

Ruolo degli Inibitori di Pompa Protonica nell'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori*

Proton Pump Inhibitors in *H. pylori* eradication

Summary

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is the main etiological agent of inflammatory and neoplastic gastric disease. In the clinical setting we usually search for *H. pylori* infection in dyspeptic patients, patients with gastritis, first-degree relatives of gastric cancer patients, and during upper endoscopy. The therapeutic regimen currently available is characterized by two antibiotics (clarithromycin plus metronidazole or amoxicillin) and proton pump inhibitors (PPIs). PPIs are strong gastric acid secretion inhibitors which possess antibacterial activity. At present, there are 5 different PPIs on the market: omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole and esomeprazole. They share the same basic chemical structure, though they have different pharmacological properties. Rabeprazole shows a faster and stronger inhibition of gastric acid secretion, a more potent inhibitory effect on the proliferation and motility of *H. pylori* than other PPIs and a primarily non enzymatic metabolism. Therefore, it could be the most favourable drug to use in eradication regimens.

Compare D, De Colibus P, Autiero G, et al. Proton Pump Inhibitors in *H. pylori* eradication. *Trends Med* 2007; 7(2):147-154.

© 2007 Pharma Project Group srl

Debora Compare, Patrizia De Colibus, Giovanni Autiero, Alba Rocco, Gerardo Nardone

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Area Funzionale di Gastroenterologia a Prevalente Indirizzo Oncologico
Università degli Studi "Federico II" di Napoli

Key Words:

***Helicobacter pylori*
proton pump inhibitor(s)
eradication therapy
rabeprazole**



Gerardo Nardone

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Napoli "Federico II"
Area Funzionale di Gastroenterologia a Prevalente Indirizzo Oncologico
Via Pansini, 5
80131 Napoli, Italia
Tel./Fax 081.746.42.93
e-mail nardone@unina.i

E' ormai universalmente riconosciuto che l'infezione da *H. pylori* è la principale causa della patologia infiammatoria e neoplastica gastrica^{1,2}. La rilevanza di tale scoperta, avvenuta nel 1983, si desume dal fatto che già dopo pochi anni il numero delle pubblicazioni relative a questo argomento su prestigiose riviste internazionali si è implementato in maniera esponenziale (complessivamente circa 24.000 articoli pubblicati ad oggi) (figura 1). Nel 2005, Robin Warren e Barry Marshall, i principali artefici di tale sensazionale scoperta, che ha letteralmente rivoluzionato le conoscenze eziopatogenetiche delle principali patologie gastro-duodenali, sono stati insigniti del premio Nobel per la medicina. Nella pratica clinica quotidiana è ormai divenuta prassi

consolidata la ricerca dell'infezione da *H. pylori* nel paziente dispeptico, nel paziente con patologia infiammatoria gastrica, nei familiari di primo grado dei pazienti con neoplasia gastrica ed ogni qual volta si esegua un esame endoscopico del tratto digestivo superiore³.

Accertata l'infezione, la terapia non è cosa semplice come si può evidenziare dall'interesse dei vari ricercatori su tale specifico argomento. Circa 1/3 dei lavori pubblicati in letteratura ha come principale obiettivo la terapia delle infezioni da *H. pylori* (figura 1). Il batterio, una volta ingerito, colonizza la mucosa gastrica formando una vera e propria nicchia impenetrabile tra lo strato di muco superficiale e lo strato di cellule epiteliali gastriche⁴. Inoltre, l'ambiente

acido gastrico riduce l'attività degli antibiotici condizionando la risposta *in vivo* rispetto a quanto osservato *in vitro*.

Schemi di terapia eradicante

Già all'epoca della prima consensus effettuata a Maastricht nel 1996 (Maastricht I) venne sottolineato il potenziale rischio dell'antibiotico-resistenza e la necessità di utilizzare due antibiotici (claritromicina e metronidazolo o amoxicillina) associati a potenti inibitori della secrezione acida gastrica (Inibitori della Pompa Protonica - IPP) per 7 giorni; tale schema è stato definito "triplice"⁵. Nel 2000 si è tenuta una nuova consensus (Maastricht II), dove si è stabilito che i pazienti non responsivi alla triplice terapia dovevano essere trattati con bismuto, metronidazolo, tetraciclina associati a IPP per 14 giorni (quadruplica)³.

