

Θεραπεία και ΓΟΠΝ, λήψη ΜΣΑΦ, μακροχρόνια λήψη PPIs

Χαράλαμπος Τζάθας

Το γεγονός ότι η κατά τα τελευταία χρόνια ελάττωση της συχνότητας της *H. pylori* λοίμωξης στις ανεπτυγμένες χώρες, συνδυαζόταν με αύξηση της ΓΟΠΝ¹ οδήγησε στην υπόθεση ότι η *H. pylori* λοίμωξη ασκεί προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση της ΓΟΠΝ.^{2,3} Παρά ταύτα η υπόθεση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε από άλλες μελέτες^{4,5} και δύο πρόσφατες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες^{6,7} κατέδειξαν ότι, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της μελέτης των Labenz και συν.,⁸ η εκρίζωση του *H. pylori* δεν επιβαρύνει τη συμπτωματολογία των ασθενών με ΓΟΠΝ και δεν απαιτεί αύξηση των αναγκών σε PPIs. Τα δεδομένα αυτά απομακρύνουν την πιθανότητα κλινικής συσχέτισης της ΓΟΠΝ με τη λοίμωξη από *H. pylori*. Θεωρητικά, η λοίμωξη από *H. pylori* θα μπορούσε να αυξήσει την ικανότητα των PPIs να ελαττώνουν τη γαστρική έκκριση και είναι πιθανόν η θεραπεία εκρίζωσης να καθιστά την αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ δυσκολότερη,^{9,10} αλλά η κλινική σημασία αυτών των πιθανοτήτων είναι πολύ μικρή.⁶ Είναι όμως ιδιαίτερα πιθανόν τα CagA(+) στελέχη του *H. pylori* να προστατεύουν από την εμφάνιση της ΓΟΠΝ λόγω της προκαλούμενης γαστρικής ατροφίας και της εξ' αυτής ελαττωμένης παραγωγής οξέος.¹¹⁻¹³ Η πιθανότητα αυτή, αν και ενισχύει τους θιασώτες της θεωρίας μη εκρίζωσης του *H. pylori* να εξακολουθούν να υποστηρίζουν την άποψή τους,¹⁴ οι μόνοι ασθενείς που μπορεί να

Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Α', Β' Γαστρεντερολογική Κλινική, ΠΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός"

ωφεληθούν από την παραμονή της λοίμωξης είναι αυτοί που έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου.¹⁵ Σήμερα, σύμφωνα και με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Maastricht-2 Consensus Report¹⁶ η θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori* (α) Δεν σχετίζεται, στις περισσότερες περιπτώσεις, με ανάπτυξη ΓΟΠΝ και (β) δεν επιβαρύνει προϋπάρχουσα ΓΟΠΝ, και ως εκ τούτου το *H. pylori* θα πρέπει να εκριζώνεται σύμφωνα με τις υπάρχουσες ενδείξεις εκρίζωσης¹⁶ χωρίς ιδιαίτερο κίνδυνο ανάπτυξης ή επιβάρυνση προϋπάρχουσας ΓΟΠΝ.

Σύμφωνα με το Maastricht-2 Consensus¹⁶ το *H. pylori* θα πρέπει να εκριζώνεται σε όλους τους ασθενείς στους οποίους απαιτείται μακρόχρονη ισχυρή αντιεκκριτική θεραπεία (PPIs). Είναι γνωστό ότι η μακροχρόνια χορήγηση PPIs μεταβάλλει την ενδογαστρική κατανομή του *H. pylori* με ελάττωση του εποικισμού στο άντρο και αύξηση του εποικισμού στο σώμα και θόλο¹⁷ και ότι οι Kuipers και συν. έδειξαν σημαντικό βαθμό αύξηση της συχνότητας της ατροφικής γαστρίτιδας του σώματος στους *H. pylori* θετικούς, αλλά όχι και στους *H. pylori* αρνητικούς ασθενείς με ΓΟΠΝ που ελάμβαναν μακροχρόνια ομεπραζόλη.¹⁸ Συνεπώς όλοι οι *H. pylori* (+) ασθενείς σε αντιεκκριτική θεραπεία συντήρησης θα πρέπει να εκριζώσουν το *H. pylori* μια και η ατροφική γαστρίτις παραπέμπει σε κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου. Παρότι η ομάδα των Lundell και συν. δεν κατέγραψε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης γαστρικής ατροφίας και εντερικής μετάπλασης μεταξύ *H. pylori* (+) και *H. pylori* (-) ασθενών που ελάμβαναν χρονίως ομεπραζόλη¹⁹ η υπόλοιπη διεθνής βιβλιογραφία^{20,21} είναι συνηγορητική των αποτελεσμάτων των Kuipers και συν.¹⁸ και υποστηρικτική της οδηγίας του Maastricht-2.¹⁶

