92.
17. Tzivras M, Archimandritis A, Balatsos V, et al. One week therapy with omeprazole, clarithromycin, and metronidazole or ornidazole, followed by 3 weeks' treatment with omeprazole, eradicates *Helicobacter pylori* equally and heals duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1185-9.
18. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: The MACH1 study. *Helicobacter* 1996;1:138-44.
19. Grayson ML, Eliopoulos GM, Ferraro MJ, Moellering RC Jr. Effect of varying pH on the susceptibility of *Campylobacter pylori* to antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:888-9.
20. Lamouliatte H, Forestier S, Perie H. Lansoprazole 30 mg or 60 mg combined with two antibiotics (amoxicillin and clarithromycin) to eradicate *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998;114(suppl):A194.
21. Laine L, Estrada R, Truillo M, et al. Randomized comparison of differing periods of twice-a-day triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:1029-33.
22. Fennerty MB, Kovacs TOG, Krause R, et al. A comparison of 10 and 14 days of lansoprazole triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1998;158:1651-56.
23. Peura D. *Helicobacter pylori*: Rational management options. *Am J Med* 1998;105:424-30.
24. Wurzer H, Rodrigo L, Stamler D, et al. Short-course therapy with amoxicillin-clarithromycin-tetracycline therapy for 10 days (ACT-10) eradicates *H. pylori* and heals duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:943-52.
25. van der Hulst RWM, Rauws EAJ, Koycu B, et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: A prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997;113:1082-6.
26. Mantzaris GJ, Archavlis E, Amberiadis P, et al. Is the activity and severity of gastritis and *H. pylori* density related to the outcome of anti-*H. pylori* treatment? *Gastroenterology* 1998;114(suppl):A214.
27. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, et al. A study that may affect treatment outcome of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin, clarithromycin. *Dig Dis Sci* 1999 (in press).

28. Lind T, Megraud F, Unge P, et al. The MACH2 study: Role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999;116:248-53.
29. European Study Group on Antibiotic Susceptibility of *Helicobacter pylori*: Results of a multicentre European Survey in 1991 of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:777-81.
30. Peitz U, Nush A, Tillenburg B, et al. High cure rate of *H. pylori* infection by one week therapy with omeprazole, metronidazole and clarithromycin despite a negative impact by metronidazole resistance [abstract]. *Gut* 1996;39(suppl 2):A5.
31. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S, et al. Short-term low dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. A randomized, double blind, controlled study [abstract]. *Gut* 1996;39(suppl 2):A33.
32. Buckley MJ, Xia HX, Hyde DM, et al. Metronidazole resistance reduces efficacy of triple therapy and leads to secondary clarithromycin resistance. *Dig Dis Sci* 1997;42:2111-5.
33. Georgopoulos S, Karatapanis S, Mentis A, et al. Comparison of two short-term therapies based on Clarithromycin (CL) in the eradication of *Helicobacter pylori* (*Hp*): A randomized study with 6-month follow-up. *Gastroenterology* 1997;112:A125.
34. Lerang F, Moum B, Haug JB, et al. Highly effective twice-daily triple therapies for *H. pylori* infection and peptic ulcer disease: does in vitro metronidazole resistance have any clinical relevance. *Am J Gastroenterol* 1997;92:248-53.
35. Kist M, Strobel S, Folsch UR, et al. Prospective assessment of the impact of primary antimicrobial resistances on cure rate of *Helicobacter pylori* infection [abstract]. *Gut* 1997;41(suppl 1):A90.
36. Piccolomini R, di Bonaventura G, Catamo G, et al. Comparative evaluation of the E test, agar dilution, and broth microdilution for testing susceptibilities of *Helicobacter pylori* strains to 20 antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 1997;35:1842-6.
37. van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, et al. The influence of metronidazole resistance on the efficacy of two triple therapy regimens with ranitidine bismuth citrate for *H. pylori* infection. *Gut* 1998;43(suppl 2):A86.
38. Laine L, Suchower L, Frantz J, et al. Low rate of emergence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* with amoxicillin co-therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:887-9.