

# Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος – Οισοφάγος Barrett

Σωτήριος Γεωργόπουλος

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσος (ΓΟΠΝ) είναι μία χρόνια υποτροπιάζουσα νόσος η οποία περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που συνοδεύονται από αξιοσημείωτη νοσηρότητα.<sup>1,2</sup>

Σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΓΟΠΝ παρουσιάζει λοίμωξη από *H. pylori* αλλά δεν είναι γνωστό αν το μικρόβιο εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου ή πρόκειται περί απλής συνύπαρξης δύο νοσημάτων με σχετικά υψηλή επίπτωση στο γενικό πληθυσμό.<sup>2,3</sup> Ειδικότερα, παραμένει ασαφές και αμφιλεγόμενο στη διεθνή βιβλιογραφία αν η λοίμωξη από *H. pylori* έχει επιβαρυντικό ή προστατευτικό ρόλο στη ΓΟΠΝ ή πρόκειται περί δύο ανεξάρτητων μεταξύ τους νοσολογικών οντοτήτων.<sup>4</sup>

Από επιδημιολογική άποψη, παρατηρείται αντίστροφη χρονολογική συσχέτιση των επιπολασμών του *H. pylori* και της ΓΟΠΝ στις δυτικές χώρες. Ενώ ο επιπολασμός του *H. pylori* μειώνεται σταδιακά η παλινδρομική νόσος παρουσιάζει έξαρση.<sup>5</sup> Παρόμοιες τάσεις παρατηρούνται στην επιδημιολογία των παθήσεων που συνδέονται με το *H. pylori* και αυτών που σχετίζονται με τη ΓΟΠΝ. Πρόσφατη μελέτη δείχνει σαφή μείωση των ποσοστών νοσηλείας για πεπτικό έλκος και γαστρικό καρκίνο, με αντίστοιχη αύξηση των ποσοστών

νοσηλείας για παλινδρομική οισοφαγίτιδα και αδενοκαρκίνωμα (αδενο-Ca) του οισοφάγου.<sup>6</sup> Επιπλέον, πληθυσμοί με υψηλό επιπολασμό *H. pylori* εμφανίζουν χαμηλό επιπολασμό ΓΟΠΝ ενώ πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν μειωμένο επιπολασμό αδενο-Ca οισοφάγου σε πληθυσμούς με υψηλό επιπολασμό *H. pylori* και ατροφικής γαστρίτιδας.<sup>7,8</sup> Με βάση τα παραπάνω επιδημιολογικά δεδομένα θεωρείται ότι το *H. pylori* αποτελεί προστατευτικό παράγοντα έναντι της ΓΟΠΝ και των επιπλοκών της.<sup>5</sup> Παρολαυτά, πρόσφατη ανασκόπηση δείχνει ότι περίπου 40% των ασθενών με ΓΟΠΝ είναι μολυσμένοι από *H. pylori*, ενώ είναι γνωστό ότι η επίπτωση της οισοφαγίτιδας αυξάνει στις μεγαλύτερες ηλικίες, κάτι που ως γνωστόν συμβαίνει και στην περίπτωση της *H. pylori* λοίμωξης.<sup>9-11</sup> Εξάλλου οι επιδημιολογικές μεταβολές προηγούνται χρονολογικά της ευρείας εφαρμογής αντιελικοβακτηριδιακής αγωγής και άρα δεν φαίνεται να σχετίζονται με αυτήν. Είναι λοιπόν πολύ πιθανό, όλα αυτά τα φαινόμενα να συνδέονται με περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η βελτίωση των οικονομικών συνθηκών και του επιπέδου διαβίωσης αλλά και η μεταβολή των διαιτητικών συνηθειών, στους δυτικούς πληθυσμούς, κατά το δεύτερο ήμισυ του προηγούμενου αιώνα.<sup>12</sup> Φαίνεται λοιπόν ότι αν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στο *H. pylori* και τη ΓΟΠΝ, η συσχέτιση αυτή είναι αρκετά πολύπλοκη και δεν ερμηνεύεται μονοσήμαντα με την απλή παρατήρηση των επιδημιολογικών μεταβολών.

Από κλινική άποψη έχει σημασία η απάντηση στα εξής ερωτήματα:

- α) Ποιός ο ρόλος του *H. pylori* στην αιτιοπαθογένεια της ΓΟΠΝ και των επιπλοκών της;
- β) Προδιαθέτει η εκρίζωση του μικροβίου σε ανάπτυξη ΓΟΠΝ;
- γ) Ποιά είναι η σημασία της *H. pylori* λοίμωξης στη θεραπεία των ασθενών με ΓΟΠΝ;

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ *H. PYLORI* ΣΤΗΝ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΓΟΠΝ

### Επιδημιολογικές μελέτες

Τα δεδομένα μεγάλου αριθμού επιδημιολογικών μελετών συνηγορούν μάλλον υπέρ προστατευτικού ρόλου του *H. pylori* στην ανάπτυξη παλινδρομικής νόσου (Πίνακας 1). Πράγματι, ο μέσος επιπολασμός του *H. pylori* σε ασθενείς με ΓΟΠΝ, στις μελέτες αυτές, είναι περίπου κατά 10% χαμηλότερος σε σχέση με τους μάρτυρες.<sup>9</sup> Παρολαυτά, τα δεδομένα εμφανίζουν σημαντική ετερογένεια και σε μελέτες με προσεκτικότερη επιλογή της ομάδας ελέγχου (ασυμπτωματικοί μάρτυρες) η διαφορά αυτή καθίσταται λιγότερο εμφανής.<sup>13</sup> Επίσης σε περιοχές με χαμηλό επιπολασμό *H. pylori* στο γενικό πληθυσμό, δεν διαπιστώνεται σημαντική διαφορά στον επιπολασμό του μικροβίου μεταξύ

**Πίνακας 1.** Επιπολασμός *H. pylori* σε ΓΟΠΝ.

Μελέτη	Ασθενείς	Μάρτυρες	p
Ο' Connor, 1999 [Review]	n=1436 39,4% <i>Hp</i> (+)	n=2010 (διάφοροι) 50,2% <i>Hp</i> (+)	-
Hackesberger, 1998	n=130 38% <i>Hp</i> (+)	n=227 (ασυμπτωματ.) 39% <i>Hp</i> (+)	p=ns
Mannes, 1999	n=200 (ΠΟ) 40% <i>Hp</i> (+)	n=110 (ασυμπτωματ.) 36% <i>Hp</i> (+)	p=ns
Wu, 1999	n=106 31% <i>Hp</i> (+)	n=120 (διάφοροι) 61% <i>Hp</i> (+)	p<0,001
Koike, 2000	n=175 (ΠΟ) 33,7% <i>Hp</i> (+)	n=175 (ασυμπτωματ.) 72% <i>Hp</i> (+)	p<0,0001
Vaezi, 2000	n=108 33% <i>Hp</i> (+)	n=60 (διάφοροι) 42% <i>Hp</i> (+)	p=ns
Loffeld, 2000	n=118 (ΠΟ) 34,7% <i>Hp</i> (+)	n=454 (διάφοροι, 20% ιστορικό έλκους) 54,6% <i>Hp</i> (+)	p<0,0001

ΠΟ: Παλινδρομική Οισοφαγίτις

ασθενών με ΓΟΠΝ και μαρτύρων.<sup>13,14</sup> Αντίθετα σε πληθυσμούς με υψηλά ποσοστά *H. pylori* λοίμωξης και ατροφικής γαστρίτιδας όπως η Ιαπωνία ή η Κίνα, οι σχετικές μελέτες δείχνουν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά *H. pylori* στους ασθενείς με ΓΟΠΝ έναντι των μαρτύρων.<sup>15-17</sup> Σημαντική ετερογένεια παρουσιάζουν επίσης τα δεδομένα μελετών που εξετάζουν τη βαρύτητα της παλινδρομικής νόσου στους *H. pylori* (+) και στους *H. pylori* (-) ασθενείς. Έτσι άλλες μελέτες δείχνουν απουσία σημαντικής συσχέτισης του *H. pylori* με το βαθμό της οισοφαγίτιδας<sup>18</sup> ή την παρουσία οισοφάγου Barrett<sup>19</sup> ενώ άλλες δείχνουν ότι η *H. pylori* λοίμωξη συνοδεύεται από ηπιότερη κλινική έκφραση της παλινδρομικής νόσου.<sup>20,21</sup>

