

# Árangur þriggja lyfja meðferðar gegn *Helicobacter pylori* hjá sjúklingum með skeifugarnarsár

Hallgrímur Guðjónsson, Herdís Ástráðsdóttir, Bjarni Þjóðleifsson

Guðjónsson H, Ástráðsdóttir H, Þjóðleifsson B

*Helicobacter pylori* infection: The efficacy of bismuth-tetracyclin-metronidazole triple therapy in patients with duodenal ulcer.

Læknablaðið 1995; 81: 303–7

The aim of the study was to assess the efficacy of two bismuth-tetracyclin-metronidazole „triple therapy“ regimes for *Helicobacter pylori* and their effect of eradication of the bacteria on duodenal ulcer disease. Eighty-two patients (52 males and 30 females, mean age 49 years) with a history of recurrent duodenal ulcer and *H. pylori* positive gastritis were included in the study.

Treatment I, 35 patients, received colloid bismuth subcitrate (De-Nol®) 120 mg q.i.d., tetracyclin 500 mg q.i.d. and metronidazole 400 mg t.i.d. for 14 days. Most patients received omeprazole or H<sub>2</sub> blocker during the treatment.

Treatment II, 47 patients, received omeprazole 20 mg o.d. on days 1–14 and colloid bismuth subcitrate 120 mg q.i.d., tetracyclin 250 mg q.i.d. and metronidazole 250 mg q.i.d. on days 4–14. Eradication was regarded successful if gastric biopsy was *H. pylori* negative by urease test three months or more after treatment. All patients were able to complete the treatment. Eradication of *H. pylori* was successful in 34 (97%) in group I and in 43 (92%) in group II. The mean endoscopic follow-up period was 9.4 months in group I and 16.0 in group II. Follow-up with regard to subjective symptoms was on average 20 months long. Five patients in group I and eight in

group II had a mild symptom recurrence without reinfection. Two (2.5%) patients (one in each group) had a recurrent ulcer. Adverse effects were common in both groups and four patients, all in group I, had severe symptoms. It was estimated that the successful *H. pylori* eradication and excellent symptom response in most of the patients had saved seven million Icelandic krónur in drug expenses in the whole group.

## Ágrip

Tilgangur rannsóknarinnar var að meta virkni tveggja mismunandi útfærslna á þriggja-lyfja meðferð, bismút, tetracyklín og metrónidazól, við *Helicobacter pylori* sýkingu. Ennfremur að kanna áhrif upprætingar á *H. pylori* á sjúkdómsgang skeifugarnarsárs. Rannsóknin náði til 82 sjúklinga (50 karla og 32 kvenna, meðalaldur 49 ár), sem allir höfðu sögu um þrálát skeifugarnarsár og *H. pylori* sýkingu. Hópur I (35 sjúklingar) fengu collóid bismút subcíttrat (De-Nol®) 120mg x 4, tetracyklín 500 mg x 4 og metrónidazól 400 mg x 3 í 14 daga. Flestir fengu einnig H<sub>2</sub> blokka eða ómeprazol meðan á meðferð stóð. Hópur II (47 sjúklingar) fékk ómeprazol 20 mg á fyrsta degi til 14. dags, collóid bismút subcíttrat 120 mg x 4, tetracyklín 250 mg x 4 og metrónidazól 250 mg x 4 á fjórða degi til 14. dags. Uppræting á *H. pylori* var talin hafa tekist ef magasýni var *H. pylori* neikvætt á úreasa prófi þremur mánuðum eða síðar eftir meðferð. Uppræting tókst hjá 34 (97%) í hópi I og 43 (92%) í hópi II. Meðaltími frá meðferð til speglunar var 9,4 mánuðir í hópi I og 16 mánuðir í hópi II. Eftirlit með tilliti til einkenna var að meðaltali 20 mánuðir. Fimm sjúklingar í hópi I og átta í hópi II

Frá rannsóknarstofu í meltingarsjúkdómum og lyflækningadeild Landspítala. Fyrirspurnir og bréfaskipti: Bjarni Þjóðleifsson, lyflækningadeild Landspítalans, 101 Reykjavík.

fengu einkenni án endursýkingar að nýju í stuttan tíma. Tveir (2,5%) sjúklingar, einn í hvorum hópi, fengu sár að nýju.