Παρότι ο ρόλος της λοίμωξης από *H. pylori* όσον αφορά τον κίνδυνο ελκογένεσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ είναι αμφιλεγόμενος και διάφορες επιδημιολογικές μελέτες θεωρούν ότι το *H. pylori* αυξάνει (Aalakee C, Gastroenterology 1999;116:1305-9), ελαττώνει (Pilotto A, Dig Dis Sci 1997;42:586-91/Stack WA, Gastroenterology 1999;116:A97/Sautolaria S, Aliment Pharmacol 1999;13:1511-8), ή δεν παίζει κανένα ρόλο (Cullen DJ, Gut 1999;41:586-91/Labenz J, Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31:110-5/Wu CY, Scand J Gastroenterol 1999;34L:234-7) στην ελκογένεση από ΜΣΑΦ, όλες συμφωνούν ότι το *H. pylori* και τα ΜΣΑΦ/ασπιρίνη αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για το πεπτικό έλκος (advisable/2).¹⁶ Το 1997, οι Chan και συν. δημοσίευσαν πρώτοι στο Lancet τα αποτελέσματα της μελέτης τους σύμφωνα με τα οποία, η εκρίζωση του *H. pylori* πριν την έναρξη θεραπείας με ΜΣΑΦ, ελαττώνει σημαντικά την πιθανότητα ελκογένεσης στους χρήστες ΜΣΑΦ.²² Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αμφισβητήθηκαν έντονα από τους Hawkey και συν. που, ένα χρόνο αργότερα, δημοσίευσαν στο ίδιο περιοδικό μελέτη σύμφωνα

με την οποία, η εκρίζωση του *H. pylori* σε χρόνιους χρήστες ΜΣΑΦ και ιστορικό πεπτικού έλκους, ενεργό πεπτικό έλκος ή έντονα δυσπεπτικά ενοχλήματα όχι μόνο δεν επηρεάζει τις υποτροπές του πεπτικού έλκους και της δυσπεψίας (σε εξάμηνη παρακολούθηση) αλλά δρα και ανασταλτικά στην επούλωση των γαστρικών ελκών, κάτι που ερμηνεύτηκε με την κυτταροπροστατευτική δράση, λόγω τοπικής παραγωγής προσταγλανδινών, του *H. pylori*.²³ Τα αποτελέσματα της μελέτης των Hawkey και συν.²³ που υποστηρίχθηκαν και από άλλες σύγχρονες μελέτες (Yeomans ND, Am J Med 1998;104(3A):56-61/Bianchi PG, Aliment Pharmacol Ther 1988;12(4):355-60) οδήγησαν στην ισχυρή θέση ότι η εκρίζωση του *H. pylori* δεν ευνοεί την επούλωση των γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών σε ασθενείς που βρίσκονται σε αντiekκριτική αγωγή και εξακολουθούν να λαμβάνουν ΜΣΑΦ (*strong/1*),¹⁶ ενώ η μελέτη των Chan και συν.²² στη σύσταση ότι η εκρίζωση του *H. pylori* πριν τη χορήγηση ΜΣΑΦ ελαττώνει τον κίνδυνο πεπτικού έλκους (*advisable/2*).¹⁶ Νεότερη μελέτη των Chan και συν.²⁴ επιβεβαιώνει την ισχυρά υποστηριζόμενη θέση ότι η εκρίζωση του *H. pylori* είναι από μόνη της ανεπαρκής για την πρόληψη της υποτροπής της αιμορραγίας από πεπτικό έλκος σε υψηλού κινδύνου χρήστες ΜΣΑΦ (*strong/2*),¹⁶ ενώ καταδεικνύει ότι η εκρίζωση του *H. pylori* είναι συγκρίσιμης αποτελεσματικότητας με τη χορήγηση PPIs για την πρόληψη της υποτροπής της αιμορραγίας σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγίας από πεπτικό έλκος και χαμηλή δόση ασπιρίνης (80 mg).

Σε πρόσφατο τεύχος, στο περιοδικό Lancet, ο Pounder σε ένα editorial με τίτλο "*H. pylori* and NSAIDs – the end of the debate?"²⁵ προσπαθεί να δώσει απάντηση στα ερωτήματα που έθεταν τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των προηγούμενων μελετών στηριζόμενος σε δύο ερευνητικές εργασίες, που δημοσιεύονται στο ίδιο τεύχος. Στην πρώτη, οι Chan και συν.²⁶ επιβεβαιώνουν τα συμπεράσματα της πρώτης μελέτης τους²² τώρα σε ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη και ιστορικό πεπτικού έλκους ή δυσπεψίας, που πρόκειται να λάβουν μακροχρονίως ΜΣΑΦ, όπου η εκρίζωση του *H. pylori* ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο πεπτικού έλκους και των επιπλοκών του. Στη δεύτερη²⁷ η παρουσία ή μη λοίμωξης από *H. pylori* επηρέαζε σημαντικά την πιθανότητα πεπτικού έλκους (42% έναντι 26%), οι ασθενείς που ελάμβαναν ΜΣΑΦ και είχαν λοίμωξη από *H. pylori* είχαν 61,1 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο πεπτικού έλκους από μη χρήστες ΜΣΑΦ/*H. pylori* (-), και η πιθανότητα αιμορραγίας από *H. pylori*, ΜΣΑΦ και *H. pylori* + ΜΣΑΦ αύξανε 1,79-4,85 και 6,13 φορές αντίστοιχα. Με τα δεδομένα αυτά, ο Pounder δίνοντας τον παρακάτω αλγόριθμο, διερωτάται μήπως αυτός είναι το τέλος της διαμάχης.

