

Soll jede *Helicobacter-pylori*-Infektion behandelt werden?

D. Külling, W. Inauen

Einleitung

Helicobacter pylori (*H. pylori*) besiedelt den menschlichen Magen bei 15–30% der westlichen Bevölkerung, und die Infektionsrate in den Entwicklungsländern ist noch deutlich höher [1]. Ob es sich dabei um ein Pathogen handelt oder nicht, war noch vor 15 Jahren umstritten. Die Antwort auf die Frage, wann eine *Helicobacter-pylori*-Infektion behandelt werden soll, ist bis heute ein Beispiel für die Schwierigkeit, aus noch ungenügenden Daten Konsequenzen für die praktische Tätigkeit abzuleiten. In unserer Praxis stellen wir fest, dass die frühere Zurückhaltung betreffend Behandlung von *H. pylori* heute eher ins Gegenteil auszuschiessen droht. Als Beispiel seien Patienten mit erhöhtem Titer auf *H. pylori* erwähnt, welche bei fehlendem Absinken des Titers oft mehrfach antibiotisch behandelt werden. In der vorliegenden Übersicht sollen deshalb die wichtigsten Situationen der Praxis beleuchtet werden, in welchen sich die Frage betreffend Behandlung der *H.-pylori*-Infektion stellt. Die grosse Flut an teils widersprüchlichen Daten und Interpretationen zwingt zu einer subjektiven Wertung und einer Beschränkung der besprochenen Themen. Die abgegebenen Empfehlungen basieren grösstenteils auf internationalen Konsensus-Richtlinien [2–6].

Diagnose einer *Helicobacter-pylori*-Infektion

Es stehen invasive und nicht-invasive Verfahren zum Nachweis von *H. pylori* zur Verfügung, wobei alle Methoden eine ähnlich hohe Sensitivität und Spezifität von >90% aufweisen [7]. Die invasiven Methoden beruhen auf der endoskopischen Entnahme von Magenschleimhautbiopsien. Die *Helicobacter*-Diagnose kann dabei histologisch, kulturell oder mittels Nachweis der Ureaseaktivität von *H. pylori* erbracht werden. Bei vorhandener Urease wird der Harnstoff in der Testsubstanz zu Ammoniak hydrolysiert, welches seinerseits einen Farbumschlag in einem pH-Indikator bewirkt. Der *H.-*

pylori-Nachweis mittels Histologie oder Kultur ist vergleichsweise teuer und benötigt ein entsprechend erfahrenes Pathologie- bzw. Mikrobiologie-Labor. Aufgrund der zunehmenden Antibiotika-Resistenzentwicklung von *H. pylori* könnte die Bedeutung der *Helicobacter*-Kultur zunehmen, da eine kulturelle Resistenzprüfung nach zweimalig fehlgeschlagener Eradikationsbehandlung empfohlen wird.

Die nicht-invasive Diagnostik erfolgt serologisch, mittels Atemtest oder im Stuhl. Der (nicht-radioaktive) C¹³-Atemtest beruht wie der biotische Schnelltest ebenfalls auf der Ureaseaktivität von *H. pylori*. Die Bestimmung des *Helicobacter*-Antigens im Stuhl zeigte in einer 1999 publizierten Studie eine hohe Treffsicherheit [8], ist jedoch im klinischen Alltag noch nicht etabliert.

Alle invasiven Testverfahren und der Atemtest belegen bei positivem Resultat eine aktive *Helicobacter*-Infektion, wobei eine Suppression der Infektion durch Antibiotika oder Säurehemmer falsch negative Resultate bewirken kann. Falsch negative Tests treten zudem in der akuten Blutungssituation auf [9]. Im Gegensatz dazu kann die Serologie auch nach erfolgreicher Eradikationsbehandlung weiterhin ein (falsch) positives Resultat ergeben, da das Absinken der Antikörper nach Verschwinden von *Helicobacter* mehrere Monate bis Jahre dauern kann.