Tuttavia, nonostante le linee guida e i successi dei trial clinici, quello che sempre più

tormenta la pratica clinica quotidiana è l'inefficacia degli schemi terapeutici adottati nel singolo paziente. Tale insuccesso è in parte conseguenza di terapie inappropriate e in parte di una sempre più emergente antibiotico-resistenza. Questo argomento ha particolarmente vivacizzato e caratterizzato l'ultima consensus conference (Maastricht III) tenutasi a Firenze nel 2005. Da questa consensus emerge che, per quanto riguarda la durata della terapia, sia per la triplice che per la quadruplica sembra preferibile un periodo di 14 giorni *versus* 7 giorni^{6,7}.

H. pylori ed inibitori di pompa

Il trattamento di prima scelta rimane l'uso di IPP associati a claritromicina e metronidazolo o amoxicillina. La maggior parte dei protocolli adottati in Europa prevede una durata di 7 giorni, come comprovato da numerosi trial controllati che hanno dimostrato analoga efficacia per triplici

terapie di 7 e 10 giorni. Risultati migliori si ottengono dall'associazione claritromicina + metronidazolo se la resistenza al metronidazolo è inferiore al 40% e quella alla claritromicina è inferiore al 15-20%⁸. In presenza di resistenza, la quadruplica terapia rappresenta il trattamento di scelta alternativo e, in caso di ulteriori insuccessi, la terapia dovrebbe essere personalizzata in base ai test di sensibilità agli antibiotici effettuati su campioni biotici di mucosa gastrica⁶. Ad ogni modo, è opportuno precisare che, indipendentemente dagli schemi antibiotici adottati, la scelta dell'IPP svolge un ruolo chiave nell'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che la crescita dell'*H. pylori* è pH-dipendente e che l'attività battericida dell'amoxicillina e della claritromicina, a differenza del metronidazolo e della tetraciclina, è influenzata da variazioni del pH⁹. Sachs e colleghi hanno dimostrato che sebbene la so-

Figura 1. Andamento cronologico del numero di pubblicazioni su *Helicobacter pylori* totali e relative agli schemi terapeutici.

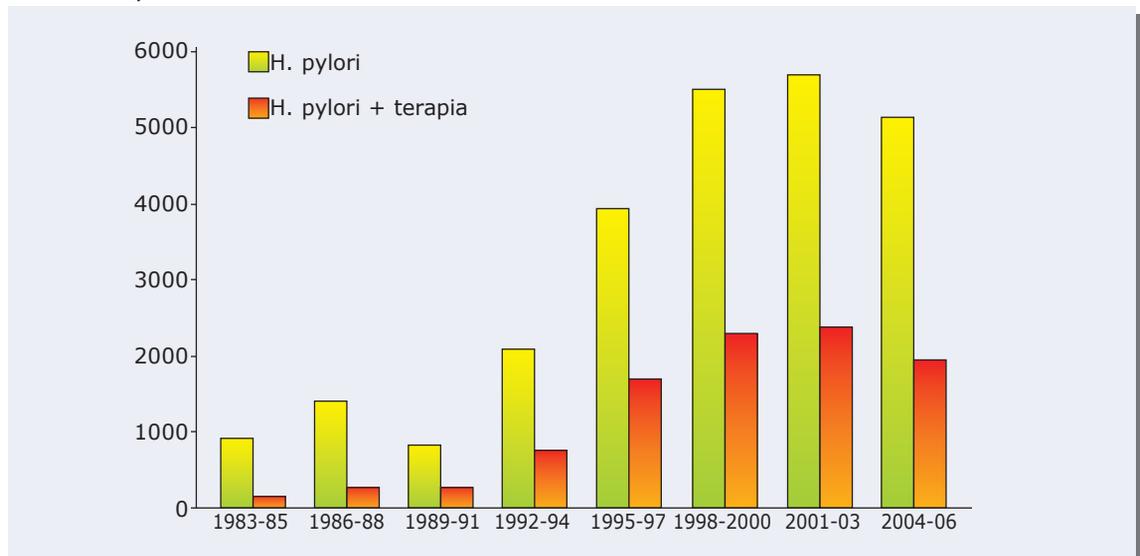
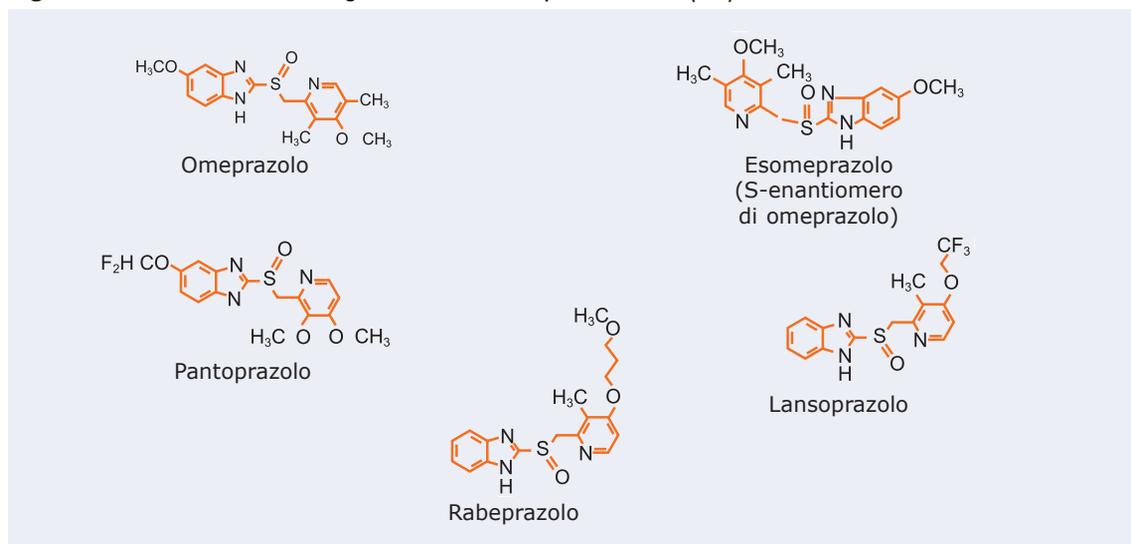


