

# Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και εντερική μεταπλασία καρδιοοισοφαγικής συμβολής

*Σπυρίδων Σγούρος*

## Παρουσίαση περιστατικού

Ανδρας 53 ετών με χρόνια ΓΟΠΝ, ιστορικό οισοφάγου Barrett C2L3 (ταξινόμηση της Πράγας) με ιστολογική επιβεβαίωση χωρίς δυσπλασία, προσέρχεται για ενδοσκόπηση στα πλαίσια παρακολούθησης του οισοφάγου Barrett, ενώ βρίσκεται υπό αγωγή με διπλή δόση αναστολέων αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ). Στην προηγούμενη (προ 2ετίας) ενδοσκόπηση, ο γαστρεντερολόγος είχε πάρει βιοψίες από σώμα και άντρο στομάχου και είχε διαπιστωθεί χρόνια ενεργός *Hp*(+) γαστρίτις με εντερική μεταπλασία χωρίς επιθηλιακή δυσπλασία. Του συνέστησε δε, να μη λάβει θεραπεία εκρίζωσης για την *Hp* λοίμωξη γιατί δρα προστατευτικά σε ενδεχόμενη εξέλιξη του οισοφάγου Barrett προς δυσπλασία και αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου.

Στην ενδοσκόπηση εσείς:

- α) Λαμβάνετε βιοψίες από τον οισοφάγο Barrett και όχι από το στομάχι.
- β) Λαμβάνετε βιοψίες από τον οισοφάγο Barrett και από σώμα και άντρο στομάχου, αλλά δε θα χορηγήσετε εκρίζωση.

- γ) Λαμβάνετε βιοψίες από τον οισοφάγο Barrett και από σώμα και άντρο στομάχου, αλλά θα χορηγήσετε εκρίζωση μόνο επί ατροφικής γαστρίτιδος ή εντερικής μετάπλασης ή επιθηλιακής δυσπλασίας στο σώμα ή στο άντρο.  
 δ) Χορηγείτε εκρίζωση και κάνετε γαστροσκόπηση μετά τη θεραπεία.

## Εισαγωγή

Η συσχέτιση ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης και ΓΟΠΝ παραμένει σε αρκετά σημεία ασαφής.

Με βάση στατιστικά δεδομένα στις ΗΠΑ από το 1970-1995 μειώθηκαν τα ποσοστά ενδοσκοπομειακής νοσηλείας και θανάτων από πεπτικό έλκος και γαστρικό καρκίνο, αλλά αυξήθηκαν σημαντικά τα αντίστοιχα ποσοστά για τη ΓΟΠΝ και το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου. Μια πιθανή εξήγηση για αυτή την αντίθετη πορεία της συχνότητας γαστρικών και οισοφαγικών παθήσεων μπορεί να είναι η μείωση των ποσοστών *Ηρ* λοίμωξης στο γενικό πληθυσμό, η οποία θα μπορούσε να προστατεύει τον οισοφάγο από τις συνέπειες της ΓΟΠ.<sup>1</sup> Όμως, τα υπάρχοντα δεδομένα για το ρόλο της *Ηρ* λοίμωξης στη ΓΟΠΝ εξακολουθούν να είναι αντικρουόμενα, αφού ο προστατευτικός ρόλος της δεν επιβεβαιώνεται από όλες τις μελέτες.<sup>1,2</sup>

## Συχνότητα και επίπτωση της *Ηρ* λοίμωξης στη ΓΟΠΝ

Η επίπτωση της *Ηρ* λοίμωξης στους ασθενείς με ΓΟΠΝ κυμαίνεται από 14-88%, (μέση τιμή 40%). Στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες η επίπτωση της *Ηρ* λοίμωξης στους παλινδρομικούς ασθενείς είναι μικρότερη περίπου κατά 10% αυτής στους υγιείς μάρτυρες ή στους ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία,<sup>3</sup> και σε ελάχιστες παρόμοια<sup>4</sup> (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Επίπτωση της *Ηρ* λοίμωξης στη ΓΟΠΝ.<sup>5-9</sup>

Χώρα	Επίπτωση στη ΓΟΠΝ	Επίπτωση σε υγιείς μάρτυρες	Επίπτωση σε λειτ. δυσπεψία	Στατιστική διαφορά (τιμή P)
ΗΠΑ	34%	45,6%	-	p=0,15
Ιταλία	οισοφαγίτις (-) 62% οισοφαγίτις(+) 36%	40%	55%	
Ελλάδα	31,5%	-	75%	p=0,032
Hong-Hong	31%	61%	-	p<0,001 OR: 0,229
Ιαπωνία	συνολικά 41% >60 ετών 29%	76% 85%	-	p<0,01 p<0,01

