

Helicobacter pylori-behandling – resultater og erfaringer med samarbeid via Internett

Sammendrag

Bakgrunn. Det er delte meninger om indikasjoner for behandling av *Helicobacter pylori* (H pylori)-infeksjon og valg av behandlingsregime.

Materiale og metoder. I en randomisert åpen studie ble tre regimer for primær eradikasjon av H pylori-infeksjon og ett regime for behandling av feilslagere vurdert, behandlingsrutiner ved norske sentre sammenliknet og nye samarbeidsmetoder via Internett vurdert. H pylori-positive pasienter ved 14 sentre ble fortløpende inkludert. Deltakerne la inn egne data i en database via Internett.

Resultater. Primærbehandling med ranitidinvismutsitrat (RBC) 400 mg, klaritromycin 250 mg og metronidazol 500 mg dosert to ganger daglig i sju dager var mest effektivt – 141 av 146 (97 %) ble vellykket behandlet. Samme kombinasjon i høyere dose var mindre egnet som sekundærbehandling. En sammenlikning mellom sykehusene viste signifikante forskjeller i pasientenes alder og indikasjon for behandling. Kvaliteten på data rapportert via Internett var god.

Fortolkning. Regimet ranitidinvismutsitrat, klaritromycin, metronidazol var mest effektivt og er velegnet som primærbehandling. Norske sentre har forskjellige rutiner for behandling av H pylori-infeksjon. Samarbeid om kvalitetsstyring og enkle kliniske studier kan enkelt, effektivt og pålitelig administreres via Internett.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Artikkelen er basert på publikasjoner i *Scandinavian Journal of Gastroenterology* (9, 11) og *Journal of Clinical Gastroenterology* (10).

Interessekonflikter: Se til slutt i artikkelen

Per G. Farup

per.farup@medisin.ntnu.no

Enhet for anvendt klinisk forskning

Det medisinske fakultet

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Trondheim

og

Medisinsk avdeling

Sykehuset Innlandet Gjøvik

2819 Gjøvik

Det er enighet om at pasienter med magesår og *Helicobacter pylori* (H pylori)-infeksjon skal ha behandling for å utrydde bakterien, men det er ikke like klart om pasienter med H pylori-infeksjon og funksjonell dyspepsi, gastritt, langvarig behandling med protonpumpehemmer, bruk av ikke-steroidholdige antiinflammatoriske medikamenter (NSAID), kreft i familien etc. også bør få slik behandling (1–5). Som primærbehandling for å eradicere H pylori brukes regimer som inneholder enten protonpumpehemmer, ranitidinvismutsitrat (RBC) eller vismut i kombinasjon med to eller tre antibiotika. Effekten vil avhenge av hvilke antibiotika de nevnte medikamenter kombineres med, doser, behandlingstid, mikrobenes resistensmønster, hvor nøye pasientene følger behandlingsrådene etc. Det er ikke enighet om hva som er den beste behandlingen. I Norge, som i andre deler av verden, brukes ofte en protonpumpehemmer sammen med to antibiotika (trippekkur) (6). Det er heller ikke konsensus om hvordan man behandler pasienter der primærbehandlingen er mislykket (7, 8).

I 1999 ble en gruppe norske spesialister enige om å følge en enkel protokoll for behandling av pasienter med H pylori-infeksjon. Pasientene ble randomisert til åpen behandling med ett av tre regimer, og feilslagene ble tilbudt et «kraftigere» regime. Alle deltakerne la inn sine data i en felles database via Internett.

Hensikten med studien var å sammenlikne primærbehandling med tre regimer, å vurdere et regime for behandling av feilslagere og å sammenlikne praksis ved sykehusene. Dessuten ble det mulig å vurdere datakvaliteten i studien. Her presenteres et resymé av resultatene, som er publisert i andre tidsskrifter (9–11).

Materiale og metode

Ved 13 norske sykehus og ett spesialisert sentr ble H pylori-positive polikliniske pasienter over 18 år som ble anbefalt behandling

for infeksjonen fortløpende inkludert. Hovedgrunnene til eksklusjon var: Tidligere behandlet for H pylori-infeksjon, ventrikkelreseksjon, annen alvorlig kompliserende sykdom, regelmessig eller intermitterende bruk av antibiotika, graviditet, amming og ikke-adekvat prevensjonsbruk (gjaldt kun kvinner).

