

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και αιμορραγία πεπτικού έλκους μη οφειλόμενη σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Δημήτρης Χριστοδούλου

Παρουσίαση περίπτωσης

Ένας ασθενής 50 ετών προσέρχεται τις απογευματινές ώρες του Σαββάτου στο Τμήμα Εκτάκτων Περιστατικών του Νοσοκομείου γιατί διαπίστωσε μαύρα κόπρανα από το πρωί. Αισθάνεται ελαφρά ζάλη και αδυναμία. Δεν έχει λάβει ασπιρίνη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και δεν έχει ιστορικό χρόνιας νόσου. Ο ασθενής εισάγεται στο νοσοκομείο. *Ποια είναι η πιθανότερη διάγνωση;*

A. Πεπτικό έλκος

- B. Αιμορραγία από κισσούς οισοφάγου
- Γ. Αιμορραγία από αγγειοδυσπλασίες στομάχου
- Δ. Εντερορραγία από εκκολπώματα
- E. Αιμορραγία από πολύποδα παχέος εντέρου

Η πιθανότερη εστία αιμορραγίας εντοπίζεται στο ανώτερο πεπτικό, καθώς ο ασθενής δεν έχει διαπιστώσει ερυθρό αίμα στα κόπρανα. Ο ασθενής δεν είχε ιστορικό άλλης χρόνιας πάθησης που θα μπορούσε να συσχετιστεί με κισσούς οισοφάγου.

Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Το πιο συνηθισμένο αίτιο αιμορραγίας στο ανώτερο πεπτικό είναι το πεπτικό έλκος (55-60%) σύμφωνα με διάφορες μελέτες. Το 68% των ασθενών με αιμορραγία από πεπτικό έλκος είναι άνω των 65 ετών. Ο ασθενής μας είναι νεότερος. Η αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό ευθύνεται για 160 εισαγωγές/100.000 άτομα/έτος στις ΗΠΑ και είναι ένα από τα συχνότερα αίτια εισαγωγής στο Νοσοκομείο.¹⁻⁵

Πόσες φορές αυξημένο κίνδυνο ανώτερης γαστρεντερικής αιμορραγίας έχει ένας άνθρωπος με Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (H. pylori) θετικό σε σχέση με κάποιον με H. pylori αρνητικό;

A. Δεν έχει αυξημένο κίνδυνο

B. Έχει διπλάσιο κίνδυνο

Γ. Έχει τουλάχιστον τριπλάσιο κίνδυνο

Δ. Έχει δεκαπλάσιο κίνδυνο

E. Έχει εικοσαπλάσιο κίνδυνο

Σύμφωνα με τη μετανάλυση των Van Leerdam και Tytgat, τα άτομα με *H. pylori* θετικό έχουν τουλάχιστον τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν γαστρεντερική αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό. Ο κίνδυνος ποικίλλει στις διάφορες μελέτες από τρεις ως οκτώ φορές.^{3,6,7}

Εκτός από τον έλεγχο των ορθοστατικών σημείων, την εκτίμηση των ζωτικών σημείων, την αιμοδυναμική υποστήριξη και τη χορήγηση υγρών, ποιο είναι το φάρμακο που θα πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή πριν να υποβληθεί σε γαστροσκόπηση;

A. Κανένα

B. Οκτρεοτίδη

Γ. Σωματοστατίνη

Δ. H₂ ανταγωνιστής υποδοχέων ισταμίνης

E. Αναστολέας αντλίας πρωτονίων

Σε μία μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη με 638 ασθενείς που εισήχθησαν στο Νοσοκομείο με αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό, εφαρμόστηκε θεραπεία με ομεπραζόλη σε στάγδην ενδοφλέβια χορήγηση 8 mg/h μετά από bolus έγχυση 80 mg ή εικονικό φάρμακο πριν από την ενδοσκόπηση. (Lau JY et al, N Engl J Med 2007 "omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding"⁸). Οι ασθενείς που έλαβαν ομεπραζόλη πριν την ενδοσκόπηση (που προγραμματίστηκε για το επόμενο πρωί εκτός από επείγουσες περιπτώσεις) είχαν μικρότερη ανάγκη για εφαρμογή ενδοσκοπικής θεραπείας κατά την ενδοσκόπηση και νοσηλεύτηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό για βραχύ χρονικό διάστημα μικρότερο των τριών ημερών. Αντίθετα, η μέση διάρκεια νοσηλείας, η υποτροπή της αιμορραγίας, οι ανάγκες μεταγγίσεων και η θνητότητα στη διάρκεια ενός μηνός δεν διέφεραν στις δύο ομάδες. Για τα άλλα φάρμακα, την οκτρεοτίδη, τη σωματοστατίνη και τη ρανιτιδίνη δεν έχουν προκύψει σημαντικά στοιχεία ότι μπορούν να βοηθήσουν πριν την ενδοσκόπηση στην ανώτερη γαστρεντερική αιμορραγία, αν και υψηλές δόσεις H₂-ανταγωνιστών έχουν πιθανώς ωφέλιμη δράση. Συνεπώς η σωστή απάντηση είναι η E.⁹⁻¹¹