## Παθοφυσιολογικές συσχετίσεις

### Μηχανισμοί ΓΟΠΝ

Προκειμένου να κατανοήσουμε επαρκώς το ρόλο του *H. pylori* στην ανάπτυξη της ΓΟΠΝ και να ερμηνεύσουμε τα ετερογενή δεδομένα των επιδημιολογικών μελετών, πρέπει να λάβουμε υπόψη μας τον τύπο της ιστολογικής

και παθοφυσιολογικής έκφρασης της *H. pylori* λοίμωξης και την αλληλεπίδραση με τους παθογενετικούς μηχανισμούς της ΓΟΠΝ.<sup>22</sup> Αυτοί οι μηχανισμοί είναι: διαταραχές της λειτουργίας του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ), καθυστερημένη γαστρική κένωση και ανεπαρκής οισοφαγική κάθαρση.<sup>23-25</sup> Άλλοι σημαντικοί παράγοντες που επιδεινώνουν τη ΓΟΠΝ και οδηγούν στην ανάπτυξη οισοφαγίτιδας είναι ο βαθμός ανεπάρκειας του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού (παροδικές χαλάσεις, υποτονία ΚΟΣ, ευμεγέθης διαφραγματοκήλη), το pH και η σύνθεση του γαστρικού υγρού (γαστρικό οξύ, χολή) και οι μηχανισμοί άμυνας του οισοφαγικού επιθηλίου (σίελος, EGF, ιστικός φραγμός).<sup>26,27</sup>

### Καρδίτις

Το *H. pylori* δεν αποικίζει τον οισοφαγικό βλεννογόνο και ως εκ τούτου είναι απίθανο να επηρεάζει την οισοφαγική κάθαρση και τους μηχανισμούς άμυνας του οισοφαγικού επιθηλίου. Θεωρητικά όμως θα μπορούσε να διευκολύνει την ανάπτυξη ΓΟΠΝ είτε άμεσα, επιδρώντας στη λειτουργία του ΚΟΣ, είτε έμμεσα αυξάνοντας την ευαισθησία του οισοφαγικού βλεννογόνου στο οξύ. Ως γνωστόν το *H. pylori* αποικίζει την καρδιά του στομάχου, πλησίον της γαστροοισοφαγικής συμβολής, με πυκνότητα ανάλογη με αυτήν του άντρου.<sup>28</sup> Στις περισσότερες περιπτώσεις η παρουσία του μικροβίου προκαλεί χρόνια φλεγμονή (καρδίτιδα).<sup>29</sup> Περίπου 30-65% των ασθενών με ΓΟΠΝ έχουν καρδίτιδα από *H. pylori*.<sup>30,31</sup> Μάλιστα φαίνεται ότι ο αποικισμός της καρδιάς από *H. pylori* είναι πιο έντονος στους ασθενείς με ΓΟΠΝ απ' ό,τι στους ασυμπτωματικούς μάρτυρες αν και η ένταση της φλεγμονής φαίνεται ότι υπολείπεται αυτής του άντρου.<sup>31,31α</sup> Η φλεγμονή της καρδιάς υποχωρεί δραματικά μετά τη θεραπεία εκρίζωσης του μικροβίου, όμως κάτι τέτοιο δεν έχει επιβεβαιωθεί σε ασθενείς με ΓΟΠΝ.<sup>32</sup>

### Διαταραχές ΚΟΣ

Κατά μία άποψη, παράγοντες της φλεγμονής, όπως οι κυτταροκίνες (IL-1 και TNF-α), το NO και οι προσταγλανδίνες (PGE<sub>2</sub>), προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών και δυσλειτουργία του ΚΟΣ.<sup>4,33,34</sup> Επιπλέον, η PGE<sub>2</sub> αυξάνει την ευαισθησία του οισοφαγικού βλεννογόνου στο οξύ.<sup>35</sup> Παρολαυτά, πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι τόσο η πίεση ηρεμίας όσο και η συχνότητα των παροδικών χαλάσεων του ΚΟΣ, δεν διαφέρουν μεταξύ *H. pylori* (+) και *H. pylori* (-) εθελοντών, όμως ελλείπουν ανάλογες μελέτες σε ασθενείς με ΓΟΠΝ.<sup>36</sup> Εξάλλου, η σπλαχνική ευαισθησία αποτελεί μείζονα παράγοντα του βαθμού πρόσληψης των οισοφαγικών συμπτωμάτων και προκαταρκτικά δεδομένα

δείχνουν ότι η λοίμωξη από *H. pylori* αυξάνει την ευαισθησία του οισοφαγικού βλεννογόνου στο οξύ.<sup>37</sup> Πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η συχνότητα του *H. pylori* είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με μη διαβρωτική ΓΟΠΝ απ' ό,τι σε ασθενείς με οισοφαγίτιδα.<sup>38</sup> Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι η λοίμωξη από *H. pylori* σχετίζεται πιθανά με τη μη διαβρωτική ΓΟΠΝ ενώ έχει προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη διαβρωτικής οισοφαγίτιδος.<sup>39</sup>

### Έκκριση γαστρικού οξέος

Φαίνεται πάντως ότι ο πιο σημαντικός μηχανισμός εμπλοκής του *H. pylori* στην ανάπτυξη παλινδρομικής νόσου είναι οι μεταβολές που προκαλεί στην έκκριση του γαστρικού οξέος. Αν και η έκκριση του οξέος δεν φαίνεται να διαφέρει μεταξύ ασθενών με ΓΟΠΝ και μαρτύρων, είναι αποδεδειγμένο ότι η οξύτητα (αλλά και η σύνθεση) του παλινδρομικού υγρού σχετίζονται με τη βαρύτητα της παλινδρομικής νόσου.<sup>40,41</sup> Κατά συνέπεια, η ανάπτυξη και κυρίως η βαρύτητα της ΓΟΠΝ εξαρτάται πιθανά από τον τύπο και τη βαρύτητα της χρόνιας γαστρίτιδος που προκαλεί το *H. pylori*.<sup>12,42,43</sup> Οι ασθενείς με γαστρίτιδα που περιορίζεται στο άντρο του στομάχου (antrum predominant gastritis), όπως για παράδειγμα πολλοί ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος και μια υποομάδα ασθενών με λειτουργική δυσπεψία, παρουσιάζουν αυξημένη βασική και μετά διέγερση έκκριση του οξέος.<sup>44,45</sup> Η παλινδρόμηση γαστρικού υγρού με αυξημένη οξύτητα και μεγαλύτερο όγκο σε ασθενείς με συνυπάρχουσα δυσλειτουργία του ΚΟΣ ή ευμεγέθη διαφραγματοκήλη μπορεί να επιδεινώσει τη ΓΟΠΝ και να οδηγήσει στην ανάπτυξη οισοφαγίτιδος.<sup>4</sup> Αυτό επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι ασθενείς με πολύ αυξημένη έκκριση του οξέος βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης οισοφαγίτιδος ενώ έχει καταγραφεί επίσης υπερέκκριση του οξέος σε ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία ΓΟΠΝ.<sup>46,47</sup> Επίσης πρόσφατες αλλά και παλαιότερες μελέτες δείχνουν ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος και λειτουργική δυσπεψία ελκωτικού τύπου (ulcer-like dyspepsia) έχουν συνυπάρχουσα παλινδρομική οισοφαγίτιδα.<sup>48-50</sup>