Studien var åpen, med parallelle grupper. Pasientene ble randomisert til ett av følgende regimer:

- Omeprazol 20 mg, klaritromycin 250 mg, metronidazol 500 mg
- Ranitidinvismutsitrat (RBC) 400 mg, klaritromycin 250 mg, metronidazol 500 mg
- Ranitidinvismutsitrat 400 mg, tetrasyklin 1 000 mg, metronidazol 500 mg

Alle medikamenter ble gitt to ganger daglig i sju dager.

Feilslagene fikk 14 dagers behandling med ranitidinvismutsitrat 400 mg morgen og kveld, klaritromycin 500 mg morgen og kveld og metronidazol 500 mg om morgenen og 1 000 mg om kvelden.

Ved inklusjon ble sykehistorie, kliniske funn og demografiske data notert, det ble gjort en klinisk undersøkelse og utført en H pylori-urea pusteprobe. Ved avsluttet behandling ble bivirkninger registrert. Pusteproven ble gjentatt 7–14 uker etter avsluttet behandling.

Studien var så nær opp til daglig rutine som mulig. Pasientene ble ofte inkludert før svar på pusteproven forelå, og pasienter som viste seg å være H pylori-negative ved inklusjon, ble ekskludert fra videre analyser. Randomiseringen ble gjort på datamaskin og var tilgjengelig på studiestedene i forseglede konvolutter. Deltakerne la selv inn sine data i en felles database via Internett, hvor man kunne følge inklusjon i studien og andel pasienter vellykket behandlet både totalt og ved eget senter. Alle data fra eget senter var alltid tilgjengelig, men kunne ikke endres etter en uke.



Hovedbudskap

- Det er ikke likegyldig hvilket behandlingsregime som benyttes for eradikasjon av H pylori
- Samarbeid via Internett er velegnet for kvalitetskontroll og enkle kliniske multisenterstudier

Resultatene er analysert etter prinsippene «intensjon om å behandle», «alle pasienter med ett resultat», det vil si alle pasienter hvor man har et svar på H pylori-pusteprobe ved oppfølging uavhengig av om pasienten har fulgt protokollen, og én per protokoll-analyse.

Bivirkninger ble registrert på et skjema som pasienten fylte ut hjemme og returnerte til legen umiddelbart etter avsluttet behandling. Pasientene noterte intensitet og varighet av magesmerter/ubehag, kvalme/oppkast, diaré, obstipasjon, hodepine, utslett og «annet». Det ble beregnet en bivirkningsskåre. Medikamentetterlevelse ble basert på pasientenes angivelser. Tilfredsstillende etterlevelse ble definert som inntak av minst 85 % av forskrevet medikasjon.

Det ble gjort en sammenlikning mellom studiestedene når det gjaldt pasientgrupper, indikasjoner, resultater, bivirkninger, ny behandling av feilslagere etc. Pasientetterlevelse antas å gjenspeile lege-pasient-forholdet og kan antyde noe om rutiner relatert til legemiddelinformasjon.

Det var ingen monitorering under studien og ikke planlagt noen kontroll av data, men etter avsluttet studie ble det gjennomført en begrenset kvalitetskontroll. Kildedata for H pylori-pusteprobe ble sammenliknet med data i filen som ble brukt for analyse av resultatene. Disse data ble manuelt overført flere ganger, med de muligheter for feil det innebærer. Diskrepans mellom kildedata og data i den endelige datafilen er et uttrykk for datakvaliteten. Andel pasienter som inngikk i per protokoll-analysen ved hvert senter ble ansett som et mål på senterets interesse for å følge protokollen.

Statistikk

Statistiske analyser er gjort med khikvadrat-test, normalfordelte variabler er sammenliknet med ANOVA etterfulgt av toutvalgs t-test på hvert par ved signifikante forskjeller, og ikke-normalfordelte variabler er undersøkt ved Kruskal-Wallis-test, Mann-Whitneys U-test og Wilcoxon's signtest. Dessuten ble flere variabler undersøkt med logistisk regresjonsanalyse. Det ble beregnet 95 % konfidensintervall (KI), og p-verdier < 0,05 ble ansett som statistisk signifikante.

Etikk

Studien var godkjent av regional komité for medisinsk forskningsetikk i daværende helseregion I, Statens legemiddelverk og Datatilsynet og ble utført i overensstemmelse med Helsinkideklarasjonen.