Allgemein akzeptierte Indikationen zur *Helicobacter*-Eradikation

Eine grosse Zahl kontrollierter Studien hat gezeigt, dass eine erfolgreiche Behandlung der *Helicobacter*-Infektion bei Patienten mit Magen- oder Duodenalulzera zu einer anhaltenden Heilung führt. Ebenfalls gut etabliert ist der Zusammenhang zwischen *H.-pylori*-Infektion und B-Zell-MALT-(mucosa-associated lymphoid tissue) Lymphomen. Mit der *H.-pylori*-Therapie kann bei niedrig-malignen MALT-Lymphomen des Magens mit Begrenzung auf die Mukosa und Submukosa in den meisten Fällen eine langfristige Remission oder sogar eine Heilung der Krankheit erzielt werden [10]. Aus theoretischen Überlegungen ist eine *H.-pylori*-Therapie auch nach Vagotomie (zur Rezidivprophylaxe) und nach Magen-Resektion (zur Karzinomprophylaxe) vertretbar, obwohl Studiendaten hierzu fehlen.

Die heute empfohlene Standardtherapie besteht aus einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) (2×1 Standarddosis/Tag) kombiniert mit zwei von drei verschiedenen Antibiotika (Amoxicillin 2×1000 mg/Tag, Metronidazol 2×500 mg/Tag, Clarithromycin 2×500 mg/

GastroenterologieZentrum,
Bürgerspital Solothurn

Korrespondenz:
PD Dr. med. Werner Inauen
Chefarzt Gastroenterologie
Bürgerspital
CH-4500 Solothurn

inauen@swissonline.ch
www.
GastroenterologieZentrum.ch

Tag), welche für die Dauer von mindestens einer Woche verabreicht werden. Eine Fortführung der Säurehemmung für die bisher übliche Dauer von 4–6 Wochen ist bei kleinen unkomplizierten Ulcera duodeni nicht mehr zwingend notwendig, da die Behandlung der *H. pylori*-Infektion auch eine Ausheilung des Ulkus bewirkt. Eine Kontrolle, ob die Eradikationsbehandlung erfolgreich war, ist nur bei vitaler Indikation (Ulkus mit Komplikation, MALT-Lymphom) oder bei rezidivierenden Symptomen indiziert. Die Kontrolle soll frühestens zwei, besser vier Wochen nach Abschluss jeglicher antimikrobieller oder säurehemmende Therapie durchgeführt werden um falsch negative Resultate zu vermeiden. Zur Therapiekontrolle eignet sich der Urease-Schnelltest, falls auch eine Endoskopie zur Dokumentation der Ulkusabheilung indiziert ist. Besteht kein Anlass für eine Endoskopie, ist der C¹³-Atemtest ideal. Serologische Tests sind wie oben erwähnt aufgrund des langsamen Absinkens der Antikörper-Titer zur Eradikationskontrolle ungeeignet.

Helicobacter-spylori-Infektion und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

Die Interaktion zwischen *H. pylori*, NSAR und peptischen Ulzera ist komplex. In einer Untersuchung aus Hongkong konnte das Risiko einer späteren Ulkus-Entwicklung durch die *H. pylori*-Eradikation vor einer neu begonnenen NSAR-Behandlung von 26 auf 3% reduziert werden [11]. Umgekehrt zeigte eine häufig zitierte Studie, dass eine *H. pylori*-Eradikation bei bereits bestehender und fortgeführter NSAR-Einnahme die Abheilung von Magen-Ulzera unter Omeprazol-Therapie verzögerte, so dass der *H. pylori*-Infektion eine schützende Wirkung zugeschrieben wurde [12]. Eine ähnliche Arbeit ergab, dass die *H. pylori*-Eradikation der dauerhaften PPI-Gabe bezüglich Verhinderung von Rezidiv-Ulkusblutungen bei Patienten unter anhaltender NSAR-Medikation unterlegen ist [13]. Bei Patienten unter niedrig-dosiertem Aspirin hingegen waren *H. pylori*-Eradikation und PPI-Behandlung ebenbürtig.

Empfehlung für die Praxis

Zeichnet sich die Notwendigkeit zu einer langfristigen NSAR-Einnahme ab, ist es sinnvoll, eine *H. pylori*-Infektion zu suchen und im Sinne einer Primärprävention zu eradizieren. Im Falle von Ulzera unter NSAR-Einnahme bei gleichzeitiger *H. pylori*-Infektion sollte die NSAR-Therapie möglichst gestoppt werden und eine *H. pylori*-Eradikation erfolgen. Kann die NSAR-Behandlung nicht sistiert werden,

besteht die Indikation zu einer langfristigen prophylaktischen PPI-Gabe. Die *Helicobacter*-Eradikation im Sinne einer Sekundärprophylaxe bietet in dieser Situation keinen Ersatz für die langfristige PPI-Therapie und könnte die Abheilung von Magenulzera möglicherweise sogar verzögern. Einzig bei niedrig-dosiertem Aspirin ist die *Helicobacter*-Eradikation der dauerhaften PPI-Gabe (zumindest bezüglich Verhinderung von Rezidiv-Ulkusblutungen) ebenbürtig. Inwiefern diese Zusammenhänge für die neuen COX-2-selektiven NSAR gelten, ist noch unklar.

