

... και έναρξη Θεραπείας με σαλικυλικά

Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης

Η ασπιρίνη ή γενικά τα σαλικυλικά υπό διάφορες μορφές χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική από την εποχή του Ιπποκράτη και η χρήση τους συνεχώς διευρύνεται. Τα τελευταία 50 χρόνια, η ασπιρίνη χρησιμοποιείται ευρύτατα αρχικά για την πρόληψη των καρδιακών και στη συνέχεια όλων των αγγειακών επεισοδίων, ενώ πρόσφατα δοκιμάζεται για πρόληψη διαφόρων μορφών καρκίνου αλλά και της νόσου Alzheimer.¹⁻⁴ Στις ΗΠΑ, υπολογίζεται ότι περισσότερο από 50% του πληθυσμού άνω των 65 ετών χρησιμοποιεί ασπιρίνη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs),⁵ ενώ στην Ελλάδα το αντίστοιχο ποσοστό φαίνεται ότι είναι περίπου 30% (Γ. Παπαθεοδωρίδης και Δ. Καραμανώλης 2004, αδημοσίευτα δεδομένα).

Η συνηθέστερη παρενέργεια της λήψης ασπιρίνης είναι η πρόκληση πεπτικών διαβρώσεων και ελκών και οι σοβαρότερες επιπλοκές της είναι η αιμορραγία από τις βλάβες αυτές καθώς και τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια.¹ Η γαστροτοξική επίδραση της ασπιρίνης ασκείται α) με απ' ευθείας βλαπτική δράση στο γαστρικό βλεννογόνο, αλλά κυρίως β) με συστηματική δράση μέσω αναστολής της κυκλο-οξυγενάσης 1 (COX-1) και ελάττωσης της παραγωγής προσταγλανδινών, που είναι πολύ απαραίτητες για την άμυνα

Λέκτορας Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

του γαστρικού βλεννογόνου, αλλά και μέσω επίδρασης στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, που ευνοεί την εκδήλωση αιμορραγίας.⁶ Υπολογίζεται ότι η χρόνια λήψη ασπιρίνης αυξάνει κατά 0,04% κατ' έτος τον κίνδυνο για οξεία αιμορραγία πεπτικού (απόλυτος κίνδυνος σε χρήστες και μη χρήστες ασπιρίνης: 0,09% και 0,05% κατ' έτος αντίστοιχα)⁷ και τον κίνδυνο για εγκεφαλική αιμορραγία κατά 12 επεισόδια ανά 30000 ανθρώπους-έτη.⁸ Παρά το σχετικά χαμηλό απόλυτο κίνδυνο για οξεία αιμορραγία πεπτικού στους χρήστες ασπιρίνης (0,09% κατ' έτος), το πολύ μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού που χρησιμοποιεί το φάρμακο επί μακρόν έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μεγάλου αριθμού περιπτώσεων οξείας αιμορραγίας πεπτικού από ασπιρίνη.

Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*, *HP*) είναι γνωστός αιτιολογικός παράγοντας γαστρίτιδας, επιπλεγμένου και μη επιπλεγμένου πεπτικού έλκους, γαστρικού καρκίνου και MALT λεμφώματος.⁹ Αν και εύλογα θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η συνύπαρξη δύο ελκογόνων παραγόντων, *HP* λοίμωξης και λήψης ασπιρίνης, θα αύξανε σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης πεπτικού έλκους, τα δεδομένα διαφόρων επιδημιολογικών μελετών δεν επιβεβαιώνουν πάντοτε μία τέτοια συνεργική δράση.¹⁰ Στην παρούσα ανασκόπηση σχολιάζονται τα δεδομένα των επιδημιολογικών μελετών και τα δεδομένα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών παρέμβασης που αφορούν τον κίνδυνο πεπτικού έλκους και επιπλοκών του σε *HP* θετικούς χρήστες ασπιρίνης.

