

**Kristina Sjölund**, docent, gastrosektionen, Universitetssjukhuset, Lund samt numera Astra Zeneca  
*Kristina.Sjolund@med.lu.se*

**Åsa Ljungh**, docent, kliniskt mikrobiologiska laboratoriet, Universitetssjukhuset, Lund  
*Asa.Ljungh@mmb.lu.se*

## Rapport från internationellt konsensusmöte i Maastricht

# Handläggning och behandling av *Helicobacter pylori*-infektion

II I september 1996 anordnade European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPHG) det första »konsensusmötet« angående handläggning och behandling av *Hp*-infektion. I detta möte, som ägde rum i i Maastricht, deltog experter och representanter för de europeiska gastroenterologföreningarna. Resultat och riktlinjer publicerades i *Gut* 1997 [1].

Sedan dess har flera nya studier slutförts och debatten har gått vidare avseende utredning, indikationer och regim för behandling. EHPHG sammankallade därför till ett nytt möte med likartad sammansättning av deltagarna, men där representationen av experter dominerade och var imponerande.

### II Summering av dagsläget Handläggning av *HP*-infektion i andra världsdelar

Mötet inleddes med en uppdatering och information om rådande riktlinjer i andra världsdelar.

Professor J Freston från USA rapporterade från de senaste *helicobacter*mötena i Kanada 1998 och 1999. Indikationerna för behandling av *Hp*-infektion överstämmer helt med våra i Skandinavien. I USA ställer man sig tveksam till »test and treat«-strategin (behandling direkt efter noninvasivt positivt test). För diagnostik och uppföljning av behandlingsresultatet utförs urea-andningsprov (UBT) före serologi, om inte gastroskopi utförs. Fecesantigenundersökning är en ny metod som används alltmer. Lyckad eradikering bekräftas med histologisk undersökning och ytterligare ett test vid uppföljning efter minst sex månader. Vid mötet i Kanada 1999 enades man om att trippelbehandling med protonpumpshämmare i 7–10 dagar var att föredra.

Andelen *Hp*-negativa sår ökar i USA liksom i Australien, där dessa nu utgör 30–50 procent. Orsaker kan vara dolt NSAID-bruk, falskt negativt *Hp*-test, refraktära sår, alternativt infektion med annan *helicobacter*stam (*H. heilmanni*)

I Sydamerika är de största problemen med *Hp*-eradikering en mycket hög frekvens infekterade (70–90 procent redan bland barnen), stigande och hög antibiotikaresistens, samt höga behandlingskostnader för en fattig befolkning. Vid behandling tillämpades kvadrupel-behandling med vismut. Som alternativ till metronidazol och amoxicillin användes ett

### SAMMANFATTAT

Vid det andra konsensusmötet i Maastricht om handläggning och behandling av *Helicobacter pylori*-infektion framkom inga revolutionerande nyheter.

Det ansågs tillrådligt att *Hp*-eradikera *Hp*-positiva patienter, som står på långtidsbehandling med protonpumpshämmare, även om studier inte är helt konklusiva.

*Hp*-infektion ansågs ej förvärra eller utlösa refluxsjukdom, och *Hp*-infektion och NSAID-behandling är två oberoende riskfaktorer för ulkusutveckling.

Aktuell *Hp*-infektion kan nu påvisas med ett fecestest, som har hög sensitivitet och specificitet.

billigare syntetiskt nitrofurantibiotikum, Furazolidone, som absorberas dåligt. Behandling med detta medel gav ett gott resultat (85–90 procent eradikering).

I Japan är *Hp*-frekvensen hos personer födda före 1950 ca 50 procent och hos personer födda efter 21 procent. Proportionen av duodenal- och ventrikululcus är densamma i båda grupperna. Sannolikt finns här andra betydande faktorer för ulkusutveckling. Vid ett konsensusmöte i Kobe 1999 rekommenderades likartade indikationer för behandling i USA och Skandinavien. I praktiken behandlade 40 procent av deltagarna även *Hp*-infektion vid atrofisk gastrit och 26 procent vid funktionell dyspepsi. I den rekommenderade behandlingen ingick klaritromycin och amoxicillin tillsammans med en protonpumpshämmare. Vid utebliven eradikering remitterade flertalet (83 procent) patienten vidare till specialist, där förnyad gastroskopi utfördes med vävnadsprov för odling och resistensbestämning inför val av ny antibiotikakombination.

