

Θεραπεία λοιμώξεως από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού στους ενήλικες

Σπύρος Μιχόπουλος

Μέρος της θεραπείας και των χρησιμοποιούμενων σχημάτων για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*HP*) αναφέρονται σε παραπλήσιο κεφάλαιο της ίδιας ενότητας (Κριτική ανασκόπηση συγχρόνων σχημάτων – Σ. Γεωργόπουλος). Στο παρόν κεφάλαιο θα εξετάσουμε παραμέτρους που μπορούν να επηρεάσουν την επιτυχία των σχημάτων εκρίζωσης πλην της αντοχής στα αντιβιοτικά καθώς και ιδιαίτερες υπο-ομάδες όπου η ένδειξη για εκρίζωση του *HP* παραμένει αμφισβητήσιμη.

Παράγοντες που επιδρούν στη συγκέντρωση των αντιβιοτικών

Η επιτυχία της δράσης των αντιβιοτικών (ANTB) έναντι του *HP* είναι πολυπαραγοντική. Εκτός από την ευαισθησία που αποτελεί έναν πολύ σημαντικό παράγοντα (αν και όχι τελείως αναγκαίο για όλα τα ANTB, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες), η συγκέντρωση του φαρμάκου στη θέση που βρίσκονται τα *HP*, η ομότιμος κατανομή του ANTB και η ταχύτητα αποδομής του στον στόμαχο είναι βασικά στοιχεία που κρίνουν την επιτυχία της θεραπείας. Επειδή οι μέθοδοι φαρμακοκινητικής μελέτης στον στόμαχο είναι δυσχερείς, τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί δύο νέες παράμετροι: η γαστρική κάθαρση

(gastric clearance) και το ποσοστό μεταφοράς στον στόμαχο (gastric transfer fraction).¹ Ο συνολικός όμως αριθμός των φαρμακοκινητικών μελετών παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια. Η βλεννογονική επιφάνεια του στομάχου είναι από φαρμακοκινητικής πλευράς ένας ιδιαίτερος χώρος που το ANTB μπορεί να προσεγγίσει είτε από την πλευρά του στομάχου είτε από την αιματική οδό. Για να είναι αποτελεσματικό πρέπει να επιτύχει βακτηριοκτόνες πυκνότητες και για ικανό χρόνο. Υπάρχουν περιοχές όπου τα ανωτέρω δεν επιτυγχάνονται και κάποια *HP* μπορεί να διαφύγουν της αντιβιοτικής δράσης (sanctuary site). Η τοπική αποδέσμευση του φαρμάκου μπορεί να επηρεασθεί από: 1) την ενδο-αυλική αποδόμηση, π.χ. η Μετρονιδαζόλη (M) είναι πολύ σταθερή, η Αμοξικιλίνη (A) λιγότερο σταθερή σε χαμηλό pH, ενώ η Κλαριθρομυκίνη (Cl) είναι η πλέον ευαίσθητη στο οξύ, 2) τον τρόπο συσκευασίας και απελευθέρωσης του ANTB και 3) το στρώμα βλέννης. Η συστηματική αποδέσμευση του φαρμάκου μπορεί να επηρεασθεί από: 1) τη διαφορά συγκέντρωσης του φαρμάκου π.χ. η πενικιλίνη V και η αμοξικιλίνη έχουν την ίδια *in vitro* ευαισθησία ενώ μόνο η αμοξικιλίνη έχει *in vivo* δράση, λόγω της σημαντικής δέσμευσης της πενικιλίνης V από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (80% δέσμευση της πενικιλίνης V vs 17% της αμοξικιλίνης)². Η ιονισμένη ή μη ιονισμένη μορφή του φαρμάκου καθορίζει την ευκολία διάβασης του φαρμάκου δια μέσου του βλεννογόνου. Η διαφορά συγκέντρωσης που δημιουργείται από τη μετατροπή της μη ιονισμένης μορφής μετρονιδαζόλης σε ιονισμένη μέσα στο στόμαχο εξασφαλίζει υψηλές ενδογαστρικές συγκεντρώσεις.³ Τα λιπόφιλα μόρια, διαχέονται πιο εύκολα από τα υδρόφιλα διαμέσου του γαστρικού επιθηλίου. Οι γνώσεις μας για το ρόλο του *HP* και της συνοδού φλεγμονής στην κινητική των αντιβιοτικών στον στόμαχο είναι περιορισμένες.