Επιδημιολογικές μελέτες

Η εκτίμηση της πιθανής συνεργικής δράσης της *HP* λοίμωξης και της λήψης ασπιρίνης και/ή NSAIDs σε κλινικό επίπεδο αρχικά βασίσθηκε σε μελέτες περιγραφικής ή κυρίως επαγωγικής επιδημιολογίας, δηλαδή συγχρονικές μελέτες επιτήρησης ή μελέτες πληθυσμιακών ομάδων και ασθενών-μαρτύρων αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα, όμως, αυτών των μελετών έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έτσι, άλλες μελέτες υποστηρίζουν τη συνεργική δράση των δύο παραγόντων στην πρόκληση πεπτικού έλκους και/ή επιπλοκών του,¹¹⁻¹⁵ άλλες ανεξάρτητη ελκογόνο δράση^{16,17} και άλλες προστατευτική επίδραση της παρουσίας *HP* λοίμωξης στην πρόκληση γαστρικών βλαβών σε χρήστες ασπιρίνης ή NSAIDs.¹⁸⁻²⁰ Επιπρόσθετα, σε μία Ισπανική μελέτη υποστηρίζεται ότι υπάρχει συνεργική δράση της *HP* λοίμωξης και της χρήσης NSAID/ασπιρίνης στην πρόκληση γαστρικών αλλά όχι στην πρόκληση δωδεκαδακτυλικών βλαβών.²¹

Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των παραπάνω επιδημιολογικών μελετών ίσως οφείλονται και στην ετερογένεια στο σχεδιασμό, στις μεθόδους, στη δύναμη, στους ορισμούς και στις εκβάσεις των μελετών αυτών. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση των μελετών αυτών φαίνεται ότι η παρουσία *HP* λοίμωξης

αυξάνει κατά 3,5 φορές τον κίνδυνο πεπτικού έλκους σε χρήστες ασπιρίνης/NSAIDs (επιπολασμός πεπτικού έλκους σε χρήστες ασπιρίνης/NSAIDs- *HP* θετικοί: 53% και *HP* αρνητικοί: 21%, OR: 3,5) και κατά 18 φορές σε μη χρήστες ασπιρίνης/NSAIDs (επιπολασμός πεπτικού έλκους σε μη χρήστες ασπιρίνης/NSAIDs- *HP* θετικοί: 18% και *HP* αρνητικοί: 0%, OR: 18,1).²² Έτσι, κίνδυνος ανάπτυξης πεπτικού έλκους φαίνεται ότι είναι κατά 60 φορές μεγαλύτερος σε *HP* θετικούς χρήστες ασπιρίνης/NSAIDs σε σχέση με *HP* αρνητικά άτομα που δεν καταναλώνουν ασπιρίνη/NSAIDs.²² Επιπρόσθετα, η ίδια μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο κίνδυνος οξείας αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού αυξάνει κατά 1,8 φορές από την παρουσία *HP* λοίμωξης, 4,8 φορές από τη λήψη ασπιρίνης/NSAIDs και περίπου 6 φορές από την παρουσία και των δύο αυτών παραγόντων.²² Επομένως, συνολικά φαίνεται ότι η λήψη ασπιρίνης/NSAIDs και η παρουσία *HP* λοίμωξης δρουν ως ανεξάρτητοι βλαπτικοί παράγοντες για το γαστρικό βλεννογόνο ασκώντας τουλάχιστον αθροιστική βλαπτική επίδραση. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν πρόσφατα και σε Ελληνικό πληθυσμό σε μία δική μας, προοπτική, ελεγχόμενη κατά περίπτωση μελέτη 80 ασθενών με οξεία αιμορραγία ανώτερου πεπτικού και πρόσφατη λήψη ασπιρίνης και/ή NSAIDs και 80 μαρτύρων, όπου δείχθηκε ότι η παρουσία *HP* λοίμωξης σχεδόν διπλασιάζει τον κίνδυνο αιμορραγίας, ενώ ο *CagA* υπότυπος δεν επηρεάζει τον κίνδυνο αιμορραγίας.¹⁵ Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η παρουσία *HP* λοίμωξης είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για οξεία αιμορραγία πεπτικού ακόμη και σε άτομα που λαμβάνουν χρονίως χαμηλές δόσεις ασπιρίνης.¹⁴