Professor Lam från Kina rapporterade att i hans hemland fanns en högre procent *cagA*-positiva stammar hos patienter

med funktionell dyspepsi än hos normalbefolkningen. I Kina är medelåldern lägre, 40 år, för patienter med cancer ventriculi. Strategin »test and scope« (behandling först efter genomförd gastroskopi) tillämpades i bästa fall.

Det var tankeväckande att höra om förhållanden i Afrika. Där är Hp ett litet problem jämfört med HIV/aids, tuberkulos, malaria och de vanliga barnsjukdomarna. Medellivslängden har de sista tio åren minskat från 51 till 46 år hos kvinnor, och från 47 till 45 år hos män. Ventrikelcancer uppträder i 30-årsåldern. På landsbygden finns 0,11 läkare/1 000 invånare och i städerna 1,29 läkare/1 000 invånare.

## Handläggning av HP-infektion i primärvården.

I Storbritannien bestämdes indikationerna för gastroskopi i första hand av ålder och förekomst av alarmsymtom. De unga gastroskoperas när behandlingen inte haft avsedd effekt.

Strategin »test and scope« är troligen mera kostsam men minskar gastroskopifrekvensen hos de unga. »Test and treat«-strategin är mest kostnadseffektiv och minskar dyspepsisymtomen hos 40–54 procent under ett år samt ulkusutvecklingen från 6 till 2 procent.

## Behandling

Professor van Zanten från Kanada menade, att protonpumpshämmare alternativt vismutranitidin (RBC) i kombination med klaritromycin och metronidazol, alternativt amoxicillin var den bästa förstahandsbehandlingen. Eradikeringsfrekvensen låg här runt 80 procent utanför studier. Samtliga protonpumpshämmare har samma effekt. Behandlingstidens längd var i regel 7 dagar men förlängning till 10–14 dagar ökade effekten 7–9 procent. Metronidazolresistens var ett relativt litet problem. Metoderna för fastställande av metronidazolresistens är inte reproducerbara.

Vid höjning av dosen klaritromycin till 500 mg  $\times$  2 erhöles en signifikant högre eradikeringsfrekvens (87 procent) jämfört med dosen 250 mg  $\times$  2 (78 procent), men vid kombination med metronidazol förelåg ingen skillnad (88 respektive 87 procent). Ännu högre klaritromycindoser, såsom 800 mg  $\times$  2 kan ge ytterligare högre eradikeringsfrekvenser. Metaanalyser visar att RBC–klaritromycin–metronidazol har eradikeringsfrekvens >80 procent, protonpumpshämmare–klaritromycin och metronidazol eller amoxicillin, samt RBC–klaritromycin–amoxicillin har samma eradikeringsfrekvens på ca 79 procent. Kvadrupelterapi (terapi med fyra ingående substanser) med protonpumpshämmare 1  $\times$  2, vismut 1  $\times$  4, metronidazol 250–500 mg  $\times$  4 samt tetracyklin 500 mg  $\times$  4 kan vara ett annat behandlingsalternativ men innebär 16–18 tabletter per dag. Fortfarande är därför protonpumpshämmare eller RBC i kombination med metronidazol och klaritromycin/amoxicillin det bästa alternativet. Den optimala dosen liksom behandlingstiden är okända.

Som »second line«-terapi kan man förlänga behandlingstiden till 2 veckor, tillämpa kvadrupelterapi, höja doserna (metronidazoldosen) eller välja tetracyklin i stället för amoxicillin. En annan makrolid som kan användas är rifabutin.

