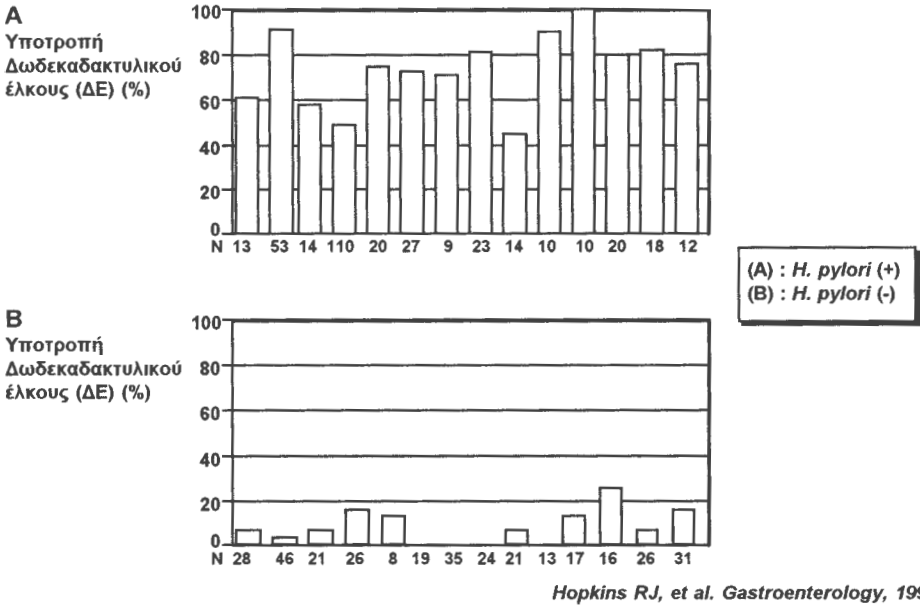


# Απώτερες συνέπειες εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

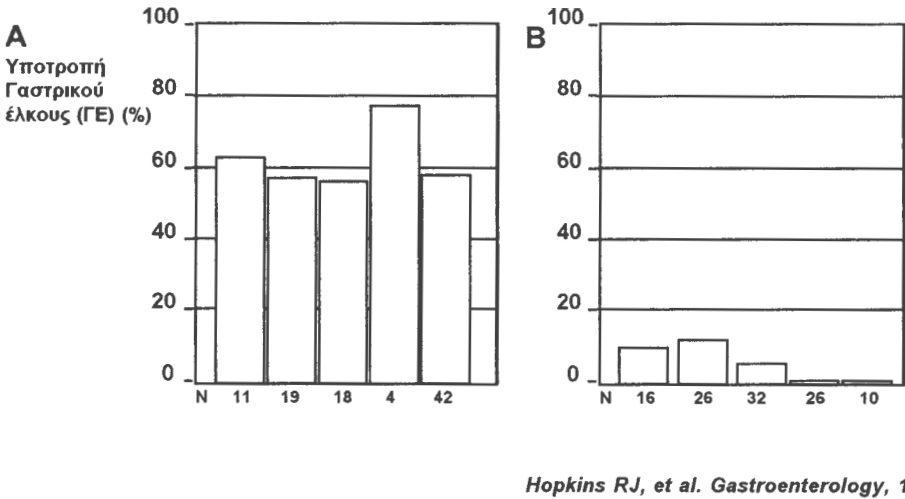
Σωτήριος Γεωργόπουλος

Η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*H. pylori*) που επιτυγχάνεται σήμερα, σε υψηλά ποσοστά, με τη χρήση νεότερων, βραχείας διάρκειας, τριπλών θεραπευτικών σχημάτων, προσφέρει άμεσα οφέλη στους ασθενείς.<sup>1,2</sup> Θεραπείει τη χρόνια ενεργό γαστρίτιδα, επιταχύνει την επούλωση του γαστρικού (ΓΕ) και δωδεκαδακτυλικού (ΔΕ) έλκους, μπορεί να επούλώσει ανθεκτικά στα αντιεκκριτικά φάρμακα έλκη και προκαλεί πλήρη ή μερική υποστροφή του MALT-λεμφώματος του στομάχου.<sup>3-7</sup> Παράλληλα προκαλεί άμεση ύφεση των συμπτωμάτων του ασθενούς και κυρίως ανακούφισή του από τον πόνο.<sup>8</sup> Η θεραπεία εκρίζωσης, παράλληλα με τα οφέλη που προσφέρει, θέτει τον ασθενή σε κίνδυνο για την ανάπτυξη παρενεργειών (κάποτε σοβαρών) και συνοδεύεται από σχετικά υψηλό κόστος (διάγνωση και θεραπεία του *H. pylori*).<sup>9,10</sup> Έχει λοιπόν μεγάλη σημασία, από την άποψη της σχέσης κινδύνου/ωφέλειας για τον ασθενή, η αποτίμηση των απώτερων συνεπειών της εκρίζωσης του *H. pylori* από κλινική και φαρμακοοικονομική άποψη.<sup>10,11</sup>