Αντίθετα οι ασθενείς με χρόνια πανγαστρίτιδα (pangastritis) παρουσιάζουν σχετικά μειωμένη έκκριση του οξέος σε βαθμό ανάλογο με τη σοβαρότητα της γαστρίτιδας του σώματος.<sup>51</sup> Περισσότερο σοβαρή γαστρίτιδα του σώματος (corpus predominant gastritis) συνοδεύεται από σημαντικά μειωμένη έκκριση του οξέος (υποχλωρυδρία) που αποκαθίσταται σε φυσιολογικά επίπεδα μετά τη θεραπεία εκρίζωσης του μικροβίου.<sup>51,52</sup> Η υποχλωρυδρία οφείλεται πιθανά στην αντιεκκριτική δράση παραγόντων της φλεγμονής (IL-1β, NO),<sup>53,54</sup>

στην εξαφάνιση των  $M_3$  υποδοχέων,<sup>55</sup> στην αλκαλοποιητική δράση της παραγόμενης αμμωνίας (σε αυξημένο pH),<sup>56</sup> στη διάχυση των διπτανθρακών και στην παλινδρομη διάχυση ιόντων υδρογόνου από το φλεγμαίνοντα γαστρικό βλεννογόνο,<sup>57</sup> στην εντερο-γαστρική παλινδρόμηση χολής,<sup>58</sup> στην ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων έναντι της αντλίας πρωτονίων<sup>59</sup> και κυρίως στην ανάπτυξη πολυεστιακής ατροφικής γαστρίτιδος που συνοδεύεται από την καταστροφή των οξυντικών αδένων του στομάχου.<sup>60</sup> Κατ' άλλους, η ανάπτυξη γαστρίτιδος του σώματος αποτελεί δείκτη προϋπάρχουσας υποχλωρυδρίας που δημιουργεί τις προϋποθέσεις έντονου αποικισμού από *H. pylori* του σώματος του στομάχου (πρώιμη παιδική λοίμωξη, άτομα με υποθρεψία, άτομα με ειδικό πολυμορφισμό IL-1β, ασιατικοί πληθυσμοί).<sup>61,62</sup> Ανεξάρτητα πάντως από το μηχανισμό που την προκαλεί, η υποχλωρυδρία συνδέεται με την παρουσία μέτριας ή σοβαρής γαστρίτιδος του σώματος.<sup>63</sup> Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν το σημαντικό προστατευτικό ρόλο της γαστρίτιδος του σώματος στην ανάπτυξη ΓΟΠΝ. Δύο Ευρωπαϊκές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με συμπτώματα ΓΟΠΝ, χωρίς οισοφαγίτιδα, έχουν πολύ συχνότερα και σε μεγαλύτερο βαθμό ενεργό γαστρίτιδα του σώματος απ' ότι οι ασθενείς με οισοφαγίτιδα.<sup>64,38</sup> Στην ίδια κατεύθυνση κινούνται τα αποτελέσματα Αμερικανικής μελέτης που δείχνει ότι ασθενείς με παλινδρομική οισοφαγίτιδα έχουν ανάλογα ποσοστά *H. pylori* λοίμωξης με τους μάρτυρες αλλά λιγότερο συχνά και μικρότερου βαθμού γαστρίτιδα του σώματος. Μάλιστα, στην πολυπαραγοντική ανάλυση φαίνεται ότι η γαστρίτιδα του σώματος σχετίζεται με μειωμένο κατά 54% κίνδυνο ανάπτυξης παλινδρομικής οισοφαγίτιδας.<sup>65</sup> Τέλος σε Ιαπωνική μελέτη οι Koike και συν. διαπιστώνουν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό *H. pylori* λοίμωξης, αλλά κυρίως σημαντικά μικρότερο βαθμό ατροφικής γαστρίτιδας σώματος και άντρου στους ασθενείς με οισοφαγίτιδα απ' ότι στους μάρτυρες. Η ατροφική γαστρίτιδα ήταν ηπιότερη στους *H. pylori* (+) ασθενείς με οισοφαγίτιδα απ' ότι στους *H. pylori* (+) ασθενείς με μη διαβρωτική ΓΟΠΝ.<sup>66</sup>

Τα δεδομένα αυτά ερμηνεύουν, εν πολλοίς, τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών και εξηγούν τις διαφορές που παρατηρούνται στον επιπολασμό του *H. pylori* μεταξύ ασθενών με ΓΟΠΝ και μαρτύρων, σε Ασιατικούς πληθυσμούς και σε ηλικιωμένους ασθενείς (με υψηλά ποσοστά ατροφικής γαστρίτιδος).<sup>15-17,66</sup> Δείχνουν επίσης ότι η παλινδρομική νόσος χωρίς οισοφαγίτιδα μπορεί να συνυπάρχει με ήπιου βαθμού γαστρίτιδα του σώματος (σε ασθενείς με φυσιολογική γαστρική έκκριση), ενώ αντίθετα σοβαρότερου βαθμού γαστρίτιδα του σώματος προστατεύει από την ανάπτυξη παλινδρομικής οισοφαγίτιδας και επιθετικότερων μορφών ΓΟΠΝ.

## CagA<sup>+</sup> στελέχη

Είναι γνωστό ότι η μόλυνση από λοιμοτοξικά CagA<sup>+</sup> στελέχη του *H. pylori* αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη σοβαρής атροφικής γαστρίτιδας του σώματος και υποχλωρυδρίας<sup>67,68</sup> αλλά επίσης παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη πεπτικού έλκους<sup>69</sup> και γαστρικού καρκίνου.<sup>70</sup> Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα στελέχη αυτά ασκούν σημαντική προστατευτική δράση έναντι της παλινδρομικής οισοφαγίτιδος και των επιπλοκών της ΓΟΠΝ (όπως ο οισοφάγος Barrett και το αδено-Са του οισοφάγου), κύρια επειδή προκαλούν υποχλωρυδρία.<sup>19,71-74</sup> Δεν φαίνεται όμως να ασκούν προστατευτική δράση έναντι της μη διαβρωτικής ΓΟΠΝ.<sup>72,73</sup> Ακόμη οι ασθενείς με ΓΟΠΝ έχουν σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση αντι-CagA αντισωμάτων στον ορό τους από τους ασθενείς με πεπτικό έλκος και γαστρικό καρκίνο.<sup>75,76</sup> Τα δεδομένα αυτά έχουν οδηγήσει μερικούς στη διάκριση μεταξύ “καλών” στελεχών *H. pylori* που δρουν προστατευτικά και οφείλουμε να τα διατηρήσουμε και “κακών” που δρουν επιβαρυντικά και οφείλουμε να τα εκριζώσουμε.<sup>77</sup> Τη διάκριση αυτή δεν δέχονται άλλοι συγγραφείς που πιστεύουν ότι το *H. pylori* προστατεύει από τις επιπλοκές της ΓΟΠΝ με τον ίδιο μηχανισμό που οδηγεί σε γαστρικό καρκίνο και ότι επί του παρόντος το ισοζύγιο βαρύνει σαφώς υπέρ της θεραπείας του μικροβίου.<sup>78</sup>

## Κλινικές μελέτες

Δυστυχώς δεν έχουμε στη διάθεσή μας αρκετές καλά σχεδιασμένες, κλινικές μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση της θεραπείας εκριζώσης του *H. pylori* στη φυσική ιστορία της ΓΟΠΝ. Πάντως, η επιμέρους ανάλυση των αποτελεσμάτων, στη μελέτη των McColl και συν. έδειξε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό πλήρους ύφεσης των συμπτωμάτων σε ασθενείς με παλινδρομικού τύπου δυσπεψία (ασθενείς με προεξάρχοντα συμπτώματα ΓΟΠΝ χωρίς οισοφαγίτιδα) που έλαβαν θεραπεία εκριζώσης του *H. pylori* έναντι αυτών που έλαβαν placebo (20% έναντι 2%,  $p=0,007$ ).<sup>79</sup> Σε άλλη τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη οι Axon και συν. δεν διαπιστώνουν μεταβολή στη φυσική ιστορία της παλινδρομικής νόσου ένα χρόνο μετά την εκριζώση του *H. pylori*.<sup>80</sup> Τέλος, οι Tefera και συν. σε πρόσφατη μελέτη τους, δεν διαπιστώνουν σημαντικές μεταβολές στην παλινδρόμηση του οξέος σε ασθενείς με ήπια οισοφαγίτιδα, πριν και 3 μήνες μετά τη θεραπεία εκριζώσης του *H. pylori*.<sup>81</sup>