## Funktionell dyspepsi.

Professor Mc Coll redogjorde för det aktuella läget vad beträffar Hp vid funktionell dyspepsi.

Det finns en ökad Hp-frekvens vid tillståndet funktionell dyspepsi. Tidigare har flera långtidsstudier [2–4] inte visat signifikant symtomlindring efter eradikering av Hp hos dessa patienter, i motsats till Mc Coll's egen studie [5] där det förelåg en mycket låg placeboeffekt. Sista året har ytterligare två studier publicerats. Den ena studien är av Malfertheiner och medarbetare som omfattar mer än 800 patienter, där Hp-eradikering gav en signifikant ( $P < 0,036$ ) symtomförbättring

i den aktivt behandlade gruppen. Den andra artikeln är en metaanalys av Moayyedi och medarbetare [6], som visar att Hp-eradikering ger en signifikant förbättring (9 procent ovanför placeboeffekten). Således finner man en ca 10-procentig effekt utöver placebobehandling, vilket man även ser vid behandling med syrahämmare, fedotozine och psykoterapi. Är denna undergrupp presumtiva ulkuspatienter? »Numbers needed to treat« (NNT) för att uppnå målet 1 patient med symtomförbättring blir alltså 7 patienter.

Man kan naturligtvis motivera behandling i denna patientgrupp med att man förebygger utveckling av ulkus. Risken för detta har beräknats till 5 procent/år [4] och 14 procent/år [7]. Sammanfattningsvis är nyttan av Hp-eradikering vid funktionell dyspepsi symtomförbättring hos ca 10 procent utöver placebobehandling, reduktion av risken för ulkus och eventuellt risken för ventrikelcancer (adenokarcinom). Nackdelarna är ökad antibiotikaresistens och oro hos patienten vid misslyckad eradikering.

## Atrofisk gastrit

Frågan om huruvida Hp-positiva patienter som långtidsbehandlats med protonpumpshämmare har ökad atrofiutveckling vid korpusgastrit är fortfarande obesvarad. Flera studier, delvis okontrollerade, har visat samstämmiga resultat med Kuipers [8], vilken lancerade denna hypotes. Lika många studier kan inte påvisa detta samband [9].

## Hp-eradikering och gastroesofageal refluxsjukdom

Kan Hp-infektion vara gynnsam vid gastroesofageal refluxsjukdom genom en minskad syrasekretion? Skyddar Hp-infektion mot utveckling av esofaguscancer? Professor Axon från Storbritannien presenterade en översikt över detta område. Patienter med adenokarcinom i esofagus hade i 7,7 procent föregående refluxsymtom jämfört med 2 procent med cardiacancer och 1 procent med skivepitelscancer. Hp-eradikering påverkade inte 24-timmars-pH-värdena. Vid enkät till 2 324 patienter framkom ingen skillnad av refluxsymtom före och efter eradikering. Det finns för närvarande inga bevis för att Hp-eradikering orsakar eller förvärrar gastroesofageal refluxsjukdom [10–13].

## Hp-infektion och NSAID-behandling

På detta område finns det få och delvis motsägande studier, rapporterade professor Hunt. Professor Hawkey publicerade 1998 en studie som visade att NSAID-orsakade sår i ventrikeln läkte sämre om Hp-eradikering genomfördes [14]. Detta har dock inte framgått av andra tidigare studier. Vid en metaanalys av 328 studier, där ca 20 bedömdes vara tillförlitliga, var prevalensen NSAID-orsakade sår framför allt i ventrikeln högre hos Hp-infekterade. Andra uppgifter finns med motsatt mening, nämligen att Hp-infektion inte ökade risken för ventrikelsår men däremot för duodenalsår 3–5 gånger med större risk för blödning. Frågan kan därför för närvarande inte besvaras.

## Hp-infektion och cancer

Ungefär 350 000 personer i världen drabbas årligen av ventrikelcancer. 20 procent uppnår femårsöverlevnad. Incidensen minskar i industrialiserade länder och ökar i utvecklingsländer. Hp klassificerades 1994 som ett karcinogen, och den främsta modifierande faktorn vid icke kardanära adenokarcinom i ventrikeln. Hp-infektion ökar risken för ventrikelcancer med en oddskvot av i genomsnitt 2,5–4,3. Värdet av Hp-eradikering är dock okänt.