Resultater

Primærbehandling

440 pasienter ble inkludert. Fordi 14 pasienter viste seg å være H pylori-negative ved inklusjon, 11 ikke møtte til oppfølging og 41 ikke fulgte protokollen, ble antall pasienter i gruppene «intensjon om å behandle», «alle

Tabell 1 Pasientkarakteristika i «intensjon om å behandle»-gruppen. Resultatene er angitt som gjennomsnitt med SD hvis ikke annet er angitt. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene

	Behandlingsgruppene		
	O-C-M	RBC-C-M	RBC-T-M
Kvinner/menn	55/82	70/76	57/86
Alder (år)	59 (14)	58 (14)	57 (14)
Kroppsmasseindeks	25,3 (3,5)	24,6 (4,0)	25,1 (3,8)
Kaffeforbruk (kopper per dag)	3,7 (3,1)	3,8 (3,0)	3,9 (3,4)
Tobaksforbruk (daglig/ikke daglig)	53/84	67/78	72/71
Alkoholforbruk (ukentlig eller oftere/sjelden)	31/106	39/105	35/108
Indikasjon for behandling			
Magesår/annet	105/32	99/46	108/35
Bruk av NSAID-midler og/eller acetylsalisylsyre (ja/nei)	34/103	26/119	29/114
O-C-M = omeprazol, klaritromycin, metronidazol			
RBC-C-M = RBC, klaritromycin, metronidazol			
RBC-T-M = RBC, tetrasyklin, metronidazol			

Tabell 2 Antall pasienter vellykket behandlet i de forskjellige pasientgruppene med sammenlikning mellom de tre behandlingsgruppene. Ved parvis sammenlikning var det signifikante forskjeller mellom ranitidinvismutsitrat, klaritromycin og metronidazol og omeprazol, klaritromycin og metronidazol, og mellom ranitidinvismutsitrat, klaritromycin og metronidazol og ranitidinvismutsitrat, tetrasyklin og metronidazol ($p < 0,01$).

Pasientgrupper	Behandlingsgruppene			P-verdi
	O-C-M	RBC-C-M	RBC-T-M	
Intensjon om å behandle	117/137 (85,4 %)	141/146 (96,6 %)	117/143 (81,8 %)	< 0,001
Alle pasienter med resultat	117/134 (87,3 %)	141/143 (98,6 %)	117/138 (84,8 %)	< 0,001
Per protokoll	106/119 (89,1 %)	130/130 (100 %)	109/125 (87,2 %)	< 0,001
O-C-M = omeprazol, klaritromycin, metronidazol				
RBC-C-M = RBC, klaritromycin, metronidazol				
RBC-T-M = RBC, tetrasyklin, metronidazol				

pasienter med ett resultat» og «per protokoll» henholdsvis 426, 415 og 374. Tabell 1 viser pasientkarakteristika.

I totalmaterialet var 375 av 426 (88,0 %) H pylori-negative etter første behandling. Tabell 2 viser antall pasienter vellykket behandlet fordelt på pasientgrupper og behandlingsregimer. Eradikasjonsratene i gruppen behandlet med ranitidinvismutsitrat, klaritromycin og metronidazol var statistisk signifikant høyere enn i de to andre gruppene, som ikke skilte seg signifikant fra hverandre. I «intensjon om å behandle»-gruppen var forskjellene i eradikasjonsratene mellom ranitidinvismutsitrat, klaritromycin og metronidazol og omeprazol, klaritromycin og metronidazol 11,2 % (KI 4,8–18,5), mellom ranitidinvismutsitrat, klaritromycin og metronidazol og ranitidinvismutsitrat, tetrasyklin og metronidazol 14,8 % (KI 7,9–22,4), og mellom omeprazol, klaritromycin og metronidazol og ranitidinvismutsitrat, tetrasyklin og metronidazol 3,6 % (KI –5,3–2,4).

Total bivirkningsskåre i gruppene omeprazol, klaritromycin og metronidazol, ranitidinvismutsitrat, klaritromycin og metronidazol og ranitidinvismutsitrat, tetrasyklin og metronidazol var 7,68, 7,71 og 7,19 ($p = 0,83$). Andel pasienter med tilfredsstillende

medikamentetterlevelse i de samme gruppene var 93,2 %, 98,6 % og 96,1 % ($p = 0,06$). Eradikasjonsraten hos pasienter med og uten tilfredsstillende etterlevelse var 363 av 399 (91 %) og ni av 16 (56 %) ($p < 0,001$).