## Προστατευτική δράση της *Hp* λοίμωξης στην ΓΟΠΝ

Ο προστατευτικός ρόλος της *Hp* λοίμωξης στη ΓΟΠΝ, υποδηλώνεται μόνο από την:

- 1) Μικρότερη συχνότητα της στους παλινδρομικούς ασθενείς σε σχέση με αυτή των υγιών μαρτύρων.
- 2) Την αρνητική συσχέτιση της επίπτωσης της *Hp* λοίμωξης με το βαθμό σοβαρότητας της ΓΟΠΝ, και
- 3) Από την ανάπτυξη οισοφαγίτιδας σε ορισμένους ελκοπαθείς μετά την επιτυχή εκρίζωσή του *Hp*.

Επιπλέον σε κάποιες μελέτες εμφανίζεται ότι οι ασθενείς με ΓΟΠΝ και *Hp* λοίμωξη ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία με ΑΑΠ. Έτσι, πλήρης ύφεση του καύσου σε 8 εβδομάδες θεραπείας με συνήθη δόση ΑΑΠ παρατηρήθηκε συχνότερα σε ασθενείς με τη λοίμωξη (72,3% έναντι 58,8% των *Hp* αρνητικών,  $p < 0,05$ ), χωρίς όμως σημαντική διαφορά στα ποσοστά επούλωσης της οισοφαγίτιδας. Το ίδιο παρατηρήθηκε στη συνολική παρουσία καύσου στις 8 εβδομάδες (25,8 έναντι 40,3%,  $p < 0,05$ ) και στα ποσοστά υποτροπής υπό θεραπεία με μισή της συνήθους δόση ΑΑΠ μετά 24 εβδομάδες (10,2 έναντι 25,9%,  $p < 0,02$ ).<sup>10</sup>

## Επίδραση της *Hp* λοίμωξης στη σοβαρότητα της ΓΟΠΝ

Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα για την επίπτωση της *Hp* λοίμωξης σε παλινδρομικούς ασθενείς με ή χωρίς βλεννογονικές βλάβες. Σε ορισμένες μελέτες βρέθηκε να είναι αντιστρόφως ανάλογη με την αύξηση της σοβαρότητας κατά μήκος του φάσματος της ΓΟΠΝ,<sup>11</sup> ενώ σε άλλες δεν βρέθηκε διαφορά στην επίπτωση μεταξύ ασθενών με ή χωρίς οισοφαγίτιδα.<sup>12,13</sup>

Τα δεδομένα είναι σαφέστερα για την επίπτωση των πιο κυτταροτοξικών CagA (+) στελεχών του *Hp*. Σε Αμερικανική μελέτη,<sup>6</sup> η επίπτωση του γονοτύπου CagA στη ΓΟΠΝ βρέθηκε σημαντικά μειωμένη σε σχέση με τους μάρτυρες (36,7% vs 42,3%,  $p = 0,008$ ), με τη μείωση αυτή να είναι μεγαλύτερη στην επιτεπλεγμένη νόσο (41,2% στην ενδοσκοπικά αρνητική ΓΟΠΝ, 30,8% στην ΓΟΠΝ με οισοφαγίτιδα, 13,3% στον οισοφάγο Barrett και 0% στον οισοφάγο Barrett με δυσπλασία ή αδενοκαρκίνωμα). Παρόμοια είναι τα ευρήματα και άλλων μελετών,<sup>14-17</sup> καθώς και τα ευρήματα για τους γονότυπους CagE, vacA S1, που βρέθηκαν να είναι σημαντικά λιγότερο συχνό στη ΓΟΠΝ σε σχέση με τη γαστροδωδεκαδακτυλική παθολογία και τους μάρτυρες ( $p < 0,01$ ).<sup>18</sup>

Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα η μεγαλύτερη πιθανότητα προστατευτικής δράσης της *Hp* λοίμωξης στη ΓΟΠΝ αφορά το μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης οισοφάγου Barrett και αδενοκαρκινώματος επ' αυτού. Τα δεδομένα που υποδηλώνουν αυτή τη δράση είναι:

- α. Η *Hp* λοίμωξη στο άντρο βρέθηκε σημαντικά λιγότερο συχνά μεταξύ των ασθενών με Barrett σε σχέση με τους παλινδρομικούς ασθενείς χωρίς Barrett (16,5% - 44,2%,  $p=0,01$ ).<sup>19,20</sup>
- β. Η επίπτωση της λοίμωξης μειώνεται με την αύξηση της σοβαρότητας της νόσου. Οι Weston και συν<sup>21</sup> μελέτησαν 289 ασθενείς με οισοφάγο Barrett. Η επίπτωση της *Hp* λοίμωξης κατά μήκος του φάσματος της νόσου ήταν: Barrett χωρίς δυσπλασία: 35,1%, Barrett με χαμηλόβαθμη δυσπλασία 36,2%, Barrett με υψηλόβαθμη δυσπλασία 14,3% και Barrett με αδενοκαρκίνωμα 15%.
- γ. Η σημαντικά μειωμένη έως μηδενική επίπτωση των CagA(+) στελεχών του *Hp* στον οισοφάγο Barrett που συσχετίζεται με δυσπλασία ή αδενοκαρκίνωμα.<sup>6</sup>
- δ. Ο σπάνιος εποικισμός με *Hp* (<5%) του επιθηλίου Barrett με ή χωρίς δυσπλασία ή αδενοκαρκίνωμα.<sup>20,22</sup>
- ε. Η αρνητική συσχέτιση της *Hp* λοίμωξης με δωδεκαδακτυλογαστρική παλινδρόμηση η οποία σχετίζεται θετικά με την ανάπτυξη οισοφάγου Barrett.<sup>23</sup>

Παρά τις παραπάνω ισχυρές ενδείξεις, υπάρχουν μελέτες με αντίθετα αποτελέσματα. Σε μια κοινή Αμερικανοσοουηδική μελέτη<sup>5</sup> διερευνήθηκε η επίπτωση της *Hp* λοίμωξης και η συσχέτισή της με όλες τις παραμέτρους της ΓΟΠΝ σε 229 ασθενείς με παλινδρομική νόσο ανεξάρτητου φάσματος και σε 114 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Δεν βρέθηκε διαφορά στην επίπτωση της *Hp* λοίμωξης μεταξύ ασθενών με «καλοήγη» ΓΟΠΝ και με αδενοκαρκίνωμα (14% vs 19,3%), ούτε συσχέτιση με διάφορες παραμέτρους της ΓΟΠΝ όπως: ο χρόνος έκθεσης στο οξύ, η παρουσία οισοφαγίτιδας ή οισοφάγου Barrett, και η παρουσία εντερικής μετάπλασης στη γαστροοισοφαγική συμβολή. Αντίθετα βρέθηκε μια αρνητική συσχέτιση της φλεγμονής στη γαστροοισοφαγική συμβολή (καρδίτιδα) με την *Hp* λοίμωξη και ισχυρή θετική συσχέτισή της με τον χρόνο έκθεσης στο οξύ.

### **Ανάπτυξη οισοφαγίτιδας μετά θεραπεία εκρίζωσης**

Αν είναι αληθές ότι η *Hp* λοίμωξη προστατεύει τον οισοφάγο από τις συνέπειες της ΓΟΠ, θα πρέπει η εκρίζωσή της να οδηγεί σε εμφάνιση ή επιδείνωση των παλινδρομικών συμπτωμάτων ή/και των βλεννογονικών βλαβών.

Πράγματι, μετά θεραπεία εκρίζωσης έχει περιγραφεί η de novo ανάπτυξη οισοφαγίτιδας σε ένα ποσοστό ασθενών με έλκος βολβού. Σύμφωνα με τη μελέτη των Labenz και συν<sup>24</sup> η πιθανότητα ανάπτυξης οισοφαγίτιδας τρία χρόνια μετά την εκρίζωση μπορεί να τριπλασιασθεί, αλλά ειδική ανάλυση έδειξε ότι ο κίνδυνος είναι αυξημένος μόνο στο πρώτο χρόνο μετά εκρίζωση. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν οισοφαγίτιδα μετά εκρίζωση είχαν πριν τη θεραπεία σοβαρότερη γαστρίτιδα στο σώμα του στομάχου, αύξησαν περισσότερο το σωματικό τους βάρος μετά τη θεραπεία και ήταν κυρίως άνδρες. Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων ΓΟΠΝ ή οισοφα-

γίτιδας σε ελκοπαθείς μετά θεραπεία εκρίζωσης του *Hp* ποικίλλει στις διάφορες μελέτες από 6-24%.<sup>24-26</sup> Η μεγάλη διαφορά φαίνεται να σχετίζεται με τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης και τη συχνότητα συνύπαρξης συμπτωμάτων ή/και ενδοσκοπικών ευρημάτων ενδεικτικών ΓΟΠΝ κατά τη στιγμή διάγνωσης του έλκους που μπορεί να φθάσει και το 31%. Έχει όμως περιγραφεί και ύφεση των παλινδρομικών συμπτωμάτων μετά τη θεραπεία εκρίζωσης στο 58,3% των ελκοπαθών με συνυπάρχοντα εξ αρχής παλινδρομικά συμπτώματα. Το ίδιο αποτέλεσμα προέκυψε στην τυφλή μελέτη θετικών στο *Hp* ασθενών με ΓΟΠΝ. Τα παλινδρομικά επεισόδια ήταν λιγότερα σ' αυτούς που πήραν επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης, σε σχέση με αυτούς με επιμένουσα *Hp* λοίμωξη.<sup>27</sup>