Figura 2. Struttura chimica degli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) attualmente in commercio.

pravvivenza dell'*H. pylori* possa verificarsi con pH mucosale di 4-8, la crescita e la mitosi del batterio si verificano in ampia misura a valori di pH più alti (pH di 6-8)^{10,11}.

Gli IPP, aumentando il pH gastrico, potrebbero agire sinergicamente con antimicrobici quali claritromicina e amoxicillina, oltre a potenziare l'effetto antimicrobico degli antibiotici stessi, dato che alcuni IPP possiedono una spiccata attività antibatterica intrinseca¹². Tale aspetto sta assumendo sempre maggiore rilevanza clinica: un'immediata e sostenuta soppressione dell'acidità gastrica potrebbe facilitare l'eradicazione precoce e ridurre di riflesso la durata della terapia ed i costi per il paziente e per la comunità.

IPP: caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche

Attualmente vi sono in commercio 5 diversi IPP: omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo ed esomeprazolo (S-enantiomero dell'omeprazolo). Essi sono tutti

costituiti da due anelli eterociclici, uno piridinico ed uno benzoimidazolico, uniti mediante un gruppo metilsulfonilico, con però differenti sostituenti (figura 2). Gli IPP sono basi deboli che attraversano la membrana e, una volta assorbiti nella porzione terminale del piccolo intestino, vengono rilasciati a livello delle cellule parietali gastriche, dove si accumulano come profarmaco. Lì vengono convertiti nei loro derivati attivi e si legano covalentemente alla subunità α della ATPasi H⁺/K⁺, provocando un'inibizione irreversibile della secrezione acida gastrica¹³.

Tutti gli IPP sono potenti inibitori della secrezione acida gastrica; tuttavia, il grado di elevazione del pH dopo la prima dose somministrata è direttamente correlato alla loro costante di dissociazione acido-base (pK_a)^{14,15} (tabella 1). Il rabeprazolo, grazie a differenti sostituenti piridinici e benzoimidazolici, ha un elevato pK_a e può essere attivato in un ampio range di pH rispetto ad altri IPP. Ciò, in termini pratici, si traduce in una veloce atti-

vazione farmacologica. Infatti, il rabeprazolo è convertito più rapidamente nella sua forma sulfenamidica attiva, con un più rapido controllo della secrezione acida gastrica¹⁶.

Gli studi *in vitro* su ATPasi H⁺/K⁺ di origine animale hanno mostrato che il rabeprazolo è più potente dell'omeprazolo ed ha un'insorgenza d'azione più rapida rispetto ad omeprazolo, lansoprazolo e pantoprazolo¹⁷⁻¹⁹. Analogamente, studi sull'uomo hanno documentato (valutato mediante misurazione del pH intragastrico) una più elevata rapidità d'azione del rabeprazolo rispetto ad altri IPP^{20,21}.

Tabella 1. Valori di pK_a dell'anello piridinico degli Inibitori di Pompa Protonica (IPP). (Dati da Roche VF 2006¹⁵).

