

十二指腸潰瘍合併幽門螺旋桿菌感染之治療爭議

Controversy in the Treatment of Duodenal Ulcer Disease with *Helicobacter pylori* Infection
衛生署全民健康保險爭議審議委員會

案情摘要

該個案為 75 歲男性，經診斷為十二指腸潰瘍合併幽門螺旋桿菌感染，於 92 年 10 月 12 日就醫，醫師開立 Tripotassium bismuth 2 # bid、Famotidine 20mg 1 # bid、Clarithromycin 250mg 2 # bid。個案於 92 年 10 月 19 日再次就醫，其主要診斷與第一次就醫相同，所開立的藥物有 Tripotassium bismuth 2 # bid、Omeprazole 20mg 1 # bid 之處方用藥。健保局核刪 Tripotassium bismuth 2 # bid。

健保局以申請醫院已同時投與同性質藥物，（Klaricid 250mg 2 # bid 乃一週之治療模式），用藥種類重複」及「無醫學上之特殊需要，同一療程不需併用多種類藥物」為由，故不同意給付。

該申請醫院以依據中央健康保險局消化性潰瘍用藥限制使用規定增（修）訂條文（最新版本 92 年 10 月 1 日起實施）內之第 13 項，當中明文指出，經內視鏡證實為消化性潰瘍合併幽門桿菌感染得進行滅菌療法。本案件之內視鏡診斷均來自醫學中心（亞東醫院/臺大醫院），證實病人為十二指腸潰瘍併幽門螺旋桿菌感染，故必須進行滅菌治療，並未發現如貴局審核意見所述之所謂特定的 Universal 的 Protocolized 之三合一療法，而不能替代的套件用藥更未發現所謂的 Bismuth based Eradication Therapy 不適用於滅菌療法。反觀 Dibismuth Trioxide (Denol)，sucralfate 等見消化性潰瘍用藥限制使用規定，藥品種類條文五所歸類其作用機轉不同，合併使用可減少抗微生物藥物之濃度及種類並可有效的迅速的進行滅菌，在台灣地區例如健保局也憂心地點出目前抗生素濫用的使用下，此不失為一優先考慮之用藥，所有附件如新英葛蘭醫學雜誌...等均附上，查 Maastricht

Consensus II 及 FDA Approved 之 Protocol，中華消化內科協會用藥指示，美國 FDA approved 之 practice guidelines 均明確指出且眾所皆知 Klaricid 之 standard dosage 為 500 mg bidx7 天，本案使用之劑型為 250mg，故想當然爾為 2 # BID。正如健保局藥品給付規定抗微生物劑，92 年新版第 46 頁明確指出使用總量為 28 顆（每顆 250mg）故 2 # x BID x 7 = 28 #，故本案件完全合乎貴局所規定。

實證醫學探討

自從幽門螺旋桿菌(*H. pylori*)於 1982 年在澳洲被成功培養出來後 [1]，經過十多年的研究，已被認為和上消化道多項病理變化有關。這些變化包括慢性活動性胃炎 [2]、消化性潰瘍包括胃及十二指腸潰瘍 [3]、胃淋巴瘤 [4]、及胃癌 [5]。*H. pylori* 在 1994 年甚至被世界衛生組織(WHO)正式歸類為 group 1 carcinogen [6]。研究更發現，不只是成人有上述變化，受到 *H. pylori* 感染的孩童及青少年也會導致活動性胃炎 [7]，且其消化性潰瘍患者的 *H. pylori* 感染率也明顯較高 [8]。受 *H. pylori* 感染後的帶菌狀態是終生性的，除非給予適當的治療，很少機會可自動清除。大多數地區的 *H. pylori* 感染大多發生在孩童及青少年時期 [9]，且年輕時候得到 *H. pylori* 感染會顯著增加成人時得到胃癌的機率 [5,10]。*H. pylori* 感染在成人的資料顯示，不同國家地區，不同人種有不同的盛行率及其他流行病學特色 [11]。*H. pylori* 的感染遍及世界各角落，但其盛行率則因地區不同而有所差別。在歐洲及美國等先進國家約 30~40%，在非洲落後地區則高達 80~90%。在國內經我們研究調查的結果，在一般人口中即有 50% 受到 *H. pylori* 感染，在胃潰瘍的患者中則有 75~85% 左右的陽性率，而在患有十二