Σε άλλες πρόσφατες μελέτες δεν βρέθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παλινδρομικής οισοφαγίτιδας μετά την εκρίζωση.<sup>28</sup> Σε μια πληθυσμιακή μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν 2300 υγιή άτομα,<sup>29</sup> η συχνότητα των παλινδρομικών συμπτωμάτων δύο χρόνια μετά την εκρίζωση της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης παρέμεινε αμετάβλητη, σε σχέση με αυτή της θεραπείας με placebo.

Δεν είναι επίσης γνωστό αν το ίδιο θα συμβεί και σε ασθενείς που πήραν θεραπεία εκρίζωσης χωρίς να έχουν δωδεκαδακτυλικό έλκος, ούτε υπάρχουν δεδομένα για τη φυσική ιστορία της ΓΟΠΝ στους ασθενείς αυτούς.

Πάντως σε άλλη μελέτη σε ασυμπτωματικά άτομα διαπιστώθηκε ότι σ' αυτούς που το *Hp* εκριζώθηκε επιτυχώς σε σύγκριση με αυτούς με επιμένουσα *Hp* λοίμωξη, η ΓΟΠ αυξήθηκε 2-3 φορές ( $p < 0,05$ ).<sup>30</sup>

Υπάρχουν μελέτες που δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω δεδομένα, αλλά αφορούν μικρό αριθμό ασθενών και μικρό χρόνο ελέγχου μετά την εκρίζωση.<sup>31</sup>

### **Μηχανισμοί προστατευτικής δράσης της *Hp* λοίμωξης στη ΓΟΠΝ**

Είναι γνωστό ότι η σχετιζόμενη με *Hp* λοίμωξη γαστρίτιδα χαρακτηρίζεται από μειωμένη γαστρική έκκριση. Έτσι, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι λόγω αυξημένου γαστρικού pH συνεπεία *Hp* γαστρίτιδας, προστατεύεται ο οισοφάγος από την ανάπτυξη οισοφαγίτιδας σε ασθενείς με μη συμπτωματική ΓΟΠΝ και αντίθετα μετά επιτυχή εκρίζωση να εκδηλωθούν παλινδρομικά συμπτώματα ή και να αναπτυχθεί οισοφαγίτιδα συνεπεία αύξησης της γαστρικής έκκρισης και πτώσης του ενδογαστρικού pH. Για την επιβεβαίωση αυτής της υπόθεσης μελετήθηκε η συχνότητα και η σοβαρότητα της γαστρίτιδας στο άντρο και στο σώμα και η γαστρική οξύτητα σε σχέση με την ύπαρξη *Hp* λοίμωξης σε ασθενείς με ΓΟΠΝ.

Είναι τεκμηριωμένη γνώση ότι είναι σημαντικά χαμηλότερη η ενδογαστρική οξύτητα στους ασθενείς με οισοφαγίτιδα και *Hp* λοίμωξη, σε σχέση με αυτούς χωρίς την λοίμωξη ( $p < 0,01$ ), αλλά οι δύο υποομάδες δεν διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τις δημογραφικές και παθοφυσιολογικές παραμέτρους.<sup>32</sup>

Στους ασθενείς με οισοφαγίτιδα η παρουσία χρόνιας γαστρίτιδας στο σώμα του στομάχου είναι λιγότερο συχνή και λιγότερο σοβαρή, υπολογίσθηκε μάλιστα ότι ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης οισοφαγίτιδας είναι κατά 54% μικρότερος στους ασθενείς με χρόνια *Hp* (+) γαστρίτιδα στο σώμα του στομάχου, ιδίως σε ασθενείς >60 ετών.

Αντίθετα στους ασθενείς χωρίς οισοφαγίτιδα η συχνότητα και η σοβαρότητα της *Hp* γαστρίτιδας στο σώμα του στομάχου είναι σημαντικά μεγαλύτερες.