Θεραπευτικά σχήματα – Προβλήματα ενδείξεων θεραπείας

Ένα επιτυχές θεραπευτικό σχήμα εκρίζωσης του *HP* πρέπει να είναι ασφαλές, φθινό, εύκολης λήψης, καλά ανεκτό από τον ασθενή και να επιτυγχάνει εκρίζωση σε κατά πρόθεση ανάλυση της θεραπείας (ITT) > 80-90%.

Οι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν αυτή την επιτυχία είναι η δυνατότητα πιστής εφαρμογής του θεραπευτικού σχήματος (compliance), η ανθεκτικότητα στο αντιβιοτικό και πιθανά οι δόσεις και η διάρκεια της θεραπείας. Κανένα από τα μέχρι τώρα γνωστά σχήματα δεν εξασφαλίζει 100% επιτυχία.

Τα διπλά σχήματα μετά τον πρώτο ενθουσιασμό, δεν πληρούν πλέον αυτές τις προδιαγραφές και γι' αυτό δεν πρέπει πλέον να χρησιμοποιούνται ούτε σε μακρόχρονες χορηγήσεις (Πίνακας 1).

Πίνακας 1.

Σχήμα	Δόση	Διάρκεια	Εκρίζωση (%)
Ομεπραζόλη+κλαριθρομυκίνη	20 mg BID	28 ημ	70-74%
	500 mg TID	14 ημ	
RBC+κλαριθρομυκίνη	400 mg BID	28 ημ	73-84%
	500 mg TID	14 ημ	
Λανσοπραζόλη+αμοξυκιλλίνη	30 mg BID	14 ημ	66-77%
	1000 mg TID	14 ημ	

Σε μελέτη όπου συγκρίθηκαν τριπλά σχήματα 7 ημερών που περιελάμβαναν RBC ή Ομεπραζόλη (Οm) ή Λανσοπραζόλη (Lan) ή Παντοπραζόλη (P) καθώς και έναν από τους ακόλουθους συνδυασμούς αντιβιοτικών: Κλαριθρομυκίνη - Αμοξυκυλλίνη (Cl-Amo), Κλαριθρομυκίνη-Μετρονιδαζόλη (Cl-Met) ή Κλαριθρομυκίνη-Τινιδαζόλη (Cl-Tin) βρέθηκε ότι τα ποσοστά εκρίζωσης σε ITT ανάλυση ήταν παραπλήσια. Τα σχήματα που περιελάμβαναν κλαριθρομυκίνη, νιτροιμιδαζόλη και RBC ή ομεπραζόλη ήταν τα πιο αποτελεσματικά (Πίνακας 2).⁴

Υπάρχουν ορισμένα θέματα που δεν έχουν ακόμη απαντηθεί όπως π.χ. εάν χρειάζονται αντιαεκκριτικά φάρμακα για επιτυχή θεραπεία; Έχουν ανα-

Πίνακας 2.

