

Helikobakter Piloni'nin Pozitif Olduğu Antral Gastritli Duodenal Ülser Olgularında Amoksisilin + Omeprazol ve Kolloidal Bizmut Subsitrat + Ornidazol Kombinasyonlarının Duodenal Ülser İyileşmesi Üzerine Etkileri

Dr. Saadeddin HÜLAGÜ, Dr. Melih ÖZEL, Dr. Mehmet ALTIN, Dr. Mehmet DANACI,
Dr. Rıfık EVRENCAYA, Dr. Şaban ÇAVUŞLU, Dr. Ali ÖZCAN, Dr. Levent DUMANHAN

Özet: *Helicobacter Pylori (HP) enfeksiyonu ile birlikte olan duodenal ülserin tedavisi konusu tartışmalıdır. Hem ülseri tedavi, hem de HP enfeksiyonunu eradike edebilecek değişik tedavi programları bildirilmiştir. Bu maksatla iki farklı ilaç kombinasyonunun etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmanın tedavi dönemi sonuçları bildirilmiştir.*

Aktif duodenal ülseri olan ve endoskopik mide biyopsilerinde hızlı üreaz testi (CLO test) ile HP varlığı tespit edilen 42 hasta rastlantısal örneklemeyle iki gruba ayrıldı. Birinci grup (n = 21) Omeprazol ve Amoksisilin tedavisine alındı (O + A grubu). İkinci gruba ise Bizmut Subsitrat ve Ornidazol verildi (B + O grubu). Her iki gruptan ikişer hasta çalışma dışı kaldı ve çalışma 38 hasta ile sürdürüldü.

O + A grubunun 15. gün yapılan endoskopik kontrollerinde 19 hastanın 8'inde ülserin iyileştiği (%42.10), 4'ünde CLO testin negatifleştiği (%21.05) görüldü. Ülseri iyileşmeyen 11 hastanın hepsinde CLO test pozitifti. Bu 11 hastaya 14 gün daha aynı dozda omeprazol verildi. 30. gün yapılan kontrollerinde 19 hastanın 18'inde ülserin iyileştiği (%94.74), 15'inde CLO testin negatifleştiği (Toplam 9 Hasta, %45.46) gözlemlendi.

B + O grubunun 30 ncü gün yapılan kontrollerinde 19 hastanın 18'inde ülserin iyileştiği (%94.74), 15'inde CLO testin negatifleştiği (%78.95) tespit edildi.

O+A grubunda 15 nci gün elde edilen sonuçlar her iki tedavi grubunun 30 ncü gün sonuçları ile karşılaştırıldı. Hem 30 günlük O+A tedavisinin hem de 30 günlük B+O tedavisinin, 15 günlük O+A tedavisine oranla tüm ülser iyileşmesinde (p < 0.05), hem de HP enfeksiyonunun iyileşmesinde (p < 0.05) anlamlı bir şekilde daha etkin olduğu tespit edildi. B+O grubu, Omeprazol tedavisi 30 güne tamamlanan grupla karşılaştırıldı.

Summary: *THE EFFECT OF AMOXICILIN + OMEPRAZOL AND COILOIDAL BISMUTH SUBCITRATE + ORNIDAZOL COMBINATIONS ON DUODENAL ULCER HEALING IN HELICOBACTER PYLORI POSITIVE ANTRAL GASTRITIS WITH DUODENAL ULCER PATIENTS*

There is still controversy on the treatment of duodenal ulcer with associated *Helicobacter Pylori* infection. Various therapeutic regimens had been proposed both to heal ulcers and to eradicate *H. Pylori*. In this study we have evaluated the efficacy of two different drug combinations for this purpose.

42 patients with active duodenal ulcer, who had positive biopsies for *H. Pylori*, revealed by using rapid urease test (CLOtest), had been randomly assigned into two groups. The first group (n=21) was treated with Omeprazole (20 mg daily, for 14 days) and Amoxycillin (500 mg. q.i.d., for 10 days) (O+A group), and the other group (n=21) was treated with Bismuth Subcitrate (DeNol) (300 mg. q.i.d., for 30 days) and Ornidazole for 7 days (B+O group).