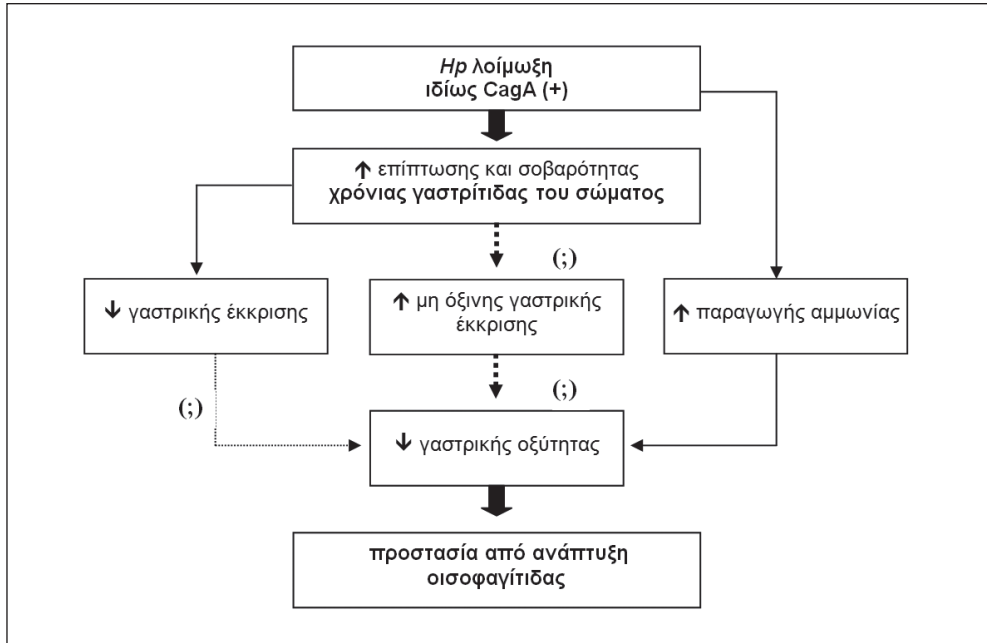
Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η ύπαρξη χρόνιας και σοβαρής γαστρίτιδας στον εγγύς στόμαχο προστατεύει από την εμφάνιση ΓΟΠΝ (OR: 0,7, 95% CI 0,5-0,9).

Η εξήγηση για την παράδοξη συσχέτιση της *Hp* λοίμωξης με το γαστρικό καρκίνο, το δωδεκαδακτυλικό έλκος και τη ΓΟΠΝ, πρέπει να αποδοθεί στη διασύνδεση του τύπου του *Hp* (*CagA* + και *CagA* -), με τον τύπο και την ένταση της φλεγμονής και με τη γαστρική έκκριση. Έτσι τα *CagA* + στελέχη προκαλούν σοβαρότερη φλεγμονή, οδηγώντας σε μεγαλύτερη ανάπτυξη πολυεστιακής ατροφικής γαστρίτιδας στο σώμα του στομάχου και μείωση της γαστρικής έκκρισης που προφυλάσσει τους παλινδρομικούς ασθενείς από την ανάπτυξη οισοφαγίτιδας και ιδίως από επιπλοκές της ΓΟΠΝ όπως ο οισοφάγος Barrett<sup>33</sup> (Εικόνα 1).

Σε μια πρόσφατη μελέτη σε ασυμπτωματικά άτομα, η πεχαμετρικά τεκμηριωμένη σημαντική αύξηση της ΓΟΠ μετά επιτυχή εκρίζωση, σχετιζόταν με σημαντική μείωση της γαστρικής οξύτητας (20 mmol/l,  $P < 0,05$ ) και όχι με μεταβολή της βασικής και /ή μετά γεύμα γαστρικής έκκρισης, παρά την κατά 41% μείωση της προκαλούμενης από το γεύμα απελευθέρωσης γαστρίνης. Οι συγγραφείς αποδίδουν την αύξηση της γαστρικής οξύτητας που ευνοεί της ΓΟΠ μετά εκρίζωση, στη μείωση της αλκαλικής έκκρισης από τα μη τοιχωματικά κύτταρα, ενώ αυτή έχει συσχετισθεί και με την αυξημένη ενδογαστρική παραγωγή αμμωνίας από τη διάσπαση της ουρίας από το *Hp*<sup>34</sup> (Εικόνα 1).