Ποιος από τους παρακάτω παράγοντες μπορεί να προβλέψει την ανάγκη επείγουσας ενδοσκόπησης;

A. Η ύπαρξη αιμοδυναμικής αστάθειας (υπόταση και ταχυκαρδία)

B. Το ιστορικό καφεοειδούς εμέτου

Γ. Το ιστορικό λήψης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων

Δ. Το ιστορικό λοίμωξης από *H. pylori*

E. Περισσότερες από τέσσερις μέλαινες κενώσεις

Είναι δύσκολο να προβλεφθεί η ανάγκη επείγουσας ενδοσκόπησης με απόλυτη ακρίβεια. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι ο πιο σημαντικός παράγοντας συνεχιζόμενης αιμορραγίας είναι η παρουσία αιμοδυναμικής αστάθειας κατά την προσέλευση με υπόταση (συστολική πίεση <100 mmHg ή και <90 mm Hg και σφύξεις >100 /min και ιδίως >120 /min). Η μη διόρθωση της αιμοδυναμικής αστάθειας με τη χορήγηση υγρών δείχνει με βεβαιότητα συνεχιζόμενη αιμορραγία και αποτελεί ένδειξη μετάγγισης αίματος. Η παρουσία υπότασης και ταχυκαρδίας με >120 σφύξεις/min υποδηλώνει απώλεια τουλάχιστον 30% όγκου αίματος. Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες για ενεργό αιμορραγία και ανάγκη επείγουσας ενδοσκόπησης που έχουν περιγραφεί είναι η παρουσία νωπού αίματος στο Levin, αιμοσφαιρίνη <8 g/dl και λευκά αιμοσφαίρια >12.000/mm.³ Το ιστορικό λοίμωξης από *H. pylori* δεν προδικάζει αυξημένη βαρύτητα της αιμορραγίας, όμως το ιστορικό γνωστού έλκους έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερα ποσοστά αποτυχίας της ενδοσκοπικής θεραπείας. Η σωστή απάντηση είναι η A.^{12,13}

Η ταξινόμηση της βαρύτητας του ασθενούς μπορεί να εκτιμηθεί και με ορισμένα συστήματα βαθμολόγησης, όπως είναι το κλινικό σκορ Blatchford κατά την προσέλευση του ασθενούς και το κλινικό και ενδοσκοπικό Rockall σκορ. Τα συστήματα αυτά μπορούν να προβλέψουν τη βαρύτητα της αιμορραγίας και της κατάστασης του ασθενούς και είναι χρήσιμο να συνεκτιμούνται.

Ο ασθενής μας μετά την εισαγωγή στο Νοσοκομείο έχει 90 σφύξεις/min, αρτηριακή πίεση 125/80 και Ht 36,4%. Πότε πρέπει να υποβληθεί σε ενδοσκόπηση;

A. Τις πρώτες 1-2 ώρες μετά την εισαγωγή

B. Μέσα σε 12 ώρες μετά την εισαγωγή

Γ. Μέσα σε 24 ώρες μετά την εισαγωγή

Δ. Μετά από 24 ώρες μετά την εισαγωγή

E. Μετά από 48 ώρες μετά την εισαγωγή

Σε ασθενείς χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια ή άλλα στοιχεία ενεργού αιμορραγίας, η γρήγορη ενδοσκόπηση μέσα σε 12 ώρες από την εισαγωγή δεν είναι απαραίτητη, και μπορεί μερικές φορές να οδηγήσει σε ενδοσκόπηση με ελλιπή μέσα και χωρίς πλήρη οργάνωση της ενδοσκοπικής μονάδας. Σε αμφιβολία για το ενδεχόμενο συνεχιζόμενης αιμορραγίας, τίθεται ρινογαστρικός σωλήνας και γίνονται πλύσεις για να εκτιμηθεί η ανάγκη επείγουσας ενδοσκόπησης. Η εφαρμογή επείγουσας ενδοσκόπησης δεν οδήγησε σε βραχύτερη νοσηλεία, μειωμένες υποτροπές αιμορραγίας, μείωση μεταγ-

γίσεων ή μείωση της θνητότητας. Ο ασθενής μας είναι απόλυτα σταθερός μετά την εισαγωγή του. Ο σωστός χρόνος ενδοσκόπησης είναι μέσα σε 12-24 ώρες. Η ορθότερη απάντηση είναι η Γ.