Helicobacter-pylori-Infektion und Refluxkrankheit

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die antisekretorische Langzeitbehandlung wegen Refluxkrankheit bei Patienten mit *H. pylori*-Infektion zu einer Migration des Bakteriums vom Magenantrum ins Magencorpus führt. Damit entsteht eine Pangastritis mit dem Risiko der Entwicklung von multifokalen Atrophien und Metaplasien der Magenschleimhaut [14–16]. Während die erwähnten Studien für eine Behandlung der *H. pylori*-Infektion sprechen, kamen andere Autoren zum Schluss, dass die Infektion mit *H. pylori* vor der Entstehung des Endobrachyösophagus (Barrett-Ösophagus) und von Karzinomen am gastroösophagealen Übergang schützen soll [17]. Als Argument gegen eine Behandlung der *Helicobacter-pylori*-Infektion bei Patienten mit Refluxkrankheit wird auch heute noch oft eine retrospektive Studie zitiert, welche über eine Verschlimmerung der Refluxkrankheit nach Eradikation der *H. pylori*-Infektion berichtet [18]. Aufgrund der neueren prospektiven Studien hat die Behandlung der *Helicobacter-pylori*-Infektion auf die Refluxkrankheit jedoch keine nachteiligen Auswirkungen [19–21].

Empfehlung für die Praxis

Die bis heute vorliegenden Daten sprechen nach unserer Wertung eher für als gegen eine Behandlung der *Helicobacter-pylori*-Infektion vor allem bei jungen Patienten, welche wegen ihrer Refluxkrankheit voraussichtlich einer langfristigen PPI-Therapie bedürfen [22].

Helicobacter-pylori-Infektion und funktionelle Dyspepsie

Eine funktionelle Dyspepsie ist definiert als epigastrische Beschwerden bei einem Patienten ohne Refluxkrankheit und ohne Ulzera oder anderen wesentlichen Abnormitäten bei der Ösophagogastroduodenoskopie. Aufgrund von

epidemiologischen Daten besteht bei *H.-pylori*-Infektion ein zweifach erhöhtes Risiko, eine funktionelle Dyspepsie zu entwickeln [23]. Vier randomisierte Studien der letzten Jahre haben den Effekt der *H.-pylori*-Eradikation auf die dyspeptischen Beschwerden bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie untersucht [24–27]. Alle Arbeiten zeigten einen Benefit der Eradikationsbehandlung (in der Grössenordnung von 5–15%), jedoch erreichte der Unterschied zur Placebobehandlung nur in zwei Studien eine statistische Signifikanz.

Bei der Entscheidung, ob ein solch niedriger 5–15%-Benefit zusätzlich zur 20%-Placebo-Erfolgsrate eine Behandlung rechtfertigt, sollte man einen Vergleich zu den therapeutischen Alternativen bei der funktionellen Dyspepsie anstellen. Für die verbreitetste Therapieform der funktionellen Dyspepsie, die PPI-Behandlung, ergab eine grosse Studie auch nur einen Benefit von 10–15% gegenüber Placebo [28]. Dabei ist zu bedenken, dass die *H.-pylori*-Eradikation eine einmalige einwöchige Medikamentengabe beinhaltet, wobei die PPI-Behandlung häufig in einer Langzeittherapie mündet.

Empfehlung für die Praxis

Aufgrund der heutigen Datenlage kann keine generelle Empfehlung zur *H.-pylori*-Eradikation bei funktioneller Dyspepsie gegeben werden. Die Indikationsstellung sollte von Fall zu Fall mit dem Patienten besprochen werden, wobei eine Eradikation aus folgenden Gründen vertretbar ist:

1. Die Eradikation kann die Symptome in einer (bisher nicht näher definierten) Subgruppe von Patienten beheben und ist bei einmaliger Behandlung ähnlich wirksam wie eine PPI-Langzeitbehandlung der funktionellen Dyspepsie.
2. Die Eradikation schützt die Patienten vor einer möglichen zukünftigen Ulkuserkrankung und behebt einen anerkannten Risikofaktor für Magenkrebs (siehe unten).
3. Viele Patienten mit funktioneller Dyspepsie erhalten eine symptomatische PPI-Behandlung. Dabei bestehen Bedenken, dass eine langfristige PPI-Therapie bei *H.-pylori*-Infektion zu einer zunehmenden Korpus-Gastritis und -Atrophie führen kann (siehe oben).

