
ΓΟΠΝ και εκρίζωση Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού:

Υπέρ

Χαράλαμπος Τζάθας

Το γεγονός ότι η κατά τα τελευταία χρόνια ελάττωση της συχνότητας της *H. pylori* λοίμωξης στις ανεπτυγμένες χώρες συνδυάστηκε με αύξηση της ΓΟΠΝ,¹ οδήγησε στην υπόθεση ότι η *H. pylori* λοίμωξη ασκεί προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση της ΓΟΠΝ.^{2,3} Παράλληλα, επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν μια σαφή αρνητική συσχέτιση μεταξύ της *H. pylori* λοίμωξης και της ΓΟΠΝ και των επιπλοκών της⁴⁻⁷ ιδίως σε CagA θετικούς ασθενείς.⁸⁻¹⁰

Αν και οι επιδημιολογικές μελέτες ενισχύουν τους θιασώτες του «καλού» ελικοβακτηριδίου που δεν πρέπει να εκριζώνεται γιατί προστατεύει από τη ΓΟΠΝ,^{11,12} στην πραγματικότητα το μόνο «καλό» για τη ΓΟΠΝ ελικοβακτηρίδιο είναι το «κακό» CagA(+) ελικοβακτηρίδιο, που συνδέεται με τη χρόνια *H. pylori* γαστρίτιδα και τον καταρράκτη των διαδικασιών που οδηγούν στην εντερική μετάπλαση, στη δυσπλασία και το γαστρικό καρκίνο.¹³

Από την άλλη, αν και οι επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν έναν προστατευτικό ρόλο της *H. pylori* λοίμωξης για τη ΓΟΠΝ, τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) δε διαπιστώνουν καμία επίδραση από την εκρίζωση του *H. pylori* στα συμπτώματα της ΓΟΠΝ. Είναι λοιπόν δυνατόν, το *H. pylori* να είναι ευεργετικό σε πληθυσμιακό

επίπεδο (επιδημιολογικές μελέτες) αλλά και η εκρίζωσή του να είναι ευεργετική (ή ουδέτερη) σε ατομικό επίπεδο (RCTs); Φαίνεται ότι κάτι τέτοιο είναι πολύ πιθανό. Σε πληθυσμιακό επίπεδο το συνολικό αποτέλεσμα θα αντανakaλά την επικρατούσα επίδραση στη ΓΟΠΝ όλων των ασθενών με *H. pylori* λοίμωξη στη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης. Εάν η *H. pylori* λοίμωξη οδηγεί στην πλειονότητα των περιπτώσεων σε γαστρίτιδα του σώματος, γαστρική ατροφία και αχλωρυδρία, τότε το συνολικό πληθυσμιακό αποτέλεσμα θα οδηγεί σε μια αντίστροφη συσχέτιση του *H. pylori* με τη ΓΟΠΝ (που είναι οξεο-εξαρθώμενη). Αντίθετα, ένα πληθυσμιακό αποτέλεσμα υπέρ της εκρίζωσης θα προέκυπτε εάν ένα συνολικό αποτέλεσμα ελάττωσης του οξέος σε μια υποομάδα υπερεκκρίνοντος πληθυσμού ήταν ταχύτερο και ισχυρότερο από ένα συνολικό αποτέλεσμα αύξησης του οξέος στην αχλωρυδρική ομάδα. Ένα τέτοιο αποτέλεσμα θα ήταν πιο εμφανές εάν μια υποομάδα υπερεκκρινόντων ασθενών είχαν συμπεριληφθεί στη μελέτη, όπως συμβαίνει με ασθενείς που υποβάλλονται σε εκρίζωση *H. pylori* για δωδεκαδακτυλικό έλκος.