Πρόσφατη μετα-ανάλυση, από το τμήμα αντιβιοτικών παραγόντων του Αμερικανικού F.D.A., δείχνει ότι η εκρίζωση του *H. pylori* συνοδεύεται από σταθερή και σημαντική μείωση των ποσοστών υποτροπής του ΔΕ (από 67% στους *H. pylori* θετικούς ασθενείς σε 6% στους *H. pylori* αρνητικούς) (Σχ. 1).<sup>12</sup> Το ίδιο ισχύει και για τις υποτροπές του ΓΕ (59% στους *H. pylori* θετικούς έναντι 4% στους *H. pylori* αρνητικούς ασθενείς) (Σχ. 2). Στη μετανάλυση αυτή



Σχήμα 1.



Σχήμα 2.

εκτιμήθηκαν οι παράγοντες που πιθανά επηρεάζουν τα ποσοστά υποτροπής του έλκους μετά θεραπεία εκρίζωσης και βρέθηκε ότι η χρησιμοποίηση 3 αντί 2 διαγνωστικών δοκιμασιών ελέγχου της εκρίζωσης συνοδεύονταν από σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής του έλκους (3% έναντι 9%). Αντίθετα, το χρονικό σημείο ελέγχου της εκρίζωσης και της υποτροπής του έλκους δεν επηρέαζαν τα ποσοστά αυτά. Η επίδραση του θεραπευτικού σχήματος εκρίζωσης δεν μελετήθηκε αξιόπιστα λόγω της μεγάλης ετερογένειας των θεραπευτικών σχημάτων που χρησιμοποιήθηκαν. Όμως φαίνεται ότι η χρησιμοποίηση τριπλών (και άρα αποτελεσματικότερων) σχημάτων θεραπείας του *H. pylori* συνδέεται με χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής του ΔΕ.<sup>13</sup> Οι περισσότερες κλινικές μελέτες που πραγματοποιούνται την υποτροπή του πεπτικού έλκους μετά θεραπεία εκρίζωσης αφορούν σε περίοδο παρακολούθησης (follow-up) των ασθενών από 6-18 μήνες. Μόνο τρεις δημοσιευμένες μελέτες παρουσιάζουν συγκριτικά ποσοστά υποτροπής του έλκους μεταξύ των *H. pylori* θετικών και *H. pylori* αρνητικών ασθενών (μετά θεραπεία εκρίζωσης) για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.<sup>11,14,15</sup> Οι Forbes και συν. διαπιστώνουν σημαντικά χαμηλότερο αθροιστικό ποσοστό υποτροπής του έλκους, 7 έτη μετά τη θεραπεία, στους ασθενείς που εκρίζωσαν το *H. pylori* σε σχέση με αυτούς που παρέμειναν *H. pylori* θετικοί (8% έναντι 35%,  $p < 0,05$ ).<sup>14</sup> Το ίδιο διαπιστώνουν και οι Miehlke και συν. 5 έτη μετά τη θεραπεία (9,7% έναντι 81,7%,  $p < 0,001$ ).<sup>15</sup> Τέλος, οι Labenz και συν. διαπιστώνουν σημαντική μείωση των ποσοστών υποτροπής του έλκους και των επιπλοκών του, 2 έτη μετά τη θεραπεία, σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό ελκοπάθειας (5% μετά την εκρίζωση του *H. pylori* έναντι 87,1% πριν από αυτήν,  $p < 0,0001$ ).<sup>11</sup>

