

# Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και διάγνωση

*Δημήτριος Καμπέρογλου*

Η ανακάλυψη του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*ΕΠ*) το 1982 έχει τροποποιήσει σημαντικά την αντιμετώπιση των γαστροδωδεκαδακτυλικών παθήσεων.<sup>1</sup> Η ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη θεωρείται ως ο κύριος παθογενετικός παράγοντας της χρόνιας γαστρίτιδας, του πεπτικού έλκους, του αδενοκαρκινώματος και του MALT λεμφώματος του στομάχου. Συνεπώς η διάγνωση και θεραπεία της λοίμωξης έχει κριτικό ρόλο στο χειρισμό των ασθενών με αυτές τις παθήσεις.<sup>2</sup>

Οι διαγνωστικές μέθοδοι και τεχνικές έχουν εξελιχθεί κατά τα τελευταία χρόνια με αποτέλεσμα σήμερα να υπάρχουν πολλές επιλογές για την ανίχνευση του *ΕΠ*. Η κύρια ταξινόμηση αυτών αναφέρεται σε επεμβατικές και μη επεμβατικές δοκιμασίες.

## **Επεμβατικές εξετάσεις**

Οι επεμβατικές εξετάσεις απαιτούν τη διενέργεια ενδοσκόπησης με αποτέλεσμα να είναι λιγότερο ανεκτές από τους ασθενείς και πλέον δαπανηρές, αλλά θεωρούνται σημαντικότερες αφού εκτός από την υψηλή διαγνωστική τους αξία παρέχουν και πληροφορίες σχετικά με το αποτέλεσμα και τις επιπλοκές της λοίμωξης στο γαστρικό βλεννογόνο.

## Ιστολογική διάγνωση

Η ιστολογική μέθοδος είναι ουσιαστικά η πρώτη, η οποία χρησιμοποιήθηκε και θεωρείται ακόμα η κλασικότερη (*gold standard*). Οι κυριότερες χρώσεις, οι οποίες χρησιμοποιούνται, είναι η *Warthin-Starry* και η *Giemsa*. Πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η δυνατότητα σταδιοποίησης της γαστρίτιδας (ταξινόμηση κατά *Sidney* κ.λπ.) και η ανίχνευση προκαρκινικών καταστάσεων. Το σχετικά νέο σύστημα ταξινόμησης *OLGA* θεωρείται ως ένα σημαντικό εργαλείο αξιολόγησης της ατροφίας και προγνωστικός παράγοντας αναφορικά με τον κίνδυνο καρκινογένεσης στο στόμαχο.<sup>3,4</sup> Φαίνεται ότι η θέση λήψης βιοψίας παίζει σημαντικό ρόλο για τη διάγνωση της *ΕΠ* λοίμωξης. Οι *Kim* και συν. έδειξαν ότι η ευαισθησία της ιστολογικής ανίχνευσης είναι υψηλότερη στο άνω τμήμα του μείζονος τόξου του στομάχου σε ασθενείς με καρκίνο. Αυτό συμβαίνει διότι στο σημείο αυτό η συχνότητα ατροφίας και εντερικής μεταπλασίας είναι μικρότερη.<sup>5</sup>

## Δοκιμασία ουρεάσης

Η δοκιμασία ουρεάσης είναι μία πολύ δημοφιλής αν και έμμεση μέθοδος ανίχνευσης του *ΕΠ*, δεδομένου ότι βασίζεται στην παρουσία της βακτηριδιακής ουρεάσης. Έχει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια με ευαισθησία περίπου 95% και ειδικότητα 90%.<sup>6</sup> Ένας τρόπος αύξησης της ευαισθησίας της μεθόδου είναι η λήψη περισσότερων του ενός ιστοτομαχιδίων.<sup>7</sup>

## Καλλιέργεια

Η καλλιέργεια του *ΕΠ* είναι μία ακριβή διαγνωστική δοκιμασία, η οποία διενεργείται σε περιορισμένο αριθμό κέντρων. Έχει ειδικότητα 100% ενώ η ευαισθησία μπορεί να φθάσει το 90% με τη χρήση των κατάλληλων υλικών ανάπτυξης και μεταφοράς.<sup>8</sup> Πρόσφατα με τη χρήση ενός υγρού μέσου ανάπτυξης οι *Sainsus* και συν. κατάφεραν να επιταχύνουν το χρόνο θετικοποίησης της καλλιέργειας του μικροβίου.<sup>9</sup> Ο βασικός λόγος εκτέλεσης της καλλιέργειας είναι η δοκιμασία ευαισθησίας του *ΕΠ* στα διάφορα αντιβιοτικά. Όμως, οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι αυτό πρέπει να γίνεται μετά από τουλάχιστον 2 αποτυχίες σχημάτων εκρίζωσης.