Φαίνεται λοιπόν ότι η εκριζώση του *H. pylori* δε μεταβάλλει τη φυσική ιστορία της ΓΟΠΝ, ενώ μπορεί να έχει και ευεργετικές συνέπειες τουλάχιστον σε μία υποομάδα ασθενών με ΓΟΠΝ χωρίς οισοφαγίτιδα.<sup>39</sup>

## ΠΡΟΔΙΑΘΕΤΕΙ Η ΕΚΡΙΖΩΣΗ ΤΟΥ *H. PYLORI* ΣΕ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΓΟΠΝ;

Η πιθανότητα να προκαλεί η εκρίζωση του *H. pylori* συμπτώματα ΓΟΠΝ ή να προδιαθέτει σε ανάπτυξη παλινδρομικής οισοφαγίτιδας σε ασθενείς που δεν πάσχουν αρχικά από ΓΟΠΝ, είναι ένα θέμα εξαιρετικά αμφιλεγόμενο που απασχολεί σοβαρά τα τελευταία 3 χρόνια τη διεθνή βιβλιογραφία. Πρόσφατες μελέτες που αφορούν ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος δείχνουν αυξημένη επίπτωση παλινδρομικής οισοφαγίτιδας μετά εκρίζωση του *H. pylori*,<sup>82-84</sup> ενώ άλλες δεν διαπιστώνουν, σε σημαντικό ποσοστό, ανάπτυξη συμπτωμάτων ΓΟΠΝ και οισοφαγίτιδας μετά την εκρίζωση του μικροβίου.<sup>50,85-89α</sup> (Πίνακας 2). Αντίθετα οι περισσότερες κλινικές μελέτες που αφορούν ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία ή ασυμπτωματικό πληθυσμό συμφωνούν ότι η εκρίζωση του *H. pylori* στα άτομα αυτά δεν συνοδεύεται από αξιολογήσιμα ποσοστά ανάπτυξης παλινδρομικής νόσου και οισοφαγίτιδας.<sup>90-92</sup> Μάλιστα, σε μερικές περιπτώσεις φαίνεται ότι προκαλεί ύφεση προϋπαρχόντων παλινδρομικού τύπου δυσπεπτικών συμπτωμάτων.<sup>91</sup>

Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων στις μελέτες που αφορούν ελκοπαθείς σχετίζεται πιθανά με την ακρίβεια της αναγνώρισης προϋπαρχόντων

**Πίνακας 2.** Επίπτωση ΓΟΠΝ μετά εκρίζωση *H. pylori*.

Μελέτη	Αρ. ασθ. (n)	Νόσος	Follow-up (έτη)	Τύπος μελέτης	Ανάπτυξη ΓΟΠΝ
Labenz, '97	460	ΔΕ	3	αναδρομική/ελεγχόμενη	+
Di Mario, '98 (a)	447	ΔΕ	4	προοπτική/μη ελεγχόμενη	+
Malferteiner, '98 (a)	309	ΔΕ/ΓΕ	0,5	προοπτική/ελεγχόμενη	-
Tepes, '99	63	ΔΕ	4	προοπτική/ελεγχόμενη	-
Vakil, '00	244	ΔΕ	0,5	προοπτική/ελεγχόμενη	-
McCull, '00	97	ΔΕ/ΓΕ	1-3	προοπτική/μη ελεγχόμενη	-
Bytzer, '00	276	ΔΕ	2	προοπτική/ελεγχόμενη	-
Mantzaris, '00 (a)	75	ΔΕ	1	προοπτική/μη ελεγχόμενη	-
Befrits, '00	165	ΔΕ	2	προοπτική/ελεγχόμενη	-
Fallone, '00	87	ΔΕ	1	προοπτική/ελεγχόμενη	+
Talley, '98 (a)	170	ΔΧΕ	1	προοπτική/ελεγχόμενη	-
Malferteiner, '00 (a)	674	ΔΧΕ	1	προοπτική/ελεγχόμενη	-
*Hamada, '00	572	ΔΕ/ΓΕ/Γ	3	προοπτική/ελεγχόμενη	+
**Rokkas, '00 (a)	50	ΔΕ/ΔΧΕ	1	προοπτική/μη ελεγχόμενη	+

ΔΕ: Δωδεκαδακτυλικό Έλκος, ΓΕ: Γαστρικό Έλκος, Γ: Γαστρίτις, ΔΧΕ: Δυσπεψία Χωρίς Έλκος, \*/\*\*: Παράγοντες κινδύνου: διαφραγματοκήλη/γαστρίτις σώματος/CagA+ στελέχη, a: abstract



παλινδρομικών συμπτωμάτων ή/και οισοφαγίτιδας. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος παρουσιάζουν σε σημαντικό ποσοστό (20-40%) συνυπάρχοντα συμπτώματα ΓΟΠΝ ή/και ήπια οισοφαγίτιδα που εκδηλώνονται μετά τη θεραπεία του έλκους και την απομάκρυνση των αντιεκκριτικών φαρμάκων.<sup>18,50,87</sup> Παρολαυτά, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η λοίμωξη με λοιμοτοξικά CagA<sup>+</sup> στελέχη του *H. pylori*, η παρουσία σοβαρής γαστρίτιδας του σώματος και η ύπαρξη ευμεγέθους διαφραγματοκήλης, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης παλινδρομικής οισοφαγίτιδας, μετά εκρίζωση του *H. pylori*, τόσο σε ελκοπαθείς όσο και σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία.<sup>93,94</sup> Η οισοφαγίτιδα που αναπτύσσεται στις περιπτώσεις αυτές είναι κατά κανόνα ήπια (1ου-2ου βαθμού) και προλαμβάνεται αποτελεσματικά με τη χορήγηση συνήθους δόσεως αναστολέων της αντλίας πρωτονίων.<sup>94,95</sup>

Η θεραπεία του *H. pylori* (CagA<sup>+</sup>) σε ασθενείς με σοβαρή γαστρίτιδα του σώματος μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της γαστρικής έκκρισης<sup>96,97</sup> και εκδήλωση ΓΟΠΝ<sup>98,99</sup> σε ασθενείς με δυσλειτουργία του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού όπως είναι για παράδειγμα οι ασθενείς με ευμεγέθη διαφραγματοκήλη.<sup>100,101</sup> Άλλος μηχανισμός είναι η απώλεια της προστατευτικής δράσης της NH<sub>3</sub> στους ασθενείς με *H. pylori* γαστρίτιδα του σώματος.<sup>102,103</sup> Έτσι λοιπόν άτομα με αυξημένη επίπτωση CagA<sup>+</sup> στελεχών *H. pylori* και με σοβαρή (ατροφική) γαστρίτιδα του σώματος όπως ασιατικοί πληθυσμοί,<sup>94,99</sup> ασθενείς με γαστρικό έλκος<sup>99</sup> και πιθανά μια υποομάδα ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος,<sup>82,104</sup> βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΓΟΠΝ μετά θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori*. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι οι ασθενείς αυτοί είτε έχουν απόλυτη ένδειξη εκρίζωσης του μικροβίου (ελκοπαθείς) είτε βρίσκονται σε σαφώς αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου, που στις περισσότερες χώρες εξακολουθεί να παραμένει 4 φορές συχνότερος από το αδενο-Ca του οισοφάγου.<sup>12,105,106</sup>