指腸潰瘍的病人中，其 *H. pylori* 陽性率更高達 95% 以上 [12-13]。目前被用來檢測 *H. pylori* 感染的方法分為二大類，第一類是具侵襲性者，須經由胃鏡檢查拿取胃黏膜組織以供檢測，這些包括快速尿素酶測定 [14]、組織學檢查 [15]、細菌培養 [16]、及分子生物學鑑定 [17]等；第二類是非侵襲性者，包括血清學檢查 [18-19] 及尿素呼氣試驗法 [20-21]。上述所提到的檢測 *H. pylori* 感染的方法在以成人為主要對象的研究中，均已廣被接受，可依不同的研究目的，選擇不同的檢查方法。

在實際臨床應用上首度最明確被認定需要接受 *H. pylori* 清除治療的問題是消化性潰瘍。以往多以強效制酸劑 (如 H₂ 受體阻斷劑或質子幫浦抑制劑) 做為第一線治療，對病人症狀的改善及潰瘍的癒合都得到很好的改善，但是這種療法的潰瘍復發率很高。消化性潰瘍是一種慢性、反覆發作性的疾病，若沒有給予積極的治療，估計有 70~80% 的病人會於一年內再發。最近一些報告指出，在治療消化性潰瘍時，若同時將胃內的 *H. pylori* 加以清除，則潰瘍的再發率將明顯的減少 [22-25]。因此 1994 年美國國家衛生研究院，首先由專家會議得到消化性潰瘍患者應該施以除菌療法的共識 [26]。

目前已有相當多的治療方式被提出(表一)，其中以含有 metronidazole(MTZ)的多種治療組合，因具有優越的效果而居於主軸的地位 [27-29]。但是根據國外的數篇報告顯示部分 *H. pylori* 菌株對 MTZ 具有抗藥性，這種抗藥性可能降低清除 *H. pylori* 的成功率 [30-34]。這種抗藥性的盛行率在世界各地區的差異很大，在北歐可低至 6.4%，但在南美洲則可高達 84% [30, 34-36]。因此，最近國外有人建議以抗藥性比例較少的 clarithromycin (CM)來取代或補強MTZ於各種三合一療法中的作用 [37-40]。在國內，我們調查發現對 MTZ 具抗藥性的比例約為 27% [41]。同時根據初步結果發現在不同制酸強度且含有 MTZ 的三合一療法中，即使面對具有 MTZ 抗藥性的情況，也有清除 *H. pylori* 的效果，其中以質子幫浦抑制劑 lansoprazole 的組合效果最好，而 H₂ blocker 的組合則明顯較差 [42]。另外 lansoprazole 本身則有部分抑制 *H. pylori* 生長的作用 [43]。含有鉍鹽的三合療法清除 *H.*

pylori 的效果不錯，可是用法複雜，副作用也較多，

表一：Regimens for eradication of *H. pylori*

Regimens	
PPI triple therapy	
RBC triple therapy	
Quadruple therapy	
Bismuth triple therapy	
H ₂ RA triple therapy	
PPI dual therapy	
RBC dual therapy	2wks

因病人的配合度較差 [44]。以質子幫浦抑制劑 omeprazole 合併抗生素 amoxicillin 的二合療法因用法較單純，目前在世界各國廣被使用 [44-46]，但是二合療法的效果在各地的差異性很大 [45, 47-48]。在歐美各國的研究顯示 omeprazole 劑量要高 (>40mg/d)，amoxicillin 劑量要大 (>2g/d)且要至少給藥兩週以上效果較好 (在 70~85% 之間) [44,49]。

美國 NIH 隨後於 1996 發佈一般治療的指引 [50]。而歐洲及亞太地區則分別於 1997 及 1998 年於雜誌上發表各該地區建議使用 *H. pylori* 清除療法的適應症及選用治療藥物種類與劑量的原則 [51-52]。根據上述美、歐及亞太三大地區的故共識聲明中，目前以三合一療法為第一線的用藥。三合一療法的處方有很多種，各自對 *H. pylori* 清除率也會因該地區的 *H. pylori* 菌株對抗藥性比令例的高低而有不同。