Φαίνεται λοιπόν ότι η θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori* μεταβάλλει ριζικά τη φυσική ιστορία της νόσου και πρακτικά οδηγεί σε μόνιμη επούλωση του έλκους στην πλειονότητα των ασθενών.<sup>16</sup> Επιπλέον, η θεραπεία εκρίζωσης προσφέρει μακροπρόθεσμα στους ελκοπαθείς, σαφή βελτίωση της ποιότητας ζωής τους, ελάττωση του ψυχοκοινωνικού stress, σαφή και μόνιμη ελάττωση των γαστρικών τους ενοχλημάτων, μείωση της κατανάλωσης αντιεκκριτικών φαρμάκων με συνέπεια σημαντική μείωση του κόστους ανά ασθενή.<sup>17,18</sup> Τέλος, αναλύσεις με βάση οικονομικά μοντέλα δείχνουν ότι η θεραπεία εκρίζωσης είναι, μακροπρόθεσμα, η φθηνότερη θεραπευτική στρατηγική για την αντιμετώπιση του ΔΕ τόσο συγκριτικά με την περιοδική θεραπεία των υποτροπών, όσο και με τη θεραπεία συντήρησης με αντιεκκριτικούς παράγοντες.<sup>19,20</sup>

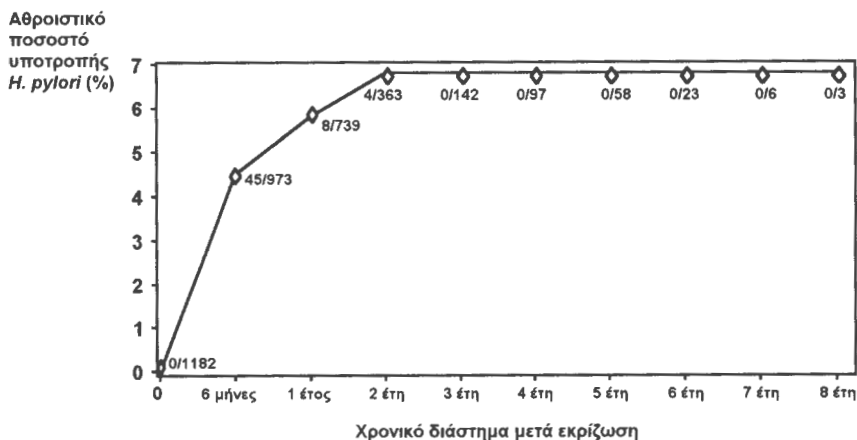
Ανάλογα είναι τα δεδομένα που αφορούν τα επιπλεγμένα και ειδικότερα τα αιμορραγούντα έλκη. Μέχρι σήμερα 4 δημοσιευμένες μελέτες δείχνουν ότι η εκρίζωση του *H. pylori* μηδενίζει το ετήσιο ποσοστό επαναιμορραγίας του ΔΕ.<sup>21-24</sup> Αντίθετα, το ποσοστό αυτό κυμαίνεται από 27-40% στους *H. pylori*

θετικών ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης.<sup>21-24</sup> Άλλες δύο πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες δείχνουν μείωση των υποτροπών του έλκους και της αιμορραγίας στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συντήρησης με αντιεκκριτικά φάρμακα.<sup>25,26</sup> Η διαφορά όμως αυτή, προκειμένου για την αιμορραγία, δεν έφθασε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας λόγω του μικρού αριθμού των αιμορραγικών επεισοδίων και στις δύο ομάδες ασθενών (τύπου II στατιστικό σφάλμα).

Οι κύριοι παράγοντες που συνδέονται αιτιολογικά με τις υποτροπές του έλκους μετά θεραπεία εκρίζωσης είναι: 1) Η λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και 2) η υποτροπή του *H. pylori*. Στη μελέτη των Labenz και συν. 7/8 (87,5%) ασθενείς με υποτροπή του έλκους (ΓΕ+ΔΕ) ήταν *H. pylori* αρνητικοί και ελάμβαναν ΜΣΑΦ.<sup>11</sup> Δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες, με μακρά παρακολούθηση των ασθενών, που να δείχνουν ότι η εκρίζωση του *H. pylori* προστατεύει από την ανάπτυξη ελκών εξαιτίας της (περιστασιακής ή μόνιμης) χρήσης ΜΣΑΦ. Μία μελέτη με βραχύ follow-up δείχνει ότι η εκρίζωση του *H. pylori* ελαττώνει την πιθανότητα ανάπτυξης έλκους στους ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ.<sup>27</sup> Αντίθετα οι Hawkey και συν. δείχνουν ότι η θεραπεία προφύλαξης με ομεπραζόλη στους ασθενείς αυτούς είναι αποτελεσματικότερη παρουσία παρά απουσία του μικροβίου.<sup>28</sup> Πάντως το σίγουρο είναι ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ελκών από ΜΣΑΦ είναι υπαρκτός και μετά την εκρίζωση του *H. pylori*.

