

Διαγνωστική προσπέλαση της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (από την πλευρά του Γαστρεντερολόγου)

Σπύρος Μιχόπουλος

Οι διαγνωστικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*HP*) χωρίζονται σε μη επεμβατικές και επεμβατικές (Πίνακας 1). Οι περισσότερες προσδιορίστηκαν γρήγορα μετά την ανακάλυψη του *HP*. Άλλες, κυρίως μη επεμβατικές, πιο πρόσφατα. Η αξία της κάθε δοκιμασίας εξαρτάται από την ευαισθησία και την ειδικότητά της. Σημασία για την αξία της έχει επίσης η εφαρμογή της κάθε δοκιμασίας δηλ. αν αναφέρεται σε άτομο ή πληθυσμούς και για ποιο λόγο (π.χ. επιδημιολογικές μελέτες, επανέλεγχος μετά από θεραπεία εκρίζωσης κ.λπ.). Οι καταστάσεις που μπορούν να επηρεάσουν την ερμηνεία μιας δοκιμασίας αναζήτησης του *HP* είναι:

- 1) Η συχνότητα του *HP* σε κάποιο πληθυσμό
- 2) Τα φάρμακα που λαμβάνονται πριν και κατά τη διάρκεια διενέργειας μιας δοκιμασίας
- 3) Η ευαισθησία και ειδικότητα της δοκιμασίας και το υπό εξέταση κλινικό πρόβλημα.

Ο επιπολασμός του *HP* σε ένα δεδομένο πληθυσμό μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την προβλεπτική αξία μιας δοκιμασίας. Έτσι αν η επίπτωση του *HP*

Πίνακας 1. Διαγνωστικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό του *HP*.

Επεμβατικές μέθοδοι	Μη επεμβατικές μέθοδοι
1) CLO-test	1) Ορολογικές μέθοδοι
2) Καλλιέργεια	2) Δοκιμασίες αναπνοής - Breath test
3) Ιστολογική - Ανοσοϊστοχημεία	3) Αναζήτηση του <i>HP</i> στα κόπρανα
4) PCR	

είναι 90% μια αρνητική ορολογική δοκιμασία μπορεί να σφάλει στο 63% των περιπτώσεων, ενώ μια θετική απάντηση πρακτικά δεν σφάλει. Αντίθετα αν η επίπτωση είναι 10% μια αρνητική ορολογική δοκιμασία πρακτικά δεν σφάλει (98% ακρίβεια) ενώ η αξία ενός θετικού αποτελέσματος μειώνεται σημαντικά.¹ Διάφορα φάρμακα όπως οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI), το βισμούθιο και τα αντιβιοτικά μπορούν να επηρεάσουν την ευαισθησία και την ειδικότητα των δοκιμασιών που στηρίζονται στη δραστηριότητα της ουρεάσης.

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Όλες οι δοκιμασίες που στηρίζονται στις βιοψίες υπόκεινται στην πιθανότητα δειγματοληπτικού λάθους. Τα καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν καμία θεραπεία επιτυγχάνονται με βιοψίες από το άντρο. Αντίθετα σε ασθενείς που λαμβάνουν PPI's προτιμώνται οι βιοψίες από το σώμα.²

Ως μέθοδο αναφοράς για τη σύγκριση των διαφόρων τεχνικών ορισμένοι συγγραφείς είχαν παλαιότερα θεωρήσει την ιστολογική εξέταση. Εντούτοις θα πρέπει να τονισθεί ότι ακόμη και στα πιο έμπειρα χέρια είναι δυνατόν να υπάρχουν ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα και στην ιστολογική εξέταση, κυρίως όταν υπάρχουν χαμηλές πυκνότητες ελικοβακτηριδίων.^{3,4} Επειδή η ιστολογική εξέταση εξαρτάται πολύ από την εμπειρία του Παθολογοανατόμου πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες δοκιμασίες.⁵