Det var ingen statistisk signifikant sammenheng mellom eradikasjonsraten og følgende variabler: kjønn, alder, kroppsmasseindeks, kaffeforbruk, røykevaner, alkoholforbruk, indikasjon for behandlingen (ulcussykdom/annen indikasjon), bruk av NSAID-preparater og/eller acetylsalisylsyreholdige preparater, fysisk aktivitet, bruk av syrehemmere siste sju dager, bruk av antibiotika siste 14 dager eller grad av bivirkninger. Ved logistisk regresjonsanalyse fant man to faktorer som påvirket utfallet: Tilfredsstillende etterlevelse (ja/nei) (oddsratio (OR) 6,8 (KI 2,2–20,0)) og behandlingsregime.

Det var signifikante forskjeller mellom ranitidinvismutsitrat, klaritromycin og metronidazol og omeprazol, klaritromycin og metronidazol (OR 4,5 (KI 1,4–13,9)) og mellom ranitidinvismutsitrat, klaritromycin og metronidazol og ranitidinvismutsitrat, tetrasyklin og metronidazol (OR 6,4 (KI 2,1–19,3)), men ikke mellom omeprazol, klaritromycin og metronidazol og ranitidinvismutsitrat, tetrasyklin og metronidazol.

Tabell 3 Resultatene av behandling av feilslagene etter første kur. Antall pasienter vellykket behandlet er angitt for de forskjellige pasientgruppene relatert til tidligere behandling

Pasientgrupper	Tidligere behandling		P-verdi
	O·C·M	RBC·T·M	
Intensjon om å behandle	3/9 (33 %)	15/17 (88 %)	< 0,01
Alle pasienter med resultat	3/9 (33 %)	15/16 (94 %)	< 0,01
Per protokoll	3/8 (38 %)	10/10 (100 %)	< 0,01

O·C·M = omeprazol, klaritromycin, metronidazol
RBC·T·M = RBC, tetrasyklin, metronidazol

Tabell 4 Forskjellene i demografiske pasientdata, medisinske resultater, og kvalitet mellom sykehusene

Karakteristika og resultater	Alle pasientene	Spredning mellom sentrene	Statistiske forskjeller
<i>Demografiske data</i>			
Andel menn (%)	57	44–78	Ikke signifikant
Alder i år (gjennomsnitt)	58	48–65	p < 0,001
Andel pasienter med magesår (%)	74	36–96	p < 0,001
<i>Medisinske resultater</i>			
Andel pasienter med vellykket eradikasjon (%)	88	75–100	Ikke signifikant
Bivirkningsskåre (gjennomsnitt)	7,6	4,1–10,5	Ikke signifikant
Andel feilslagere gitt ny behandling (%)	77	0–100	Ikke signifikant
Andel pasienter med tilfredsstillende medikamentetterlevelse (%)	96	83–100	p < 0,01
<i>Kvalitet</i>			
Andel pasienter i per protokoll-analysen (%) (= legens etterlevelse med protokollen)	88	25–100	p < 0,001
Datadiskrepans (%)	1,3	0–5,0	Ikke signifikant

Sekundærbehandling

Av totalt 26 feilslagere inkludert i denne delen av studien (ni var tidligere behandlet med omeprazol, klaritromycin og metronidazol og 17 med ranitidinivismutsitrat, tetrasyklin og metronidazol) var 18 (69%) H pylori-negative etter ny behandling. Tabell 3 viser eradikasjonsratene i de forskjellige pasientgrupper relatert til tidligere behandling. I «intensjon om å behandle»-gruppen var forskjellen i andelen vellykket eradikert i gruppene tidligere behandlet med ranitidinivismutsitrat, tetrasyklin og metronidazol og omeprazol, klaritromycin og metronidazol 55% (KI 15–88). Gjennomsnittlig bivirkningsskåre under sekundærbehandlingen var 21,8, sammenliknet med 8,3 for de samme pasientene under primærbehandlingen (p < 0,001).