Από την άλλη πλευρά, τα ποσοστά υποτροπής του πεπτικού έλκους, χωρίς αμφιβολία, σχετίζονται με τα αντίστοιχα ποσοστά υποτροπής του *H. pylori* μετά θεραπεία εκρίζωσης.<sup>29</sup> Τα ποσοστά αυτά κυμαίνονται γενικά σε χαμηλά επίπεδα (<10%) τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες.<sup>29</sup> Ανάλογα είναι και τα δεδομένα αντίστοιχων μελετών στη χώρα μας.<sup>30,31</sup> Το σύνολο σχεδόν των υποτροπών του *H. pylori* συμβαίνει μέσα στον πρώτο χρόνο και μάλιστα στο πρώτο εξάμηνο από την εκρίζωση του μικροβίου (Σχ. 3).<sup>32</sup> Δεν είναι όμως γνωστό αν η υποτροπή αυτή παριστά επανεμφάνιση παροδικώς κατασταλαμένου στελέχους *H. pylori*, που δεν ανιχνεύθηκε στον αρχικό έλεγχο, ή νέα λοίμωξη με όμοιο ή γενετικά διαφορετικό στέλεχος του μικροβίου. Οι λίγες μελέτες που με τη χρήση μοριακών τεχνικών συγκρίνουν τα πριν τη θεραπεία με τα στελέχη υποτροπής του *H. pylori*, δείχνουν ότι οι υποτροπές που συμβαίνουν πριν το έτος μάλλον παριστούν ατελώς θεραπευθείσα *H. pylori* λοίμωξη ενώ οι σποραδικές υποτροπές που παρατηρούνται μετά το έτος πιθανόν αφορούν σε νέες λοιμώξεις (Πιν. 1).<sup>33-39</sup>

Πιθανοί παράγοντες που συνδέονται με υποτροπή του *H. pylori* μετά θεραπεία εκρίζωσης είναι: 1) Ο αριθμός και το είδος των εργαστηριακών



Bell GD and Powell KU. Scand J Gastroenterol, 1996.

Σχήμα 3.

**Πίνακας 1.** Αποτελέσματα των μοριακών τεχνικών για την εξακρίβωση της φύσης της υποτροπής του *H. pylori*.

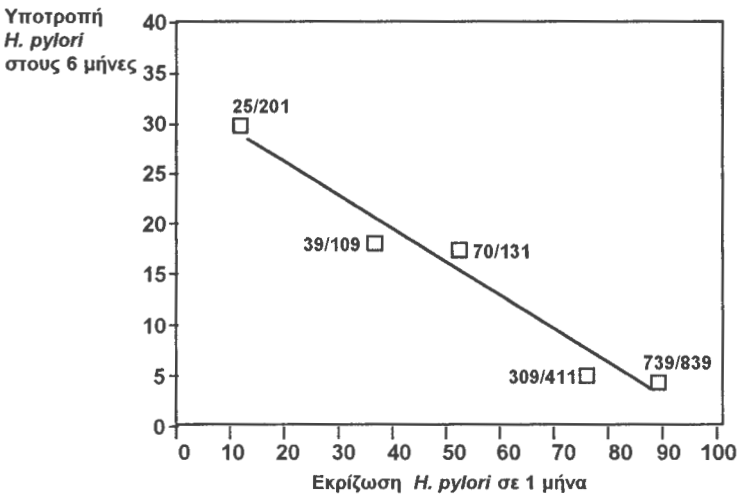
Μελέτες	Μοριακές τεχνικές	Αρ. ασθ. (n)	Follow-up (μήνες)	Ζεύγη στελεχών Hρ		Στελέχη Hρ συζύγων			
				≤ 1 έτος	> 1 έτος	Όμοια	Ανόμοια		
Hua et al	AP-PCR & RFLP-PCR	9	5-50	6	1	0	2	-	-
Xia et al	RAPD-PCR	5	7-22	5	0	0	0	-	-
Langenberg et al	REA	1	5	1	0	0	0	-	-
Schutze et al	AP-PCR	2	14 & 43	2	0	0	0	2	0
Georgopoulos et al	RFLP-PCR	5	7-18	4	0	0	1	1*	0
van der Hulst et al	RAPD-PCR	6	6-33	3	0	3	0	-	-
Mitchell et al	RAPD-PCR	3	6-24	1	1	0	1	-	-
<b>Σύνολο</b>				<b>22</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>0</b>