Καλλιέργεια

Η καλλιέργεια αποτέλεσε τη μέθοδο με την οποία οι B. Marshall και R. Warren ανακάλυψαν το *HP*. Παρ' όλη την ως ένα βαθμό τυποποίηση της καλλιέργειας σήμερα, η μέθοδος δεν αποτελεί απαραίτητο εργαλείο της καθημερινής πρακτικής. Η πείρα του εργαστηρίου παίζει σημαντικό ρόλο στην αξιοπιστία της μεθόδου, αφού σε εξειδικευμένα κέντρα η ειδικότητά της είναι

100%. Η ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά καθιστά τη μέθοδο πολύ χρήσιμη σε επιλεγμένους ασθενείς καθώς και στις κλινικές μελέτες.⁶ Σημαντικό ρόλο για την επιτυχία της μεθόδου παίζουν ο τρόπος συντήρησης και ο χρόνος μεταφοράς. Στην περίπτωση που αποφασισθεί γαστροσκόπηση για τον έλεγχο επιτυχούς θεραπείας εκρίζωσης του *HP* η λήψη βιοψίας για καλλιέργεια θεωρείται σημαντική γιατί εκτός από την αξιοπιστία της ως προς την παρουσία του *HP* μπορεί να μας πληροφορήσει για την ανθεκτικότητα των στελεχών σε όσους δεν θεραπεύτηκαν.⁷ Εντούτοις οι περισσότεροι Γαστρεντερολόγοι δεν αποστέλλουν υλικό για καλλιέργεια στη δεύτερη γαστροσκόπηση, αλλά στηρίζονται σε εμπειρικές θεραπείες.⁸ Η καλλιέργεια αποδείχθηκε εξαιρετικά χρήσιμη αφού πρόσφατα πιστοποιήθηκε παρουσία *HP* σε κόπρανα και σε εμέσματα με αυτήν.^{9,10} Επίσης η καλλιέργεια επιτρέπει τη χρήση ορισμένων μεθόδων μοριακής βιολογίας για την τυποποίηση των στελεχών που βοηθά στις επιδημιολογικές μελέτες αλλά και στις περιπτώσεις επαναμόλυνσης. Τέλος ο ρόλος της είναι απαραίτητος στη μελέτη της παθογένειας του μικροβίου (μελέτη ουρεάσης, κυτταροτοξίνης κ.λπ.).

Δοκιμασίες ουρεάσης

Η μεγάλη ποσότητα ουρεάσης του *HP* διασπά την ουρία που υπάρχει στο υπόστρωμα αυτών των δοκιμασιών, με αποτέλεσμα τη δημιουργία υδροξειδίου του αμμωνίου και αλλαγή του pH που ανιχνεύεται με τη χρήση κάποιου δείκτη, συνήθως του ερυθρού της φαινόλης. Η ποσότητα του *HP* και η θερμοκρασία καθορίζουν το χρόνο θετικοποίησης της δοκιμασίας.^{11,12} Η αξία αυτών των δοκιμασιών έγκειται στην ευκολία χρήσης τους, στην πολύ καλή τους ειδικότητα (ελάχιστα ψευδώς θετικά αποτελέσματα που οφείλονται ως επί το πλείστον σε αποικισμό από *helicobacter heilmannii*) και στο χαμηλό τους κόστος. Για τη διατήρηση της υψηλής ειδικότητας η ανάγνωση δεν πρέπει να πραγματοποιείται μετά από 24 ώρες. Επί πλέον η ανάγνωση προ των 24 ωρών μειώνει σημαντικά την ευαισθησία αφού σε ποσοστό >20% η θετικοποίηση πραγματοποιείται μετά από 2 ώρες.¹³ Η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να υπερτερεί της ιστολογικής διάγνωσης.^{5,14} Στις περιπτώσεις που έχει προηγηθεί θεραπεία εκρίζωσης ή οι βιοψίες έχουν ληφθεί κατά τη διάρκεια αιμορραγίας, η ευαισθησία της μεθόδου μειώνεται σημαντικά.¹⁵⁻¹⁸ Επί αρνητικού αποτελέσματος χρειάζεται επιβεβαίωση με άλλη δοκιμασία ιδιαίτερα αν η κλινική συμπτωματολογία επιμένει (π.χ. ανθεκτικότητα του έλκους).