Aukaverkanir voru algengar, flestar vægar nema hjá fjórum sjúklingum í hópi I sem fengu slæmar aukaverkanir. Það var áætlað að meðferðin hafi sparað sjö milljónir króna í lyfjakostnað hjá samanlögðum hópnum á eftirlitstímanum.

### Inngangur

Nú er almennt talið að *Helicobacter pylori* sé aðalorsök þráláttra skeifugarnarsára. Þetta er mikilsverður áfangi á leið til að finna lækningu við þessum langvarandi sjúkdómi. Græðsla á skeifugarnarsárum hefur ekki verið vandamál eftir að H<sub>2</sub> blokkar og prótónpumpu-hemlar komu fram, en þegar þeirri meðferð sleppir eru 70–80% sjúklinga aftur komnir með sár innan árs (1). Fjöldi rannsókna hefur nú sýnt að eftir upprætingu á *H. pylori* er endurkoma skeifugarnarsára mjög fátíð og sjúkdómurinn virðist í flestum tilfellum vera endanlega læknaður (2–8). Uppræting á *H. pylori* er hins vegar ýmsum vandkvæðum bundin. Ekkert eitt lyf gefur viðunandi árangur, einungis fjöllyfja-meðferð gagnar vel. Bestur árangur hefur náðst með svokallaðri þriggja lyfja meðferð með bismút, metrónídazól og tetracyklín, en skammtar og meðferðartími er mjög mismunandi (9). Ein íslensk rannsókn hefur sýnt 100% árangur þessarar meðferðar hjá 30 manna sjúklingahópi (10). Töluverðar aukaverkanir eru af þessari meðferð og misheppnuð uppræting virðist mest stafa af lélegri meðferðarheldni (11,12) sem aftur tengist aukaverkunum. Ónæmi sýkilsins gegn sýklalyfjum, sérstaklega metrónídazólí hefur einnig veruleg áhrif (11,12).

Markmið þeirrar rannsóknar sem hér er greint frá var að meta árangur tveggja mismunandi útfærslna á þriggja lyfja meðferðinni. Sérstaklega var rannsakað hve oft tekst að uppræta *H. pylori* og áhrif þess á einkenni og endurkomu sára. Aukaverkanir meðferðarinnar voru kannaðar. Áhrif á lyfjakostnað eftir meðferð voru einnig áætluð.

### Efniviður og aðferðir

Eingöngu voru teknir í rannsóknina sjúklingar með skeifugarnarsár staðfest með speglun. Nær allir höfðu sögu um endurtekinn sár-sjúkdóm sem hafði staðið árum saman.

Inntökuskilyrði var að þeir hefðu *H. pylori* jákvæða magabólgu samkvæmt úreasa prófi (CLO test, Delta West Pty Ltd, Western Australia) og/eða jákvæða ræktun (Skirrows æti). Enginn hafði áður fengið meðferð við *H. pylori*. Sjúklingar komu allir á rannsóknarstofu í meltingarsjúkdómum á Landspítala á vegum H.G. og B.P. Sjúklingar á vegum H.G. fengu meðferð I og sjúklingar á vegum B.P. fengu meðferð II, sem var fyrst gefin í byrjun árs 1991 en meðferð I hófst nokkrum mánuðum síðar. Af þessari ástæðu er eftirlitstími lengri í meðferð II. Allir sjúklingar sem uppfylltu inntökuskilyrði og komu til meðferðar á rannsóknartímabilinu voru teknir í rannsóknina. Meðferð var oftast hafin á fyrsta degi greiningar eða skömmu síðar og var útfærð á eftirfarandi hátt:

**Meðferð I:** Collóid bismút súbcítrat 120 mg x 4, tetracyklín 500 mg x 4 og metrónídazól 400 mg x 3 daglega í 14 daga. Samhliða var oftast gefið sýruhamlandi lyf, ómeprazol, famótídín eða ranitídín.