Κατά δεύτερο λόγο, οι επιδημιολογικές μελέτες συχνά αποτυγχάνουν να προσδιορίσουν την ύπαρξη *H. pylori* όπως συμβαίνει στην περίπτωση μελετών σε γαστρικούς καρκίνους ή δεν λαμβάνουν επαρκώς υπ' όψιν επιβαρυντικούς συμπαράγοντες, με αποτέλεσμα να υπερεκτιμούν το ρόλο της *H. pylori* λοίμωξης. Είναι γνωστό, ότι μεταξύ του *H. pylori*(+) πληθυσμού, η ατροφική γαστρίτις και η αχλωρυδρία είναι συχνότερη σε ηλικιωμένα άτομα,¹⁴ ότι στο δυτικό πληθυσμό η συχνότητα της ατροφικής γαστρίτιδας είναι υψηλότερη σε προηγούμενες γενεές, κάτι που πιθανόν συνδέεται με περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η μεγαλύτερη κατανάλωση άλατος και η μικρότερη πρόσληψη αντιοξειδωτικών, ότι μεταξύ των *H. pylori*(+) πληθυσμιακών ομάδων η συχνότητα ατροφικής γαστρίτιδας και αχλωρυδρίας είναι σημαντικά υψηλότερη στην Ανατολή, κύρια στην Ιαπωνία, από ότι στη Β. Αμερική ή τη Δ. Ευρώπη¹⁵ και ότι γενετικοί παράγοντες όπως ο πολυμορφισμός των γονιδίων που κωδικοποιούν τις διάφορες κυτταροκίνες που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη απάντηση στην *H. pylori* λοίμωξη, με πιο πρόσφατα μελετημένο το πολυμορφισμό του γονιδίου της ιντερλευκίνης-1, αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ατροφικής γαστρίτιδας και αχλωρυδρίας.¹⁶

Ποιά όμως είναι η πραγματική επίδραση της εκρίζωσης του *H. pylori* στις διαφορές ομάδες ασθενών;

Σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος

Δύο πρόσφατες μεταanalύσεις που συγκρίνουν την επίδραση της θεραπείας εκρίζωσης του *H. pylori* με εικονική θεραπεία σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος επιβεβαιώνουν την απόρριψη της αρχικής υπόθεσης, ότι η εκρίζωση του *H. pylori* σχετίζεται με εμφάνιση παλινδρομικής οισοφαγίτιδας.¹⁷ Στην πρώτη η εκρίζωση

του *H. pylori*, παρότι συνδέετο με συχνότερη εμφάνιση διαβρωτικής οισοφαγίτιδας (OR:1,52), η εμφάνιση καύσου σε ασθενείς με απουσία συμπτωμάτων προ θεραπείας και η επιδείνωση του καύσου σε ασθενείς με προϋπάρχουσα συμπτωματολογία βελτιώθηκε μετά τη θεραπεία εκρίζωσης (OR:0,66 και 0,47 αντίστοιχα)¹⁸ και στη δεύτερη η παρουσία ΓΟΠΝ εξαρτάτο από την προ της θεραπείας εκρίζωσης παρουσία καύσου και όχι από την τελική έκβαση της θεραπείας εκρίζωσης.¹⁹

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΓΟΠΝ

Η τελευταία μετανάλυση¹⁹ επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών²⁰⁻²³ στο ότι η επιτυχής εκρίζωση του *H. pylori* δε μεταβάλλει τη φυσική πορεία προϋπάρχουσας ΓΟΠΝ.

Σε ασθενείς με δυσπεπτικά ενοχλήματα

Σε μια μεγάλη RCT όπου η εκρίζωση του *H. pylori* συγκρίθηκε με εικονική θεραπεία σε δυσπεπτικούς *H. pylori*(+) ασθενείς με δυσπεψία (επιγαστρικό άλγος με ή χωρίς καύσο) στην πρωτοβάθμια περιθαλψη, η εκρίζωση του *H. pylori* συνδέθηκε με σημαντική βελτίωση των δυσπεπτικών ενοχλημάτων, ιδίως σε ασθενείς με καθ' υπεροχήν συμπτώματα παλινδρόμησης.²⁴

Σε ασυμπτωματικά άτομα

Η μετανάλυση τεσσάρων RCTs που συνέκριναν την επίδραση θεραπείας εκρίζωσης με εικονική σε 14.941 υγιή ασυμπτωματικά άτομα²⁵⁻²⁸ έδειξε ότι δεν υπήρχε διαφορά στη συμπτωματολογία ΓΟΠΝ όταν συγκρίθηκαν έλεγχος *H. pylori* και εκρίζωση με είτε εικονική θεραπεία ή μη έλεγχο και θεραπεία.