Κλινικές δοκιμές παρέμβασης

Κλινικές δοκιμές παρέμβασης στην *HP* λοίμωξη για πρωτογενή πρόληψη επιπλοκών από το γαστρεντερικό έχουν γίνει μόνον σε χρήστες NSAIDs. Έτσι, αρχικά βρέθηκε ότι η προληπτική θεραπεία εκρίζωσης του *HP* ελαττώνει σημαντικά τη συχνότητα ανάπτυξης ενδοσκοπικών ελκών μετά από 8 εβδομάδων θεραπεία με ναπροξένη σε 92 *HP* θετικούς ασθενείς με μυοσκελετικούς πόνους (3/45 ή 7% στην ομάδα *HP* εκρίζωσης έναντι 12/47 ή 26% στους μάρτυρες, $P=0,01$).²³ Σε παρόμοιου σχεδιασμού, αλλά μεγαλύτερης διάρκειας μελέτη, η προληπτική θεραπεία εκρίζωσης του *HP* σε 51 από 100 *HP* θετικούς ασθενείς με αρθρίτιδα και ιστορικό πεπτικού έλκους και/ή δυσπεψίας βρέθηκε να ελαττώνει σημαντικά τη συχνότητα ανάπτυξης όχι μόνον των ενδοσκοπικών ελκών (12% έναντι 34%, $P=0,0085$) αλλά και των επιπλοκών τους (4% έναντι 27%, $P=0,026$) μετά από 6μηνη θεραπεία με δικλοφενάκη.²⁴

Ενδιαμέσως των δύο τελευταίων μελετών, τα αποτελέσματα μίας άλλης μεγάλης κλινικής δοκιμής είχαν δημιουργήσει όμως ερωτήματα για την ανάγκη εκρίζωσης τους *HP* σε χρήστες NSAIDs.²⁵ Στη μελέτη αυτή 285 *HP* θετικοί ασθενείς με ιστορικό πεπτικού έλκους και/ή δυσπεψίας, που ελάμβαναν συστηματικά NSAIDs προ της ένταξης στη μελέτη και εξακολούθησαν να λαμβάνουν NSAIDs για τουλάχιστον άλλους 6 μήνες, τυχαιοποιήθηκαν σε 7ήμερη θεραπεία εκρίζωσης του *HP* και συνέχιση για 3 ακόμη εβδομάδες θεραπεία με ομεπραζόλη 20 mg την ημέρα (Αρ.=142) ή σε 4 εβδομάδων θεραπεία με ομεπραζόλη 20 mg την ημέρα (Αρ.=143). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε γαστροσκόπηση στις 4 εβδομάδες και σε όσους διαπιστώθηκε μη επούλωμένο πεπτικό έλκος χορηγήθηκε πρόσθετη θεραπεία με ομεπραζόλη 40 mg την ημέρα για ακόμη 4 εβδομάδες. Τελικά, η ομάδα που έλαβε θεραπεία εκρίζωσης του *HP* δεν βρέθηκε να έχει μειωμένη συχνότητα παρουσίας δυσπεψίας και/ή πεπτικών ελκών (44% έναντι 47%, $P=0,80$) στους 6 μήνες της μελέτης, ενώ παρουσίαζε σημαντικά σπανιότερα επούλωση των πεπτικών ελκών στις 8 εβδομάδες (72% έναντι 100%, $P=0,006$).²⁵ Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι ο σχεδιασμός της τελευταίας μελέτης ήταν διαφορετικός από τις προηγούμενες, αφού θεραπεία εκρίζωσης χορηγήθηκε σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν NSAIDs, ενώ και στις 2 ομάδες της μελέτης χορηγήθηκε 4 ή 8 εβδομάδων θεραπεία με ομεπραζόλη για επούλωση υπαρχόντων ελκών. Η μικρότερη συχνότητα επούλωσης των ελκών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία εκρίζωσης οφείλεται πιθανότατα στην ισχυρότερη αντιεκκριτική δράση της ομεπραζόλης (και όλων των αναστολέων αντλίας πρωτονίων) σε *HP* θετικούς παρά σε *HP* αρνητικούς ασθενείς.²⁶ Συμβατά είναι επίσης τα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι γενικά η αντιεκκριτική θεραπεία επιτυγχάνει συχνότερα επούλωση των γαστρικών ελκών σε *HP* θετικούς παρά σε *HP* αρνητικούς ασθενείς.²⁷