Θεραπεία	Συνδυασμός φαρμάκων	Εκρίζωση (%)
2πλό	Οme + Αmo	57-61 %
3πλό	Βισm + Νιτρ+Αmo	68-74 %
3πλό	ΑντιH2+Νιτρο +Αmo	60-70%
3πλό	Λανσο+ Νιτρο +Αmo	61-75%
3πλό	Οme+ Νιτρο +Αmo	79-83%
3πλό	Λανσο+ Κλαρι +Αmo	73-83%
3πλό	Οme+ Κλαρι +Αmo	83%
3πλό	Οme+ Αζιθρ +Αmo	79%
3πλό	Λανσο+Νιτρο+Κλαρι	77-87%
3πλό	Οme+Νιτρο+Κλαρι	89-91%
3πλό	Οme+Νιτρο+Αζιθρ	65-87%
3πλό	Οme+Νιτρο+Ροξιθρ	51-79%
3πλό	Παντο+Νιτρο+Κλαρι	82-92%
4πλό	Οme+ Βισm+Νιτρο +Αmo	59-81%
4πλό	Οme+ Βισm+Νιτρο +Τετρα	77-85%

φερθεί μελέτες με επιτυχή εκρίζωση μόνο με συνδυασμό αντιβιοτικών αλλά που τα ποσοστά εκρίζωσης σε ITT ανάλυση ήταν κάτω από το επιτρεπόμενο όριο. Έτσι ο συνδυασμός Αμοξυκιλλίνης + Κλαριθρομυκίνης + Μετρονιδαζόλης vs placebo για 14ημ σε διπλή τυφλή μελέτη οδήγησε σε επιτυχή εκρίζωση στο 62,5% των ασθενών.⁵ Η διάρκεια της θεραπείας φαίνεται ότι πρέπει να είναι τουλάχιστον 7 ημέρες αφού μικρότερης διάρκειας θεραπείες μειώνουν δραστικά τα ποσοστά επιτυχίας.⁶

Ένα άλλο ερώτημα που τίθεται είναι εάν χρειάζεται παράταση της αντιελκωτικής θεραπείας για την επίτευξη καλύτερου θεραπευτικού αποτελέσματος; Η απάντηση σύμφωνα με τις προτάσεις ομοφωνίας είναι καταφατική. Εντούτοις υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν το αντίθετο. Σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος (μελέτη ACT 10) φάνηκε ότι το σχήμα (Om 20mg bid + Amo 1000mg bid + Cl 500mg bid) υπερτερεί του Om 20mg bid+ Cl 500mg tid χωρίς επιπρόσθετη αντιεκκριτική θεραπεία.⁷

Τα εγκεκριμένα σχήματα εκρίζωσης από το FDA καθώς και η αποτελεσματικότητά τους σε ITT αναγράφονται στον Πίνακα 3.⁸ Εντούτοις ένα σημείο που χρήζει προσοχής για τη γενίκευση της εμπειρικής θεραπείας είναι η τροποποίηση των επιδημιολογικών δεδομένων στις δυτικές κοινωνίες. Το 39% 271 ασθενών που δεν ελάμβαναν ΜΣΑΦ (Rochester, NY) και είχαν γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος βρέθηκαν αρνητικοί για HP όπως φαίνεται αναλυτικά στον πίνακα 4.⁹

Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων μετά από προσπάθεια εκρίζωσης του HP, εξαρτάται από τον τρόπο που ελέγχουμε το HP. Το 4,1 και 5,2% των

Πίνακας 3.

Θεραπεία	Σχήμα	Διάρκεια	Εκρίζωση	Πολυπλοκότης
Αντι-H2+ΥποκΒιομ+ Μετρ+Τετρα	2x28ημ+8x14ημ+ 4x14+4x14	> 28 ημ	77-82%	++++
RBC+Κλαρι	2x28ημ+3x14ημ	28 ημ	73-84%	+++
Ομε+Κλαρι	2x14+1x14+3x14ημ	28 ημ	64-74%	+++
Λανσο+Αμο	1x14ημ+3x14	14 ημ	66-77%	++
Λανσο+Αμο+Κλαρι	1x14ημ+2x14+2x14ημ	14 ημ	86-92%	+

Πίνακας 4.