## ΠΟΙΟΣ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ *H. PYLORI* ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΓΟΠΝ;

### *H. pylori* και αποτελεσματικότητα των αντιεκκριτικών φαρμάκων

Είναι γνωστό, από ετών, ότι η αντιεκκριτική δράση της ομεπραζόλης, τόσο σε ασυμπτωματικά άτομα όσο και σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος, ενισχύονται σημαντικά από την παρουσία του *H. pylori*.<sup>107,108</sup> Μάλιστα η εκρίζωση του μικροβίου περιορίζει την αποτελεσματικότητα της ομεπραζόλης και, σε μικρότερο βαθμό της ρανιτιδίνης, ως προς τον έλεγχο της ενδογαστρικής οξύτητας,<sup>109-111</sup> ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύκτας (nocturnal

acid break through).<sup>110-112</sup> Το φαινόμενο αυτό έχει πιθανά σχέση με την αυξημένη παραγωγή  $\text{NH}_3$  από το *H. pylori* και την ισχυρή εξουδετερωτική ικανότητα που εμφανίζει σε αυξημένο pH.<sup>113</sup> Ακόμη, έχει πρόσφατα περιγραφεί άμεση ενίσχυση από το μικρόβιο της ανασταλτικής δράσης της ομεπραζόλης επί των τοιχωματικών κυττάρων και της αντλίας πρωτονίων.<sup>113a</sup> Η παρουσία του *H. pylori* προκαλεί μεγαλύτερου βαθμού μείωση της μετά διέγερση έκκρισης του οξέος κατά τη θεραπεία με ομεπραζόλη και αποτρέπει την παλίνδρομη έκκριση του οξέος (rebound acid secretion) μετά την απομάκρυνση του φαρμάκου.<sup>114,115</sup> Το ζητούμενο είναι αν και σε ποιο βαθμό τα δεδομένα αυτά επηρεάζουν, σε κλινικό επίπεδο, την αποτελεσματική θεραπεία της ΓΟΠΝ με αντιεκκριτικά φάρμακα.

Πρόσφατη κλινική μελέτη, δείχνει σημαντικά υψηλότερα ποσοστά επούλωσης της οισοφαγίτιδας, 4 και 8 εβδομάδες μετά θεραπεία με παντοπραζόλη, στους *H. pylori* (+) έναντι των *H. pylori* (-) ασθενών.<sup>116</sup> Άλλη μελέτη δείχνει καλύτερο έλεγχο συμπτωμάτων στις 4 εβδομάδες θεραπείας με ομεπραζόλη στους *H. pylori* (+) ασθενείς.<sup>117</sup> Αντίθετα οι Schenk και συν. δεν παρατήρησαν καμία διαφορά στην απαιτούμενη δόση συντήρησης της ομεπραζόλης για την ύφεση των συμπτωμάτων και τη διατήρηση επούλωσης της οισοφαγίτιδας μεταξύ *H. pylori* (+) και *H. pylori* (-) ασθενών.<sup>118</sup> Επίσης οι Peters και συν. δεν παρατήρησαν διαφορές στην έκθεση του οισοφαγικού βλεννογόνου στο οξύ, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιεκκριτικά φάρμακα, μεταξύ *H. pylori* (+) και *H. pylori* (-) ασθενών με οισοφάγο Barrett.<sup>119</sup> Κατά συνέπεια, σε κλινικό επίπεδο, παρατηρείται ίσως μία οριακή μείωση της δραστηριότητας των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων στους *H. pylori* (-) ασθενείς με ΓΟΠΝ χωρίς όμως ιδιαίτερη κλινική σημασία.

### ***H. pylori* και κίνδυνος ατροφικής γαστρίτιδας**

Το *H. pylori* αποτελεί, ως γνωστόν, την κύρια αιτία χρόνιας γαστρίτιδας, η οποία με την πάροδο του χρόνου εξελίσσεται σε ατροφική που θεωρείται προνεοπλασματική βλάβη.<sup>60,120</sup> Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI's) συνοδεύεται από επιδείνωση της γαστρίτιδας του σώματος στους ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη.<sup>121,122</sup> Αυτό το φαινόμενο μπορεί να οφείλεται σε μεταβολές της ενδογαστρικής κατανομής του *H. pylori*, με ελάττωση του αποικισμού στο άντρο και αύξηση στο σώμα του στομάχου.<sup>123</sup> Άλλοι συγγραφείς διατείνονται ότι οι ιστοπαθολογικές μεταβολές δεν προϋποθέτουν απαραίτητα αύξηση της πυκνότητας αποικισμού του *H. pylori* στο σώμα του στομάχου<sup>121,124</sup> και ότι η επιδείνωση της ιστικής βλάβης του βλεννογόνου του σώματος οφείλεται στην αυξημένη δράση των βακτηριακών τοξινών ( $\text{NH}_3$ ) εξαιτίας της μείωσης της γαστρικής οξύτητας.<sup>125</sup>

Παραμένει όμως ασαφές και αμφιλεγόμενο αν ο συνδυασμός *H. pylori* και ισχυρής αναστολής της έκκρισης του οξέος επιταχύνει την ανάπτυξη ατροφικής γαστρίτιδας σε σχέση με μόνη τη λοίμωξη από *H. pylori*. Έχει παρατηρηθεί ότι η ελάττωση της ενδογαστρικής οξύτητας ευνοεί την ανάπτυξη δευτερογενούς βακτηριδιακής κλωρίδας που πολλαπλασιάζει τη βλαπτική δράση του *H. pylori*, επιταχύνοντας έτσι την καταστροφή του γαστρικού βλεννογόνου (ατροφία).<sup>126</sup>

Οι διαθέσιμες μελέτες καταλήγουν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα που έχουν πιθανά σχέση με την επιλογή της ομάδος ελέγχου, την απουσία αυστηρών κριτηρίων για την ατροφική γαστρίτιδα και τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών.<sup>127-130α</sup> Πάντως μία πρόσφατη μελέτη, με μεγάλη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών (1,4-11,2 έτη), δείχνει σαφώς μεγαλύτερη επίπτωση ατροφικών αλλοιώσεων στους *H. pylori* (+) ασθενείς με ΓΟΠΝ που λαμβάνουν χρονίως ομεπραζόλη (4,7% έναντι 0,7%).<sup>130</sup> Άλλη πάλι μελέτη δείχνει καθ' υπεροχήν κατανομή της ατροφικής γαστρίτιδας στο σώμα του στομάχου μόνο στους *H. pylori* (+) ασθενείς που λαμβάνουν PPI's.<sup>131</sup> Ανεξάρτητα πάντως από τον κίνδυνο ανάπτυξης ατροφικής γαστρίτιδας φαίνεται πως η επιδείνωση της χρόνιας και της ενεργού φλεγμονής του σώματος από τη χορήγηση PPI's στους *H. pylori* (+) ασθενείς, σχετίζεται με ανάπτυξη υποκλωρουδρίας,<sup>51,62</sup> αυξημένα επίπεδα γαστρίνης<sup>131</sup> και αυξημένο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου.<sup>62,132,133</sup> Αντίθετα η εκρίζωση του μικροβίου, στην περίπτωση αυτή, συνοδεύεται από σαφή μείωση του βαθμού και της ενεργότητας της γαστρίτιδας στο σώμα του στομάχου αλλά και ελάττωση της προκαλούμενης υπεργαστριναιμίας.<sup>134,135</sup>

Με βάση αυτά τα δεδομένα η άποψη που κυριαρχεί σήμερα είναι αυτή που εκφράστηκε στο πρόσφατο Ευρωπαϊκό Πλαίσιο Συμφωνίας (Maastricht II), στο οποίο προτείνεται η εκρίζωση του *H. pylori* σε ασθενείς με ΓΟΠΝ που βρίσκονται ή πρόκειται να λάβουν χρόνια θεραπεία με PPI's.<sup>136</sup>