Ιδιαίτερη ομάδα ασθενών είναι οι χρόνιοι χρήστες ασπιρίνης/NSAID που έχουν ήδη παρουσιάσει ένα επεισόδιο οξείας αιμορραγίας πεπτικού και που έχουν πολύ αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της αιμορραγίας σε περίπτωση συνέχισης της ασπιρίνης/NSAID. Σε πρόσφατη μεγάλη κλινική δοκιμή, 400 *HP* θετικοί χρήστες ασπιρίνης/NSAID με οξεία αιμορραγία πεπτικού έλκους τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία εκρίζωσης του *HP* ή μακροχρόνια θεραπεία με ομεπραζόλη 20 mg την ημέρα, αφού αρχικά είχαν όλοι λάβει τουλάχιστον 8 εβδομάδων θεραπεία με ομεπραζόλη για επούλωση του έλκους.²⁸ Η θεραπεία εκρίζωσης του *HP* σε σχέση με τη μακροχρόνια χορήγηση ομεπραζόλης είχε παρόμοια αποτελεσματικότητα ως προς την πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγίας στους 6 μήνες στους 250 ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν χαμηλή δόση ασπιρίνης (1,9% έναντι 0,9%), αλλά υστερούσε σημαντικά στους 150 ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν NSAID (19% έναντι 4%, $P=0,005$).²⁸

Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, φαίνεται ότι, μετά την επούλωση του έλκους, η θεραπεία εκρίζωσης του *HP* είναι επαρκής για την πρόληψη της υποτροπής της αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού για χρόνιους χρήστες ασπιρίνης αλλά όχι για χρόνιους χρήστες NSAIDs, που έχουν ανάγκη από μακροχρόνια ισχυρή αντιεκκριτική θεραπεία με αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI).

Η περαιτέρω πρόληψη των υποτροπών των επιπλοκών του πεπτικού έλκους σε χρόνιους χρήστες χαμηλής δόσης ασπιρίνης διερευνήθηκε σε άλλη πιο πρόσφατη κλινική δοκιμή.²⁹ Σε αυτή τη μελέτη, 123 *HP* θετικοί ασθενείς με επιπλοκή πεπτικού έλκους υπό χαμηλή δόση ασπιρίνης για τουλάχιστον 1 μήνα, έλαβαν αρχικά 7ήμερη θεραπεία εκρίζωσης του *HP*, στη συνέχεια θεραπεία με φαμοτιδίνη 40 mg την ημέρα για 5 ή 13 εβδομάδες μέχρι την επούλωση του έλκους και τότε τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με ασπιρίνη 100 mg την ημέρα και λανσοπραζόλη 30 mg την ημέρα ή θεραπεία με ασπιρίνη 100 mg την ημέρα και placebo για 12 μήνες. Υποτροπή επιπλοκής πεπτικού έλκους παρατηρήθηκε σε 9/61 (15%) ασθενείς στην ομάδα του placebo και μόνον σε 1/62 (1,6%) ασθενείς στην ομάδα της λανσοπραζόλης ($P=0.008$), αν και θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε 4 από τους 9 ασθενείς της ομάδας του placebo που παρουσίασαν υποτροπή επιπλοκής του έλκους δεν είχε επιτευχθεί εκρίζωση του *HP* ενώ ακόμη 2 ασθενείς αυτής της ομάδας είχαν λάβει πρόσθετα NSAID.²⁹ Παρά τα σχετικά προβλήματα της τελευταίας μελέτης, φαίνεται ότι η μακροχρόνια θεραπεία με PPI μετά τη θεραπεία εκρίζωσης του *HP* πιθανότατα προσφέρει πρόσθετο όφελος στην πρόληψη των υποτροπών των επιπλοκών των πεπτικών ελκών σε χρόνιους χρήστες ασπιρίνης.¹⁰