Έλκος	Ασθενείς	HP	Λευκοί HP(+)	Μη Λευκοί HP(+)
Δωδεκαδακτυλικό	144	61%	52%	85%
Γαστρικό	127	61%	53%	78%

ασθενών που είχαν θεωρηθεί αρνητικοί για *HP* 4 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας με UBT, βρέθηκαν θετικοί μετά από 6 και 12 μήνες αντίστοιχα.¹⁰

Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και τα μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη αποτελούν τις δύο βασικές αιτίες πεπτικού έλκους και των επιπλοκών του. Παρ' όλη την εντατική έρευνα στον τομέα του *HP*, η σχέση μεταξύ των δύο αυτών παραγόντων δεν έχει διευκρινισθεί. Στο ερώτημα δηλαδή εάν το *HP* επιβαρύνει την πιθανότητα ανάπτυξης επιπλοκών στους χρήστες ΜΣΑΦ, η απάντηση των λίγων μελετών που έχουν γίνει δεν είναι σαφής.

Η συμφωνία του Maastricht προτείνει εκρίζωση του *HP* στους χρήστες ΜΣΑΦ. Εντούτοις σε τυχαίοποιημένη μελέτη βρέθηκε ότι η ταχύτητα επούλωσης των ελκών που οφείλονταν σε λήψη ΜΣΑΦ δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που είχαν εκριζώσει το *HP* και αυτών που δεν είχαν.¹¹ Η ίδια ομάδα σε προοπτική μελέτη βρήκε ότι η εκρίζωση του *HP* μείωσε τον αριθμό των ελκών σε ασθενείς υπό ναπροξένη (στις 8 εβδομάδες).¹² Σε πρόσφατη μετανάλυση 12 μελετών (1901 ασθενείς) βρέθηκε ότι υπήρχαν περισσότερα έλκη σε χρήστες ΜΣΑΦ που ήταν θετικοί για *HP* σε σχέση με τους αρνητικούς ασθενείς (OR: 2,09) ή τους μη χρήστες (OR: 2,37).¹³ Σε μια άλλη μετανάλυση 4 μελετών που συνέκριναν τους χρήστες μη ειδικών ΜΣΑΦ με ειδικό αναστολέα της COX-2 (celecoxib) και placebo βρέθηκε ότι οι θετικοί για *HP* ασθενείς είχαν κάπως αυξημένο κίνδυνο στις ομάδες ΜΣΑΦ και celecoxib (OR: 1,81) ενώ ο κίνδυνος ήταν ακόμη μεγαλύτερος στην ομάδα placebo (OR: 3,5).¹⁴ Εκατόν έξι (106) ασθενείς που εισήχθησαν για αιμορραγία από πεπτικό έλκος δεν διέφεραν ως προς τη θετικότητα *HP*.¹⁵ Σε μελέτη τύπου ελεγχόμενων περιπτώσεων (case control) βρέθηκε ότι η χρήση ΜΣΑΦ ήταν λιγότερο σημαντική για την αιμορραγία (OR: 4,73) ενώ αντίθετα σε μια αντίστοιχου τύπου στους θετικούς για *HP* ασθενείς ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος (OR: 1,81).^{16,17} Οι περισσότερες κλινικές μελέτες δεν καταδεικνύουν σαφή συνέργεια μεταξύ ΜΣΑΦ και *HP*. Τα δεδομένα, κυρίως ασθενών μεγάλης ηλικίας, εξακολουθούν να είναι ανεπαρκή.

Δύο μεγάλες διεθνείς μελέτες (OMNIUM & ASTRONAUT) έδειξαν ότι η ομεπραζόλη και η ρανιτιδίνη επουλώνουν ταχύτερα τα γαστρικά έλκη των ασθενών που βρίσκονταν υπό συνεχή χρήση ΜΣΑΦ, στους θετικούς για *HP* ασθενείς παρά στους αρνητικούς.^{18,19} Επιπλέον η υπεροχή της ομεπραζόλης έναντι της μισοπροστόλης και της σουκραλφάτης διατηρείται μόνο στους θετικούς για *HP* ασθενείς.²⁰ Σε μια άλλη πολυκεντρική μελέτη (OPPULENT) βρέθηκε ότι το *HP* δεν ήταν σημαντικός παράγων για την επιτυχία ή μη της συνεχούς χορήγησης 20mg/ημ ομεπραζόλης στην προφύλαξη ελκών από τα ΜΣΑΦ.²¹ Στην πολύ μεγάλη μελέτη HELP, τα γαστρικά έλκη από ΜΣΑΦ επου-

Πίνακας 5.