IPP	pK _a
Lansoprazolo	3.83
Pantoprazolo	3.83
Omeprazolo	4.06
Esomeprazolo	4.06
Rabeprazolo	4.53

Per la loro breve emivita e per il ripristino della secrezione acida attraverso la traslocazione di nuove pompe a livello della membrana, l'effetto degli IPP è graduale e sono necessarie somministrazioni ripetute per 3-4 giorni per mantenere una concentrazione costante (steady-state) ed una persistente elevazione del pH intragastrico^{22,23}. Rabeprazolo, alla dose di 20 mg/die, ha ridotto sin dalle prime ore l'acidità gastrica del 66% rispetto al placebo mentre omeprazolo 20 mg/die solo del 35%, dimostrando un rapidissimo esordio dell'effetto farmacologico²⁰. Addirittura alla dose dimezzata di 10 mg/die rabeprazolo è in grado, nelle 24 ore, di mantenere il pH intragastrico a valore >3 per una percentuale di tempo significativamente superiore rispetto alle dosi standard di omeprazolo 20 mg/die e lansoprazolo 30 mg/die. Per esempio, dopo 3 giorni di terapia tale percentuale è del 62,8% per rabeprazolo, del 26,6% per lansoprazolo e del 16,4% per omeprazolo²⁴. Infine, la biodisponibilità di rabeprazolo non varia a seguito di dosi ripetute, diversamente da quanto accade invece per ome-

Tabella 2. Inibizione della motilità di *H. pylori* dopo incubazione con differenti IPP. (Dati da Tsutsui N et al 2000²⁷).

Farmaco	IC ₅₀ (µg/mL)
Rabeprazolo tioetere	0.25
Lansoprazolo	16
Omeprazolo	>64

IC₅₀: concentrazione inibente la motilità del 50% dei ceppi testati

prazolo ed esomeprazolo, in cui si assiste ad un ritardo di circa 5 gg nel raggiungimento della biodisponibilità massima²⁵. Ne consegue un vantaggioso utilizzo di rabeprazolo quando siano richiesti cicli brevi di terapia, come per esempio nell'eradicazione, perchè la biodisponibilità massima consente di ottenere un controllo massimale della secrezione acida fin dalla prima somministrazione¹⁹.

Attività antibatterica degli inibitori di pompa

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che gli IPP possono inibire direttamente la crescita di *H. pylori*. Il meccanismo d'azione dell'attività antibatterica degli IPP non è ben definito. Probabilmente, essi bloccano i residui sulfidrilici dell'ATPasi H⁺/K⁺ dell'*H. pylori*, interferendo con il gra-

diente protonico transmembrana e influenzando così la capacità del batterio di sopravvivere in ambiente acido²⁶.

L'*H. pylori* possiede diversi fattori di virulenza e patogenicità, alcuni comuni a tutti i ceppi, altri, come il CagA ed il VacA, presenti nei cosiddetti ceppi selvaggi "wild" provvisti di una maggiore patogenicità. Tra i fattori comuni necessari per la sopravvivenza del batterio, *H. pylori* possiede l'enzima ureasi che, idrolizzando l'urea a livello gastrico e generando ammonio, rende meno acido o addirittura alcalino l'ambiente e facilita la colonizzazione della mucosa e la sopravvivenza del batterio²⁹.

Gli IPP inibiscono l'attività ureasica dell'*H. pylori* in maniera dose-dipendente³⁰. Sebbene questi aspetti siano stati investigati per alcuni IPP ma non per altri, essi potrebbero essere condivisi da tutti gli IPP, dato il loro simile meccanismo d'azione.

Attività antibatterica di rabeprazolo

Accanto alle differenze chimiche e fisiche, gli IPP mostrano anche una differente attività antibatterica. Studi *in vitro* hanno dimostrato che rabeprazolo possiede una spiccata attività antibatterica verso vari ceppi di *H. pylori* a differenza di altri IPP, come

Figura 3. Confronto tra le concentrazioni minime inibenti (MIC₉₀) dei vari IPP vs *H. pylori*. (Dati da Fujiyama K et al 1994³³).

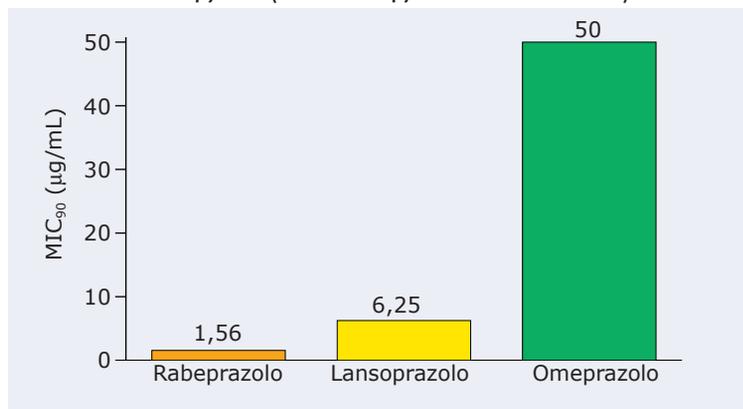


Tabella 3. Inibizione *in vitro* dell'ureasi di *H. pylori* da parte degli IPP. Rabeprazolo possiede una IC₅₀ di gran lunga inferiore agli IPP di confronto (Dati da Tsuchiya M et al 1995²⁸).