### Σχέση της μακροχρόνιας θεραπείας της ΓΟΠΝ με την *Hp* λοίμωξη

Έχει παρατηρηθεί ότι η μακροχρόνια θεραπεία με PPI's ασθενών με ΓΟΠΝ και συνύπαρξη *Hp* λοίμωξης, οδηγεί σε κεντρική επέκταση του εποικισμού του στομάχου με το βακτηρίδιο και στην ανάπτυξη ή επιτάχυνση της ανάπτυξης γαστρικής ατροφίας στο σώμα του στομάχου,<sup>35-37</sup> που είναι μια προκαρκινική κατάσταση. Τα παραπάνω δεδομένα έχουν υποστηριχθεί με δύο μελέτες της ίδιας ολλανδικής ομάδας, η οποία πρόσφατα ανακοίνωσε ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΓΟΠΝ και *Hp* λοίμωξη έχουν πανγαστρίτιδα στο σώμα του στομάχου η οποία βελτιώνεται με την εκρίζωση, ενώ υποστρέφει και η γαστρική ατροφία, χωρίς να επιδεινωθεί η ΓΟΠΝ και να απαιτηθεί αύξηση της δόσης του ΑΑΠ. Οι Schenk και συν<sup>37</sup> μελέτησαν 49 παλινδρομικούς ασθενείς με *Hp* λοίμωξη, πριν και 61 μήνες μετά συνεχή θεραπεία με ομεπραζόλη. Στο τέλος της θεραπείας το 33% των ασθενών ανέπτυξε ατροφία στο σώμα του στομάχου, η



**Εικόνα 1.** Πιθανοί μηχανισμοί προστατευτικού ρόλου της *Hr* λοίμωξης στη ΓΟΠΝ.

οποία μάλιστα συνοδευόταν από σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης B12 στον ορό σε σχέση με τους ασθενείς που δεν ανέπτυξαν ατροφία οι οποίοι διατηρούσαν τα αρχικά επίπεδα της βιταμίνης στον ορό.

Αν αυτή η παρατήρηση είναι σωστή θα πρέπει στους παλινδρομικούς αυτούς ασθενείς να προηγείται εκρίζωση της *Hr* λοίμωξης πριν τους χορηγηθεί μακροχρόνια θεραπεία συντηρήσεως με PPIs.

Όμως το εύρημα αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες. Σε μια πρόσφατη άριστα σχεδιασμένη σουηδική μελέτη<sup>38</sup> μελετήθηκε η σοβαρότητα της γαστρίτιδας, η ανάπτυξη γαστρικής ατροφίας στο σώμα και η ανάπτυξη εντερικής μετάπλασης στη γαστροοισοφαγική συμβολή σε 270 παλινδρομικούς ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν τυχαίοποιημένα με αντιπαλινδρομική εγχείρηση (131) ή με μακροχρόνια θεραπεία με ομεπραζόλη (139). Τρία χρόνια αργότερα στους ασθενείς με *Hr* λοίμωξη παρατηρήθηκαν μικρή μεταβολή στην επίπτωση της γαστρίτιδας στο σώμα και βραδεία μετάπτωση σε ατροφία αλλά ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας. Η βασική τιμή της γαστρίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς με *Hr* λοίμωξη, αλλά δεν υπήρξε περαιτέρω αύξηση μετά τρία χρόνια και στην ομάδα των ασθενών που πήρε ομεπραζόλη.



## Επίδραση της *Hp* λοίμωξης στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας με PPIs

Οι PPIs, αλλά και οι ανταγωνιστές των  $H_2$ -υποδοχέων της ισταμίνης, μειώνουν περισσότερο τη γαστρική οξύτητα στους ασθενείς με *Hp* λοίμωξη, παρά σ' αυτούς που δεν έχουν, ενώ προκαλούν μια μικρότερη μείωση της γαστρικής οξύτητας μετά επιτυχή εκρίζωση του *Hp*. Η επίδραση αυτή διαρκεί τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την εκρίζωση. Είναι πιθανό η επίδραση αυτή να οφείλεται στην απώλεια της αλκαλοποιητικής δράσης της αμμωνίας που παράγεται από τη δράση της ουρεάσης του βακτηριδίου επί της ουρίας. Δεν είναι όμως σαφές αν αυτή η επίδραση της *Hp* λοίμωξης στη φαρμακευτική αναστολή της γαστρικής έκκρισης είναι κλινικά σημαντική και τα διαθέσιμα δεδομένα είναι αντικρουόμενα.<sup>39,40</sup>

Σε μια γερμανική μελέτη<sup>41</sup> διερευνήθηκε η επίδραση χορήγησης της παντοπραζόλης για 4 και 8 εβδομάδες σε 971 ασθενείς με παλινδρομική οισοφαγίτιδα βαθμού II και III σε σχέση με την παρουσία *Hp* λοίμωξης στο 39,9% των ασθενών. Η επούλωση της οισοφαγίτιδας στους *Hp* θετικούς ασθενείς ήταν σημαντικά μεγαλύτερη τόσο στην 4η (86,6% vs 76,3%,  $p < 0,0005$ ) όσο και στην 8η εβδομάδα θεραπείας (96,4% 91,8%,  $p < 0,004$ ), ενώ ήταν και σημαντικά μεγαλύτερη και η συμπτωματική ύφεση ( $p < 0,05$ ). Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, τουλάχιστον στη σοβαρή ΓΟΠΝ, η *Hp* λοίμωξη συντελεί στην καλύτερη θεραπευτική ανταπόκριση στη παντοπραζόλη.