**Meðferð II:** Ómeprazol 20 mg x 1 á fyrsta degi til 14. dags og á fjórða degi til 14. dags var gefið collóid bismút súbcítrat 120 mg x 4, tetracyklín 250 mg x 4 og metrónídazól 250 mg x 4. Meðan á meðferð stóð héldu sjúklingar dagbók þar sem þeir skráðu hugsanlegar aukaverkanir og töku lyfjanna. Aukaverkanir voru metnar á kvarða 0–4, það er 0=engar, 1= vægar, 2= í meðallagi, 3= slæmar og óbærilegar, 4= meðferð hætt. Sjúklingar fylltu út blað fyrir hvern dag og skráðu hvert einkenni á kvarða 0–4 samkvæmt leiðbeiningum. Jafnframt voru þeir beðnir um að skrá öll frávik frá lyfjatöku á sama blað. Árangur meðferðar var metinn með speglun og vefjasýni þremur mánuðum eða síðar eftir að meðferð lauk. Tekin voru tvö vefjasýni annað frá magahelli (antrum) og hitt frá magabol (corpus) og gert á þeim CLO próf. Hjá 31 sjúklingi var einnig gerð ræktun á Skirrows æti. Uppræting *H. pylori* var talin hafa tekist ef CLO próf var neikvætt. Ef ræktun var gerð þurfti hún einnig að vera neikvæð. Árangur meðferðar með tilliti til einkenna var metinn á sama tíma og speglun og aftur síðar í gegnum síma. Gerð var tilraun til að meta sparnað í lyfjakostnaði á eftirfarandi hátt: Reiknaður var út fjöldi mánaða sem sjúklingar höfðu verið einkenna- og lyfjalausir frá meðferðarlokom til loka rannsóknarinnar 1. maí 1994. Tekið var mið af lyfjatöku sjúklinganna

Tafla I. Þriggja lyfja meðferð gegn *H. pylori*; aldur og kyn sjúklinga, tímallengd eftirlits.

	Meðferð I (14 dagar)	Meðferð II (10 dagar)	Allur hópurinn
Fjöldi	35	47	82
Karlar	27(77%)	25(53%)	52(62%)
Konur	8(23%)	22(47%)	30(38%)
Aldur	50 ár (34–75)	48 ár (15–71)	49 ár (15–75)
Meðaltími frá meðferð til eftirlits með speglun:	9,4 mán. (3–28)	16 mán. (2–32)	13,1 mán. (2–32)
Meðaltími frá meðferð til eftirlits í síma:	15,5 mán.	23,5 mán.	20,0 mán.

Tafla II. Árangur og aukaverkanir af þriggja lyfja meðferð gegn *H. pylori*.

	Meðferð I (14 dagar)	Meðferð II (10 dagar)	Allur hópurinn
Fjöldi	35	47	82
Upprætting á <i>H.pylori</i>	34(97%)	43(91%)	77(94%) $\chi^2=0,4$ df1 NS
Endurkoma sára	1(2,8%)	1(2,1%)	2(2,4%)
Einkenni (án <i>H.pylori</i> )	5(14%)	8(17%)	13(16%)
Tíðni aukaverkana	21(60%)	37(79%)	58(71%) $\chi^2=2,6$ df1 $p>0,1$
Slæm aukaverkun	4(11%)	0(0%)	4(5%) $p=0,03$

árin á undan. Flestir höfðu tekið  $H_2$  blokka nær samfleitt í mörg ár. Verðlag lyfja í maí 1994 var lagt til grundvallar.

Staðtölulegur munur var metinn með  $\chi^2$  prófi og Fisher's exact prófi og var  $p<0,05$  talinn marktækur munur.

### Niðurstöður

Í meðferðarhópi I (14 daga meðferð) voru 35 sjúklingar, 27 karlar (77%) og átta (23%) konur, aldursdreifing 34–75 ár, meðalaldur 50 ár (tafla I). Tíminn frá lokum meðferðar til eftirlits með speglun var að meðaltali 9,4 mánuðir (3–24). Aðeins einn sjúklingur (karlmaður) var *H.pylori* jákvæður 10 mánuðum eftir meðferðarlok sem gefur 97% árangur upprættingar á *H. pylori* (tafla II). Sá sjúklingur hafði ekki sár og var einkennalaus. Sjúklingar í meðferðarhópi I höfðu samtals verið 543 mánuði án einkenna og lyfja frá lokum meðferðar til 1. maí 1994. Fimm sjúklingar fengu væg meltingaróþægindi án þess að um endursýkingu væri að ræða. Einn sjúklingur (kona) með upprætta *H. pylori* sýkingu fékk aftur skeifugarnarsár en hún hafði tekið gigtarlyf.