Two patients in each group were excluded and the study was completed with 38 patients. Ulcer healing was seen in 8 of the 19 patients (42.10%) and in 4 patients (21.05%) CLOtest was negative in the endoscopic control of the O+A group on the 15th day. In all of these patients whose ulcers were not healed, CLOtest was positive. These 11 patients were given Omeprazole for an additional 14 days. On the 30th day it was observed that in 8 of these 11 patients (total 16, 84.21%) ulcers were healed and in 5 patients (total 9, 47.36%) CLOtest was negative.

Ulcer healing was seen in 18 of the 19 patients (94.74%) and in 15 patients (78.95%) CLOtest was negative in the endoscopic control of the B+O group on the 30th day.

diğında, iki grup arasında ülser iyileşmesinde farklılık olmadığı ($p < 0.05$), ancak B+O tedavisinin HP enfeksiyonu iyileşmesinde daha etkin olduğu ($p < 0.05$) sonucuna varıldı.

Key words: Helikobakter pylori, peptik ülser, tedavi

1980'li yılların başlarında izolasyonu ve kültürü yapılarak üretilen ve spiral bir bakteri olan **HELICOBACTER PYLORI**'nin (eski adıyla *Campylobacter pylori*) neden olduğu enfeksiyon ile Peptik Ülser Hastalığının ilişkisi, bu gün bilinen bir gerçektir (1,2,3). Yapılan çalışmalarda *H.Pylori*'nin eradike edildiği duodenal ülserli hastalarda nüks oranı daha düşük bulunmuştur (4). Birçok çalışmada kolloidal bizmut subsitrat, metranidazol ve amoksisilin (5,6) tek tek, birlikte veya H_2 reseptör blokörleri ya da omeprazol ile kombine edilerek kullanılmıştır (7,8).

H.Pylori'nin ülser oluşumundaki etki mekanizması açıkça ortaya konulamamakla birlikte, eradike edilmesinin hem ülser iyileşmesini hızlandırdığı hem de ülser nüksüne engel olduğu açıktır (4-9).

Amoksisilin ve omeprazol kombinasyonunun kullanımı ile hastaların %80'inde *H.Pylori*'nin eradike edildiği bildirilmekle beraber (7,9), farklı sonuçların alındığı çalışmalar da vardır (10). Omeprazolün 15 günden az kullanıldığı olgular da sonuçlar bu kadar iyi bulunmamıştır (10).

Bu çalışmada *H.Pylori*'nin fazla miktarda ürettiği üreaz enziminin tespiti esasına dayanan hızlı üreaz (CLOtest) testi yöntemiyle (11) mide biyopsi örneklerinde *H.Pylori* tespit edilen duodenal ülserli hastalarda amoksisilin + omeprazol ve kolloidal bizmut subsitrat + ornidazol kombinasyonlarının duodenum ülserinin iyileşmesi ve nüksü üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

YÖNTEM

Çalışma tek kör, randomize çalışma olarak yürütülmüş ve endoskopist, hasta grupları ve tedavilerine karşı kör tutulmuştur.

*When the results of the O+ A treatment, obtained on the 15th day were compared to the results of the B+O group on the 30th day, B+O treatment was found to be more effective in both ulcer healing and in the treatment of *H.Pylori* infection but in ulcer healing there were no statistically significant difference between the two groups.*

Key words: *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, treatment

Hastalar :

Bu çalışma, Temmuz 1992-Mayıs 1993 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde endoskopik inceleme sırasında aktif duodenum ülseri tespit edilen 42 hasta ile yürütüldü. Çalışmaya ülser çapı 5mm. den büyük ve antrum mukozasında alınan biyopsi örneklerinde *H.Pylori* (+) olan hastalar alındı (Resim-1). Çalışmaya alınan hastaların peptik ülser hastalığı dışında önemli bir hastalığı olmamasına ve başka bir ilaç kullanmıyor olmasına dikkat edildi. Son üç hafta içerisinde antiülser tedavi almış olan; selektif vagotomi-piloroplastiden daha ileri mide ameliyatı geçirmiş, malign ülseri olan, hamile ya da hamile olma ihtimali olan; hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Gastroduodenal Endoskopi ve Biyopsiler :