PCR

Η PCR δεν παρουσιάζει ενδιαφέρον για τη διαπίστωση της λοίμωξης από *HP* αφού δεν βελτιώνει τη διαγνωστική ακρίβεια των άλλων επεμβατικών μεθόδων και έχει υψηλότερο κόστος. Το κύριο ενδιαφέρον της έγκειται στην ανακάλυψη στελεχών με αντοχή στην κλαριθρομυκίνη σε λίγες ώρες.¹⁹

ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ορολογικές δοκιμασίες

Η συνεχής παρουσία του *HP* στο στόμαχο έχει ως συνέπεια τη συνεχή παρουσίαση αντιγονικών μορίων και την επακόλουθη ανοσολογική διέγερση. Η ανίχνευση των IgA και κυρίως των IgG αντισωμάτων σήμερα γίνεται κυρίως με ανοσοενζυμικές μεθόδους (ELISA). Άλλες δοκιμασίες στηρίζονται στην ταχεία ανίχνευση με ολικό αίμα ή στην ανοσοκαθήλωση. Οι ανοσοενζυμικές μέθοδοι (ELISA) μπορούν εκτός από τον ποιοτικό προσδιορισμό των αντισωμάτων του *HP* να μετρήσουν και την ποσότητά τους. Λόγω του σημαντικού βαθμού ετερογένειας της ανοσολογικής απάντησης έναντι των διαφόρων στελεχών του *HP*, η ποικιλία παρασκευής του αντιγόνου πρέπει να είναι όσο το δυνατόν ευρύτερη.²⁰ Η προσθήκη της αναζήτησης IgA αντισωμάτων δεν προσθέτει στην ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου περισσότερο από αυτή των IgG μόνο.²¹ Για την ποιοτική αναζήτηση του *HP* οι ταχείες δοκιμασίες ολικού αίματος έχουν μάλλον μικρότερη ακρίβεια από τις ανοσοενζυμικές μεθόδους, παρά ορισμένα καλά αποτελέσματα που αναφέρθηκαν κυρίως στις ΗΠΑ.²²⁻²⁴ Πρόσφατα αναπτύχθηκε μια ανοσο-ενζυματική μέθοδος όπου με μεταφορά μίας σταγόνας αίματος από το δάκτυλο στο εργαστήριο είναι δυνατή η αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων των κλασικών ορολογικών μεθόδων.²⁵ Το πρόβλημα για την παρακολούθηση των ασθενών μετά από εκρίζωση είναι η αργή πτώση των αντισωμάτων αν και μερικοί βρίσκουν τη μέθοδο αρκετά χρήσιμη κυρίως λόγω του χαμηλού κόστους.⁸ Η παρακολούθηση απαιτεί τουλάχιστον 6 μήνες και πτώση μεγαλύτερη του 25% των τίτλων.

Δοκιμασίες αναπνοής

Οι δοκιμασίες αναπνοής (ΔΑ) με ισότοπα άνθρακος, ¹³C και ¹⁴C, στηρίζονται στην ικανότητα του *HP* να διασπά την ουρία καθώς και την ταχεία αποβολή του σχηματιζόμενου από τη διάσπασή της CO₂ με την αναπνοή. Επειδή το υπόστρωμα που περιέχει το σεσημασμένο άνθρακα έρχεται σε