Í meðferðarhópi II (10 daga meðferð) voru 47 sjúklingar, 25 (53%) karlar og 22 (47%) konur, aldursdreifing 15–71 árs, meðalaldur 48 ár (tafla I). Tíminn frá lokum meðferðar til

eftirlits með speglun var að meðaltali 16,0 mánuðir (2–32). Einkennalaus tími var að meðaltali 23,5 mánuðir. Fjórir sjúklingar (þrjú karlar og ein kona) voru *H. pylori* jákvæðir við skoðun tveimur, sex, 20 og 24 mánuðum eftir meðferð sem gefur 92% árangur upprættingar á *H. pylori* (tafla II). Einn þessara sjúklinga fékk aftur sár (tafla II). Sjúklingar í meðferðarhópi II höfðu samtals verið 1102 mánuði án einkenna frá lokum meðferðar til 1. maí 1994. Átta (17%) sjúklingar fengu væg meltingaróþægindi án endursýkingar.

Þrjátíu og einn sjúklingur var greindur með CLO prófi og ræktun og var 100% samsvörun milli prófanna. Fjórir sjúklingar sem voru *H. pylori* jákvæðir eftir meðferð II voru greindir bæði með CLO prófi og ræktun.

**Aukaverkanir:** Allir sjúklingar luku meðferðinni, enginn fékk 4. stigs aukaverkun. Í hópi I fékk 21 (60%) aukaverkanir, en 37 (74%) í hópi II (tafla II). Í hópi I fengu fjórir (11%) 3. stigs aukaverkun, en enginn í hópi II ( $p = 0,03$ ). Algengustu aukaverkanir voru niðurgangur (48%), ógleði (33%) og höfuðverkur (27%). Af þeim sjúklingum sem fengu aukaverkanir var í 71% tilfella um vægar aukaverkanir að ræða. Flestir sem fengu aukaverkanir skráðu tvær eða fleiri. Sjúklingar skráðu lyfjatöku á sömu blöð og aukaverkanir og kom þar

fram að þeir höfðu tekið lyfin samviskusamlega. Einn sjúklingur skilaði ekki blaði en hann fékk meðferð II og varð aldrei einkennalaus og greindist með sýkingu tveimur mánuðum eftir meðferð.

Samanlagður fjöldi mánaða án lyfja frá lokum meðferðar til 1. maí 1994 var 1645 fyrir allan hópinn. Áætlaður sparnaður er um sjö milljónir króna fyrir allan hópinn eða um fjórar milljónir króna á ári.

### Umræða

Í þessari rannsókn er sagt frá árangri tveggja sérfræðinga í meltingarsjúkdómum, sem beittu mismunandi aðferðum við að útrýma *H. pylori* hjá sjúklingum með skeifugarnarsár. Í báðum tilfellum var notuð þriggja lyfja meðferð ásamt sýrulækkandi lyfjum. Val í meðferðarhópna réðst af því hvor sérfræðingurinn bar ábyrgð á sjúklingnum. Allir sjúklingar sem komu til meðferðar á rannsóknartímanum voru teknir í rannsóknina. Í meðferðhópi I voru sjúklingum gefnir hámarksskammtar af lyfjunum í 14 daga en í meðferðarhópi II voru sjúklingum gefnir lægri skammtar í 10 daga. Byrjað var að taka sjúklinga í meðferðarhóp II nokkrum mánuðum á undan meðferðhópi I og þessvegna er eftirlitstíminn lengri í meðferðarhópi II. Spurningin er því hvort hærri skammtar og lengri meðferðartími hafi gefið betri árangur.

Uppræting á *H. pylori* verður að teljast mjög góð í þessari rannsókn og það er ekki marktækur munur á árangri á meðferð I sem gaf 97% árangur og meðferð II sem gaf 92% árangur. Árangur af meðferð II er mjög viðunandi þegar tekið er tillit til þess að eftirlitstíminn er þar mun lengri og líkur á endursýkingum aukast með tímanum. Samkvæmt erlendum rannsóknum tekst uppræting á *H. pylori* með þriggja lyfja meðferð í 85–90% tilfella. Í ljósi þessa er árangur okkar heldur betri, sem skýrist sennilega af því að oftast var notað öflugt sýruhamlandi lyf (ómeprazól) samhliða lyfjunum þremur, en slík „fjögurra lyfja“ meðferð er talin geta gefið allt að 97% árangur (13). Við völdum tvær vikur sem hámarks meðferðartíma þar sem ekki er talið að árangur batni við lengri meðferð (14).