Sammenlikning mellom studiesteder

Tabell 4 viser forskjeller mellom studiestedene. Det var ikke signifikant forskjell i andelen pasienter vellykket behandlet ved de forskjellige studiesteder, men signifikante forskjeller i pasientenes alderssammensetning, indikasjon for behandling og pasientenes medikamentetterlevelse.

Datakvalitet

Tabell 4 viser data som indikerer studie kvaliteten. Kvalitetssikring av 745 resultater viste 1,3% diskrepans mellom kildedata og data i den endelige filen, uten signifikante

forskjeller mellom sentrene (p = 0,06). Det var stor variasjon i deltakernes etterlevelse med protokollen, målt som andelen «per protokoll»-pasienter ved hvert senter (p < 0,001).

Diskusjon

Primærbehandling

Kombinasjonen ranitidinivismutsitrat, klaritromycin og metronidazol var den mest effektive primærbehandlingen. Eradikasjonsraten var signifikant høyere enn med de to andre regimene, som ikke skilte seg signifikant fra hverandre. Dette er i samsvar med andre studier og metaanalyser, selv om våre resultater synes å være noe bedre enn i andre studier (12). Amoksisillin pluss klaritromycin brukes ofte i kombinasjon med både protonpumpehemmer og ranitidinivismutsitrat, men effekten av disse regimene synes ikke å skille seg fra kombinasjoner av protonpumpehemmer, klaritromycin og metronidazol, og de er mindre effektive enn ranitidinivismutsitrat, klaritromycin og metronidazol (12–15). Tetrasyklin synes å være mer effektivt enn amoksisillin når disse kombineres med vismut og metronidazol (16, 17). I oversiktsartikler angis ranitidinivismutsitrat, tetrasyklin og metronidazol å være like effektivt som ranitidinivismutsitrat, klaritromycin og metronidazol, men ved direkte sammenlikning, slik som i denne studien, synes ikke dette å være riktig (16, 18).

Resistente H pylori-stammer er et økende problem (19). Det er vist synergi in vitro mellom ranitidinivismutsitrat og både tetrasyklin og klaritromycin mot resistente H pylori-stammer (20). Dette gjenspeiles i kliniske studier som viser bedre effekt av ranitidinivismutsitrat, klaritromycin og metronidazol enn protonpumpehemmer, klaritromycin og metronidazol hos pasienter med H pylori-stammer som er resistente mot klaritromycin og metronidazol (21–23). I denne studien ble det ikke gjort resistensanalyser, men forskjellen mellom ranitidinivismutsitrat, klaritromycin og metronidazol kan skyldes bedre effekt av den første kombinasjonen hos pasienter med resistente H pylori-stammer.

Det var ingen alvorlige bivirkninger, og en samlet bivirkningsskåre viste ingen forskjeller mellom behandlingsgruppene. Pasientetterlevelsen var god i alle gruppene. Etterlevelse og behandlingsregime var de to variablene som påvirket H pylori-eradikasjonen.

Disse resultatene, sammenholdt med annen dokumentasjon, tyder på at ranitidinivismutsitrat, klaritromycin og metronidazol er regimet som bør foretrekkes som primærbehandling av pasienter med H pylori-infeksjon. Effekt og toleranse er god, prisen er lavere enn de mest bruke kombinasjoner med protonpumpehemmer, og rutinemessig test for H pylori-resistens synes unødvendig. Ranitidinivismutsitratregimer er også anbefalt som førstelinjebehandling i den nye Maastricht 2–2000 Consensus Report (5). Ranitidinivismutsitrat, tetrasyklin og metronidazol synes å være like effektivt som protonpumpehemmer, klaritromycin og metronidazol og er et alternativ til dette regimet fordi tetrasyklinresistens er meget sjeldent, tetrasyklin er billigere enn klaritromycin, og man unngår kritikken som er reist mot bruk av kombinasjonen av klaritromycin og metronidazol (24, 25).

Sekundærbehandling

Selv om ranitidinivismutsitrat, klaritromycin og metronidazol var det mest effektive regimet for primærbehandling, var ikke det samme regimet i høyere dose og av lengre varighet like velegnet for behandling av feilslagere. Bivirkningene økte betydelig, antakelig pga. høyere doser. Regimet var spesielt lite egnet etter primærbehandling med omeprazol, klaritromycin og metronidazol, som er mye brukt (6). Resultatet er ikke i overensstemmelse med andre rapporter, der man nettopp hevder at ranitidinivismutsitrat er egnet som behandling etter mislykket protonpumpehemmertrippel (7, 8, 26). Den utilfredsstillende effekt av ranitidinivismutsitrat, klaritromycin og metronidazol etter behandling med omeprazol, klaritromycin og metronidazol skyldes trolig metronidazol- og klaritromycinresistente H pylori-stammer.