Üst gastrointestinal endoskopi 12 saatlik açlık sonrasında Olympus GIF K20 endoskop kullanılarak yapıldı. Her hastadan pilorun 2-3cm. proksimalinde, antral mukozadan 3 ayrı biyopsi alındı. Biyopsilerden ikisi histopatolojik inceleme için biri de hızlı üreaz testi için kullanıldı. Endoskopun ve biyopsi pensinin sterilizasyonu %10 suksinik asit aldehit ve dimetoksitetrahidrofuran (Gigasept) içerisinde 15-30 dakika bekletilerek sağlandı. Biyopsilerin alındığı yerin ülser veya erozyon gibi fokal lezyonların 2-3 cm. uzatındaki sağlam antral mukoza olmasına dikkat edildi.

Hızlı Üreaz Testi (CLOtest) :

Hızlı üreaz testi için Delta West Limited firmasının **CLO test** adlı hazır kiti kullanıldı. CLOtest 50 slaytlık kutular bulunmaktadır ve her bir slayt ağız kapalı, plastik küçük kaplar içeri-



Resim 1 : Bulbusta tespit edilen üzerinde taze pıhtı ve ekstüda bulunan ülserin endoskopik görünümü



Resim 2: Bulbusta tespit edilen ülserin tedavi sonrası endoskopik görünümü

sinde üre, fenol kırmızısı (pH indikatörü), tamponlar ve bakteriyostatik ajanlar bulunan bir jel içermektedir. Kap içerisine konulan biyopsi materyeli eğer *H.Pylori* içeriyorsa oluşan degradasyon pH'sının yükselmesine ve sonuçta jelin renginin sarıdan turuncuya dönüşmesine neden olmaktadır. Biyopsi yapıldıktan sonra steril bir 19G iğneyle biyopsi örneği, biyopsi forsepsinden alınıp CLOtest jeli içerisine aktarıldı. Materyel tamamen jel içerisine batınca CLO testin ağzı kapatıldı ve 3 saat süreyle 30-40 santigrad derecelik bir ortamda, daha sonra da oda koşullarında muhafaza edildi. CLOtestin okunması 20 nci dakikada, 3ncü saatte ve 24ncü saatte yapıldı.

Çalışma Düzeni :

Hastalar yaş, cinsiyet, semptomların süresi, sigara anamnezi ve ülser büyüklüklerine göre birbirine uyumlu 21 kişilik iki ayrı gruba ayrıldılar. Birinci gruba OMEPRAZOL 20 mg/gün (15 gün) ve AMOKSİSİLİN 4x500 mg/gün (10 gün) uygulandı. İkinci Gruba ise KOLLOİDAL BİZMUT SUBSİTRAT 4x300 mg/gün (1 ay) ve ORNİDAZOL 2x500 mg/gün (7 gün) verildi. Omeprazol alan grupta ilk 15 gün sonunda yapılan kontrol endoskopisinde ülserin iyileşmediği saptanan olgularda tedavi 30 güne tamamlandı. İdame tedavisi verilmedi.

Hasta Takibi ve Kontrol Endoskopileri :

Hastalar ilk endoskopinin yapıldığı günden baş-

layarak haftada bir kontrol edildiler ve bu kontrollerde kısaca klinik bulgular ve ilaç kullanımıyla ilgili yan etkiler not edildi. Kontrol endoskopileri OMEPRAZOL kullanan grupta tedavinin 15nci ve 30ncu günlerinde, BİZMUT SUBSİTRAT kullanan grupta ise birinci ayın sonunda yapıldı.

İstatistiksel incelemeler :

Ülser iyileşmesi ve *H.Pylori* eradikasyonunda iki çalışma grubu arasındaki farkların belirlenmesinde Chi-kare testi kullanıldı.

Takip Periyodu :

Her iki grupta da birinci ay sonunda ülserleri iyileşmiş olan hastalar *H.Pylori* statülerine bakılmaksızın takip periyoduna girmiş sayıldılar ve 6 ay sürecek olan aylık kontrollere çağrıldılar.