Aukaverkanir hjá okkar sjúklingum eru algengari en greint er frá í erlendum rannsóknum (14). Orsök fyrir þessu er ekki ljós. Góðar upplýsingar til sjúklinganna um hugsanlegar aukaverkanir og beiðni um nákvæma dagbók-

arfærslu gætu átt þátt í þessu. Vægar aukaverkanir (stig 1–2) voru algengari í meðferð II, en slæmar aukaverkanir (stig 3) komu einungis fyrir hjá fjórum sjúklingum sem fengu meðferð I. Það er athyglisvert að 40% sjúklinganna sem fengu meðferð I (stærri skammta) fengu engar aukaverkanir. Þetta bendir til þess að aukaverkanir séu ekki síður einstaklingsbundnar en skammtaháðar. Meðferðarheldni var, þrátt fyrir aukaverkanir, góð hjá öllum sjúklingum nema einum. Þannig þurfti enginn sjúklingur að hætta meðferð vegna aukaverkana. Það var reyndar brýnt fyrir sjúklingum að klára meðferðina þótt aukaverkanir kæmu fram. Hefur þessi áeggjun vafalítið bætt meðferðarheldni enn frekar.

Það má draga þann lærdóm af þessari rannsókn að báðar meðferðirnar séu fullnægjandi. Ennfremur má hugsanlega bæta árangur af meðferð II með því að hækka skammta á þriðja degi þannig að lyfin séu gefin fimm sinnum á dag í stað fjórum sinnum. Tíð lyfjaskömmtun er talin auka líkur á upprætingu vegna þess að staðbundin verkun í maga hefur mun meiri áhrif en verkun í gegnum blóðvökva (15). Sennilega fæst meiri virkni við að gefa lyfin með mat þar sem þau dvelja þá lengur í maganum. Aukaverkanir reyndust bæði einstaklingsbundnar og skammtaháðar og gerir það nauðsynlegt að laga meðferðina að hverjum og einum sjúklingi. Veigamesta atriðið til að tryggja góðan árangur er að skýra vel fyrir sjúklingnum eðli og tilgang meðferðarinnar. Í þessari rannsókn var það gert bæði í skrifuðu og töluðu máli og virtist takast mjög vel.

Það var mjög áberandi hve sjúklingar voru ánægðir með árangur meðferðarinnar. Langflestir þeirra höfðu mjög langa sögu um illvíg skeifugarnarsár og höfðu tekið lyf nær samfellt í mörg ár og samt aldrei verið einkennalausir nema í stuttan tíma í einu. Eftir meðferð hurfu meltingarópægindi, almenn líðan batnaði og skapferli varð mun betra. Þrettán sjúklingar fengu þó mjög væg einkenni að nýju (án sýkingar). Flestir þeirra löguðust við það eitt að fá úrskurð um að sýkingin væri farin og þurftu ekki á áframhaldandi sýruhamlandi lyfjum að halda. Af þeim fjórum sjúklingum sem greindust með sýkingu sex til 24 mánuðum eftir meðferð fékk einn sár.

Þessi rannsókn gerir ekki mögulegt að greina með vissu á milli stöðugrar áframhaldandi *H. pylori* sýkingar eða endursýkingar.

Það er þó ljóst að meðferð misheppnaðist hjá einum sjúklingi í hópi II þar sem hann varð aldrei einkennalaus og skoðun tveimur mánuðum eftir að meðferð lauk sýndi áfram *H. pylori* í maga. Meðferðarheldni hjá þessum sjúklingi var ekki góð. Hinir fjórir sjúklingarnir urðu einkennalausir en greindust *H. pylori* jákvæðir sex til 24 mánuðum eftir að meðferð lauk. Ef hér er um endursýkingu að ræða gefur það 5% endursýkingartíðni á ári, en á Vesturlöndum er hún talin vera um 1% (14). Mun líklegra er að meðferðin hafi einungis bælt sýkinguna hjá þessum sjúklingum en ekki útrýmt henni. Endursýkingartíðni í nýlegri íslenski rannsókn var talin 2% (10).