Αντίθετα είναι τα αποτελέσματα άλλων μελετών. Οι Peters και συν<sup>42</sup> μελέτησαν με πεχαμετρία 58 ασθενείς με οισοφάγο Barrett που έλαβαν τυφλά ομεπραζόλη 40 mg ή ρανιτιδίνη 150 mg προ του ύπνου. Με πεχαμετρία πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δεν διαπίστωσαν και στις δύο ομάδες ασθενών στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση του χρόνου έκθεσης του οισοφάγου στο οξύ και στα συμπτώματα μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς *Hp* λοίμωξη. Σε άλλες μελέτες<sup>43,44</sup> δεν βρέθηκε διαφορά στα ποσοστά υποτροπής και στην απαιτούμενη δόση συντηρήσεως με ομεπραζόλη για συμπτωματική ή ενδοσκοπική ύφεση μεταξύ ασθενών με ή χωρίς ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη.

## Χειρισμός ασθενών με ΓΟΠΝ και *Hp* λοίμωξη

Η σχέση ΓΟΠΝ και *Hp* λοίμωξης είναι περίπλοκη και είναι δύσκολο να δοθούν σαφείς κατευθύνσεις για την αντιμετώπιση της *Hp* λοίμωξης στη ΓΟΠΝ. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα είναι πολύ πιθανό ότι η *Hp* λοίμωξη που σχετίζεται με γαστρίτιδα του σώματος του στομάχου ή πανγαστρίτιδα να προστατεύει από την ανάπτυξη επιπλοκών της ΓΟΠ, γεγονός που πρέπει ίσως να μας οδηγήσει σε προσεκτική επιλογή των παλινδρομικών ασθενών στους οποίους θα δοθεί θεραπεία εκρίζωσης. Από την άλλη πλευρά χρειάζονται επείγοντως ελεγχόμενες μελέτες και περαιτέρω μακροπρόθεσμα δεδομένα για τη φυσική ιστορία των γαστρικών ιστοπαθολογικών



βλαβών παλινδρομικών ασθενών με ανθεκτική ή με μη εκριζωθείσα *Hp* λοίμωξη που θεραπεύονται μακροχρόνια με PPIs και για την κλινική επάρκεια της αντιεκκριτικής θεραπείας σε αυτούς που θα λάβουν επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης.

Με ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να αντιμετωπίζονται και οι ασθενείς με ενδοσκοπικά αρνητική ΓΟΠΝ που κατά κανόνα έχουν συχνότερα δυσπεπτικά συμπτώματα (64% έναντι 38% των ασθενών με οισοφαγίτιδα,  $p < 0,05$ ), αυξημένη συχνότητα εποικισμού με *Hp* και αυξημένης σοβαρότητας φλεγμονή στον εγγύς στόμαχο.

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και τη συνάντηση ομοφωνίας του Maastrich III θεραπεία εκρίζωσης απαιτείται σε όλους τους παλινδρομικούς ασθενείς οι οποίοι χρήζουν θεραπείας συντήρησης με PPIs για τον έλεγχο της νόσου. Στους υπόλοιπους δεν απαιτείται ιδιαίτερος έλεγχος, ενώ η εκρίζωση θεωρείται, τουλάχιστον με τα υπάρχοντα δεδομένα, ότι δεν ελαττώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας ούτε προκαλεί επιπλοκές στους ασθενείς με οισοφαγό Barrett.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998;43:327-333.
2. Werdmuller BF, Loffeld RJ. *Helicobacter pylori* infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:103-105.
3. Gisbert JP, deEdro A, Losa C, et al. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: lack of influence of infection on twenty-four-hour esophageal pH monitoring and endoscopic findings. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:210-214.
4. Manifold DK, Anggiansah A, Rowe I, et al. Gastro-esophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication of *Helicobacter pylori* patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:535-539.
5. Oberg S, Peters JH, Nigro JJ, et al. *Helicobacter pylori* is not associated with the manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg* 1999;134:722-726.
6. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease *Gastroenterology* 1998;115:50-57.
7. Manes G, Mosca S, Laccetti M, et al. *Helicobacter pylori* infection, patterns of gastritis, and symptoms in erosive and nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:658-662.
8. Tzathas C, Amperiadis P, Kourtessas P, et al. The role of *Helicobacter pylori* infection in the development of reflux esophagitis. *Hell J Gastroenterol* 1999;12:179-181.
9. Wu JC, Sung JJ, Ng EK, et al. Prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease: a study from the East. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1790-1794.
10. O' Connor HJ. *Helicobacter pylori* and gastro-esophageal reflux disease: clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:117-127.