Συμπεράσματα

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, είναι σαφές ότι η παρουσία *HP* λοίμωξης αποτελεί έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου για αιμορραγία από πεπτικό έλκος σε χρήστες ασπιρίνης/NSAIDs.^{10,30} Η αντιμετώπιση όμως των ατόμων αυτών ποικίλλει και εξαρτάται από διάφορους παράγοντες: α) αν πρόκειται να λάβουν (νέοι χρήστες) ή λαμβάνουν ήδη από μακρόν (>1-3 μήνες) ασπιρίνη/NSAIDs (χρόνιοι χρήστες), β) αν έχουν αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία πεπτικού ή γενικά επιπλοκή πεπτικού έλκους (ιστορικό πεπτικού έλκους ή επιπλοκής του, ηλικία >60 ετών, δυσπεπτικά ενοχλήματα, θεραπεία με κορτικοστεροειδή, θεραπεία με αντιπηκτικά) και γ) πιθανόν αν λαμβάνουν θεραπεία με ασπιρίνη ή με NSAIDs.^{10,30}

Για τους νέους χρήστες NSAIDs, είναι ευρέως αποδεκτό ότι θα πρέπει να ελέγχονται για παρουσία *HP* λοίμωξης, συνήθως με δοκιμασία αναπνοής με

σεσημασμένη ουρία, και να λαμβάνουν προληπτικά θεραπεία εκρίζωσης σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος.^{10,30} Παρόμοια προσέγγιση συχνά συστήνεται και για τους νέους χρήστες ασπιρίνης, χωρίς όμως το όφελος από πλευράς κόστους/αποτελεσματικότητας της προσέγγισης αυτής να έχει διευκρινισθεί.¹⁰

Για όσους λαμβάνουν ήδη (χρόνιοι χρήστες) ασπιρίνη/NSAIDs, οι συστάσεις εξαρτώνται από την παρουσία, ή όχι, αυξημένου κινδύνου για επιπλοκή έλκους και το είδος του φαρμάκου (ασπιρίνη ή NSAID).

Οι ασθενείς που παρουσίασαν ή έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν επιπλοκή έλκους από ασπιρίνη/NSAID είναι ευρέως αποδεκτό ότι πρέπει αρχικά να ελέγχονται για την ανάγκη λήψης ασπιρίνης/NSAID και για την πιθανότητα αντικατάστασής τους από άλλο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα ή από COX-2 εκλεκτικό NSAID αντίστοιχα. Η ασφάλεια και η αναλογία κόστους/ωφέλειας της χορήγησης αυτών των λιγότερο γαστροτοξικών αλλά και ακριβότερων φαρμάκων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για υποτροπή επιπλοκής έλκους δεν έχει πλήρως μελετηθεί.

Όσοι πρέπει να συνεχίσουν τη λήψη ασπιρίνης ενώ έχουν ήδη παρουσιάσει επιπλοκή έλκους υπό ασπιρίνη, θα πρέπει να ελέγχονται για παρουσία *HP* λοίμωξης, να λαμβάνουν θεραπεία εκρίζωσης του *HP*, αφού επουλωθεί το πεπτικό έλκος, και στη συνέχεια να τίθενται σε μακροχρόνια θεραπεία με PPI.^{10,29} Παρόμοια αντιμετώπιση συστήνεται και για χρόνιους χρήστες ασπιρίνης που έχουν αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκή έλκους, κυρίως όσους έχουν ιστορικό πεπτικού έλκους,¹⁰ αν και δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι η ομάδα αυτή απαιτεί συνδυασμένη αντιμετώπιση με εκρίζωση του *HP* και πρόσθετη μακροχρόνια θεραπεία με PPI.