	Ομάδα Εκρίζωση <i>HP</i> - ΟΑΚ		Ομάδα Χωρίς Εκρίζωση <i>HP</i> - Ο
Δ Βελτίωσης ITT (<i>Blum A</i>)	27,4%	P=0.17	20,7%
Δ Βελτιωσης ITT (<i>McColl</i>)	21%	P<0.001	7%

λώνονταν λιγότερο μετά από εκρίζωση του *HP*, ενώ στους 6 μήνες δεν υπήρχε διαφορά στην παρουσία του αρχικού έλκους μεταξύ των θετικών και αρνητικών για *HP* ασθενών.²²

Λόγω των αναφερομένων αποτυχιών σε όλα τα σχήματα εκρίζωσης και της συνεχώς αυξανόμενης εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών, νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες δοκιμάζονται *in vitro* ή σε μικρές κλινικές μελέτες. Η αζιθρομυκίνη και η ροξιθρομυκίνη δεν φαίνεται να υπερέχουν της κλαριθρομυκίνης. Επί πλέον τα μικρής διάρκειας σχήματα μπορεί να δίνουν υψηλότερα ποσοστά δευτερογενούς ανθεκτικότητας.^{23,24} Μια καινούργια ιμιδαζόλη, η σεκνιδαζόλη, με μεγάλο χρόνο ημιζωής δίνει σε τριπλά σχήματα (*PPI* + αμοξυκιλλίνη ή κλαριθρομυκίνη) καλά ποσοστά εκρίζωσης σε περιοχές με υψηλά ποσοστά ανθεκτικότητας στη μετρονιδαζόλη.²⁵

Η μη ελκωτική δυσπεψία (ΜΕΔ) αποτελεί ένα ακόμη πεδίο διαμάχης για την πιθανή ωφέλεια από την εκρίζωση του *HP*. Δύο εξαιρετικά σχεδιασμένες διπλές τυφλές μελέτες που δημοσιεύονται στο ίδιο τεύχος του *New England Journal of Medicine* καταλήγουν σε εντελώς αντίθετα συμπεράσματα από πλευράς στατιστικής ανάλυσης. Ενδιαφέρον πάντως είναι ότι και στις δυο μελέτες το ποσοστό των ασθενών που βελτιώνεται από την εκρίζωση είναι περίπου το ίδιο (Πίνακας 5).^{26, 27}