«Test and Treat» bei Dyspepsie ohne Endoskopie

Die Gruppe von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden setzt sich vor allem aus Fällen mit funktioneller Dyspepsie (30–60%), einem Ulkuserkrankung (15–20%) oder einer Refluxerkrankung (5–15%) zusammen [5]. Die *H.-pylori*-Testung mittels Atemtest oder Serologie hat

in dieser Situation eine hohe Voraussagekraft über die zugrunde liegende Pathologie bewiesen [29]. Dabei zeigen 20–50% der dyspeptischen Patienten mit einem positiven *H.-pylori*-Nachweis eine Ulkuserkrankung, wogegen bei <5% mit einem negativen *H.-pylori*-Test ein Ulkuserkrankung besteht.

Dies hat zum «test and treat»-Verhalten geführt, wobei die *H.-pylori*-Testung bei dyspeptischen Patienten anstelle einer Endoskopie durchgeführt wird [30]. Bei positivem *H.-pylori*-Nachweis erfolgt eine Eradikation, bei fehlendem *Helicobacter* eine symptomatische Behandlung. Eine Endoskopie wird erst bei persistierenden Beschwerden durchgeführt. Durch dieses Vorgehen könnten Neoplasien des oberen Gastrointestinaltraktes übersehen oder erst verzögert gefunden werden. Es hat sich aber gezeigt, dass eine unkomplizierte Dyspepsie bei jüngeren Patienten kaum je durch eine Neoplasie des oberen Gastrointestinaltraktes hervorgerufen wird [31].

Empfehlung für die Praxis

Bei jungen (<45 Jahre) dyspeptischen Patienten ohne «Alarmsymptome» (Anämie, Blutverlust, Gewichtsverlust, Dysphagie, NSAR-Einnahme, vorgängige Magenoperation, Magenkarzinom in der Familienanamnese) ist die «test and treat»-Strategie vertretbar: *Helicobacter*-Testung mittels Serologie oder C¹³-Atemtest als primäre Abklärungsuntersuchung. Eradikation bei positivem *H.-pylori*-Nachweis, symptomatische Therapie (in der Regel mit einem PPI) bei fehlendem *Helicobacter*. Endoskopie nur bei persistierenden/rezidivierenden Beschwerden, bei älteren (>45 Jahre) Patienten oder bei Alarmsymptomen.

Helicobacter-pylori-Eradikation für alle?

Die *H.-pylori*-Infektion führt immer zu einer Gastritis. Die meisten Patienten mit einer *H.-pylori*-Gastritis sind jedoch beschwerdefrei, so dass eine Behandlung der Infektion nicht zu einem unmittelbaren Benefit führt. Aufgrund von epidemiologischen Daten wurde die *H.-pylori*-Infektion jedoch mit der Entwicklung von Magenkarzinomen assoziiert [32, 33]. Dabei findet wahrscheinlich eine histologische Progression von chronischer Gastritis, via Atrophie und intestinaler Metaplasie zu einer Dysplasie und schliesslich zu einem Karzinom statt. *Helicobacter pylori* wurde deswegen 1994 durch die «International Agency for Research on Cancer» der WHO zum Typ-1-Karzinogen erklärt [34]. Eine mit *Helicobacter* infizierte Person weist ein bis zu neunfach erhöhtes Risiko für ein Magenkarzinom auf [32, 33]

und die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Ulkusleidens liegt um 15% [35]. Gegen eine generelle *H. pylori*-Eradikation bei allen Infizierten spricht, dass der Schutz vor einer Magenkarzinomentstehung durch die Helicobacter-Eradikation nicht bewiesen ist, dass durch den grosszügigen Antibiotika-Einsatz Resistenzen gefördert sowie allergische Reaktionen oder pseudomembranöse Kolitiden ausgelöst werden könnten, dass damit grosse Kosten verbunden wären, und dass die langfristigen Konsequenzen der Ausrottung eines wahrscheinlich seit Jahrtausenden den menschlichen Magen besiedelnden Bakteriums nicht absehbar sind [36].