IPP	IC ₅₀
Rabeprazolo	0,29 μM
Omeprazolo	5,4 μM
Lansoprazolo	9,3 μM

omeprazolo e lansoprazolo^{26,31-33}. La concentrazione minima inibente degli IPP sulla crescita dell'*H. pylori* è più bassa per rabeprazolo, seguita da lansoprazolo e da omeprazolo (figura 3)³².

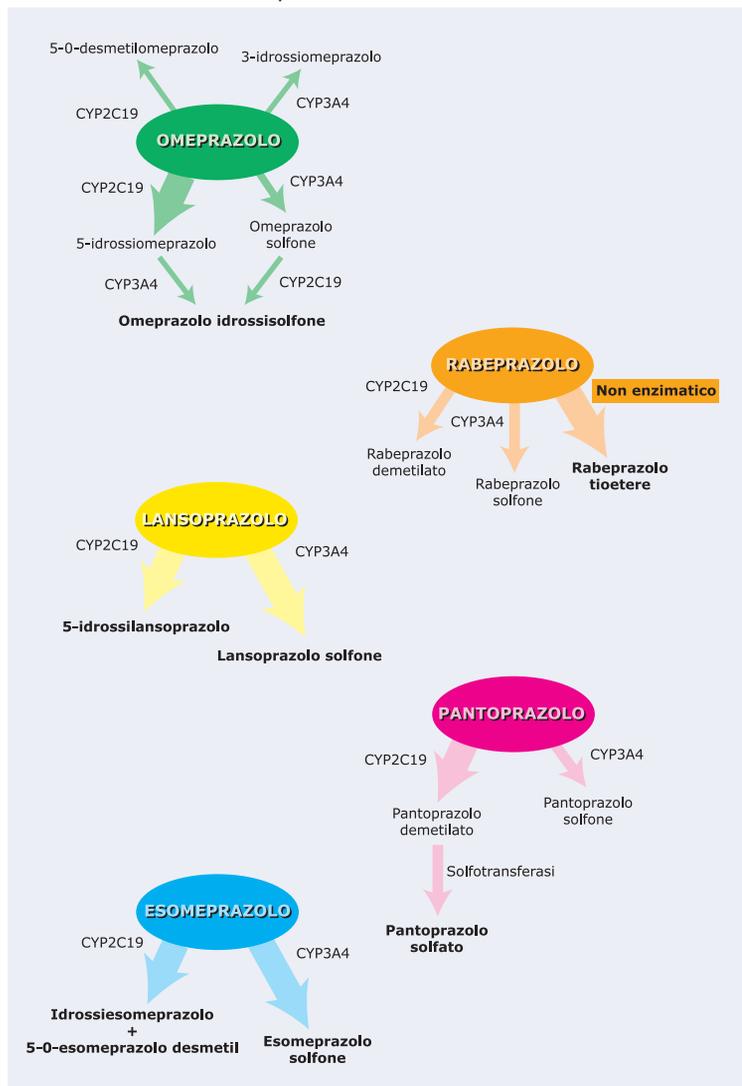
Rabeprazolo, e in particolare il suo metabolita, il rabeprazolo tioetere, possiedono una notevole azione inibitoria su crescita e motilità dell'*H. pylori*. Infatti, l'effetto sulla motilità di *H. pylori* osservato con il metabolita tioetere di rabeprazolo è risultato di gran lunga superiore a quello degli altri IPP (tabella 2)^{27,31}.

Uno studio giapponese ha paragonato l'attività di rabeprazolo, omeprazolo e lansoprazolo sull'attività ureasica di *H. pylori* e *Proteus mirabilis*. Il rabeprazolo è risultato circa 10 volte più potente nell'inibire l'attività ureasica rispetto ad omeprazolo e lansoprazolo (tabella 3). Verosimilmente, questa spiccata attività del rabeprazolo è conseguenza della formazione di ponti disolfuro direttamente con i siti ureasici dell'enzima batterico²⁸.