## **H. PYLORI ΚΑΙ ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ BARRETT**

Τα δεδομένα για τον επιπολασμό του *H. pylori* σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett είναι αρκετά ομοιογενή και δείχνουν γενικά παρόμοια ποσοστά *H. pylori* λοίμωξης στους ασθενείς αυτούς και στους ασθενείς με απλή ΓΟΠΝ ή τους ασυμπτωματικούς μάρτυρες.<sup>8,18,69</sup> Υπάρχουν πάντως και λίγες μελέτες που δείχνουν χαμηλότερο επιπολασμό *H. pylori* σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett απ' ότι στους μάρτυρες.<sup>21,74</sup> Ο αποικισμός του επιθηλίου Barrett από *H. pylori* δεν φαίνεται να είναι συχνός και πάντα συνοδεύεται από γαστρική *H. pylori* λοίμωξη.<sup>8</sup> Πρόσφατη μελέτη δείχνει πολύ χαμηλό ποσοστό αποικισμού οισοφάγου Barrett από *H. pylori* και μάλιστα αποκλειστικό αποικισμό γαστρικού και όχι εντερικού τύπου μεταπλαστικού επιθηλίου.<sup>137</sup> Επίσης δεν έχουν

παρατηρηθεί διαφορές ως προς τη βαρύτητα των φλεγμονωδών αλλοιώσεων μεταξύ *H. pylori* (+) και *H. pylori* (-) ασθενών με οισοφάγο Barrett ούτε έχει καταγραφεί συσχέτιση του *H. pylori* με το συνολικό μήκος, την ύπαρξη στενώσεων ή έλκους ή το νεοπλασματικό μετασχηματισμό του οισοφάγου Barrett.<sup>73,138-141</sup> Φαίνεται λοιπόν πως ο ρόλος του *H. pylori* στον οισοφάγο Barrett είναι έμμεσος και μάλλον προστατευτικός. Έτσι, πρόσφατη μελέτη δείχνει πολύ χαμηλή επίπτωση *H. pylori* σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett και υψηλόβαθμη δυσπλασία ή αδено-Ca οισοφάγου.<sup>19</sup> Άλλες πάλι μελέτες δείχνουν απουσία λοιμοτοξικών CagA<sup>+</sup> στελεχών *H. pylori* σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett ή αδено-Ca οισοφάγου.<sup>71-74</sup> Ο προστατευτικός ρόλος των CagA<sup>+</sup> στελεχών του *H. pylori* έναντι της ανάπτυξης οισοφάγου Barrett και αδено-Ca οισοφάγου, συνδέεται πιθανά με την ανάπτυξη σοβαρού βαθμού γαστρίτιδας του σώματος που έχει σαν αποτέλεσμα την καταστολή της έκκρισης του γαστρικού οξέος και την εμφάνιση υποχλωρυδρίας.<sup>67,142,143</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McDougall NI, Johnston BT, Kee F, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life. *Gut* 1996;38:481-6.
2. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
3. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:45-51.
4. Malfertheiner P, Labenz J. *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut* 1997;41:277-80.
5. Blaser MJ. Hypothesis: The changing relationship of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999;179:1523-30.
6. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998;43:327-33.
7. Sonnenberg A, El-Serag HB. Clinical epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. *Y J Biol Med* 1999;72:81-92.
8. Bailey A, Forman D, Neelam B, Webb P, Crabtree JE. Worldwide variation in *Helicobacter pylori* infection and histological subtype of oesophageal cancer [abstract]. *Gut* 2000;47(Suppl 1):A82.
9. O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease – clinical implications and management [review]. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:117-28.
10. Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin J-P, Juhola M, Farkkila M. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1,128 con-

- cesutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 2000;61:6-13.
11. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States: Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991;100:1495-501.
  12. Malfertheiner P, Gerards C. *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease: Coincidence or association? *Bailliere's Clin Gastroenterol* 2000;14:731-41.
  13. Hackelsberger A, Schultze V, Gunther T, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in patients with reflux oesophagitis: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:465-9.
  14. Oberg S, Peters JH, Nigro JJ, et al. *Helicobacter pylori* is not associated with the manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg* 1999;134:722-6.
  15. Mihara M, Haruma K, Kamada T, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with reflux oesophagitis [abstract]. *Gut* 1996;39(Suppl 2):A94.
  16. Wu JCY, Sung JY, Ng EKW, et al. Prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease: A study from the East. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1790-4.
  17. Haruma K, Hamada H, Mihara M, et al. Negative association between *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis in older patients: case-control study in Japan. *Helicobacter* 2000;5(1):24-9.
  18. O'Connor HJ, Cunnane K. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease – a prospective study. *Irish J Med Sci* 1994;163:369-73.
  19. Weston AP, Badr AS, Topalovski M, Cherian R, Dixon A, Hassanein RS. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000;95:387-94.
  20. Sekiguchi T, Shirota T, Horikoshi T, et al. *Helicobacter pylori* and severity of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1996;110:A755.
  21. Wu JCY, Sung JY, Chan FKL, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with milder gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:427-32.
  22. Richter J. Do we know the cause of reflux disease? [review]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(Suppl 1):S3-S9.
  23. Mittal RK, Holloway RH, Penarini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower oesophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995;109:601-10.
  24. McCallum RW, Berkowitz DM, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastro-oesophageal reflux. *Gastroenterology* 1981;80:285-91.
  25. Lundell L, Meyers JC, Maieson GG. Is motility impaired in the entire upper gastrointestinal tract in patients with gastro-oesophageal reflux disease? *Scan J Gastroenterol* 1996;31:131-5.
  26. Kahrilas PJ. Anatomy and physiology of the gastroesophageal junction. *Gastroenterol Clin* 1997;26:467-86.

27. Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, et al. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut* 1997;40:167-71.
28. Genta RM, Huberman RM, Graham DY. The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol* 1994;25:915-9.
29. Goldblum JR, Vicari JJ, Falk GW, Rice TW, Peek RM, Easley K, Richter JE. Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia: the role of gastroesophageal reflux and *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 1998;114:633-9.
30. Bowrey DJ, Clark GW, Williams GT. Patterns of gastritis in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1999;798-803.
31. Pieramico O, Zanetti MV. Inflammation and intestinal metaplasia of the cardia in gastroesophageal reflux disease (GERD) and its relationship to *H. pylori* infection: A prospective evaluation [abstract]. *Gastroenterology* 2000;118(Suppl):A698.
- 31α. Hackelsberger A, Gunther T, Schultze V, Manes G, Dominguez-Munoz JE, Roessner A, Malfertheiner P. Intestinal metaplasia at the gastro-esophageal junction: *Helicobacter pylori* gastritis or gastro-esophageal reflux disease? *Gut* 1998;43:17-21.
32. Sharma P, Topolovski M, Mayo MS, Sampliner RE, Weston AP. *Helicobacter pylori* eradication dramatically improves inflammation in the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3107-11.
33. Preikseitis HG, Tremblay L, Diamant NE. Nitric oxide mediates inhibitory nerve effects in human esophagus and lower oesophageal sphincter. *Dig Dis Sci* 1994;39:770-5.
34. Mukhopadhyay A, Rattan S, Goval RK. Effect of prostaglandin E<sub>2</sub> on oesophageal motility in man. *J Appl Physiol* 1975;39:479-81.
35. Morgan GP. Deleterious effects of prostaglandin E<sub>2</sub> in reflux oesophagitis. *Med Hypotheses* 1996;46:42-4.
36. Zerbib F, Bicheler V, Bruley des Varannes S, Galmiche JP. *Helicobacter pylori* infection does not affect TLESRs induced by gastric distension and exogenous cholecystokinin in healthy humans. *Gastroenterology* 2000;118:A492.
37. Leodolter A, Dominguez-Munoz JE, Gerards C, Hackelsberger A, Malfertheiner P. Impact of *Helicobacter pylori* infection on gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1998;114:A200.
38. Manes G, Mosca S, Laccetti M, Lioniello M, Balzano A. *Helicobacter pylori* infection, pattern of gastritis, and symptoms in erosive and nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:658-62.
39. McColl KEL. The role of *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease [letter]. *Scand J Gastroenterol* 2000;1:111.
40. Hirshowitz BI. A critical analysis with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991;101:1149-58.
41. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastric esophageal reflux in GER. *Gastroenterology* 1996;111:1192-9.
42. Xia HH-X, Talley NJ. *Helicobacter pylori* infection, reflux esophagitis, and atrophic gastritis: an unexplored triangle. *Am J Gastroenterol* 1998;93:394-400.