1997 年亞太幽門螺旋桿菌處理之共識會議建議三合一療法第一線用藥如下：

1. 氫離子幫浦抑制劑或 rantiidine bismuth citrate (二選一)
 - (a) omeprazole 20mg bid、lansoprazole 30mg bid、pantoprazole 40mg bid 或 rabeprazole 20mg bid
 - (b) ranitidine bismuth citrate 400mg bid
2. clarithromycin 500mg bid
3. amoxicillin 或 metronidazole (二選一)
 - (a) amoxicillin 1000mg bid
 - (b) metronidazole 400mg bid

此三合一療法的治療期為一星期，即可停藥

(使用二星期清除率增加約 3~5%，但副作用亦增加)，如果患者有活動性潰瘍，則可後續使用氫離子幫浦抑制劑；或 H₂ 受體拮抗劑。

三合一療法常見藥物的副作用多和抗生素的使用有關，包括：amoxicillin：噁心、腹瀉、便秘和皮膚紅疹。metronidazole：使用期間不可飲酒，否則會產生戒斷作用。clarithromycin：嘔吐、味覺不佳、腹部不適。

以藥物治療 *H. pylori* 感染可能的失敗原因可能包括：1) 病人服藥的順從性差；2) 整個治療的期間或藥物劑量不夠；3) 胃部的環境變動，如胃液酸鹼值及某些特殊解剖部位會引響藥物的吸收導致藥物的作用濃度不夠；4) 病人特異體質，與過敏反應導致提前停藥；5) *H. pylori* 對藥物具有抗藥性。前面的三項可由醫師提醒病患而得到改善，第四項情況屬無法預測，因此臨床使用上以 *H. pylori* 對藥物的抗藥性最具關鍵性。

目前常用來除菌的抗生素種類包括 amoxicillin，metronidazole，clarithromycin 及 tetracycline 等四種。其中 amoxicillin 及 tetracycline 很少見有抗藥性的報告。台灣地區仍未發現對此二種抗生素具抗藥性的菌株。但 amoxicillin 因易受胃內環狀狀況如酸鹼值影響（不適合太酸的狀況），常造成在 in vivo 使用時，不易預測其效果。相反的，tetracycline 則不適合胃內 PH 值太高的狀況。Metronidazole 在 in vivo 的療效是最接近 in vitro test 結果的，可依藥物敏感性測試來做為選擇此藥物與否的依據，metronidazole 在世界各地具抗藥性的比例差異很大，在北歐地區可少於 10%，在南美地區可高於 80%。由於此藥抗藥性高低是含 metronidazole 的三合一療法的成敗關鍵，雖然此藥較 metronidazole 在價格上較便宜，而且對敏感性菌株的清除率接近 100%，但是對具抗藥清除率會顯著降低至 50~70% 而已，因此不同地區必須根據當地的抗藥性比例來推出最適當的第一線用藥。目前台灣地區 *H. pylori* 對 metronidazole 的抗藥性在 35~40% 上下，其中在女性明顯高於男性，分別為 45% 及 25%。Clarithromycin 在藥物吸收及穩定性方面，介於 metronidazole 及 amoxicillin 之間，由 in vitro 的敏感性測試在預估清除效果好壞的配合度也很高，此藥的抗藥性菌株在世界各地的報告多

介於 3~15% 之間，在台灣地區目前抗藥性比例約

表二：Strength of the supporting evidence

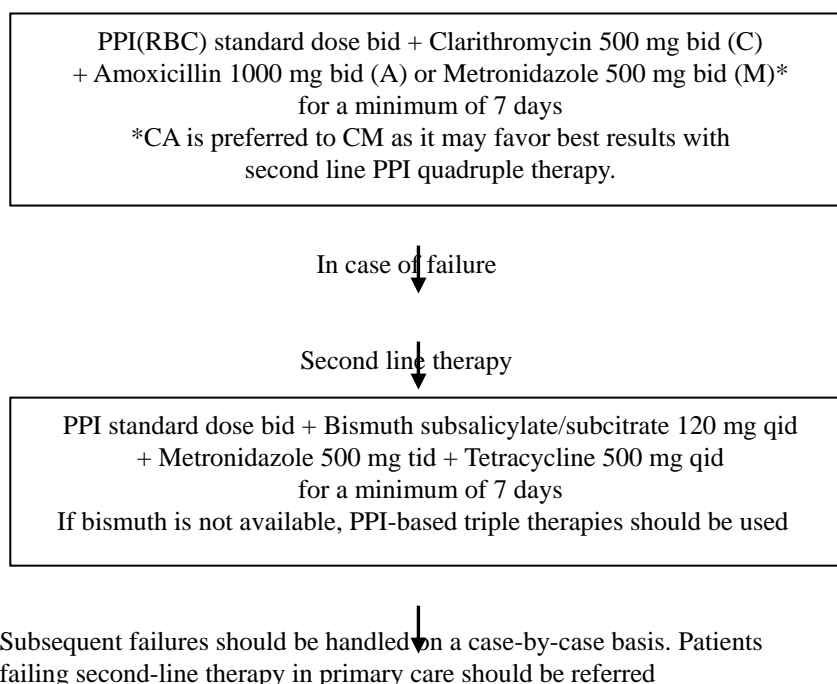
Level 1	well-designed and appropriately controlled studies;
Level 2	well-designed cohort or case-controlled studies, some-what flawed studies or persuasive indirect evidence;
Level 3	case reports, seriously flawed studies or suggestive indirect evidence;
Level 4	clinical experience
Level 5	insufficient evidence to form an opinion