Man bör för närvarande avvakta med generell behandling. Möjligen kan man tänka sig att behandla högriskgrupper med intestinal metaplasi och ventrikelcancerfamiljer. De hitintills

publicerade studierna visar att eradikering inte påverkar atrofisk gastrit men eventuellt utvecklingen av intestinala metaplasier. »Numbers needed to treat« kan uträknas till 1 600 personer för att förhindra 1 patient att insjukna i ventrikelcancer. Från USA kommer siffror om att 22 000 personer behöver screenas och behandlas för samma resultat.

## II Grupparbete

När den katedrala delen av konferensen var avslutad delades deltagarna in i fyra olika grupper. Varje grupp tilldelades ett av följande ämnesområden:

1. Diagnostik och eradikering av Hp i primärvården.
2. Uppdatering av Maastrichtmötet 1996 avseende rekommenderade indikationer för behandling.
3. Terapival och handläggning av antibiotikaresistens.
4. Prevention av ventrikelcancer och andra relaterade tillstånd vid Hp-infektion.

Slutsatserna av diskussionen i grupperna presenterades därefter i det stora auditoriet, där omröstning skedde avseende grad av rekommendation och evidens. För att en rekommendation eller påstående skulle accepteras måste minst 70 procent lämna klartecken till detta.

## II Mötets rekommendationer

### Diagnostik och eradikering av Hp i primärvården

Fecesantigentest har vi begränsad erfarenhet av men det har hög specificitet och sensitivitet (>90 procent) och är likvärdigt med ureaandningsprovet och finns tillgängligt i Sverige och utförs bl a i Lund. Helblodstest är acceptabla men såväl specificiteten som sensitiviteten är låg i flera studier. Serologi med ELISA kan användas i undantagsfall. Immunblotteknik har begränsad spridning och nämndes inte trots rapporter om hög sensitivitet, särskilt för barn. Odling av Hp nämndes knappt. Resistensbestämning föreslogs utföras av 3–5 europeiska centrallaboratorier för uppföljning av resistensutveckling.

Strategin »test and treat« bedömdes vara tillämpbar på vuxna (<45 år) med persisterande dyspepsi utan alarmsymtom, på dem som står på NSAID-behandling och på dem med ventrikelcancer i familjen. Alla över 45 år bör undersökas med gastroskopi.

### Rekommenderade indikationer för Hp-eradikering

Starkt rekommenderade behandlingsindikationer: ulkus, MALT-lymfom, atrofisk gastrit, efter tidigare opererad ventrikelcancer, samt om patienten själv önskar.

Tillrådliga behandlingsindikationer:

1) Familjemedlemmar till person med ventrikelcancer. Förstegradssläktingar löper 3 ggr högre risk att utveckla ventrikelcancer, trots att en hereditär faktor bara kan påvisas vid den diffusa formen av ventrikelcancer. Däremot finns en genetisk faktor för atrofiutveckling i ventrikeln, hög infektionsrisk av Hp inom familjen, dietfaktorer och rökning, som kan påverka risken. El-Omar har rapporterat ökad förekomst av precancerösa förändringar hos anhöriga till cancerpatienter [15]. Prof Sipponen från Finland har inte kunnat verifiera dessa fakta (pers medd). Huruvida eradikering av Hp-infektion minskar malignitetsrisken är däremot oklart.

2) Funktionell dyspepsi. Symtomlindring åstadkommes hos ca 10 procent utöver placeboeffekten.

3) Hp-infekterade patienter med långtidsbehandling med protonpumpshämmare. Man menade att ett flertal studier nu visade samstämmiga resultat avseende en accelererad atrofiutveckling vid Hp-inducerad korpusgastrit. Vid eftergranskning av de genomförda studierna finns icke samstämmiga resultat på denna punkt [10, 12, 13, 16]. Indikationen för eradikering är därför fortfarande mycket tveksam.