43. Richter JE, Falk GW, Vaezi MF. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: the bug may not be all bad. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1800-2.
44. El-Omar EM, Penman ID, Ardill JES, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995;109:681-91.
45. El-Omar E, Penman I, Ardill JES, McColl KEL. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. *Gut* 1995;36:534-8.
46. Miller LS, Vinayek R, Frucht H, Gardner JD, Jensen RT, Maton PN. Reflux esophagitis in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1990;98:341-6.
47. Collen MJ, Lewis JH, Benjamin SB. Gastric acid hypersecretion in refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1990;98:654-61.
48. Boyd EJS. The prevalence of esophagitis in patients with duodenal ulcer or ulcer-like dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1539-43.
49. Bateson MC, Bouchier IAD. The association of oesophagitis with disease of the stomach and duodenum. *Postgrad Med J* 1981;57:217-8.
50. Mantzaris GJ, Petraki K, Christidou A, et al. Reflux oesophagitis before and after eradication of *H. pylori* in patients with duodenal ulcer [abstract]. *Gut* 2000;47(Suppl 1):A81.
51. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997;113:15-24.
52. Gutierrez O, Melo M, Segura AM, Angel A, Genta RM, Graham DY. Cure of *Helicobacter pylori* infection improves gastric acid secretion in patients with corpus gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:664-8.
53. Esplugues JV, Barrachina MD, Calatayud S, Pique JM, Whittle BJ. Nitric oxide mediates the inhibition by interleukin-1 beta of pentagastrin-stimulated rat gastric acid secretion. *Br J Pharmacol* 1993;108:9-10.
54. McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric acid: biological and therapeutic implications. *Gastroenterology* 1996;110:926-38.
55. Pfeiffer A, Kromer W, Friemann J, et al. Muscarine receptors in gastric mucosa are increased in peptic ulcer disease. *Gut* 1995;36:813-8.
56. Goggin PM, Marrero JM, Ahmed H, et al. Urea hydrolysis in *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3:927-33.
57. Takeuchi K, Ohuchi T, Okabe S. Effects of nitric oxide synthase inhibitor N<sup>6</sup>-nitro-L-arginine methyl ester on duodenal alkaline secretory and ulcerogenic responses induced by mepirizole in rats. *Dig Dis Sci* 1995;40:670-7.
58. Ladas SD, Katsogridakis J, Malamou H, Giannopoulou H, Kesse-Elia M, Raptis SA. *Helicobacter pylori* may induce bile reflux: link between *H. pylori* and bile induced injury to gastric epithelium. *Gut* 1996;38:15-8.
59. Faller G, Winter M, Steininger H, Konturek P, Konturek SJ, Kirchner T. Antigastric autoantibodies and gastric secretory function in *Helicobacter pylori*-infected patients with duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:276-82.

60. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;345:1525-8.
61. Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology* 1997;113:1983-91.
62. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:395-402.
63. Feldman M, Cryer B, McArthur KE, Huet BA, Lee E. Effects of aging and gastritis on gastric acid and pepsin secretion in humans: a prospective study. *Gastroenterology* 1996;110:1043-52.
64. De Koster E, Ferhat M, Deprez C, Deltenre M. *Helicobacter pylori* gastric histology and gastroesophageal reflux disease [abstract]. *Gut* 1995;37(Suppl):A144.
65. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, Inadomi JM, Crooks LA, Feddersen RM. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. *Gut* 1999;45:181-5.
66. Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. *Helicobacter pylori* infection inhibits reflux esophagitis by inducing atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3468-72.
67. Kuipers EJ, Perez-Perez GI, Meuwissen SGM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the cagA status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1777-80.
68. Webb P, Crabtree JE, Forman D, Eurogast Study Group. Gastric cancer, cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori*, and serum pepsinogens: an international study. *Gastroenterology* 1999;116:269-76.
69. Blaser MJ. The interaction of cag<sup>+</sup> *Helicobacter pylori* strains with their hosts. In: RH Hunt, GNJ Tytgat, eds. *Helicobacter pylori*, basic mechanisms to clinical cure 1998. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic, 1998:27-32.
70. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995;55:2111-5.
71. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, et al. An inverse relation between cagA<sup>+</sup> strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998;58:588-90.
72. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;115:50-57.
73. Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, et al. CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2206-11.
74. Loffeld RJJF, Werdmuller BFM, Kuster JG, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Kuipers EJ. Colonization with cagA-positive *Helicobacter pylori* strains inversely associated with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *Digestion* 2000;62:95-9.
75. Graham DY, Yamaoka Y. *H. pylori* and cagA: Relationships with gastric cancer, duodenal ulcer, and reflux esophagus and its complications. *Helicobacter* 1998;3:145-51.
76. Fallone CA, Barkun AN, Gottke MU, et al. Association of *Helicobacter pylori* genotype with gastroesophageal reflux disease and other upper gastrointestinal disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:659-69.



77. Blaser MJ. Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal: should all be eliminated? Lancet 1997;349:1020-2.
78. Graham DY. *Helicobacter pylori*, GERD, NSAIDs, and cancer: Where we really stand. Am J Gastroenterol 1999;94:1420-1.
79. McColl KEL, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with non-ulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998;339:1869-74.
80. Axon ATR, Bardhan KD, Moayyedi P, Dixon MF, Brown L. Does eradication of *Helicobacter pylori* influence the recurrence of symptoms in patients with symptomatic gastro-esophageal reflux disease? A randomised double blind study. Gastroenterology 1999;116:A117.
81. Tefera S, Hatlebakk JG, Berstad A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastro-oesophageal reflux. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:915-20.
82. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology 1997;112:1442-7.
83. Di Mario F, Dal Bo N, Salandin S, et al. The appearance of GORD in patients with duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection: a 4-year prospective study [abstract]. Gut 1998;43(Suppl 2):A95.
84. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? Am J Gastroenterol 2000;95:914-20.
85. Tepes B, Kavcic B, Gubina M, Krisman I. A four-year follow-up of duodenal ulcer. Hepatogastroenterology 1999;46:1746-50.
86. Vakil N, Hahn B, ScSorley D. Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:45-51.
87. McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, El-Omar E, Kelman A. Symptomatic benefit 1-3 years after *H. pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2000;95:101-5.
88. Malfertheiner P, Veldhuyzen van Zanten S, Dent J, et al. Does cure of *Helicobacter pylori* infection induce heartburn? [abstract]. Gastroenterology 1998;114:A212.
89. Bytzer P, Aalykke C, Rune L, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* compared with long-term acid suppression in duodenal ulcer disease. Scand J Gastroenterol 2000;35:1023-32.
- 89α. Befrits R, Sjostedt S, Odman B, Sorngard H, Lindberg G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux disease. Helicobacter 2000;5:202-5.
90. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, et al. No increase in reflux symptoms or esophagitis in patients with non-ulcer dyspepsia 12 months after *Helicobacter pylori* eradication. A randomised double-blind placebo-controlled trial [abstract]. Gastroenterology 1998;114:A305.