為 5~6% 左右，男女的比例差異不明顯。Metronidazole 和 clarithromycin 對用藥失敗的案例均很容易產生次發抗藥性，因此用藥時要注意劑量，療程及病人配合度的問題。

European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG) 在西元 2000 年再度於 Maastricht 召開的專家會議 [53]，再次將許多證據強度 level one(表二)的臨床試驗結論整理而修訂了新的 *H. pylori* eradication guideline，也就是 Maastricht 2-2000 consensus report，它在治療方法是延續之前的共識，其內容包括幽門螺旋桿菌根除療法中之第一線及第二線用藥建議。*H. pylori* 的治療模式可參考(圖一)。根除 *H. pylori* 感染的療程一般為一週 [54-56]，有些研究指出較長的療程(10-14 天)比 7 天的療程效果稍好 [57]，但其實一週療程的三合一療法已經可以達到相當高的 eradication rate。在我們台灣地區，根據多數醫學中心的使用經驗，認為亞太和歐洲地區的 guideline 也適用於我們台灣地區。

總括而言，若無法得到特定受藥者的 *H. pylori* 抗藥性資料，可先依該地區建議的三合一療法組合先給予治療，若首次失敗，則換掉可能已經造成抗藥性的藥物，再給予與他種三合一療法，或選用共識會議中發表的第二線用藥即四合一療法治療此病例。若超過兩次失敗，則最好能做藥物敏感性測試，再跟據所得結果選用適當藥物。對於首次用藥前即可得到藥物敏感性資料的病例，則可直接選用具敏感性藥物的三合一療法來治療。

而回到本爭議案件，該個案為 75 歲男性，經



圖一：H. pylori 的治療模式(摘錄自 Maastricht 2-2000 consensus) First line therapy

診斷為十二指腸潰瘍合併幽門螺旋桿菌感染，於 92 年 10 月 12 日就醫，醫師開立 Tripotassium bismuth 2# bid、Famotidine 20mg 1# bid、Clarithromycin 250mg 2# bid。個案於 92 年 10 月 19 日再次就醫，其主要診斷與第一次就醫相同，所開立的藥物有 Tripotassium bismuth 2# bid、Omeprazole 20mg 1# bid 之處方用藥。健保局核刪 Tripotassium bismuth 2# bid。文中顯示本案件乃初次使用 H. pylori eradication therapy，所用的 regimen 是 tripotassium bismuth + famotidine (H₂ blocker) + clarithromycin 一週，之後又再合併使用 tripotassium bismuth + omeprazole (PPI) 治療一週。由上述的討論我們知道 bismuth based triple therapy 是可用於 H. pylori eradication 的，但如欲達到與使用 PPI based triple therapy 有相同之效果，則應使用 ranitidine bismuth citrate (相當於本案例的 tripotassium bismuth + famotidine) 再加上兩種抗生素(Amoxicillin + clarithromycin or metronidazole) [58-59]而不是使用一種抗生素而已，所以此案例第一週使用的自創性之三合一療法並不符合國際的

共識，也會使療效打折扣。而健保局核減的是第二週的 tripotassium bismuth，因為健保局認為其第一次投藥的內容中，含有 clarithromycin 500mg bid 之抗 H. pylori 處方乃屬治療一週的劑量及用法，故第二週使用 PPI + tripotassium bismuth，並不符合根除 H. pylori 治療後，單一使用 PPI 或 tripotassium bismuth 之常規用法，故被核刪；但由申覆的內文中可知申覆的醫療院所醫師並不瞭解核刪之理由。