Ej behandlingsindikationer:

1) Gastroesofageal refluxsjukdom. Inga enhetliga fakta finns att Hp-infektion och eradikering påverkar sjukdomen.

2) NSAID-behandling av Hp-positiv patient. Man konstaterade att Hp och NSAID/ASA var oberoende riskfaktorer för ulkusutveckling. För patienter med långtidsbehandling med lågdos-ASA rekommenderades Hp-eradikering av patienter med tidigare ulkusanamnes. Aspirindosen bör hållas under 80 mg per dygn [17].

### Terapival och handläggning av antibiotikaresistens

Följande rekommendationer framlades, där i princip samtliga accepterades av mötet.

Förstahandsval protonpumpshämmare (alt RBC) + klaritromycin (500 mg) + amoxicillin (1 g) alternativt metronidazol (400–500 mg) 2 ggr dagligen i 7 dagar. Om klaritromycin kombineras med metronidazol räcker dosen 250 mg av klaritromycin.

Andrahandsval protonpumpshämmare-kvadrupel i 7 dagar. Vismut kan utbytas mot annat slemhinneaktivt medel. Testning för resistens mot klaritromycin bör ske före insättning av antibiotika. Vid okomplicerat ulcus duodeni kan behandlingen med protonpumpshämmare begränsas till en vecka även för sårsläkning. Vid upprepat behandlingsmisslyckande bör patienten handläggas individuellt. Syrahämmare bör vara utsatt 1–2 veckor före ureaandningsprovet, som bör användas för uppföljning minst 4 veckor efter avslutad behandling.

Vid Hp-negativa sår bör Zollinger-Ellison och systemsjukdomar uteslutas, biopsier tas från duodenalsår för att utesluta Crohn's sjukdom, TBC, CMV, herpes och karcinom. Antisekretorisk terapi insättes. Hp-eradikering bör inte undanhållas personer på grund av hög ålder.

### Prevention av ventrikelcancer och andra relaterade tillstånd

Helicobacter pylori är en etablerad etiologisk faktor för icke-kardianära adenokarcinom i ventrikeln. Ventrikelcancer är en multifaktoriell sjukdom, varvid en andel faktorer kan knytas till Hp-infektion.

Endast en minoritet av de Hp-infekterade kommer att utveckla ventrikelcancer. Kofaktorer är bakteriestammarnas egenskaper, värd- och omgivningsfaktorer.

Den asymtomatiska patienten bör för närvarande inte screenas för Hp-infektion. Förändringar av detta uttalande kan ske när det finns ett tillgängligt vaccin.

Utvecklingen av den intestinala typen av ventrikelcancer är en flerstegsprocess föregången av atrofiutveckling. Huruvida atrofisk gastrit och utvecklingen av intestinala metaplasier kan förhindras med Hp-eradikering är idag fortfarande osäkert. Vid upptäckt av tidig ventrikelcancer bör dock bakterien eradikeras, men fortfarande måste en livslång uppföljning av tumörsjukdomen ske. MALT-lymfom, även höggradiga, bör Hp-eradikeras.

### Hp-infektion hos barn

Hp-infektion hos barn ger sällan typiska symtom. Screening avseende Hp görs därför aldrig. Utredning baseras enbart på symtom, som talar för organisk sjukdom. Det finns heller inget påvisat samband mellan förekomst av gastrit och symtom. Vår erfarenhet är vidare, att barn reagerar med lågt antikroppssvar, ofta negativt i screening-tester av typ EIA, och undersöks därför rutinmässigt med immunblotteknik för påvisande av antikroppssvar mot specifika Hp-antigen.