Metabolismo ed efficacia eradicante degli inibitori di pompa: ruolo di rabeprazolo

Tutti gli IPP sono metabolizzati per via epatica ed hanno

Figura 4. Partecipazione del sistema CYP al metabolismo dei vari Inibitori di Pompa Protonica. Rabeprazolo, diversamente da altri IPP è convertito principalmente a tioetere attraverso una via non enzimatica, con un ruolo minore del sistema CYP e una minore influenza delle sue varianti genetiche. (Dati da Ishizaki T et al 1999³⁴ e Andersson T et al 2001³⁵).

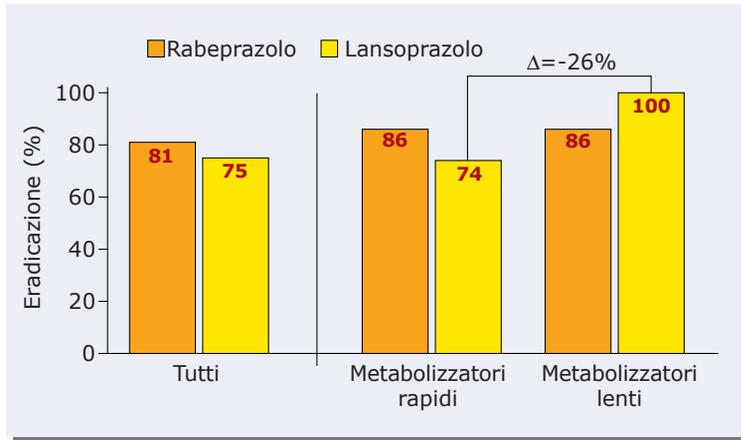


un'eliminazione più lenta nell'anziano e nei pazienti con significative disfunzioni epatiche³⁶⁻³⁸.

Nel fegato, il rabeprazolo è principalmente metabolizzato attraverso una via non enzimatica a rabeprazolo tioetere. Sebbene anche il metabolismo del rabeprazolo coinvolga l'eliminazione epatica via citocromo P450, (isoenzimi CYP3A4 e CYP2C19), il

contributo di questa via è molto più basso rispetto agli altri IPP³⁶ (figura 4). Il polimorfismo genetico di CYP2C19 gioca quindi un ruolo minore nella variabilità inter-individuale della farmacocinetica del rabeprazolo e nella risposta al trattamento^{39,40}. Questa differenza di risposta tra i fenotipi CYP2C19 potrebbe avere importanti implicazioni cliniche nei pazienti meta-

Figura 5. Influenza del genotipo CYP2C19 sui tassi di eradicazione. I valori riportati per i metabolizzatori rapidi si riferiscono ai pazienti omozigoti per il tratto genotipico in esame. (Dati da Kawabata H et al 2003⁴⁰).



bolizzatori rapidi. Rabeprazolo assicura invece una certa predittività di risposta indipendentemente dal genotipo metabolico³⁶⁻⁴⁰.

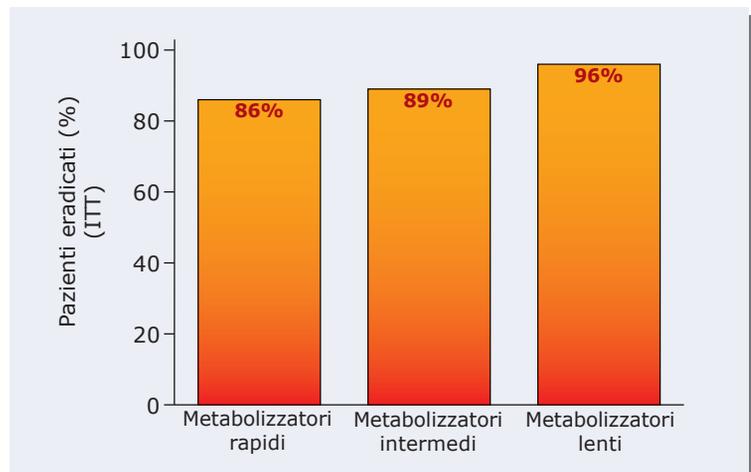
I dati sperimentali relativi al rapporto fra metabolismo CYP-dipendente, polimorfismo genetico ed efficacia clinica sono stati ampiamente confermati da numerosi studi clinici controllati, nei quali venivano inclusi sia pazienti metabolizzatori rapidi sia metabolizzatori lenti. Nello studio di Kawabata, 187 pazienti con infezione da *H. pylori* sono stati randomizzati al trattamento con rabeprazolo (10 mg b.i.d.) o lansoprazolo (30 mg b.i.d.) più amoxicillina (750 mg b.i.d.) e claritromicina (400 mg b.i.d.) per una durata di 7 giorni. I tassi di risposta sono riportati in figura 5. Come si può osservare, le percentuali di risposta complessiva sono risultate più alte per il protocollo contenente rabeprazolo rispetto a quello con lansoprazolo. Ancora più interessante è però il rapporto fra risposta clinica e genotipo metabolico: quando i pazienti sono

stati stratificati in metabolizzatori rapidi e lenti il trattamento con rabeprazolo non ha risentito assolutamente del genotipo (86% vs 86%), mentre l'efficacia del lansoprazolo è stata influenzata fortemente del genotipo CYP2C19 (100% vs 74%), con una differenza del 26% fra i metabolizzatori lenti e rapidi (figura 5)⁴⁰.