Η θεραπεία εκρίζωσης του *HP* δεν τροποποιήθηκε πολύ, έχοντας καταλήξει στα τριπλά σχήματα με *PPI*'s ή *RBC* σε συνδυασμό με κλαριθρομυκίνη και αμοξυκιλλίνη ή μετρονιδαζόλη. Οι κλασικές ενδείξεις (γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος και *MALT* λέμφωμα) παραμένουν οι αδιαμφισβήτητες ενδείξεις ενώ οι υπόλοιπες πρακτικές στηρίζονται κυρίως σε μοντελοποιημένα δένδρα αποφάσεων και όχι σε κλινικές μελέτες.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ: Ομεπραζόλη (*Om*), Λανσοπραζόλη (*Lan*), Παντοπραζόλη (*P*), Ρανιτιδίνη-Κιτρικό Βισμούθιο (*RBC*), Αμοξυκιλλίνη (*Amo*), Κλαριθρομυκίνη (*Cl*), Μετρονιδαζόλη (*M*), Τινιδαζόλη (*Tin*), *bid* (Χ2/ημ), *tid* (Χ3/ημ), *Urea Breath Test* (*UBT*), Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (*PPI*).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lambert JR. Pharmacology of gastric mucosa: a rational approach to *Helicobacter* polytherapy. *Gastroenterology* 1996;111:521-3.
2. Back S, Carling L, Ekstrom P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with either phenoxymethylpenicillin, benzylpenicillin or amoxycillin in combination with omeprazole: a Swedish multi-center study. *Gastroenterology* 1995;108:A532(Abstract).
3. Goddard AF, Jessa MJ, Barrett DA, et al. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxycillin and clarithromycin in human gastric juice. *Gastroenterology* 1996;111:358-67.
4. Pipkin GA, Williamson R & Wood JR Review article: one-week clarithromycin triple therapy regimens for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:823-37.
5. Lam SK, Ching CK, Lai KC, et al. Does treatment of *Helicobacter pylori* with antibiotics alone heal duodenal ulcer? A randomized double blinde placebo controlled study. *Gut* 1997;41:43-8.
6. Savarino V, Zentilin P, Bisso G, et al. Optimal duration of therapy combining ranitidine bismuth citrate with clarithromycin and metronidazole in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:43-7.
7. Wurzer H, Rodrigo L, Stamler D, et al. Short-course therapy with amoxycillin-clarithromycin-tetracycline therapy for 10 days. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:943-52.
8. Hopkins RJ. Current FDA-approved treatments for *Helicobacter pylori* and the FDA approval process. *Gastroenterology* 1997;113(suppl 1):S126-30.
9. Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, et al. Prevalance of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester NY: Is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol* 1998;93:574-8.
10. Lamouliatte H, Perie F, Joubert-Colin M. Controle de l' eradication de *Helicobacter pylori* par test respiratoire: Quand peut-on parler d' eradication. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:A75.
11. Chan FK, Sung JJ, Suen R, at al. Does eradication of *Helicobacter pylori* impair healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug associated bleeding peptic ulcers? *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1201-5.
12. Chan FKL, Sung JY, Sydney Chung SC et al. Randomized trial of eradication of *Helicobacter pylori* before NSAID therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-9.
13. Huang JQ, Lad RJ, Sridhar S, et al. *H. pylori* infection increases the risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology* 1999;116:A192.
14. Goldstein JL, Agrawal NM, Silverstein FE, et al. Influence of *H. pylori* infection and/or low-dose aspirin on gastroduodenal ulceration in patients treated with placebo, celecoxib or NSAIDs. *Gastroenterology* 1999;116:A174.

15. Henriksson AE, Edman AC, Nilsson I, et al. *Helicobacter pylori* and the relation to other risk factors in patients with acute bleeding peptic ulcer. Scand J Gastroenterol 1998;33:1030-3.
16. Wu CY, Poon SK, Chen GH, et al. *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding. Scand J Gastroenterol 1998;33:234-7.
17. Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, et al. *Helicobacter pylori* and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterology 1999;116:1305-9.
18. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole vs Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. N Engl J Med 1998;338:727-34.
19. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRO-NAUT) Study Group. N Engl J Med 1998;338: 719-26.
20. Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Manzionna G, Petrillo M. Omeprazole and sucralfate in the treatment of NSAID-induced gastric and duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:355-60.
21. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:135-40.
22. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomized controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Lancet 1998;352:1016-21.
23. Trevisani L, Sartori S, Caselli M, et al. A four-day low dose triple therapy regimen for the treatment of *Helicobacter pylori* infection Am J Gastroenterol 1998;93:390-3.
24. Pohle T, Stoll R, Kirchner T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with lansoprazole, roxithromycin and metronidazole: an open pilot study. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:1273-8.
25. Ahuja V, Dhar A, Bal C, et al. Lansoprazole and secnidazole with clarithromycin, amoxicillin or pefloxacin in the eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:551-5.
26. Blum AL, Talley NJ, Omorain C, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998;339:1875-81.
27. Mc Coll K, Murray L, ElOmar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998;339:1869-74.