## Μοριακές τεχνικές

Η μοριακή ανίχνευση του *ΕΠ* σε γαστρικές βιοψίες είναι μία δαπανηρή μέθοδος, η οποία απαιτεί εξειδικευμένο εργαστήριο και προσωπικό με αποτέλεσμα να έχει εφαρμογή κύρια σε ερευνητικό επίπεδο, όπως π.χ. για τον προσδιορισμό του γονότυπου. Οι κυριότερες χρησιμοποιούμενες τεχνικές είναι η *PCR* και η *FISH*, αλλά θα πρέπει να σημειωθεί ότι μεταξύ των ερευνητών υπάρχουν διαφωνίες και ως προς την εκτέλεση και

ως προς την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Οι Zsikla και συν. επιβεβαίωσαν με PCR την παρουσία του *ΕΠ* σε περιστατικά με αρνητική ιστολογική σε ποσοστό 20%.<sup>10</sup> Όμως, η παρουσία του μικροβίου σε μοριακό επίπεδο δεν σημαίνει απαραίτητα ενεργό λοίμωξη. Με την τεχνική RT-PCR (*real time PCR*) ανευρέθη μεγαλύτερη βακτηριδιακή πυκνότητα του *ΕΠ* από περιοχές με διαβρώσεις σε σύγκριση με το φυσιολογικό βλεννογόνο.<sup>11</sup> Από κλινικής απόψεως, ίσως η σημαντικότερη συμβολή της μοριακής βιολογίας είναι η απ' ευθείας διάγνωση της ανθεκτικότητας του μικροβίου στην κλαριθρομυκίνη.<sup>12</sup> Αξιζει να σημειωθεί ότι η ανθεκτικότητα στο αναφερθέν αντιβιοτικό είναι δυνατόν να διαπιστωθεί και χωρίς επεμβατική μέθοδο σε υλικό από κόπρωνα.<sup>13</sup> Επιπλέον, οι Cambau και συν. με την εφαρμογή μίας νέας μοριακής δοκιμασίας, της *HelicoDR*, διέγνωσαν την ανθεκτικότητα στην κλαριθρομυκίνη με ευαισθησία και ειδικότητα σε ποσοστά 94% και 99%, και στη λεβοφλοξασίνη με αντίστοιχα ποσοστά 87% και 98,5%.<sup>14</sup>

### **Ενδοσκόπηση**

Κατά τα τελευταία έτη η πρόοδος της τεχνολογίας στον τομέα της ενδοσκοπικής απεικόνισης δίνει τη δυνατότητα διάγνωσης της *ΕΠ* λοίμωξης χωρίς τη λήψη βιοψίας. Οι κυριότερες νέες μέθοδοι είναι η μεγεθυντική ενδοσκόπηση υψηλής ευκρίνειας, η μεγεθυντική ενδοσκόπηση με *narrow-band imaging (NBI)* και η *confocal laser endomicroscopy (CLE)* ή *virtual histology*. Σε μελέτη, η οποία έγινε στην Τουρκία φάνηκε ότι η μεγεθυντική ενδοσκόπηση υψηλής ανάλυσης ήταν ανώτερη από την κλασική ενδοσκόπηση για τη διάγνωση της *ΕΠ* λοίμωξης, της ατροφίας και της εντερικής μεταπλασίας.<sup>15</sup> Οι Kiesslich και συν. αναφέρουν σε ανασκόπηση ότι η CLE έχει δυνατότητα παρουσίας "ζωντανής" ιστολογικής εικόνας της λοίμωξης και λήψης κατευθυνόμενων βιοψιών.<sup>16</sup> Επίσης Ιάπωνες ερευνητές έδειξαν ότι η μεγεθυντική ενδοσκόπηση με *NBI* είναι πολύ χρήσιμη για την πρόβλεψη της παρουσίας του *ΕΠ*, της βαρύτητας της γαστρίτιδας καθώς και της παρουσίας ατροφίας.<sup>17</sup> Όμως, όπως αναφέρεται σε αυτήν αλλά και σε άλλες μελέτες, δεν υπάρχει ακόμα ικανοποιητική συμφωνία ως προς τη διαγνωστική ακρίβεια αυτών των νέων απεικονιστικών μεθόδων και συνεπώς απαιτείται ευρύτερη εφαρμογή και μεγαλύτερη εμπειρία.