建議

綜觀此案例，有幾點建議之處：(一) 標準的三合一療法其內容在國際上已有共識，宜遵循採用之，才能確保 H. pylori 的根除率。本案例於第一週所用之 H. pylori 根除療法屬於自創用法，未經研究認定其效果，並未符合實證醫學的精神。(二) 合併使用 PPI 及 bismuth 則既未符合根除療法的使用方式，也未符合一般清除 H. pylori 後再延長使用一般消化性潰瘍治療的方式，亦即應單獨使用 PPI 或單獨使用 bismuth 而不應兩者合併使用。

結語

消化性潰瘍患者接受幽門螺旋桿菌根除療法，是極為有效的治療方式，不僅能治療潰瘍，且能有效預防其復發。經過世界各國學者的努力已有了大致的共識，並根據實證醫學的精神訂出了幽門螺旋桿菌療法的準則。第一線醫師宜清楚瞭解之並應用於日常的診療中，期能收到最佳療效，並減少醫療資源的浪費。

推薦讀物

1. Warren JR, Marshall BJ: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;i:1273-5.
2. Morris A, Nicholson G: Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987;82:192-9.
3. Rauws EAJ, Tytgat GNJ: Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer. *Lancet* 1990;335:1233-5.
4. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al: *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-6.
5. Parsonnet J, Freidman GD, Vandersteen DP, et al: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.
6. International Agency for Research on Cancer (World Health Organization). Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. International Agency for Research on Cancer Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:177-240.
7. Bourke B, Jones N, Sherman P: *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1-13.
8. Macarthur C, Saunders N, Feldman W: *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995;273:729-34.
9. Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, et al: Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis* 1992;166:149-53.
10. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A: Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995;55:562-5.
11. The Eurogast Study Group: Epidemiology of, and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1994;34:1672-6.
12. Yang JC, Yang CK, Shun CT, et al: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic volunteer of Taiwan. *Chinese J Gastroenterol* 1994;11:72.
13. Lin JT, Wang JT, Wu MS, et al: Seroprevalence study of *Helicobacter pylori* infection on subjects with gastroduodenal diseases. *J Formos Med Assoc* 1994;93:122-7.
14. McNulty CAM, Wise R: Rapid diagnosis of *Campylobacter*-associated gastritis. *Lancet* 1985;i:1443-4.
15. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-5.
16. Yang JC, Yang CK, Shun CT, et al: The detection on *Helicobacter pylori* - with emphasis on a sensitive culture system. *Gut* 1996(Suppl 2);39:A113.
17. Yang JC, Wang WC, Wang HJ, et al: Genetic analysis of the cytotoxin-associated gene and the vacuolating toxin gene in *Helicobacter pylori* strains isolated from Taiwanese patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1316-21.
18. Schembri MA, Lin SK, Lambert JR: Comparison of commercial diagnostic tests for