\* με το στέλεχος υποτροπής του ασθενούς

δοκιμασιών εκρίζωσης. 2) Ο αριθμός και κυρίως η θέση των βιοπτικών δειγμάτων (sampling). 3) Η εμπειρία για την κατάλληλη εκτέλεση των εργαστηριακών δοκιμασιών. 4) Το χρονικό σημείο ελέγχου της εκρίζωσης και 5) Η αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού σχήματος (ανθεκτικότητα στη μετρονιδαζόλη, αριθμός και είδος φαρμάκων). Από τους παράγοντες αυτούς, κυριότερος φαίνεται ότι είναι η αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού σχήματος εκρίζωσης. Η χρησιμοποίηση θεραπευτικών σχημάτων με υψηλή αποτελεσματικότητα (άνω του 80%) συνοδεύεται με πολύ χαμηλό ποσοστό υποτροπής του *H. pylori* (κάτω του 5%) (Σχ. 4).<sup>32</sup>

Η εξασφάλιση επιτυχούς εκρίζωσης του *H. pylori*, που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση υψηλής αποτελεσματικότητας θεραπευτικού σχήματος και τον ακριβή έλεγχο εκρίζωσης του μικροβίου, οδηγεί σε πολύ χαμηλά έως μηδενικά ποσοστά υποτροπής του έλκους, τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες.<sup>39,40</sup> Παρόλα αυτά, πρόσφατη μετα-ανάλυση Αμερικανικών μελετών από τους Laine και συν. δείχνει σχετικά υψηλό ποσοστό ( $\approx 20\%$ ) υποτροπής *H. pylori* αρνητικών ελκών μετά θεραπεία εκρίζωσης.<sup>41</sup> Αν και τα πλήρη δεδομένα είναι ακόμη αδημοσίευτα, η μελέτη αυτή αποκαλύπτει τη σημασία των ΜΣΑΦ και πιθανώς άλλων παραγόντων δημιουργίας του έλκους

#### ΥΠΟΤΡΟΠΗ Η. PYLORI ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΚΡΙΖΩΣΗΣ



Bell GD and Powell KU. *Scand J Gastroenterol*, 1996.

Σχήμα 4.

που η μαζική εκρίζωση του *H. pylori* στους ελκοπαθείς, θα επιτρέψει ενδεχόμενα στο μέλλον μία πιο ξεκάθαρη αποτίμηση του ρόλου τους.<sup>42</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lind T, Veldhuyzen van Zanten SJO, Unge P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antibiotics. The MACH 1 Study. *Helicobacter* 1996;1:138-44.
2. Wurzer H, Rodrigo L, Stamler D, et al. Short-course therapy with amoxycillin-clarithromycin triple therapy for 10 days (ACT-10) eradicates *Helicobacter pylori* and heals duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:943-52.
3. Valle J, Sepala K, Sipponen P, et al. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. A morphometric study. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1057-65.
4. Labenz J, Borsch G. Evidence for the essential role of *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Gut* 1994;35:19-22.
5. Graham DY, Lew GM, Evans DG, et al. Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing. *Ann Intern Med* 1991;115:216-9.
6. Mantzaris G, Hatzis A, Tamvakologos G, et al. Prospective, randomized, investigator-blind trial of *Helicobacter pylori* infection treatment in patients with refractory duodenal ulcers: healing and long-term relapse rates. *Dig Dis Sci* 1993;38:1132-6.
7. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-7.
8. Wilhelmsen I, Berstad A. Quality of life and relapse of duodenal ulcer before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:874-9.
9. Penston JG. *Helicobacter* eradication: understandable caution but no excuse for inertia. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:369-89.
10. Deltenre M and Jonsson B. Pharmacoeconomics. *Current Opinion in Gastroenterology* 1996;12(Suppl 1):45-9.
11. Labenz J, Tilenburg B, Peitz U, et al. Long-term consequences of *Helicobacter pylori* eradication: Clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:111-5.
12. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A review. *Gastroenterology* 1996;110:1244-52.
13. Xia HX, Marshall DG, Windler HJ, et al. Recrudescence of *Helicobacter pylori* after apparent eradication in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1391.
14. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJE, et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet* 1994;343:258-60.
15. Miehlske S, Bayerdorffer E, Lehn N, et al. Recurrence of duodenal ulcers during five