επαφή με το σύνολο του στομάχου, η μέθοδος περιορίζει πολύ την πιθανότητα δειγματοληπτικού λάθους. Ο ^{13}C είναι ένα μη ραδιενεργό ισότοπο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς περιορισμούς. Το μείζον πρόβλημα για τη χρήση του είναι το υψηλό κόστος. Η μέτρηση αφορά το λόγο $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ σε φασματομετρία μάζας αλλά κατόπιν συμφωνίας τα αποτελέσματα εκφράζονται σε $\Delta^{13}\text{CO}_2$ που εκφράζουν τον εμπλουτισμό σε ^{13}C , σε σχέση με την προ της χορήγησης του ισότοπου πυκνότητα.²⁶ Οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν τη ΔΑ για *HP* είναι η γαστρική κένωση²⁷ (γί' αυτό συχνά χρησιμοποιούνται επιβραδυντικά γεύματα για τη γαστρική κένωση) και η πυκνότητα του *HP*.²⁸ Το κιτρικό οξύ θεωρείται καλύτερο από το λιπαρό γεύμα ως επιβραδυντικό της γαστρικής κένωσης.²⁹ Η μέθοδος είναι ιδανική για τον έλεγχο εκρίζωσης του *HP* και ιδιαίτερα για τα παιδιά και τις εγκύους. Η ΔΑ με ^{14}C στηρίζεται στην ίδια αρχή, αλλά πρόκειται για ραδιενεργό ισότοπο που εκπέμπει χαμηλή ενέργεια τύπου β και επιτρέπει εύκολα να καταμετρηθεί ο αριθμός σπινθηρισμών του εκπνεόμενου $^{14}\text{CO}_2$. Το κόστος είναι πολύ χαμηλό αν και φθηνότερες μέθοδοι για τη χρήση του ^{13}C βρίσκονται υπό διερεύνηση.³⁰ Το πρόβλημα είναι ότι ο ^{14}C είναι ραδιενεργό ισότοπο και υπάρχει κάποιος διασταγμός αναφορικά με την ευρεία χρήση μίας τέτοιας ΔΑ, παρά τις διαβεβαιώσεις όσων την υποστηρίζουν για την πολύ χαμηλή ποσότητα εκπεμπομένης ραδιενέργειας (1μCi). Η μικρή ποσότητα ισότοπου επιβάλει για τους περισσότερους, για να αποφευχθούν τα συγχυτικά αποτελέσματα που επιφέρει η ουρεάση της οροφαρυγγικής κοιλότητας, τη χρήση κάψουλας^{31,32} ή την ταχεία δίοδο από τη στοματική κοιλότητα με παράλληλη χορήγηση επιβραδυντικού γεύματος. Οι ΔΑ είτε με ^{13}C είτε με ^{14}C τείνουν να αντικαταστήσουν τις παρεμβατικές μεθόδους για τον επανέλεγχο της εκρίζωσης του *HP* όταν αυτές είναι διαθέσιμες.³³ Είναι επίσης εξαιρετικά χρήσιμες για τη μελέτη του *HP* στα παιδιά.³⁴

Αναζήτηση του *HP* στα κόπρανα

Τα τελευταία έτη κατέστη δυνατή η καλλιέργεια του *HP* στα κόπρανα. Παρά τις όποιες τεχνικές δυσκολίες αυτό οδήγησε στη δημιουργία μιας σειράς διαγνωστικών δοκιμασιών που αναγνωρίζουν τα βακτηριδιακά αντιγόνα στα κόπρανα. Η ανοσοενζυματική μέθοδος αναζήτησης αντιγόνων του *HP* είναι η πλέον κλινικά δοκιμασμένη και διαδεδομένη (HpSA). Η δοκιμασία χρησιμοποιεί πολυκλωνικά αντισώματα έναντι του *HP*. Τα κόπρανα μπορούν να διατηρηθούν στους 2-8° C για 3 ημέρες ή επ' αόριστον στους -20° C. Μετά από επεξεργασία ακολουθεί φασματομετρική ανάλυση και ανάγνωση των τιμών που καθορίζονται σε αρνητικές, αμφισβητούμενες (όπου χρειάζεται επανάλη-

ψη της δοκιμασίας) και θετικές για την παρουσία *HP*. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου πλησιάζει αυτήν της ΔΑ στους ασθενείς πριν από την εκρίζωση του *HP*.^{35,36} Τα αποτελέσματα για την αναζήτηση του *HP* μετά από τη θεραπεία εκρίζωσης είναι αντικρουόμενα, με ευαισθησία 85,7-93,8% και ειδικότητα 68,3-96,9%.³⁷⁻³⁹ Η χορήγηση ομεπραζόλης μειώνει τη διαγνωστική ακρίβεια τόσο των ΔΑ όσο και του ΗρSA.⁴⁰

ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η ενδοσκόπηση χωρίς βιοψίες έχει μικρή αξία για τη διάγνωση της *HP* λοίμωξης. Σ' αυτό συμφωνούν οι περισσότεροι συγγραφείς.^{41,42} Ίσως να υπάρχουν κάποια ενδοσκοπικά στοιχεία όπως η οζώδης διαμόρφωση του άντρου που έχουν κάπως μεγαλύτερη αξία αλλά τελικά η επιβεβαίωση με κάποια από τις προαναφερόμενες δοκιμασίες είναι απαραίτητη. Ακόμη και σε περιπτώσεις όπως το MALT λέμφωμα η σχεδόν φυσιολογική μακροσκοπική εμφάνιση του στομάχου είναι δυνατή.⁴³ Σε πρόσφατη μελέτη περιγράφεται ότι σε περιπτώσεις MALT λεμφωμάτων, μετά από θεραπεία εκρίζωσης η λευκάζουσα απεικόνιση του γαστρικού βλεννογόνου μπορεί να αποτελεί θετικό ενδοσκοπικό σημείο υποστροφής του λεμφώματος.⁴⁴

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Επί του παρόντος καμία δοκιμασία για την αναζήτηση του *HP* δεν έχει απόλυτη διαγνωστική ακρίβεια. Για την όσο το δυνατόν καλύτερη διάγνωση της λοίμωξης, κυρίως μετά από θεραπεία εκρίζωσης, χρειάζεται ο συνδυασμός τουλάχιστον δύο δοκιμασιών.⁴⁵ Εντούτοις στην καθημερινή πράξη συχνά χρησιμοποιείται μόνο μια δοκιμασία. Η επιλογή της πρέπει να στηρίζεται στην υποκείμενη κλινική οντότητα που συνδέεται με την *HP* λοίμωξη, τις εκάστοτε δυνατότητες και την εμπειρία του χώρου όπου αυτή πραγματοποιείται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? *Am J Gastroenterol* 2000;91:1138-44.
2. Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ, et al. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:12-6.
3. Faigel DO, Childs M, Furth EE, et al. New noninvasive tests for *Helicobacter pylori* gastritis. Comparison with tissue-based gold standard. *Dig Dis Sci* 1996;41:740-8.

4. El-Zimaity HM, Graham DY, Al-Assi MT, et al. Interobserver variation in the histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Hum Pathol* 1996;27:35-41.
5. Maconi G, Vago L, Galletta G, et al. Is routine histological evaluation an accurate test for *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:327-31.
6. Clupczynski Y, Langenberg W, Dankert J, et al. Results of a multicenter European survey in 1991 of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* - European study group on antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:777-81.
7. Van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, et al. Reliability of biopsy-based diagnostic tests for *Helicobacter pylori* after treatment aimed at its eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1255-8.
8. Olafsson S, Berstad A. Therapy and diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection in Scandinavian countries in 1998. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:849-55.
9. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty F. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* for healthy infected adults. *JAMA* 1999;282:2240-5.
10. Leung WK, Slu KKL, Kwok CKL, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2881-4.
11. Laine L, Lewin D, Naritoku W, et al. Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastroint Endosc* 1996;44:429-32.
12. Michopoulos S, Sotiropoulou M, Vougiadiotis I, et al. Does a second biopsy specimen increase CLO-test accuracy for *Helicobacter pylori* (HP) detection after eradication treatment in duodenal ulcer (DU) patients? *Gut* 1996;39:A223.
13. Prince MI, Osborne JS, Ingoe L, et al. CLO-test in UK: inappropriate reading and missed results. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1251-4.
14. Michopoulos S, Balta A, Mentis A, et al. Invasive methods and clinical follow up to estimate *H. pylori* eradication success. *Gastroenterology* 1998;114:A227.
15. Kalantar J, Xia HH-X, Ma Wyatt J, et al. Determination of optimal biopsy sites detection of *H. pylori* in patients treated and not treated with antibiotics and anti-secretory drugs. *Gastroenterology* 1997;A165.
16. Colin R, Bigard MA, Notteghem B, et al. Poor sensitivity of direct tests for detection of *Helicobacter pylori* on antral biopsies in bleeding ulcers (BU). *Gastroenterology* 1997;A93.
17. Michopoulos S, Bouzakis H, Sotiropoulou M, et al. Does a second regimen of omeprazole plus amoxicillin increase the success rate of *H. pylori* (HP) eradication in patients with duodenal ulcer? *Gastroenterology* 1996;110 :A195.
18. Archimandritis A, Tzivras M, Sougioultzis S, et al. Rapid urease test is less sensitive than histology in diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:369-73.
19. Gibson JR, Saunders NA, Burke B, et al. Novel method for rapid determination of clarithromycin sensitivity in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1999;37:3746-8.