Όσοι πρέπει να συνεχίσουν τη λήψη NSAIDs και έχουν παρουσιάσει ή έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν επιπλοκή πεπτικού έλκους, είναι σαφές ότι ωφελούνται από τη μακροχρόνια θεραπεία με PPI.²⁸ Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας σε χρήστες NSAID υπό θεραπεία με PPI είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο υποτροπής της αιμορραγίας σε χρήστες ασπιρίνης ανεξαρτήτως του είδους της γαστροπροστασίας. Με δεδομένο ότι η *HP* λοίμωξη αποτελεί ανεξάρτητο πρόσθετο παράγοντα κινδύνου για αιμορραγία και στην ομάδα αυτή, συνήθως συστήνεται έλεγχος για παρουσία *HP* λοίμωξης και θεραπεία εκρίζωσης επί θετικού αποτελέσματος παρά την απουσία επαρκών στοιχείων για την αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης.^{10,30}

Τέλος, για τους χρόνιους χρήστες ασπιρίνης με χαμηλό κίνδυνο για επιπλοκή πεπτικού έλκους δεν συστήνεται έλεγχος για παρουσία *HP* λοίμωξης ούτε χορήγηση PPI.¹⁰

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lauer MS. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002;346:1468-74.
2. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories. *Br Med J* 1994;308:81-106.
3. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609-14.
4. Arber N, DuBois RN. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prevention of colorectal cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1:441-8.
5. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drugs use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001;120:594-606.
6. Kaufman G. Aspirin-induced gastric mucosal injury: lessons learned from animal models. *Gastroenterology* 1989;96:606-14.
7. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85:265-71.
8. He J, Whelton PK, Vu B, et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomised trials. *JAMA* 1998;280:1930-5.
9. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-86.
10. Hunt RH, Bazzoli F. Should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(Suppl. 1):9-16.
11. Labenz J, Peitz U, Kohl H, et al. *Helicobacter pylori* increases the risk of peptic ulcer bleeding: a case-control study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:110-5.
12. Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, et al. *Helicobacter pylori* and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology* 1999;116:1305-9.
13. Ng TM, Fock KM, Khor JL, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* and bleeding gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:203-9.
14. Lanas A, Fuentes J, Benito R, et al. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:779-86.
15. Papatheodoridis GV, Papadelli D, Cholongitas E, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective, case-control study. *Am J Med*, 2004 (in press).
16. Laine L, Marin-Sorenson M, Weistein WM. Nonsteroidal anti-inflammatory drug associated gastric ulcers do not require *Helicobacter pylori* for their development. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1398-402.

17. Cullen DJ, Hawkey GM, Greenwood DC, et al. Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1997;41:459-62.
18. Loeb DS, Talley NJ, Ahlquist DA, et al. Long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastroduodenal injury: the role of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1992;102:1899-905.
19. Pilotto A, Leandro G, Di Mario F, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection on upper gastrointestinal bleeding in the elderly: a case-control study. *Dig Dis Sci* 1997;42:586-91.
20. Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM, et al. Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:497-506.
21. Santolaria S, Lanás A, Benito R, et al. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1511-8.
22. Huang J-Q, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
23. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-9.
24. Chan FK, To KF, Wu JC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9-13.
25. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention*. *Lancet* 1998;352:1016-21.
26. van Herwaarden MA, Samsom M, van Nispen CH, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on intragastric pH during dosing with lansoprazole or ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:731-40.
27. Campbell DR, Haber MM, Sheldon E, et al. Effect of *H. pylori* status on gastric ulcer healing in patients continuing nonsteroidal anti-inflammatory therapy and receiving treatment with lansoprazole or ranitidine. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2208-14.
28. Chan FK, Chung SC, Suen BY, 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.
29. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-8.
30. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.