### **Μη επεμβατικές μέθοδοι**

Οι περισσότερες από τις μη επεμβατικές δοκιμασίες έχουν υψηλή διαγνωστική ακρίβεια, είναι σχετικά φθηνές και είναι καλύτερα ανεκτές από τους ασθενείς εφ' όσον δεν απαιτούν ενδοσκόπηση.

### **Δοκιμασία αναπνοής**

Η δοκιμασία αναπνοής (*urea breath test, UBT*) βασίζεται στην αντίδραση της παραγόμενης από το μικρόβιο ουρεάσης στο στόμαχο με την εξωτερικά χορηγούμενη

σεσημασμένη ουρία  $^{13}\text{C}$  ή  $^{14}\text{C}$ . Η μέθοδος αυτή, ιδίως με  $^{13}\text{C}$ , ο οποίος είναι μη ραδιενεργό ισότοπο και δίδεται χωρίς φόβο σε παιδιά και εγκύους, έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα  $>95\%$ <sup>18,19</sup> και συνιστάται ιδίως για τον έλεγχο εκρίζωσης μετά από θεραπεία.<sup>2</sup> Η ευαισθησία της ελαττώνεται όταν υπάρχει πρόσφατη λήψη αναστολέων αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ), ενώσεων βισμούθιου και αντιβιοτικών. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι προκειμένου να διατηρείται η διαγνωστική αξία της μεθόδου, αρκεί να μη λαμβάνονται ΑΑΠ για 2 εβδομάδες ενώ η λήψη αναστολέων υποδοχέων ισταμίνης δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα.<sup>2,20</sup> Έχουν γίνει προσπάθειες σύγκρισης των τιμών της δοκιμασίας αναπνοής με την πυκνότητα του μικροβίου στις γαστρικές βιοψίες και το βαθμό της γαστρίτιδος αλλά χωρίς επιτυχία.<sup>21</sup> Αντίθετα, οι *Buzas* και συν. διαπίστωσαν ότι υψηλότερος τίτλος προ θεραπείας είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερο ποσοστό επιτυχίας.<sup>22</sup> Επίσης, σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι επί παρουσίας στελέχους ανθεκτικού στην κλαριθρομυκίνη, ο τίτλος ήταν μεγαλύτερος.<sup>23</sup> Τέλος, αξίζει να σημειωθεί το συμπέρασμα ελληνικής μελέτης σύμφωνα με την οποία σε ασθενείς με γαστρεκτομή *Billroth II*, η δοκιμασία αναπνοής δεν είχε υψηλή διαγνωστική αξία σε αντίθεση με τη δοκιμασία ουρεάσης.<sup>24</sup>

### **Δοκιμασία ανίχνευσης αντιγόνου στα κόπρανα**

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται από το 1990, βασίζεται σε ανοσοενζυματική αντίδραση και έχει εφαρμογή ιδιαίτερα στα παιδιά. Έχει το μειονέκτημα ότι τα δείγματα πρέπει να φυλάσσονται στους  $-20^{\circ}\text{C}$ . Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του *Maastricht III*, συνιστάται ιδιαίτερα στον έλεγχο της εκρίζωσης όταν δεν είναι διαθέσιμη η δοκιμασία αναπνοής.<sup>2</sup> Ευρύτερη χρήση έχουν οι δοκιμασίες, οι οποίες βασίζονται σε πολυκλωνικά αντισώματα. Όμως, σε μία ανασκόπηση και μετα-ανάλυση φαίνεται ότι αυτές, οι οποίες βασίζονται σε μονοκλωνικά αντισώματα, έχουν μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια με ευαισθησία 96% και ειδικότητα 97%.<sup>25</sup> Ειδικότερα, σε άλλη πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση αποδείχθηκε η υπεροχή των μονοκλωνικών μεθόδων έναντι των πολυκλωνικών στον έλεγχο της εκρίζωσης μετά από θεραπεία.<sup>26,27</sup>