- Helicobacter pylori* antibodies. J Clin Microbiol 1993;31:2621-4.
19. Yang JC, Tsai CY, Lin JT, et al: A study to predict the healing and relapse of peptic ulcer-using a serological test for *Helicobacter pylori* eradication. Chinese J Gastroenterol 1995;12:92.
 20. Graham DY, Klein PD, Evans DJ, et al: *Campylobacter pylori* detected non-invasively by the ¹³C-urea breath test. Lancet 1987;i:1174-7.
 21. Logan RPH, Dill S, Bauer E, et al: The European 13C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. European J Gastroenterol Hepatol 1991;3:915-21.
 22. Coghlan JG, Humphries H, Dooley C, et al: *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers: a 12month follow-up study. Lancet 1987;2:1109-11.
 23. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al: Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. Lancet 1988;2: 1437-41.
 24. Borody T, Cole P, Noonan S, et al: Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. Med J Aust 1989;151:431-5.
 25. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al: Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized controlled study. Ann Intern Med 1992;116:705-8.
 26. NIH Consensus Conference: *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. JAMA 1994; 272: 65-9.
 27. George LL, Borody TJ, Andrews P, et al: Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori*. Med J Aust 1990; 153:145-9.
 28. Seppala K, Farkkila M, Nuutinen K, et al: Triple therapy of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer. Scand J Gastroenterol 1992;27:973-6.
 29. Lin JT, Wang JT, Wu MS, et al: Prospective, randomized study of H₂-blocker and triple therapy for duodenal ulcer treatment and the eradication of *Helicobacter pylori*. J Formos Med Assoc 1994;93:368-73.
 30. Goodwin CS, Marshall BJ, Blincow ED, et al: Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate: clinical and in vitro studies. J Clin Pathol 1988;41:207-10.
 31. Logan RPH, Gummett PA, Misiewicz JJ, et al: One week eradication regimen for *Helicobacter pylori*. Lancet 1991;338: 1249-52.
 32. Bell GD, Powell K, Burrige SM, et al: Experience with "triple" anti-*Helicobacter pylori* eradication therapy: side-effects and the importance of testing the pretreatment bacterial isolate for metronidazole resistance. Aliment Pharmacol Ther 1992;6:427-35.
 33. Burette A, Glupczynski Y, De Prez C: Evaluation of various multi-drug eradication regimens for *Helicobacter pylori*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1992;4:817-23.
 34. Rautelin H, Seppala K, Renkonen OV, et al: Role of metronidazole resistance in therapy of *Helicobacter pylori* infections. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:163-6.
 35. Glupczynski Y, Burette A, de Koster E, et al: Meternidazole resistance in *Helicobacter pylori*. Lancet 1990;335:976-7.
 36. Bexx MCJM, Janssen AJHM, Clasener HAL, et al: Metronidazole-resistant *Helicobacter pylori*. Lancet 1990;335:539-40.
 37. Al Assi MT, Ramirez FC, Lew GM, et al: Clarithromycin, tetracycline, and bismuth: a non-metronidazole therapy for *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1994;89:1203-5.
 38. Thijs JC, Vanzwet AA, Moolenaar W, et al:

- Clarithromycin, an alternative to metronidazole in the triple therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:131-4.
39. 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.
 40. Labenz J, Stolte M, Ruhl GH, et al: One-week low dose triple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:9-11.
 41. Yang JC, Yang CK, Wang JT, et al: The prevalence and clinical implication of metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in Taiwan. *Gut* 1995;37(Suppl1):A70.
 42. Yang JC, Chen WH, Wang JT, et al: Comparison of three non-bismuth triple therapy the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995;37(Suppl 2):A234.
 43. Yang JC, Yang CK, Wang JT, et al: Use of lansoprazole with and without antibiotics in the healing of duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995;37(Suppl 2):A232.
 44. Tytgat GNJ: Treatments that impact favourably upon the eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:359-68.
 45. Labenz J, Ruhl GH, Bertrams J, et al: Medium- and high-dose omeprazole plus amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:1483-7.
 46. Bayerdorffer E, Miehke S, Mannes GA, et al: Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal uclers. *Gastroenterology* 1995;108:1412-7.
 47. Laine L, Stein C, Neil G: Limited Efficacy of omeprazole-based dual and triple therapy for *Helicobacter pylori*: a randomized trial employing "Optimal" dosing. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1407-10.
 48. Graham KS, Malaty H, El-Zimaity HMT, et al: Variabilith with omeprazole-amoxicillin combinations for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1415-8.
 49. Penston JG: *Helicobacter pylori* eradication: understandable caution but no excuse for inertia. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:369-89.
 50. Consensus Statement: Medical Treatment of Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1996;272:622-9.
 51. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EH. PYLORISG). Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Masstricht Consensus Report. *Gut* 1997;41:8-13.
 52. *Helicobacter pylori* consensus. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1-12.
 53. Malfertheiner 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.
 54. Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, et al: One week triple therapy for *Helicobacter pylori*: a multicentre comparative study. Lansoprazole *Helicobacter* Study Group. *Gut* 1997;41:735-9.
 55. 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.
 56. Tulassay Z, Kryszevski A, Dite P, et al: One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1457-65.
 57. Calvet 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.
58. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, et al: *Helicobacter pylori* eradication: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics for 1 week-a meta-analysis of efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1141-50.
59. Janssen MJ, Van Oijen AH, Verbeek AL, et al: A systematic comparison of triple therapies for treatment of *Helicobacter pylori* infection with proton pump inhibitor/ ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin and either amoxicillin or a nitroimidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:613-24.