### SBU-rapporten »Ont i magen«

Ytterligare studier har publicerats sedan SBU-sammanställningen genomfördes. Det gäller framför allt studier rörande

funktionell dyspepsi. I de senaste studierna finns en signifikant – men liten – symtomförbättrande effekt hos dessa patienter efter Hp-eradikering, ca 10 procent utöver placeboeffekten. Detta är inte överraskande, då samma fenomen ses vid olika typer av behandlingar i denna grupp. Placeboeffekten i sig är också mycket hög. Detta visar, att funktionell dyspepsi innehåller många undergrupper, som måste identifieras innan man går in med generella behandlingsrekommendationer. På denna punkt skiljer sig därför inte slutsatsen i SBU-rapporten från Maastricht II. Frågan om Hp-eradikering vid långtidsbehandling med protonpumpshämmare lämnas öppen i SBU-rapporten. Vid penetration av samtliga fakta är denna behandlingsindikation fortfarande mycket tveksam. På flertalet punkter är slutsatserna i SBU-rapporten och konsensus från Maastricht 2000 samstämmiga.

## II Sammanfattning

EHPSEG har nu arrangerat det andra konsensusmötet om handläggning av helicobakterinfektion. Denna gång hade man lyckats samla flertalet av de experter som har publicerat de största och viktigaste studierna inom området. Med tanke på att förhållandena skiljer sig avsevärt mellan olika världsdelar och länder kan inte helt likriktade rekommendationer tillämpas. Denna gång var ställningstagandet till rekommendationerna mera genomarbetat i mindre grupper. För att anlägga en klok synpunkt måste dock bakgrundkunskaperna vara omfattande och flera gånger saknade man tillgång till de senaste originalarbetena.

Rekommendationerna att behandla utvidgades denna gång till att omfatta långtidsbehandling med protonpumpshämmare hos Hp-positiv person, vilket fortfarande är tveksamt om man har tillgång till samtliga studieresultat. Inställningen till funktionell dyspepsi och Hp-eradikering var mera balanserad efter att flera långtidsstudier publicerats sedan föregående möte, men vinsten av behandling är fortfarande liten i denna grupp.

## Referenser

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. EHPSEG. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
2. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racs I, Bolling-Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomized double blind placebo controlled trial with 12 months follow up. *BMJ* 1999; 318: 833-7.
3. Talley NJ, Vakil N, Ballard D, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1106-11.
4. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, Veldhuyzen van Zanten S, Labenz J, Stolte M et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-81.
5. McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-74.
6. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for nonulcer dyspepsia. *BMJ* 2000; 321: 659-64.
7. Gilvarry J, Buckley MJ, Beattie S, Hamilton H, O'Morain CA. Eradication of *Helicobacter pylori* affects symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 535-40.
8. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 16: 1018-22.
9. Lundell L, Miettinen P, Myrvold H, Pedersen SA, Thor K, Andersson A et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999; 117: 319-26.
10. Berstad AE, Hatlebakk JG, Maartmann-Moe H, Berstad A, Brandtzaeg P. *Helicobacter pylori* gastritis and epithelial cell proliferation in patients with refluxoesophagitis after treatment with lansoprazole. *Gut* 1997; 41: 740-7.
11. Tefera S, Hatlebakk JG, Berstad A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 7: 915-20.
12. Stolte M, Meining A, Schmitz JM, Alexandridis T, Seifert E. Changes in *Helicobacter pylori* induced gastritis in the antrum and corpus during 12 months of treatment with omeprazole and lansoprazole in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 247-53.
13. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: Efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661-9.
14. Hawkey CJ. What consideration should be given to *Helicobacter pylori* in treating nonsteroidal antiinflammatory drug ulcers? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(suppl 1): 17S-20.
15. El-Omar EM, Oien K, Murray LS, El-Nujumi A, Wirz A, Gillen D et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H pylori*. *Gastroenterology* 2000; 118: 22-30.
16. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 651-68.
17. Lai KC, Lam SK, Hui WM, Wong CY, Hu W, Wong WM et al. Eradication of *Helicobacter pylori* could not prevent development of gastrointestinal complications in patients requiring long-term low-dose aspirin. *Gastroenterology* 2000; 118(suppl 2), abstract 1457.