Ο ασθενής μας υποβλήθηκε σε ενδοσκόπηση 14 ώρες μετά την εισαγωγή του (το επόμενο πρωί). Η ενδοσκόπηση έδειξε ήπια γαστρίτιδα, διαυγή γαστρικά υγρά και έλκος στο πρόσθιο τοίχωμα του βολβού με ορατό αγγείο. Λήφθηκε από το άντρο ιστοτεμαχίδιο για ιστολογική ανίχνευση *H. pylori*. Ποια είναι η πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγίας;

A. 20%

B. 40%

Γ. 60%

Δ. 80%

E. 100%

Ο κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας όπως έχει δειχθεί από μελέτες σε ασθενείς με ορατό αγγείο (Forrest IIa) είναι 43%. Σε συνεχιζόμενη αιμορραγία Forrest Ia και σε παρουσία ορατού αγγείου, όπως ο ασθενής μας, υπάρχει ισχυρή ένδειξη για εφαρμογή ενδοσκοπικής θεραπείας, ενώ αντίθετα σε ασθενείς με προσκολλημένο θρόμβο (στάδιο Forrest IIb) ο κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας είναι 22% και η εφαρμογή ενδοσκοπικής θεραπείας εξατομικεύεται ανάλογα με την περίπτωση και την τοπική εμπειρία.

Τι είδος ενδοσκοπικής θεραπείας θα επιλέγατε για τον ασθενή μας;

A. Έγχυση διαλύματος αδρεναλίνης

B. Εφαρμογή θερμοκαυτηρίασης

Γ. Συνδυασμό διαλύματος αδρεναλίνης και θερμοκαυτηρίασης

Δ. Εφαρμογή ενδοσκοπικών κλιπ

E. Οποιαδήποτε θεραπεία εκτός από το A

Η ορθή απάντηση είναι το E. Η εφαρμογή μόνο διαλύματος αδρεναλίνης φαίνεται ότι μειονεκτεί σε σχέση με τις άλλες μεθόδους θεραπείας, ενώ όταν συνδυάζεται με αυτές μπορεί να ενισχύσει την αποτελεσματικότητά τους ή να κάνει πιο εύκολη την εφαρμογή τους, ειδικά δε αυτό ισχύει για την θερμοκαυτηρίαση. Οι άλλες μέθοδοι όμως, η θερμοκαυτηρίαση και η εφαρμογή ενδοσκοπικών κλιπ μπορούν να εφαρμοστούν με ασφάλεια και εξίσου υψηλή αποτελεσματικότητα σε έμπειρα χέρια, ή να συμπληρωθούν εκ των υστέρων με εφαρμογή διαλύματος αδρεναλίνης.

Ο ασθενής μας αντιμετωπίστηκε με τοποθέτηση δύο ενδοσκοπικών κλιπ στην περιοχή του ορατού αγγείου. Έλαβε ενδοφλέβια αγωγή με αναστολέα αντλίας πρωτονίων για τρεις ημέρες (72 h) όπως προβλέπεται και στη συνέχεια συνέχισε τη θεραπεία με από του στόματος αγωγή, με αναστολέα αντλίας πρωτονίων δύο φορές την ημέρα. Η χορήγηση της θεραπείας με αναστολέα αντλίας πρωτονίων μετά την εφαρμογή της ενδοσκοπικής θεραπείας έχει αποδείξει την αξία της και ενισχύει το

αποτέλεσμα της ενδοσκοπικής θεραπείας, μειώνοντας την πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγίας.¹⁴

*Πότε θα χορηγηθεί η αγωγή εξάλειψης κατά του *H. pylori*;*

A. Μετά τις πρώτες τρεις ημέρες

B. Μετά τις πρώτες πέντε ημέρες

Γ. Μετά τις πρώτες δεκαπέντε ημέρες

Δ. Μετά τον πρώτο μήνα

E. Δεν χρειάζεται αγωγή εξάλειψης, θα λάβει μόνο αναστολέα αντλίας πρωτονίων

Η θεραπεία εξάλειψης κατά του *H. pylori* θα πρέπει να χορηγηθεί σύντομα μετά τη σταθεροποίηση του ασθενούς από την αιμορραγία. Αυτό θα οδηγήσει σε ταχύτερη και ασφαλέστερη επούλωση του έλκους.¹⁵⁻¹⁹

Πρέπει να ελεγχθεί η επιτυχία της εξάλειψης;