Forskjeller mellom sentrene

Det var betydelige forskjeller mellom sentrene. Forskjellene i pasientenes alderssammensetning kan ikke forklares ut fra forskjellene i indikasjon for behandling eller befolkningsstrukturen blant dem som sognet til de forskjellige sentrene. Forklaringen kan være at H pylori-infeksjon er et kohortfenomen, og at alderen for infeksjon av kohorten varierer i forskjellige deler av landet. De uensartede behandlingsindikasjoner i denne studien gjenspeiler de divergerende og usikre anbefalingene i litteraturen (1–4, 27). Den første Maastricht Consensus Report, som trolig var best kjent i Norge da studien ble utført, anser det som bevist at alle med magesår skal ha H pylori-eradikasjonsbehandling, men anfører at graden av vitenskapelig bevis for behandling av andre pasientgrupper er mer eller mindre tvilsom (1). Det er interessant at vi i et lite land som Norge, med relativt god kontakt mellom spesialister i fordøyelsessykdommer, har så divergerende rutiner.

Bruk av ny teknologi og datakvalitet

Moderne teknologi brukes i alle deler av medisinen for å forenkle og forbedre forskning og kvalitetssikring. Multisenterstudier via Internett er heller ikke nytt (28–32). I tidligere studier har det vært en tett monitorering for å sikre kvaliteten, og sentralisert innlegging av data har vært anbefalt for å sikre høy kvalitet (29). Dette er den første studien som gjøres via Internett uten monitorering, men med en etterfølgende og uventet kvalitetssikring. Datakvaliteten var meget god. Forskjellene i andel pasienter som kunne inngå i «per protokoll»-analysen ved de forskjellige sentrene gjenspeiler trolig enten sentrenes varierende interesse for å delta i samarbeidet eller at protokollen la opp til rutiner som avvek fra senterets vanlige rutiner. Men også data fra sentre der det tilsynelatende var mindre motivasjon for studien, var av meget høy kvalitet. Studien viser at samarbeid ved hjelp av moderne teknologi via Internett med rapportering av data er en nyttig, pålitelig, enkel, effektiv og billig metode for kvalitetssikring og gjennomføring av enkle, men viktige kliniske forskningsprosjekter (33).

Det medisinske fakultet, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, har utviklet en Internett-løsning tilsvarende den som er omtalt, som kostnadsfritt kan benyttes av fagmiljøet.

Jeg takker GlaxoSmithKline, Norge, for finansiell og administrativ støtte, og deltakerne for fin gjennomføring av prosjektet: Ragnar Brecan og Magnhild Gangsøy Kristiansen, Bodø, Ole Breder, Gjøvik, Ulf Fjøsne, Levanger, Øystein Hovde og Per Arthur Johansson, Gjøvik, Victor Høeg, Tynset, Ole Høie, Arendal, Ove J. Lange, Molde, Jostein Sauar, Skien, Viggo Skar og Roar Trondstad, Oslo, Jan Helge Solhaug (†), Oslo, Jan Tholfsen, Lillehammer, Roald Torp, Hamar, Sigurd Wetterhus, Kongsvinger, og Arne W. Wilskow, Mosjøen.

Interessekonflikt

Forfatteren har mottatt forelesningshonorar, reisetilskudd og/eller forskningsmidler fra GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Sanofi-Synthelabo og Solvay.