91. Malfertheiner P, Fischbach W, Layer P, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia does not lead to an increase of reflux-related symptoms [abstract]. *Gastroenterology* 2000;118(Suppl 2):A486.
92. Moayyedi P, Feltbower R, Brown J, et al. Effect of population screening and treatment for *Helicobacter pylori* on dyspepsia and quality of life in the community: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1665-9.
93. Rokkas T, Ladas SD, Triantafyllou C, et al. Development of esophagitis after *H. pylori* eradication: impact of CagA status [abstract]. *Gut* 2000;47(Suppl 1):A81.
94. Hamada H, Haruma K, Mihara M, Kamada T, Yoshihara M, Sumii K. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:729-35.
95. Rokkas T, Ladas S, Liatsos C, Panagou E, Karameris A, Raptis S. Effectiveness of anti-secretory therapy in preventing gastroesophageal reflux disease after successful treatment of *Helicobacter pylori* [abstract]. *Gastroenterology* 1999;116(Suppl):A294.
96. Haruma K, Mihara M, Okamoto E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus-evaluation of 24-h pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:155-62.
97. Tucci A, Vlasco G, Paparo GF. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in patients with fundic gastritis. *N Engl J Med* 1997;336:957-8.
98. Feldman M, Cryer B, Sammer D, Lee E, Spechler SJ. Influence of *H. pylori* infection on meal-stimulated gastric acid secretion and gastroesophageal acid reflux. *Am J Physiol* 1999;277:G1159-64.
99. Koike T, Ohara H, Iijima K, et al. Increase of gastric acid secretion after *H. pylori* eradication caused the development of reflux oesophagitis. *Gastroenterology* 1998;114:A183.
100. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut* 1999;44:476-82.
101. Patti MG, Goldberg HI, Arcerito M, Bortolasi L, Tong J, Wag LW. Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury. *Am J Surg* 1996;171:182-6.
102. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, Stachura J, Zembala M. Gastric mucosal damage and adaptive protection by ammonia and ammonium ion in rats. *Digestion* 1996;57:433-45.
103. Hamada H, Haruma K, Manabe N, et al. Protective effect of ammonia on reflux esophagitis in rats [abstract]. *Gastroenterology* 1999;16:A181.
104. Gillen D, E-OE M, Wirtz AA, Ardill JES, McColl KEL. The acid response to gastrin distinguishes duodenal ulcer patients from *Helicobacter pylori*-infected healthy subjects. *Gastroenterology* 1998;114:50-7.
105. Shimoyama T, Fukuda S, Tanaka M, Mikami T, Munakata JE. CagA seropositivity associated with development of gastric cancer in a Japanese population. *J Clin Pathol* 1998;51:225-8.

106. Komoto K, Haruma K, Kamada T, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric neoplasia: correlations with histological gastritis and tumor histology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1271-6.
107. Verdu E, Armstrong D, Fraser R, et al. Effect of *Helicobacter pylori* status on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:539-43.
108. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, et al. *Helicobacter pylori* augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1996;110:725-32.
109. Verdu EF, Armstrong D, Idstrom J-P, et al. Effect of curing *Helicobacter pylori* infection on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;37:743-8.
110. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, et al. Efficacy of omeprazole one year after cure of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:576-8.
111. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, et al. Effect of curing *Helicobacter pylori* infection on intragastric acidity during treatment with ranitidine in patients with duodenal ulcer. *Gut* 1997;41:33-6.
112. van Herwaarden MA, Samsons M, Smout AJ. *H. pylori* eradication increases the incidence and duration of nocturnal gastric acid break-through periods [abstract]. *Gastroenterology* 2000;118(Suppl 2):A22.
113. Bercik P, Verdu EF, Armstrong D, et al. The effect of ammonia on omeprazole induced reduction of gastric acidity in subjects with *H. pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:947-55.
- 113α. Beil W, Sewing KF, Busche R, Wagner S. *Helicobacter pylori* augments the acid inhibitory effect of omeprazole on parietal cells and gastric H(+)/K(+)-ATPase. *Gut* 2001;48:157-62.
114. Gillen D, Wirz AA, Neithercut WD, Ardill JES, McColl KEL. *Helicobacter pylori* infection potentiates the inhibition of gastric acid secretion by omeprazole. *Gut* 1999;44:468-75.
115. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KEL. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology* 1999;116:239-47.
116. Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology* 1999;117:11-6.
117. Hatleakk JG, Hyggen A, Madsen PH, et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for eight weeks. *BMJ* 1999;319:550-3.
118. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Eskes SA, Meuwissen SGM. *H. pylori* and the efficacy of omeprazole therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:884-7.
119. Peters FT, Kuipers EJ, Ganesh S, et al. The influence of *Helicobacter pylori* on oesophageal acid exposure in GERD during acid suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:921-6.

120. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res* 1990;50:4737-40.
121. Kuipers EJ, Uterlinde AM, Pena AS, et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implication for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1401-6.
122. Stolte M, Meining A, Schmitz JM, Seifert A, Seifert E. 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;247-53.
123. Logan RPH, Walker MM, Misiewicz JJ, et al. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:12-6.
124. Graham DY, Genta R, Evans DG, et al. *Helicobacter pylori* does not migrate from the antrum to the corpus in response to omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2120-4.
125. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Mechanism of gastric mucosal damage induced by ammonia. *Gastroenterology* 1992;102:1881-8.
126. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:737-44.
127. Eissele R, Brunner G, Simon B, Solcia E, Arnold R. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: *Helicobacter pylori* is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. *Gastroenterology* 1997;112:707-17.
128. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Eng J Med* 1996;334:1018-22.
129. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999;117:319-26.
- 129α. Moayyedi P, Wason C, Peacock R, et al. Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression. *Helicobacter* 2000;5:206-14.
130. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastro-esophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-9.
- 130α. Hirschowitz BI, Haber MM. *Helicobacter pylori* effects on gastritis, gastrin and enterochromaffin-like cells in Zollinger-Ellison syndrome and non-Zollinger-Ellison syndrome acid hypersecretors treated long-term with lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:87-103.
131. Larkin CJ, Watson GP, Sloan JM, Stevenson M, Ardill JES, Buchanan D. Distribution of atrophy in *Helicobacter pylori*-infected subjects taking proton pump inhibitors. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:578-82.
132. Meining A, Stolte M, Muller P, Lehn N, Holzel D, Bayerdorffer E. Gastric carcinoma risk index in patients infected with *Helicobacter pylori* [abstract]. *Gastroenterology* 1996;110:A556.

133. Waldum HL, Petersen H, Brenna E. Gastrin and gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:801-11.
134. Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000;46:615-21.
135. El-Nujumi A, Williams C, Ardill JE, Oien K, McColl KEL. Eradication *Helicobacter pylori* reduces hypergastrinaemia during long-term omeprazole treatment. *Gut* 1998;42:159-65.
136. Malfertheiner P, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report 2-2000. In preparation.
137. Sharma VK, Demian SE, Taillon D, Vasudeva R, Howden CW. Examination of tissue distribution of *Helicobacter pylori* columnar-lined esophagus. *Dig Dis Sci* 1999;44:1165-8.
138. Abbas Z, Hussainy AS, Ibrahim F, Jafri SMW, Shaikh H, KhanAH. Barrett's oesophagus and *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:331-3.
139. Loffeld RJLF, Ten Tije BJ, Arends JW. Prevalence and significance of *Helicobacter pylori* in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1598-600.
140. Paull G, Yardley JH. Gastric and esophageal *Campylobacter pylori* in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1988;95:216-8.
141. Vieth M, Masoud B, Meining A, Stolte M. *Helicobacter pylori* infection: Protection against Barrett's mucosa and neoplasia? *Digestion* 2000;62:225-31.
142. Peterson W, Feldman M, Cryer B, et al. Correlation of *H. pylori*-related cagA with severity of fundic gastritis and gastric secretion. *Gastroenterology* 1998;114:A2547.
143. Peek RM, Vaezi MF, Falk GW, et al. The role of *Helicobacter pylori* cagA<sup>+</sup> strains and gastrin secretion on the development of pre-malignant and malignant lesions in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1999;116:G2127.