A. Ναι, απαραίτητως

B. Ναι, προαιρετικά

Γ. Όχι

Η επιτυχία της εξάλειψης είναι απαραίτητο να γίνει δύο μήνες μετά το επεισόδιο της αιμορραγίας πεπτικού. Μπορεί να γίνει είτε με ενδοσκόπηση, οπότε και θα επιβεβαιωθεί η επούλωση του έλκους, μπορεί όμως (στην περίπτωση έλκους δωδεκαδακτύλου) να γίνει και με μη επεμβατική μέθοδο, όπως τεστ ουρεάσης στην αναπνοή. Το 80% τουλάχιστον των ελκών δωδεκαδακτύλου και τα περισσότερα γαστρικά έλκη επουλώνονται πλήρως μετά την εξάλειψη του *H. pylori*.^{20,21}

*Ποιος είναι ο κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας στον ασθενή μακροπρόθεσμα μετά επιτυχή εξάλειψη του *H. pylori*;*

A. 2,3%

B. 7%

Γ. 14%

Δ. 21%

E. 28%

Ο κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας είναι ιδιαίτερα χαμηλός σε ασθενείς με επιτυχή εξάλειψη του *H. pylori*, ενώ ο κίνδυνος υποτροπής του έλκους (χωρίς έκθεση σε κάποιο εκλυτικό παράγοντα όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα) είναι μόλις 2,5%. Αντίθετα, σε ασθενείς που δεν έχει εξαλειφθεί το *H. pylori* ο κίνδυνος υποτροπής του έλκους είναι 62,5% και ο κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας 25-37,5% (5,6% σε ασθενείς σε χρόνια αντιεκκριτική αγωγή με αναστολείς αντλίας πρωτονίων).^{22,23} Γενικότερα, όπως έχει δείξει και μεγάλη μετανάλυση,²⁴ η εξάλειψη του *H. pylori* υποτετραπλασιάζει τον κίνδυνο νέου επεισοδίου αιμορραγίας από πεπτικό έλκος και το πλεονέκτημα διατηρείται ακόμη και σε σύγκριση με ασθενείς που συνεχίζουν αντιεκκριτική θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων μετά το αρχικό επεισόδιο της αιμορραγίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cowles RA, Mulholland MW. Surgical management of peptic ulcer disease in the *Helicobacter* era--management of bleeding peptic ulcer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001;11:2-8.
2. 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;31:110-115.
3. Rollhauser C, Fleischer DE. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: an update. *Endoscopy* 1997;29:91-105.
4. van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:209-224.
5. Tsesmeli NE, Kotsaftis PS, Savopoulos CG et al. Incidence and etiology of acute non-malignant upper gastrointestinal bleeding in northern Greece. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1009-1013.
6. Martins NB, Wassef W. Upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:612-619.
7. Serrano P, Lanas A, Arroyo MT, Ferreira JJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1945-1953.
8. Lau JY, Leung WK, Wu JCY et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Eng J Med* 2007;356:1631-1640.
9. Adamopoulos A, Efstathiou S, Tsioulos D, Tsami A, Mitromaras A, Mountokalakis T. Acute upper gastrointestinal bleeding: comparison between recent users and nonusers of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Endoscopy* 2003;35:327-332.
10. Eleftheriadis N, Makri S, Aggouridaki C, Pithara E, Makris P. *Helicobacter pylori* infection in upper gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic disorders. *Eur J Intern Med* 2002;13:480-484.
11. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess* 2007;11:iii-iv, 1-164.
12. Papatheodoridis GV, Papadelli D, Cholongitas E, Vassilopoulos D, Mentis A, Hadziyannis SJ. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2004;116:601-605.
13. Sung JJ, Leung WK, Suen R et al. One-week antibiotics versus maintenance acid suppression therapy for *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci* 1997;42:2524-2528.
14. Granlek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008;359:928-937.
15. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:939-942.
16. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sainz R. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:779-786.
17. Aabakken L. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2001;33:16-23.

18. Archimandritis A, Tzivras M, Sougioultzis S, et al. Rapid urease test is less sensitive than histology in diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:369-373.
19. Blocksom JM, Tokioka S, Sugawa C. Current therapy for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Surg Endosc* 2004;18:186-192.
20. Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2005;37:899-906.
21. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:848-863.
22. Frezza M, Gorji N, Melato M. The histopathology of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastroduodenal damage: correlation with *Helicobacter pylori*, ulcers, and haemorrhagic events. *J Clin Pathol* 2001;54:521-525.
23. Gisbert JP, Gonzalez L, de Pedro A, et al. *Helicobacter pylori* and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:717-724.
24. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Mupoz E. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:617-629.