Það er erfitt að meta þjóðhagslegt gildi þeirra lækninga sem hér er lýst, en ljóst er að þessi meðferð hefur í för með sér betri líðan, aukið vinnuþrek, minni veikindaförföll og minni lyfjakostnað. Áætlaður sparnaður í lyfjanotkun var sjö milljónir króna fyrir allan hópinn frá lokum meðferðar til 1. maí 1994. Árlegur sparnaður fyrir þá 78 sjúklinga sem læknuðust var áætlaður fjórar milljónir króna. Auk þess má gera ráð fyrir að lækning á sársjúkdómnum hafi komið í veg fyrir alvarlega fylgikvilla sjúkdómsins eins og blæðingar og holsár (perforation) hjá hluta sjúklinganna (16). Ekki er vitað með vissu hve margir sjúklingar hafa verið læknaðir af *H. pylori* sýkingu á Íslandi í dag en líklegt er að fjöldinn sé nálægt 600. Er þá haft í huga að 10 aðrir meltingarsérfræðingar og nokkrir heimilislæknar gefa þessa meðferð. Ef gert er ráð fyrir 600 sjúklingum sem læknað hafa á svipaðan hátt og lýst er í þessari rannsókn þá er lyfjasparnaður um 30 milljónir króna á ári.

Í samantekt ályktum við að árangur þriggja lyfja meðferðar gegn *H. pylori* hjá Íslendingum með skeifugarnarsár sé mjög góður. Þessi meðferð upprætir bakteríuna langoftast úr maga þessara sjúklinga og endurkoma sára er mjög fátíð. Meðferðin virðist því veita langflestum varanlega lækningu á sársjúkdómnum og ef sjúklingur er laus við *H. pylori* þremur mánuðum eftir meðferðarlok og einkennalaus þarf hann ekki frekara eftirlit. Árangur af 10 og 14 daga meðferð er svipaður. Aukaverkanir eru

algengar en þolast þó vel. Meðferðin er kostnaðarlega mjög ábatasöm.

#### HEIMILDIR

1. Wormsley KG. Relapse of duodenal ulcer. *Br Med J* 1986; 293: 1501.
2. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse rate after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; ii: 1437-42.
3. Coghlan JG, Gilligan D, Humpries H, McKenna D, Dooley C, Sweeney E, et al. *Campylobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer — a 12 month follow-up study. *Lancet* 1987; ii: 1109-11.
4. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335: 1233-5.
5. George LL, Borody TJ, Andrews P, Devine M, Moore-Jones D, Walton M, et al. Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori*. *Med J Austr* 1990; 153: 145-9.
6. Patchell S, O'Riordan T, Leen E, Keane C, O'Morain C. A prospective study of *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1990; 98: A 104.
7. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ Jr, Saeed ZA, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric and duodenal ulcer. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-8.
8. Mannes GA, Bayerdörffer E, Höchtter W. Decreased relapse rate after antibacterial treatment of *Helicobacter pylori* associated duodenal ulcers. Munich duodenal ulcer trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5: 145-53.
9. Chiba N, Rademaker JW, Rao BV, Hunt RH. Eradication of *Helicobacter pylori* - meta-analysis to determine optimal therapy. *Gut* 1991; 32: A1220-1.
10. Oskarsson K, Theodórs Á, Örvar K, Ólafsdóttir I. Meltingarsár og *Helicobacter pylori*. Árangur þriggja lyfja meðferðar. *Læknablaðið* 1994; 80: 317-25.
11. Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficiency of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1716-27.
12. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992; 102: 493-6.
13. Borody TJ, Andrews P, Shortis WP. Optimal *H. pylori* therapy: A combination of omeprazole and triple therapy. *Gastroenterology* 1994; 106/Suppl. 4: 55.
14. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89/Suppl. 8: 116-28.
15. Graham DY. Determinants of antimicrobial effectiveness in *H. pylori* gastritis. In: Hunt RH, Tytgat GNJ, eds. *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 1994: 531-7.
16. Graham DY, Hepps KS, Ramirez C, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 939-42.