L'efficacia di rabeprazolo nella terapia eradicante indipendentemente dal genotipo metabolico è stata confermata re-

centemente da un ampio studio clinico su 479 pazienti *H. pylori*-positivi trattati con rabeprazolo (10 o 20 mg bid) più amoxicillina e claritromicina a differenti dosaggi per la durata di 7 giorni⁴¹. La percentuale di risposta totale è risultata pari all'86% nei metabolizzatori rapidi omozigoti, all'89% in quelli eterozigoti ed al 96% nei metabolizzatori lenti (figura 6). La selezione dell'IPP da utilizzare nella terapia eradicante dovrebbe quindi tener conto anche della dipendenza o meno della risposta dal genotipo metabolico del paziente da trattare, onde evitare che in una quota non marginale di soggetti il trattamento eradicante fallisca (metabolizzatori rapidi circa il 97-98% dei caucasici e l'80-85% degli asiatici)³⁷. Infine, la rapida insorgenza d'azione di rabeprazolo sulla secrezione acida e la biodisponibilità massima fin dal giorno 1 di utilizzo dell'inibitore fanno sì che le percentuali di eradicazione con rabeprazolo siano elevate già dopo 3 o 4 giorni di terapia, anche in pazienti non respon-

Figura 6. Efficacia di rabeprazolo nell'eradicazione di *H. pylori* (triplice terapia). (Dati da Kuwayama H et al 2007⁴¹).



der⁴²⁻⁴⁴, o usando la dose dimezzata di inibitore^{45,46}.

Conclusioni

Alla luce di tali considerazioni si evince che gli IPP svolgono un ruolo chiave nelle varie strategie terapeutiche per

l'eradicazione di *H. pylori*. Il rabeprazolo, a differenza degli altri IPP, mostra una più rapida inibizione acida, una più spiccata attività anti-batterica ed un metabolismo prevalentemente non enzimatico. Ciò comporta una maggior predittività di risposta in quan-

to l'azione antisecretiva di rabeprazolo non risente in modo significativo del polimorfismo genetico dell'isoforma 2C19 del CYP450. Per tali ragioni il rabeprazolo potrebbe rappresentare il farmaco ideale da utilizzare nei vari schemi terapeutici. **TiM**

Bibliografia

1. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric disease. *BMJ* 1998; 316:1507-1510.
2. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma in a population of Japanese-Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325:1132-1136.
3. Malfertheiner P, Magraud 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; 16:167-180.
4. Hofman P, Waidner B, Hofman V, et al. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004; 9 (Suppl 1): 15-22.
5. Malfertheiner P, Magraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection- the Maastricht Consensus Report. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9 (Suppl. 1):1-2.
6. Malfertheiner P, Magraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht 3 Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772-781.
7. Megraud F. Update on therapeutic options for *Helicobacter pylori*-related disease. *Current Infectious Disease Reports* 2005; 7:115-120.
8. Wolle K, Malfertheiner P. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:315-324.
9. Sjostrom JE, Larsson H. Factors affecting growth and antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori*: effect of pH and urea on the survival of a wild type strain and a urease-deficient mutant. *J Med Microbiol* 1996; 44:425-433.
10. Scott D, Weeks D, Melchers K, et al. The life and death of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1998; 43 (Suppl.1):S56-S60.
11. Sachs G, Meyer-Rosberg K, Scott DR, et al. Acid, protons and *Helicobacter pylori*. *Yale J Biol Med* 1996; 69:301-316.
12. Sidebotham RL, Worku ML, Karim QN, et al. How *Helicobacter pylori* urease may affect external pH and influence growth and motility in the mucus environment: evidence from in vitro studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:395-401.
13. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (Suppl. 2):2-8.
14. Shin JM, Choo YM, Sachs G. Chemistry of covalent inhibition of gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by proton pump inhibitors. *J Am Chem Soc* 2004; 126:7800-7811.
15. Roche VF. The chemically elegant proton pump inhibitors. *Am J Pharmacol Ed* 2006; 70 (5):art 101.
16. Williams MP, Pounder RE. Review article: The pharmacology of rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (Suppl. 3):3-10.
17. Besancon M, Simon A, Sachs G, et al. Sites of reaction of the gastric H⁺, K⁺-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997; 272:22438-22446.
18. Munson K, Garcia R, Sachs G. Inhibitor and ion binding sites on the gastric H⁺, K⁺-ATPase. *Biochemistry* 2005; 44:5267-5284.
19. Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M, et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1507-1514.
20. Williams MP, Sercombe J, Hamilton MI, et al. A placebo-controlled-trial to assess the effects of 8-days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentration in young healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:1079-1089.
21. Shin JM, Sachs G. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. *Gastroenterology* 2002; 123:1588-1597.
22. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2616-2620.
23. Gardner JD, Perdomo C, Sloan S, et al. Integrated acidity of rabeprazole pharmacology. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:455-464.
24. Saitoh T, Fukushima Y, Otsuka H, et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1811-1817.
25. McColl KE, Kennerly P. Proton pump inhibitors--differences emerge in hepatic metabolism. *Dig Liver Dis* 2002; 34:461-467.
26. Kawakami Y, Akahane T, Yamaguchi M, et al. In vitro activities of rabeprazole, a novel