Σύμφωνα με τις παραπάνω επισημάνσεις επιβεβαιώνονται οι κατευθυντήριες οδηγίες του Maastricht-2 Consensus Report²⁹ που επαναλήφθηκαν στο Maastricht-3, 2005 Consensus Report, σύμφωνα με τις οποίες: α. η θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori* δεν σχετίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις με ανάπτυξη ΓΟΠΝ και β. δεν επιβαρύνει προϋπάρχουσα ΓΟΠΝ.

Σύμφωνα και με τα πρόσφατα Consensus (Maastricht 2-3) το *H. pylori* θα πρέπει να εκριζώνεται σε όλους τους ασθενείς με ΓΟΠΝ σε μακροχρόνια αντιεκκριτική αγωγή με PPIs. Είναι γνωστό ότι η μακροχρόνια χορήγηση PPIs μεταβάλλει την ενδογαστρική κατανομή του *H. pylori* με ελάττωση του εποικισμού στο άντρο και επέκταση του εποικισμού στο σώμα και θόλο του στομάχου³⁰ και ότι οι Kuipers και συν. έδειξαν σημαντικού βαθμού αύξηση της συχνότητας ατροφικής γαστρίτιδας του σώματος στους *H. pylori*(+) ασθενείς με ΓΟΠΝ που ελάμβαναν ομεπραζόλη σε σχέση με τους *H. pylori* αρνητικούς.³¹ Συνεπώς όλοι οι *H. pylori*(+) ασθενείς σε αντιεκκριτική αγωγή

συντήρησης θα πρέπει να εκριζώνουν το *H. pylori* λόγω του κινδύνου ανάπτυξης ατροφικής γαστρίτιδας και της αυξημένης πιθανότητας γαστρικού καρκίνου μέσω της ακολουθίας ατροφία – εντερική μετάπλαση – δυσπλασία.

Παρότι η ομάδα των Lundell και συν. δεν κατέγραψε καμία διαφορά στη συχνότητα γαστρικής ατροφίας και εντερικής μετάπλασης μεταξύ *H. pylori*(+) και *H. pylori*(-) ασθενών που ελάμβαναν χρονίως ομπρεαζόλη,³² η υπόλοιπη διεθνής βιβλιογραφία^{23,33,34} είναι υποστηρικτική των αποτελεσμάτων των Kuipers και συν.³¹ και συνηγορητική των οδηγιών των Maastricht 2-3.

Συμπερασματικά

Υπέρ της θεραπείας εκρίζωσης του *H. pylori* στη ΓΟΠΝ γιατί:

- Η θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori* δεν φαίνεται να προκαλεί ΓΟΠΝ ή να επιβαρύνει προϋπάρχουσα ΓΟΠΝ. Ως εκ τούτου εκρίζωση συνιστάται για όλες τις ομάδες για τις οποίες υπάρχει ένδειξη εκρίζωσης.
- Παρά τον πιθανό προστατευτικό ρόλο των CagA(+) στελεχών του *H. pylori*, εκρίζωση συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με ιστολογικές αλλοιώσεις ατροφικής γαστρίτιδας λόγω του αυξημένου κινδύνου καρκινικής εκτροπής.
- Εκρίζωση του *H. pylori* συνιστάται σε όσους ασθενείς λαμβάνουν μακροχρόνια PPIs λόγω του κινδύνου επέκτασης της φλεγμονής προς το σώμα και θόλο και ανάπτυξης ατροφικής γαστρίτιδας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Xia HH-X, Phung N, Altipamark E, et al. Reduction of peptic ulcer disease and *H. pylori* infection but increase in reflux esophagitis in western Sydney between 1990 and 1998. *Dig Dis Sci* 2001;46:2716-2723.
2. Fallone CA, Barkun AN, Gottke MK, et al. Association of *Helicobacter* genotype with gastroesophageal reflux disease and other gastrointestinal disease. *Am J Gastroenterol* 200;95:659-669.
3. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, et al. Corpus gastritis is protective against reflux esophagitis. *Gut* 1999;45:181-185.
4. Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastroesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ* 2003;326:737.
5. Laben J, Jaspersen D, Kulig M, et al. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the Pro GERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1652-1656.
6. Zhang J, Chen XL, Wang KM, et al. Relationship of gastric *Helicobacter pylori* infection to Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease in Chinese. *World J Gastroenterol* 2004;10:672-675.

7. Ye W, Held M, Lagergren J, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy: risk of squamous cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:387-396.
8. Wartburton-Timms V, Charlett A, Valori RM, et al. The significance of *cagA*(+) *Helicobacter pylori* in reflux esophagitis. *Gut* 2001;49:341-346.
9. 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;410:730-737.
10. Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001;49:330-334.
11. Richter JE. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: the bugs may not be all bad. *Gut* 2001;49:319-320.
12. Blaser MJ. Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal. Should all be eliminated? *Lancet* 1997;349:1020-1022.
13. Graham DY. *Helicobacter pylori*, GERD, NSAIDs and cancer: Where are we really stand? *Am J Gastroenterol* 1999;94:1420-1421.
14. Katelaris PH, Seow F, Lin BPC, et al. Effect of age, *Helicobacter pylori* infection and gastritis with atrophy on serum gastrin and gastric acid secretion in healthy men. *Gut* 1993;34:1032-1037
15. Naylor GM, Gotada J, Gatta L, et al. A comparison of gastritis between a UK and a Japanese population. *Gut* 2004;53:A22.
16. El-Omar EM, Carrington M, Wong-Ho C, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-399.
17. Laben J, Blum AL, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux oesophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-1447.
18. Laine L, Sugg J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux symptoms: a post analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2992-2997.
19. Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D, et al. Systematic review. The effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastroesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:733-744.
20. Tefera S, Hatleback JG, Barstad A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:915-920.
21. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1120-1126.
22. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1735-1742.
23. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol 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 randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:12-20.
24. Chiba N, Van Zanten SJ, Sinclair P, et al. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Audit Dyspepsia Empiric Treatment – *Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1012-1016.

25. Moayyedi P, Feltbower R, Brown J, et al. The effect of population *H. pylori* screening and treatment on dyspepsia and quality of life in the community: results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1665-1669.
26. Harvey RF, Lane JA, Murray LJ, et al. Randomised controlled trial of effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on heartburn and gastro-oesophageal reflux: Bristol *Helicobacter* Project. *BMJ* 2004;328:1417-1419.
27. Wildner-Christensen M, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Rates of dyspepsia one year after *Helicobacter pylori* screening and eradication in a Danish population. *Gastroenterology* 2003;125:327-329.
28. Vaira D, Vakil N, Rugge M, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of dyspeptic and reflux disease in healthy asymptomatic subjects. *Gut* 2003;52:1543-1547.
29. Malfertheiner P, Megrand F, O'Morain C, et al. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current concepts in the management of *H. pylori* infection. The Maastricht-2 2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-180.
30. Logan RPH, Walker MM, et al. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:12-16.
31. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018-1022.
32. Lundell L, Miettinen P, Myrvoid HE, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic GERD Study Group. *Gastroenterology* 1999;117:319-326.
33. 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 gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:247-253.
34. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastro-oesophageal reflux disease: Efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-669.