- years of follow-up after cure of *Helicobacter pylori* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:975-8.
16. Labenz J, Borsch G. Highly significant change of the clinical course of relapsing and complicated peptic ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1994;89:1785-8.
  17. Wilhelmsen I. Quality of life and *Helicobacter pylori* eradication. Scand J Gastroenterol 1996;31:18-20.
  18. Powell KU, Bell GD, Bolton GH, et al. *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer disease: clinical consequences and financial implications. Q J Med 1994;87:283-90.
  19. Jonsson B. Cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication therapy in duodenal ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1996;31:90-5.
  20. Taylor JL, Zagari M, Murphy K, et al. Pharmacoeconomic comparison of treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*. Arch Intern Med 1997;157:87-97.
  21. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1993;28:939-42.
  22. Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, et al. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer haemorrhage. Gastrointest Endosc 1995;41:5-7.
  23. Labenz J, Borsch G. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. Digestion 1994;55:19-23.
  24. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. Gastrointest Endosc 1995;41:1-4.
  25. Santander C, Gravalos RG, Gomez-Cedenilla A, et al. Antimicrobial therapy for *Helicobacter pylori* infection versus long-term maintenance antisecretion treatment in the prevention of recurrent hemorrhage from peptic ulcer: prospective nonrandomized trial on 125 patients. Am J Gastroenterol 1996;91:1549-52.
  26. Riemann JF, Schilling D, Schauwecker P, et al. Cure with omeprazole plus amoxicillin versus long-term ranitidine therapy in *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer bleeding. Gastrointest Endosc 1997;46:299-304.
  27. Chan FKL, Sung JY, Chung SCS, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet 1997;350:975-9.
  28. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szozepanski L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1998;338:727-34.
  29. Xia HX, Talley NJ, Keane CT, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful eradication. Dig Dis Sci 1997;42:1821-34.
  30. Γεωργόπουλος Σ, Μεντής Α, Καραταπάνης Σ, και συν. Ο ρόλος των συζύγων στην υποτροπή του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*Hp*) μετά επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος (ΔΕ). 3ο Ελληνικό Συνέδριο για το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, Αθήνα 1998.



31. Μπαλατσός Β, Ντελής Β, Γερμανόπουλος Α, και συν. Επανεμφάνιση του *H. pylori* (*Hp*) μετά θεραπεία εκρίζωσης. Επίπτωση στην υποτροπή του δωδεκαδακτυλικού έλκους: Μια προοπτική μελέτη 6 ετών. 3ο Ελληνικό Συνέδριο για το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, Αθήνα 1998.
32. Bell GD, Powell KU. *Helicobacter pylori* reinfection after apparent eradication - The Ipswich experience. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:96-104.
33. Hua J, Birac C, Xia H, et al. Differentiation of recrudescence and reinfection during relapse of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1395 (abstract).
34. Xia HX, Windle HJ, Marshall DG, et al. Recrudescence of *Helicobacter pylori* after apparently successful eradication. Novel application of randomly amplified polymorphic DNA fingerprinting. *Gut* 1995;37:30-4.
35. Langenberg W, Rauws EAJ, Widjojokusumo A, et al. Identification of *Campylobacter pyloridis* isolates by restriction endonuclease DNA analysis. *J Clin Microbiol* 1986;24:414-7.
36. Schutze K, Hentschel E, Dragosics B, et al. *Helicobacter pylori* reinfection with identical organisms: Transmission by the patients' spouses. *Gut* 1995;36:831-3.
37. Georgopoulos S, Spiliadis C, Mentis A, et al. The molecular pattern of *Helicobacter pylori* (*Hp*) recurrence, after successful eradication treatment in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 1995;108:A100.
38. van der Hulst RWM, Rauws EAJ, Koycu B, et al. *Helicobacter pylori* reinfection is virtually absent after successful eradication. *J Infect Dis* 1997;176:196-200.
39. Mitchell HM, Hu P, Chi Y, et al. A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China). *Gastroenterology* 1998;114:256-61.
40. van der Hulst RWM, Rauws EAJ, Koycu B, et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: A prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997;113:1082-6.
41. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *H. pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously-designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1409-15.
42. Tytgat GNJ. Remaining questions with respect to *Helicobacter pylori* [Editorial]. *Gastroint Endosc* 1998;47:198-9.