SONUÇLAR

İki çalışma grubundaki hastaların demografik ve kişisel karakteristikleri benzerlik göstermekteydi (Tablo I).

Her iki gruptan da ikişer hasta çalışma dışı kaldı ve çalışma toplam 38 hasta ile sürdürüldü. Omeprazol grubunda çalışma dışı kalan hastalardan biri çalışma başlangıcından iki hafta sonra Akut Viral Hepatit tanısı aldığı, diğeri ise tedavinin üçüncü günü Üst Gastrointestinal Ka-

Tablo I: Hastaların Demografik Özellikleri

	O + A (N = 21)	B + O (N = 21)	
YAŞ	35.33 (20-57)	40.00 (20-57)	P > 0.05
SEKS (E/K)	17/4	16/5	P > 0.05
SIGARA	11 (%52)	12 (%54)	P > 0.05
ALKOL	5 (%24)	4 (%19)	P > 0.05
ÜLSER ÇAPI (mm)	5.8 (5-10)	6.04 (6-10)	P > 0.05

Tablo II: Grupların Tedavi Dönemi Sonuçları

		Ülser İyileşmesi	H. Pylori İyileşmesi	P
15. Gün	Omeprazol	8/19	4/19	
	Amoksisilin	(%42.10)	(%21.05)	
30. Gün	Omeprazol	16/19	9/19	
	Amoksisilin	(%84.21)	(%47.36)	> 0.05
30. Gün	Bizmut	18/19	15/19	
	Ornidazol	(%94.74)	(%78.95)	> 0.05

nama geçirdiği için çalışma dışı bırakıldılar. Bizmut grubundaki iki hasta ise periyodik kontrollere gelmedikleri için çalışma dışı kaldılar.

Omeprazol + amoksisilin kullanan 19 hastanın 15'inci gün yapılan kontrol endoskopilerinde, 8'inde ülserin iyileştiği (%42.10), 4'ünde de CLO testin negatifleştiği (%21.05) görüldü. Ülseri iyileşen hastalar H.Pylori statülerine bakılmaksızın aylık kontrollere çağrılarak takip periyoduna sokuldular. Ülseri iyileşmeyen 11 hastanın hepsinde CLO test pozitif. Bu 11 hastaya 14 gün daha aynı dozda omeprazol verildi. 30'uncu gün yapılan endoskopide bu 11 hastanın 8'inde ülserin iyileştiği (%72.73), 5'inde de CLO testin negatifleştiği (%45.46) gözlemlendi. Ülseri iyileşen hastalar takip periyoduna alındılar Bu sonuçlarla bir aylık Omeprazol tedavisi sonrası bu grupta ülser iyileşmesi %84.21, H.Pylori iyileşmesi ise %47.36 oranlarında bulunmuştur.

Bizmut Subsitrat + Ornidazol kullanan 19 hastanın 30'uncu gün yapılan kontrol endoskopilerinde 18'inde ülserin iyileştiği (%94.74), 15'inde de CLO testin negatifleştiği (%78.95) tespit edildi. Bu 15 hasta da aylık kontrollere çağrıldılar.

Bir aylık tedavi dönemi sonunda Omeprazol + Amoksisilin grubunun 15. gün sonuçları, Omeprazol + Amoksisilin ve Bizmut + Ornidazol grubunun 30'uncu gün sonuçları ile karşılaştırıldı.

O+A grubunda 15'inci gün sonunda ülser iyileşmesi %42.10, H.Pylori iyileşmesi %21.05 oranındadır. Omeprazol tedavisi 30 güne tamamlanan 11 hastada ise ülser iyileşme oranı %72.73, H.Pylori iyileşmesi oranı %45.46'dır ve farklar anlamlıdır (p<0.05). B+O grubunda bu oranlar sırası ile %94.74 ve %78.95 bulunmuştur ve farklar anlamlıdır (p<0.05).

Omeprazol tedavisi 30 güne tamamlanan grup ile B+O grubunun sonuçları karşılaştırıldığında ise iki grup arasında ülser iyileşmesi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Ancak H.Pylori iyileşmesi oranı B+O grubunda anlamlı olarak daha yüksektir (p<0.05). Grupların tedavi dönemi sonuçları Tablo-II'de görülmektedir.