Empfehlung für die Praxis

Die *H. pylori*-Testung und Eradikation wird bei asymptomatischen Personen nur bei einer familiären Belastung bezüglich Magenkarzinom empfohlen [3]. Für ein generelles Helicobacter-Screening ist die bestehende Datenlage nicht ausreichend. Angesichts seiner Deklaration als Karzinogen kann aber eine Eradikationsbehandlung kaum mehr vorenthalten werden, nachdem ein positiver *H. pylori*-Nachweis vorliegt. Der Entscheid, ob die Helicobacter-Infektion bei einem konkreten Patienten behandelt würde, sollte daher bereits vor der *H. pylori*-Testung gefällt werden. Bei «asymptomatischen Patienten» (falls es dies gibt) ist die *H. pylori*-Testung möglichst zu vermeiden, da eine Eradikationsbehandlung nur schwer begründet werden kann.

Schlussbemerkung

Wenn der Titel dieses Artikels lauten würde: Soll jede *Helicobacter-pylori*-Infektion **gesucht** werden? Dann wäre unsere Antwort darauf: **nein**.

Literatur

- Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, Bauer M, Appleman MD, Perez-Perez GI, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989;321:1562-6.
- NIH. Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994;272:65-9.
- Maastricht. Consensus Report. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;41:8-13.
- Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2330-8.
- 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.
- Peterson WL, Fendrick AM, Cave DR, Peura DA, Garabedian-Ruffalo SM, Laine L. *Helicobacter pylori*-related disease. Guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000;160:1285-91.
- Thijs JC, VanZwet AA, Thijs WJ, Oey HB, Karrenbeld A, Stellaard F, et al. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2125-9.
- Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Hirschl AM, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA European study group. *Lancet* 1999;354:30-3.
- Colin R, Czernichow P, Baty V, Touze I, Brazier F, Bretagne JF, et al. Low sensitivity of invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding ulcer. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:31-5.
- Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, Pan L, Moschini A, DeBoni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-7.
- Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:350.
- Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, VanRensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Lancet* 1998;352:1016-21.
- Chan FKL, Chung SCS, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VKS, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-73.
- 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.
- Kuipers EJ, Uytendaele L, Pena AS, Hazenberg HJ, Bloemena E, Lindeman J, et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1401-6.
- Berstad AE, Hatlebakk JG, Maartmann-Moe H, Berstad A, Brandtzaeg P. *Helicobacter pylori* gastritis and epithelial cell proliferation in patients with reflux oesophagitis after treatment with lansoprazole. *Gut* 1997;41:740-7.
- Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, Goldblum JR, Easley KA, Schnell J, et al. The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;115:50-7.
- Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-7.
- Tefera S, Hatlebakk JG, Berstad A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:915-20.
- Befrits R, Sjøstedt S, Odman B, Sorngard H, Lindberg G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux

- disease. *Helicobacter* 2000;5:202-5.
- 21 Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, Guldenschuh I, Menne D, Cathomas G, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1738-42.
- 22 O'Connor HJ. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease - clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:117-27.
- 23 Armstrong D. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:38-47.
- 24 Gilvarry J, Buckley MJM, Beattie S, Hamilton H, O'Morain CA. Eradication of *Helicobacter pylori* affects symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:535-40.
- 25 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.
- 26 Blum AL, Talley JN, O'Morain C, VanZanten SV, 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.
- 27 Talley NJ, Vakil N, Ballard D, Fenerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999;341:1106-11.
- 28 Talley NJ, Meineche-Schmidt P, Pare P, Duckworth M, Raisanen P, Pap A, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and pera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1055-65.
- 29 McColl K. Should non-invasive *Helicobacter pylori* testing replace endoscopy in investigation of dyspepsia. *Helicobacter* 2000;5, Suppl. 1:11-5.
- 30 Heaney A, Collins JSA, Watson RGP, McFarland RJ, Bamford KB, Tham TCK. A prospective randomised trial of a «test and treat» policy versus endoscopy based management in young *Helicobacter pylori* positive patients with ulcer-like dyspepsia, referred to a hospital clinic. *Gut* 1999;45:186-90.
- 31 Gillen D, McColl KEL. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? *Am J Gastroenterol* 1999;94:75-9.
- 32 Forman D, Webb P, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Lancet* 1994;343:243-4.
- 33 Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.
- 34 WHO. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1994;61:218-20.
- 35 Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 (Suppl. 2):59-69.
- 36 Axon ATR. Treatment of *Helicobacter pylori*: an overview. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14 (Suppl.3):1-6.