proton pump inhibitor, and its thioether derivative alone and in combination with other antimicrobials against recent clinical isolates of *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:458-461.

27. **Tsutsui N, Taneike I, Ohara T, et al.** A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44 (Suppl. 11):3069-3073.
28. **Tsuchiya M, Imamura L, Park JB, et al.** *Helicobacter pylori* urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. Biol Pharm Bull 1995; 18:1053-1056.
29. **Dhar SK, Soni RK, Das BK, et al.** Molecular mechanism of action of major *Helicobacter pylori* virulence factors. Mol Cell Biochem 2003; 253 (Suppl. 1-2):207-15.
30. **Park JB, Imamura L, Kobashi K.** Kinetic studies of *Helicobacter pylori* urease inhibition by a novel proton pump inhibitor, rabeprazole. Biol Pharm Bull 1996; 19:182-187.
31. **Ohara T, Goshi S, Taneike I, et al.** Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*. Helicobacter 2001; 6 (Suppl. 2):125-129.
32. **Megraud F.** *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut 2004; 53:1374-1384.
33. **Fujiyama K, Fujioka T, Kodama R, et al.** Effect of E3810, a novel proton pump inhibitor, against *Helicobacter pylori*. 59th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology, San Francisco, CA, USA, October 1994. Am J Gastroenterol 1994; 89:1371.
34. **Ishizaki T, Horai Y.** Cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 (Suppl 3):27-36.
35. **Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, et al.** Drug interaction studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. Clin Pharmacokinet 2001; 40:523-537.
36. **Klotz U.** Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter pylori*. Clin Pharmacokinet 2000; 38:243-270.
37. **Sharara AI.** Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication. Expert Rev Anti Infect Ther 2005; 3 (Suppl. 6):863-870.
38. **Horn J.** Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors - focus on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl. 6):11-19.
39. **Klotz U, Schwab M, Treiber G.** CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2004; 95:2-8.
40. **Kawabata H, Habu Y, Tomioka H, et al.** Effect of different proton pump inhibitors, differences in CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by a 1-week regimen of proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:259-264.
41. **Kuwayama H, Asaka K, Sugiyama T, et al.** Rabeprazole-based eradication therapy for *Helicobacter pylori*: a large-scale study in Japan. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25(Suppl. 9):1105-1113.
42. **Wong BC, Wong WM, Yee YK, et al.** Rabeprazole-based 3-day and 7-day triple therapy vs. omeprazole-based 7-day triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15:1959-1965.
43. **Gambaro C, Bilardi C, Dulbecco P, et al.** Comparable *Helicobacter pylori* eradication rates obtained with 4- and 7-day rabeprazole-based triple therapy: a preliminary study. Dig Liver Dis 2003; 35:763-767.
44. **Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P, et al.** A study of 4- and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin and tinidazole rescue treatment for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:281-287.
45. **Miwa H, Yamada T, Sato K, et al.** Efficacy of reduced dosage of rabeprazole in PPI/AC therapy for *Helicobacter pylori* infection: comparison of 20 and 40 mg rabeprazole with 60 mg lansoprazole. Dig Dis Sci 2000; 45:77-82.
46. **Di Mario F, Dal Bo N, Aragona G, et al.** Rabeprazole in a one-week eradication therapy of *Helicobacter pylori*: comparison of different dosages. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18:783-786.