Her iki tedavi grubunda da tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal incelemeler arasında farklılık bulunmamıştır.

YAN ETKİLER : Omeprazol + Amoksisilin kullanan hastaların 3'ü, Bizmut + Ornidazol kullanan hastaların 2'sinde tedaviye bağlı olduğu düşünülen diare oluştu. Ancak hiçbir olguda diarenin şiddeti tedavinin kesilmesine gerek göstermedi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada Bizmut + Ornidazol tedavisinin Omeprazol + Amoksisilin tedavisine göre H.Pylori infeksiyonunu daha iyi tedavi ettiğini, fakat iki grup arasında ülser iyileşmesi açısından farklılık olmadığını; ayrıca Omeprazol tedavisi 30 güne tamamlanan hastalarda 15 günlük tedavi alanlara göre hem ülser iyileşmesinin, hem de H. Pylori infeksiyonu iyileşmesinin daha iyi olduğunu gözledik.

Bu gözlemimiz daha önceki çalışmalarda ifade edilen ve ülser tedavisinde önemli rolü olan iki unsurla ilgili kanıtları doğrular niteliktedir (4,12,13) : H. Pylori infeksiyonu için tedavi verilen hastalarda akut duodenal ülser iyileşmesi daha hızlı olmaktadır, ve H. Pylori infeksiyonunun varlığı ülser iyileşmesini geciktirmektedir.

Bizim çalışmamızda H.Pylori iyileşmesi 15 günlük O+A tedavisinde %21.05, 30 günlük O+A tedavisinde ise %47.36 ve 30 günlük B+O tedavisinde %78.95 oranında bulunmuştur. Daha önce Bizmut subsitrat ve metranidazol ile yapılmış bir çalışmada H.Pylorinin, hastaların %75'inde bir yıl süre ile eradike olduğu gözlenmiştir (16). Rauws ve Tytgat'ın çalışmasında da Bizmut Subsitrat yalnız ve amoksisilin + metranidazol ile birlikte kullanılmış ve Bizmut Subsitratın yalnız kullanıldığı olgularda eradikasyon %10 iken, üçlü tedavi alan grupta eradikasyon %88 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur (13). Bizim çalışmamızda bulunan sonuç yaklaşık %79'dur. Bizmut subsitrat ile ornidazol kombinasyonunun H.Pylori infeksiyonunun iyileşmesini etkin bir şekilde sağlayabildiğini düşünüyoruz. Ancak eradikasyon oranı hakkında karar vermek için takip dönemi sonuçlarının beklenmesi gerektiği kanısındayız.

Weil ve arkadaşlarının bir çalışmasında 20 mg. omeprazol ile 28 gün süre ile tedavi edilen 12 hastadan 3'ünde H. Pylori infeksiyonu iyileşmiş ancak üç hastada da infeksiyon nüksetmiştir (17).

Glupczynski ve arkadaşları 16 gün süre ile 2 gr/gün amoksisilin 10 gün süre ile 1.5 gr/gün metranidazol ile kombine ettikleri çalışmalarında, H.Pylorinin %95'e yakın oranda eradike olduğunu bildirmişlerdir (18). Aynı yazarlar önceden metranidazole direnç söz konusu olduğunda bu kombinasyona bizmut bileşiklerinin eklenmesiyle H.Pylorinin %70 olguda eradike edilebildiğini de bildirmektedirler (18).

Önceki çalışmalarda amoksisilin ve omeprazol kombinasyonlarının hastaların yaklaşık

%80'inde H.Pylori'yi eradike ettiği bildirilmekle birlikte omeprazol tedavisinin 2 hafta ya da daha az sürdüğü çalışmalarda sonuçların bu

kadar iyi olmadığı da bildirilmiştir (7,9,10). Bu çalışmada antibiyotik duyarlılık testinin yapılmamış olması sonuçlarımızın daha farklı olmasına neden olabilir. Ancak tedavinin 4 hafta sürdüğü olgularımızda sonuçlar daha iyidir.