### **Ορολογική μέθοδος και “ορολογική βιοψία”**

Ο ορολογικός προσδιορισμός των αντισωμάτων έναντι του *EPI* (*IgG* & *IgA*) αποτελεί την πρώτη ιστορικά μη επεμβατική διαγνωστική μέθοδο, ενώ παραμένει η καλύτερη επιλογή για επιδημιολογικές μελέτες (*screening*), σε περιπτώσεις αιμορραγίας, σοβαρής εντερικής μεταπλασίας ή/και ατροφίας (δηλαδή όταν υπάρχει χαμηλή μικροβιακή πυκνότητα) και σε πρόσφατη λήψη ΑΑΠ ή/και αντιβιοτικών. Είναι φθηνή εξέταση, ευρέως διαδεδομένη και με μεγάλη ποικιλία μεθόδων (ανοσοενζυμικές, *western blot*, *ELISA* κ.λπ.). Όμως, η διαγνωστική ακρίβεια είναι σχετικά χαμηλή και μόνο σε λίγες περιπτώσεις φθάνει το επίπεδο του 90%.<sup>2</sup> Δεν συνιστάται για τον έλεγχο της εκρίζωσης της λοί-

μωξης λόγω της χαμηλής ευαισθησίας. Σημαντικό κεφάλαιο της ορολογικής μεθόδου αποτελεί η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του στελέχους του *EPT* με παρουσία του αντιγόνου *CagA*. Το στέλεχος αυτό διατηρείται περισσότερο, προκαλεί εντονότερη φλεγμονή, είναι περισσότερο νοσογόνο και θεωρείται ότι συνδέεται περισσότερο με την καρκινογένεση.<sup>28</sup> Ο τίτλος των αντισωμάτων έναντι του *EPT*, ο ορολογικός προσδιορισμός των πεπτινογόνων (πηλίκιο πεπτινογόνο I/II) και της γαστρίνης-17 έχουν χαρακτηριστεί ως βιοδείκτες, συνδυασμός των οποίων μπορεί να πιθανολογήσει σοβαρή ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου και αυξημένο κίνδυνο καρκινογένεσης.<sup>29-32</sup> Ειδικότερα, σε μία πρόσφατη μελέτη από την Ιαπωνία οι Tatemichi και συν. έδειξαν ότι ασθενείς με χαμηλό τίτλο αντισωμάτων *IgG* και ατροφία, εκφραζόμενη με χαμηλό πηλίκιο πεπτινογόνου I/II, έχουν εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου και χρειάζονται στενή ενδοσκοπική παρακολούθηση.<sup>33</sup>

### **Ανίχνευση στα ούρα**

Η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του *EPT* στα ούρα είναι μία φθηνή, γρήγορη και απλή μέθοδος αλλά δεν υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις. Σε μία πρόσφατη μελέτη από το Βιετνάμ διαπιστώθηκε ευαισθησία 79,5%, ειδικότητα 90,7% και διαγνωστική ακρίβεια 84,5%.<sup>34</sup>

### **Επιλογή της κατάλληλης μεθόδου / Ειδικές περιπτώσεις**

Σχεδόν όλες οι υπάρχουσες δοκιμασίες διάγνωσης της *EPT* λοίμωξης έχουν υψηλή διαγνωστική ακρίβεια. Η επιλογή μίας εξ αυτών εξαρτάται από το κόστος, τη διαθεσιμότητα, την ταχύτητα των αποτελεσμάτων και την εκάστοτε περίπτωση του ασθενούς.

Θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι ακόμα και η ακριβέστερη διαγνωστική μέθοδος έχει ευαισθησία 95%, πράγμα το οποίο σημαίνει ότι ένας στους 20 ασθενείς, αν και έχει τη λοίμωξη, δεν θα διαγνωσθεί (ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα).<sup>35</sup> Η αναζήτηση του *EPT* με 2 μεθόδους μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία. Σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτείται η διενέργεια 2 ή και 3 δοκιμασιών προκειμένου να γίνει η διάγνωση της *EPT* λοίμωξης. Αυτό συμβαίνει κύρια σε περιστατικά πεπτικού έλκους με αρνητική ιστολογική λόγω εκτεταμένης ατροφίας και εντερικής μεταπλασίας του γαστρικού βλεννογόνου.<sup>36</sup> Σε πρόσφατη μελέτη προτείνεται η λήψη βιοψίας ακόμα και από το βολβό του δωδεκαδακτύλου δεδομένου ότι το μικρόβιο μπορεί να παραμένει στο σημείο αυτό σε αντίθεση με το άντρο, όπου συνήθως αναζητείται.<sup>37</sup> Επίσης, η ορολογική διάγνωση της *EPT* λοίμωξης υπερέρχει της ιστολογικής ή/και της δοκιμασίας ουρεάσης σε τέτοια περιστατικά.<sup>38</sup>