20. Ernst PB, Lin Y, Navarro J, Reyes V, Crowe S. Overview of the immune response to *H. pylori* In: Hunt RH, Tytgat GNJ ed, *Helicobacter pylori*, Basic Mechanisms to Clinical cure. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994:295-305.
21. Karvar S, Karch H, Frosch M, et al. Use of serum-specific immunoglobulins A and G for detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic gastritis by immunoblot analysis. J Clin Microbiol 1997;35:3058-61.
22. Wong BCY, Wong WM, Tang VSY, et al. An evaluation of whole blood testing for *Helicobacter pylori* infection in the Chinese population. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:331-5.
23. Laine L, Knigge K, Faigel D, et al. Fingerstick *Helicobacter pylori* antibody test: better than laboratory serological testing? Am J Gastroenterol 1999;94:3464-7.
24. Faigel DO, Magaret N, Corless C, et al. Evaluation of rapid antibody tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2000;95:72-7.
25. Kearney DJ, Boes L, Peacock JS. Use of a dried plasma collection card for simplified diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1531-4.
26. Logan RPH, Dill S, Bauer FE, et al. The European ¹³C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1991;3:915-21.
27. Perri F, Ghos YF, Maes BD, et al. Gastric emptying and *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer disease. Dig Dis Sci 1996;41:462-8.
28. Hiker E, Domschke W, Stoll R. ¹³C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* and its correlation with endoscopic and histologic findings. J Physiol Pharmacol 1996;47:79-90.
29. Leodolter A, Dominguez-Munoz JE, von Armin U, et al. Validity of a modified ¹³C-urea breath test for pre- and posttreatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting. Am J Gastroenterol 1999;94:2100-4.
30. Koletzko S, Haisch M, Seeboth I, et al. Isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for detection of *Helicobacter pylori* infection with ¹³C-urea breath test. Lancet 1995;345:961-2.
31. Peura-DA, Pambianco-DJ, Dye-KR, et al. Microdose ¹⁴C-urea breath test offers diagnosis of *Helicobacter pylori* in 10 minutes. Am J Gastroenterol 1996;91:233-8.
32. Faigel-DO, Childs-M, Furth-EE, et al. New noninvasive tests for *Helicobacter pylori* gastritis. Comparison with tissue-based gold standard. Dig Dis Sci 1996;41:740-8.
33. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, et al. Comparison of isotope ratio mass spectrometry and nondispersive isotope-selective infrared spectroscopy for ¹³C-urea breath test. Am J Gastroenterol 1999;94:1203-8.
34. Bazzoli F, Cecchini L, Corvaglia L, et al. Validation of ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection of children: a multicenter study. Am J Gastroenterol 2000;95:646-50.
35. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection using a novel, noninvasive antigen based assay in a European multicenter study. Lancet 1999;354:30-3.
36. Archimandritis A, Giontzis A, Smilakon S, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by HpSA test. Lancet 1999;2:1210-1.

37. Makristathis A, Pasching E, Schutze K, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 1998;36:2772-4.
38. Trevisani L, Sartori S, Galvani F, et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in faeces; a prospective pilot study. Am J Gastroenterol 1999;94:1831-3.
39. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, et al. Non-invasive antigen based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication. A European multicenter study. Am J Gastroenterol 2000;95:925-9.
40. Manes G, Balzano A, Iaquinto G, et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:73-9.
41. Carpenter HA, Talley NJ. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. Gastroenterology 1995;108:917-24.
42. Bah A, Saraga E, Armstrong D, et al. Endoscopic features of *Helicobacter pylori*-related gastritis. Endoscopy 1995;27:593-6.
43. Cammarota G, Cianci R, Pirozzi G, Gasbarrini G. Minimal endoscopic aspects of gastric low-grade malt-lymphoma. Hepatogastroenterology 1999;46:2818-22.
44. Urakami Y, Sano T, Begum S, et al. Endoscopic characteristics of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol Hepatol 2000;15:1113-9.
45. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. Gut 1997;41:8-13.