Çalışmamızda alınan hastalardan her iki grupta toplam 5 hastada diare oluştu [O+A grubunda 3 (%14) ve B+O grubunda 2 (%10)]. Ancak hiçbir hastada tedavinin kesilmesine gerek duyulmadı. Bu bulgu amoksisilin yalnız kullanıldığı bir çalışmada görülen yan etki sıklığı ile uyumludur (7). Ancak kombine tedavilerin yapıldığı başka çalışmalarda yan etki oranlarına göre çok düşüktür. Bizmut, amoksisilin ve metranidazolün 28 gün süre ile kullanıldığı bir çalışmada %21 oranında yan etki görüldüğü (bulantı, kusma, diare, deri döküntüleri) (13); bizmut, tetrasiklin ve metranidazolün kullanıldığı iki çalışmadaki hastalarda ise bulantının %32 (14) ve %25 (15) oranlarında, diarenin ise %7 (14) ve %11 (15) oranlarında, tedavinin kesilmesine gerek gösterecek kadar şiddetli olduğu bildirilmiştir. Hiç şüphe yok ki ilaç sayısının ve alınan tabletlerin çokluğu ile tedavi süresi yan etki oluşumu sıklığının yükselmesine nedendir.

Bu çalışmanın sonuçları H.Pylori infeksiyonu varlığının duodenal ülserin iyileşmesini geciktirdiği yolunda mevcut anlayışı desteklemektedir. Çalışmamızda kullanılan iki ilaç kombinasyonundan biri olan B+O kombinasyonu ile %80'e yakın bir oranda H.Pylori infeksiyonunun iyileştiğini, buna karşın yan etki oranının %10 civarında olduğunu gördük. Bu kombinasyonun H.Pylori infeksiyonu ile birlikte olan kronik duodenal ülserin tedavisi için önerebileceği kanısındayız. Diğer çalışmalarda ilaç kombinasyonlarında metranidazolün bulunmasına karşın bizim çalışmamızda ornidazol kullanarak bu gruplara göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu kombinasyona amoksisilin eklenmesiyle belki de daha iyi sonuçlar alınabilecektir (7, 9, 18).

KAYNAKLAR

1. Warren JR. : Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273.
2. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ.: *Campylobacter pyloridis*, gastritis, and peptic ulceration. *J. Clin. Pathol.* 1986; 39: 353-365.
3. Graham DY : *Helicobacter pyloritis* epidemiology and its

role in duodenal ulcer disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991; 6: 105-113.

4. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al: Prospective doubleblind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; ii: 1437-1441.
5. Gorbach SL: Bismuth therapy in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 1990; 99: 863-875.

6. Hirschl AM, Hentschel E, Berger J, et al.: Treatment of Helicobacter Pylori infections with amoxycillin plus metronidazole; bacterogical, serological and histological results. Eur.J. Gastroenterol. Hepatol. 1991; 3: 3-7.
7. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, et al: Effect of ranitidine and amoxycilline plus metronidazole on the eradication of Helicobacter Pylori and the recurrence of duodenal ulcer. N. Engl.J.Med. 1993; 328 : 308-312.
8. 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: 705-708.
9. Bayerdoffer E, Mannes GA, Sommer A, et al : High dose omeprazole treatment combined with amoxycilline eradicates Helicobacter pylori. Gastroenterology. 1989; 96 (Suppl): 675-681.
10. Lehenz J, Gyenes E, Ruhl GH, Börsch G : Efficacy of omeprazole and amoxycilline to eradicate HP. Am. J. Gastroenterol. 1992; 87: 1271.
11. Marshall BJ, Warren JR, Francis GJ, et al.: Rapid urease test in the management of camplobacter pyloridis-associated gastritis. Am. J. Gastroenterol. 1987; 82: 200-210.
12. Weil J, Bell GD, Powell K, et al: Omeprazol and Helicobacter Pylori: temporary suppression rather than true eradication. Aliment. Pharmacol. Ther. 1991; 5: 309-313.
13. Glupczynski Y, Burette A.: Eradicating Helicobacter Pylori. Lancet 1992; 339: 54-55.