Η ανίχνευση του *EPT* στο αιμορραγούν πεπτικό έλκος επιτυγχάνεται σε χαμηλότερο ποσοστό (μέχρι και 50%) σε σχέση με τα περιστατικά χωρίς αιμορραγία.<sup>39</sup> Το γεγονός

αυτό οφείλεται στην ελάττωση της ευαισθησίας ορισμένων επεμβατικών κυρίως διαγνωστικών μεθόδων (CLO test, ιστολογική) είτε λόγω προηγηθείσης λήψης φαρμάκων (π.χ. αντιεκκριτικά, αντιβιοτικά) είτε λόγω αυτής καθ' εαυτής της παρουσίας του αίματος εντός του στομάχου. Η δοκιμασία ουρεάσης φαίνεται να επηρεάζεται περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη μέθοδο στην αιμορραγία, ιδίως όταν αυτή είναι ενεργός κατά την ενδοσκόπηση, με ευαισθησία από 45,5% έως 71%.<sup>39</sup> Η ευαισθησία της ιστολογικής είναι υψηλότερη, ενώ χαμηλότερη είναι αυτή της καλλιέργειας. Αντίθετα από τις επεμβατικές, οι μη επεμβατικές μέθοδοι, όπως η ορολογική και η δοκιμασία αναπνοής έχουν υψηλή διαγνωστική ακρίβεια στο αιμορραγούν έλκος. Η τελευταία έχει την υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα και επί πλέον δεν επηρεάζεται από την παρουσία ενεργού αιμορραγίας.<sup>40</sup> Συνεπώς, σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος δοκιμασίας ουρεάσης ή/και ιστολογικής θα πρέπει να διενεργούνται και άλλες μέθοδοι, κατά προτίμηση μη επεμβατικές ή θα πρέπει να ελέγχεται ο ασθενής μεταγενέστερα.

Η επιλογή επεμβατικής μεθόδου με ενδοσκόπηση προτείνεται σε περιπτώσεις ανησυχητικών συμπτωμάτων (*alarm symptoms*) ή/και σε ηλικίες άνω των 45 ετών. Αντίθετα, σε δυσπεπτικούς ασθενείς κάτω των 45 χωρίς σοβαρά ενοχλήματα προτιμάται η στρατηγική *test and treat*, δηλαδή έλεγχος και στη συνέχεια θεραπεία, κυρίως με διενέργεια δοκιμασίας αναπνοής.<sup>41</sup>

Η δοκιμασία αναπνοής και η ανίχνευση του αντιγόνου στα κόπρανα αποτελούν τις κύριες επιλογές στα παιδιά, στα οποία δεν είναι εύκολη η διενέργεια ενδοσκόπησης.<sup>42</sup> Τέλος, στους ηλικιωμένους ασθενείς προτιμάται η ενδοσκόπηση και η λήψη βιοψίας λόγω μεγάλης πιθανότητας διάγνωσης σοβαρής παθολογίας από το στόμαχο, αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η ελαττωμένη ευαισθησία των περισσότερων δοκιμασιών στον υποπληθυσμό αυτό.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *GUT* 2007;56:772-781.
3. Ruge M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *GUT* 2007;56:631-636.
4. Satoh K, Osawa H, Yoshizawa M, et al. Assessment of atrophic gastritis using the OLGA system. *Helicobacter* 2008;13:225-229.
5. Kim CG, Choi IJ, Cho SJ, et al. Biopsy site for detecting *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:469-474.
6. Isomoto H, Kawazoe K, Inoue K, et al. Usefulness of the immunological rapid urease test for detection of *Helicobacter pylori* in patients who are reluctant to undergo endoscopic biopsies. *Dig Dis Sci* 2006;51:2302-2305.