11. Haruma K, Hamada H, Mihara M, et al. Negative association between *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis in older patients: case-control study in Japan. *Helicobacter* 2000;5:24-29.
12. Galleja JL, Suarez M, De Tejada AH, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with erosive esophagitis is associated with rapid heartburn relief and lack of relapse after treatment with pantoprazole. *Dig Dis Sci* 2005;50:432-439.
13. Lee JM, O'Morain CA. Different management for *Helicobacter pylori* positive and negative patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1998;43(Suppl 1):S14-20.
14. Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin J, et al. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1.128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 2000;61:6-13.
15. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, et al. Corpus gastritis is protective against oesophagitis. *Gut* 1999;45:181-185.
16. Perez-Perez GI, Peek RM, Legath AJ, et al. The role of CagA status in gastric and extragastric complications of *Helicobacter pylori*. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:844-845.
17. Fallone CA, Barkun AN, Gottke Mu, et al. Association of *Helicobacter pylori* genotype with gastroesophageal reflux disease and other upper gastrointestinal diseases. *Am J Gastroenterol* 2000;95:659-669.
18. Warburton-Timms VJ, Chariett A, Valori RM, et al. The significance of cagA+ *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis. *Gut* 2001;49:341-346.
19. Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, et al. Inverse background of *Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen in reflux oesophagitis compared with gastric cancer: analysis of 5732 Japanese subjects. *Gut* 2001;49:335-340.
20. Lord RV, Frommer DJ, Inder S, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in 160 patients with Barrett's esophagus or Barrett's adenocarcinoma. *Aust N J Surgery* 2000;70:26-33.
21. Weston AP, Badr AS, Topalovski M, et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000;95:387-394.
22. Newton M, et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut* 1997;40:103-105.
23. Romagnoli R, Collard JM, Bechi P, Salizzoni M. Gastric symptoms and duodenogastric reflux in patients referred for gastroesophageal reflux symptoms and endoscopic esophagitis. *Surgery* 1999;125:480-486.
24. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-1447.
25. McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, et al. Symptomatic benefit 1-3 years after *H. pylori* eradication in ulcer patients impact of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:101-105.
26. Vakil N, Hahn B, McSorley D. Recurrent symptoms and gastroesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:45-51.
27. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-esophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001;357:1738-1742.

28. Vakil NB, Traxler BM, Levine D. Symptom response and healing of erosive esophagitis with proton pump inhibitors in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1437-1441.
29. Moayyedi P, Feltbower R, Brown JJ, et al. Effect of population screening and treatment for *Helicobacter pylori* on dyspepsia and quality of life in a community: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;355:1665-1669.
30. Feldman M, Cryer B, Sammer D, et al. Influence of *H. pylori* infection on meal-stimulated gastric acid secretion and gastroesophageal acid reflux. *Am J Physiol* 1999;277:G1159-1164.
31. Terefa S, Hatlebakk JG, Berstad A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:915-920.
32. Tsai SH, Chen CM, Chang CS, Chen GH. Effect of *Helicobacter pylori* infection on intragastric acidity in patients with reflux esophagitis. *J Gastroenterol* 2004;39:821-826.
33. Graham DY, Yamaoka Y. *H. pylori* and cagA: relationships with gastric cancer, duodenal ulcer, and reflux esophagitis and its complications. *Helicobacter* 1998;3:145-151.
34. Feldman M, Cryer B, Sammer D, et al Influence of *H. pylori* infection on meal-stimulated gastric acid secretion and gastroesophageal acid reflux *Am J Physiol* 1999;277:G1159-1164.
35. Richter JE, Falk GW, Vaezi MF. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: the bug may not be all bad. *Am J Gastroenterol* 1999;93:1800-1802.
36. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018-1022.
37. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis during long-term omeprazole therapy affects serum vitamin B12 levels. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1343-1346.
38. Kuipers EJ, Nelis Gf, Klinkenberg-Knoll EC, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2004;53:12-20.
39. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy: Nordic GERD Study Group. *Gastroenterology* 1999;117:319-326.
40. Gillen D, Wirz AA, Neithercut WD, et al. *Helicobacter pylori* infection potentiates the inhibition of gastric acid secretion by omeprazole. *Gut* 1999;44:468-475.
41. Holtman G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with proton pump inhibitor. *Gastroenterology* 1999;117:11-16.
42. Peters FT, Luipers EJ, Ganesh S, et al. The influence of *Helicobacter pylori* on esophageal acid exposure in GERD during acid suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:921-926.
43. Fass R, Hell R, Sampliner RE, et al. Effect of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring on reflux-provoking activities. *Dig Dis Sci* 1999;44:2263-2269.
44. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent L, et al. Long term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-669.