Litteratur

- Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori* Study Group. *Gut* 1997; 41: 8–13.
- Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330–8.
- Hunt R, Thomson AB. Canadian *Helicobacter pylori* consensus conference. Canadian Association of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 1998; 12: 31–41.
- Asaka M, Satoh K, Sugano K, Sugiyama T, Takahashi S, Fukuda Y et al. Guidelines in the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Helicobacter* 2001; 6: 177–86.
- Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2–2000 consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167–80.
- Olafsson S, Berstad A. Therapy and diagnostic tests used for *Helicobacter pylori* infection in the Scandinavian countries in 1998. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 849–55.
- Kearney DJ. Retreatment of *Helicobacter pylori* infection after initial treatment failure. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1335–9.
- Hojó M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 690–700.
- Farup PG, Tholfsen J, Wetterhus S, Torp R, Høie O, Lange OJ. A comparison of three triple regimens with omeprazole or ranitidine bismuth citrate for *Helicobacter pylori* eradication. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1374–9.
- Farup PG, Lange OJ, Tholfsen J, Høeg V, Wetterhus S. The effect of *Helicobacter pylori* retreatment with ranitidine bismuth citrate, clarithromycin, and metronidazole depends of first-line therapy. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 379–82.
- Farup PG, Skar V. Collaboration by use of Internet yields data of high quality and detects non uniform management of patients with *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1466–70.
- Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. *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.
- Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Garcia N, Lopez T, Roque M et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1319–28.
- Van Oijen AH, Verbeek AL, Jansen JB, De Boer WA. Review article: treatment of *Helicobacter pylori* infection with ranitidine bismuth citrate- or proton pump inhibitor-based triple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 991–9.
- Janssen MJR, Van Oijen AH, Verbeek ALM, Jansen JBM, De Boer WA. 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.
- Gisbert JP, Pajares JM, Valle J. Ranitidine bismuth citrate therapy regimens for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review. *Helicobacter* 1999; 4: 58–66.
- Penston JG, McColl KE. Eradication of *Helicobacter pylori*: an objective assessment of current therapies. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 223–43.
- Sung JJ, Chan FK, Wu JC, Leung WK, Suen R, Ling TK et al. One-week ranitidine bismuth citrate in combinations with metronidazole, amoxicillin and clarithromycin in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: the RBC-MACH study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1079–84.
- Wreiber K, Olsson-Liljequist B, Engstrand L. Development of resistant *Helicobacter pylori* in Sweden. Tendency toward increasing resistance to clarithromycin. *Läkartidningen* 1999; 96: 582–4.
- Midolo PD, Lambert JR, Kerr TG, Tee W. In vitro synergy between ranitidine bismuth citrate and tetracycline or clarithromycin against resistant strains of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 832–4.
- Houben MH, Van Der BD, Hensen EF, Craen AJ, Rauws EA, Tytgat GN. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy – the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1047–55.
- Savarino V, Zentilin P, Pivari M, Bisso G, Raffaella MM, Bilardi C et al. The impact of antibiotic resistance on the efficacy of three 7-day regimens against *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 893–900.
- Wong BC, Wong WM, Wang WH, Fung FM, Lai KC, Chu KM et al. One-week ranitidine bismuth citrate-based triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in Hong Kong with high prevalence of metronidazole resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 403–9.
- Osato MS, Reddy R, Reddy SG, Penland RL, Malaty HM, Graham DY. Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole or clarithromycin in the United States. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1217–20.
- De Boer WA, Tytgat GN. Regular review: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2000; 320: 31–4.
- Perri F, Villani MR, Quitadamo M, Annesse V, Niro GA, Andriulli A. Ranitidine bismuth citrate-based triple therapies after failure of the standard 'Maastricht triple therapy': a promising alternative to the quadruple therapy? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1017–22.
- McNamara D, O'Morain C. Consensus guidelines: agreement and debate surrounding the optimal management of *Helicobacter pylori* infection. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 511–7.
- Kiuchi T, Ohashi Y, Konishi M, Bandai Y, Kosuge T, Kakizoe T. A World Wide Web-based user interface for a data management system for use in multi-institutional clinical trials – development and experimental operation of an automated patient registration and random allocation system. *Control Clin Trials* 1996; 17: 476–93.
- Foster NL, Gombosi E, Teboe C, Little RJ. Balanced centralized and distributed database design in a clinical research environment. *Stat Med* 2000; 19: 1531–44.
- Curley RM, Evans RL, Kaylor J, Pogash RM, Chinchilli VM. Development and deployment of an internet-based data management system for use by the asthma clinical research network. *Control Clin Trials* 2001; 22: S135–S55.
- Kelly MA, Oldham J. The Internet and randomised controlled trials. *Int J Med Inf* 1997; 47: 91–9.
- Santoro E, Nicolis E, Franzosi MG, Tognoni G. Internet for clinical trials: past, present, and future. *Control Clin Trials* 1999; 20: 194–201.
- Foster NL. New opportunities to study real-world patient management. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 341–2.