7. Siddique I, Al-Mekhaizeem K, Alateeqi N, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: improving the sensitivity of CLO test by increasing the number of gastric biopsies. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:356-360.
8. Hirschi AM, Makrithathis A. Methods to detect *Helicobacter pylori*: from culture to molecular biology. *Helicobacter* 2007;12(Suppl 2):6-11.
9. Sainsus N, Cattori V, Lepadatu C, et al. Liquid culture medium for the rapid cultivation of *Helicobacter pylori* from biopsy specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1209-1217.
10. Zsiklo V, Hailemariam S, Baumann M, et al. Increased rate of *Helicobacter pylori* infection detected by PCR in biopsies with chronic gastritis. *Am J Surg Pathol* 2006;30:242-248.
11. Molnar B, Szake D, Ruzsovics A, et al. Significantly elevated *Helicobacter pylori* density and different genotype distribution in erosions compared with normal gastric biopsy specimen detected by quantitative real-time PCR. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:305-313.
12. Owen RJ. Molecular testing for antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *GUT* 2002;50:285-289.
13. Naguchi N, Rimbara E, Kato A, et al. Detection of mixed clarithromycin-resistant and -susceptible *Helicobacter pylori* using nested PCR and direct sequencing DNA extracted from faeces. *J Med Microbiol* 2007;56:1174-1180.
14. Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C, et al. Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2009;47:3600-3607.
15. Gonen C, Simsek I, Sarioglu S, et al. Comparison of high resolution magnifying endoscopy and standard videoendoscopy for the diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis in routine clinical practice: a prospective study. *Helicobacter* 2009;14:12-21.
16. Kiesslich R, Goetz M, Neurath MF. Virtual histology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:883-897.
17. Tahara T, Shibata T, Nakamura M, et al. Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2009;70:246-253.
18. Saad RJ, Chey WD. Breath tests for gastrointestinal disease: the real deal or a lot of hot air? *Gastroenterology* 2007;133:1763-1766.
19. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guide-line on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
20. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001-1017.
21. Zagari RM, Pozzato P, Martuzzi C, et al. 13C-urea breath test to assess *Helicobacter pylori* bacterial load. *Helicobacter* 2005;10:615-619.
22. Buzas GM, Szeles I. Interpretation of the 13C-urea breath test in the choice of second- and third-line eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2008;43:108-114.
23. Kawai T, Kawakami K, Kataoka M, et al. A study of the relationship between *Helicobacter pylori* microbial susceptibility 13C-urea breath test values. *Hepatogastroenterology* 2008;83:786-790.
24. Adamopoulos AB, Stergiou GS, Sakizlis GN, et al. Diagnostic value of rapid urease test and urea breath test for *Helicobacter pylori* detection in patients with Billroth II gastrectomy: a prospective controlled trial. *Dig Liver Dis* 2009;41:4-8.

25. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004;9:347-368.
26. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921-1930.
27. Deguchi R, Matsushima M, Suzuki T, et al. Comparison of a monoclonal with a polyclonal antibody-based enzyme immunoassay stool test in diagnosing *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy. *J Gastroenterol* 2009;44:713-716.
28. Ekstrom AM, Held M, Hansson LE, et al. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001;121:784-791.
29. Graham DY, Nurgalieva ZZ, El-Zimaity HM, et al. Noninvasive versus histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:306-314.
30. Watabe H, Mitsushima Y, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *GUT* 2005;54:764-768.
31. Ren Z, Borody T, Pang G, et al. Selective reduction of anti-*Helicobacter pylori* IgG subclass antibody in gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1338-1343.
32. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, et al. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1448-1455.
33. Tatemichi M, Sasazuki S, Inoue M, et al. Clinical significance of IgG antibody titer against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2009;14:231-236.
34. Nguyen LT, Uchida T, Tsukamoto Y, et al. Evaluation of rapid urine test for the detection of *Helicobacter pylori* infection in the Vietnamese population. *Dig Dis Sci* 2010;55:89-93.
35. McColl KE. How I manage *H. pylori*-negative, NSAID / Aspirin-negative peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2009;104:190-193.
36. Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2950-2961.
37. Pietroiusti A, Forlini A, Magrini A, et al. Isolated *H. pylori* duodenal colonization and idiopathic duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol* 2008;103:55-61.
38. Luthra GK, DiNuzzo AR, Gourley WK, et al. Comparison of biopsy and serological methods of diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the potential role of antibiotics. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1291-1296.
39. Tu TC, Lee CL, Wu CH, et al. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc* 1999;49:302-306.
40. Wildner-Christensen M, Touborg Lassen A, Lindebjerg J, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcer, evaluation of urea-based tests. *Digestion* 2002;66:9-13.
41. Ford AC, Moayyedi P, Jarbol DE, et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* 'test and treat' compared with empirical acid suppression for managing dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:534-544.
42. Daugule I, Rowland M. *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 2008;13(Suppl 1):41-46.