- Τα ΜΣΑΦ αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ελκογένεσης.
- Όμως οι ασθενείς μπορεί να προστατευθούν με τη συχορήγηση ενός ισχυρού αντiekκριτικού φαρμάκου (PPI).

- Περιμένοντας τα αποτελέσματα των δοκιμασιών ανίχνευσης του *H. pylori*.
- Στους θετικούς στη λοίμωξη ασθενείς θα πρέπει **ίσως** να χορηγηθεί τριπλό σχήμα εκρίζωσης.
- Εν τούτοις παρά την εκρίζωση παραμένουν υψηλού κινδύνου για ελκοπάθεια και πρέπει να λαμβάνουν μακροχρόνια PPIs.

Δεν γνωρίζουμε εάν αυτό το **ίσως** ευνοεί “the end of the debate” εκτός εάν θέλει να αντιδιαστείλει απλά και μόνο εκείνες τις περιπτώσεις ασθενών με ενεργό πεπτικό έλκος, υπό αντιεκκριτική αγωγή, που συνεχίζουν να λαμβάνουν ΜΣΑΦ, όπου η θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori* θα πρέπει να μετατίθεται σε χρόνο μετά την πλήρη επούλωση του πεπτικού έλκους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Xia HH-X, Phung N, Altipamark E, et al. Reduction of peptic ulcer disease and *H. pylori* infection put increase in reflux esophagitis in Western Sydney between 1990 and 1998. *Dig Dis Sci* 2001;46:2716-23.
2. Fallone CA, Barkun AN, Gottke MU, et al. Association of *Helicobacter* genotype with gastroesophageal reflux disease and other upper gastrointestinal disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:659-69.
3. El-Serag HB, Sonnemberg, Jamal MM, et al. Corpus gastritis is protective against reflux esophagitis. *Gut* 1999;45:181-5.
4. Kim N, Lim SH, et al. No protective role of *H. pylori* in the pathogenesis of reflux esophagitis in patients with duodenal or benign gastric ulcer in Korea. *Dig Dis Sci* 2001;46:2726-32.
5. Oberg S, Peters JH, Nigro JJ, et al. *H. pylori* is not associated with the manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg* 1999;134:72-6.
6. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1120-6.
7. Schwizer W, Thumshirn D, Dent J, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastroesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1738-42.
8. Labenz J, Blum AL, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux oesophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-7.
9. Verdu EF, Armstrong D, et al. Effect of *Helicobacter pylori* status on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:539-43.
10. Labenz J, Tillenburg B, et al. *Helicobacter pylori* augments the pH increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1996;110:725-32.
11. Warburton-Timms VJ, Charlett A, Valori RM, et al. The significance of CagA(+) *Helicobacter pylori* in reflux esophagitis. *Gut* 2001;49:341-6.

12. Rokkas T, Ladas SD, Triantafyllou K, et al. The association between CagA status and the development of esophagitis after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 2001;49:330-4.
13. Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. *Helicobacter pylori* infection prevent erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001;49:330-4.
14. Richter JE. *H. pylori*: the bug is not all bad. *Gut* 2001;49:319-20.
15. Graham DY. *Helicobacter pylori*, GERD, NSAIDs and cancer: Where we really stand? *Am J Gastroenterol* 1999;94:1420-1.
16. Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain C, et al. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current concepts in the management of *H. pylori* infection – The Maastrich-2 2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
17. Logan RPH, Walker MM, et al. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:12-6.
18. Kuipers EJ, Lundell L, Linkenberg-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;334:1018-22.
19. Lundell L, Miettinen P, Myrvoid HE, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Nordic Gerg Study Group. Gastroenterology* 1999;117:319-26.
20. Stolte M, Meining A, Schmitz JM, et al. Changes in *Helicobacter-pylori*-induced gastritis in the antrum and corpus during 12 months of treatment with omeprazole and lansoprazole in patients with gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:247-53.
21. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant Gastroesophageal Reflux disease: Efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-9.
22. Chan FKL, Sung JY, Chung SCS, 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.
23. 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. *Lancet* 1998;352:1016-21.
24. Chan FKL, Chan MD, Chung SCS, 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.
25. Pounder RE. *Helicobacter pylori* and NSAIDs – the end of the debate? *Lancet* 2002;359:3-4.
26. Chan FUL, To KF, Wu JCY, 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.
27. Jia-Qing Huang, Subbaramiah Sridhar, Hurt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.