

# ΓΟΠΝ και εκκρίωση Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού:

## Κατά

Απόστολος Μαντίδης

Δεν μπορεί να δοθεί μια σαφής απάντηση στο ερώτημα αν θα πρέπει να δοθεί ή όχι θεραπεία εκκρίωσης της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης (*H.p.l.*) σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο (ΓΟΠΝ), όταν δεν υπάρχει άλλη γαστροδωδεκαδακτυλική νόσος που θα αποτελούσε απόλυτη ένδειξη χορήγησής της. Ο κύριος λόγος για την αδυναμία σαφών σχετικών κατευθυντήριων οδηγιών είναι τα αντικρουόμενα δεδομένα της βιβλιογραφίας για τις περισσότερες παραμέτρους του θέματος.

Στην παρούσα εισήγηση θα υποστηριχθούν οι απόψεις εναντίον της χορήγησης θεραπείας εκκρίωσης της *H.p.l.* στη ΓΟΠΝ, οι οποίες συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

### **Η *H.p.l.* δεν αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα της ΓΟΠΝ**

Στις περισσότερες μελέτες δεν έχει αποδειχθεί ότι η *H.p.l.* προκαλεί ΓΟΠΝ.<sup>1</sup> Υπάρχει ευρεία γεωγραφική διακύμανση της επίπτωσης της *H.p.l.* στη ΓΟΠΝ. Κατά μέσο όρο κυμαίνεται στο 40% και είναι περίπου κατά 10% μικρότερη αυτής σε υγιείς και ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία.

---

Πλοίαρχος (ΥΙ), Γαστρεντερολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

**Πίνακας 1.** Γιατί δεν έχει ένδειξη η θεραπεία εκρίζωσης της *H.p.l.* στη ΓΟΠΝ.

- Δεν αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα της ΓΟΠΝ
- Δεν επιβαρύνει τις κλινικές, ενδοσκοπικές, πεχαμετρικές παραμέτρους και την παθογένεια της νόσου
- Δεν επηρεάζει αρνητικά τη δράση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPIs)
- Δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για επιδείνωση της γαστρικής ατροφίας στους λαμβάνοντες χρονίως PPIs
- Πιθανώς προστατεύει από την ανάπτυξη σοβαρής οισοφαγίτιδας, οισοφάγου Barrett και αδενοκαρκινώματος σε Barrett

Σε μια συστηματική ανασκόπηση διαπιστώθηκε ότι ένας σημαντικός παράγων που περιπλέκει τη συσχέτιση *H.p.l.* και ΓΟΠΝ είναι τα διαφορετικά γεωγραφικά δεδομένα. Η ανάλυση 20 μελετών έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος ύπαρξης ΓΟΠΝ σε ασθενείς με *H.p.l.* ήταν OR:0,60 (0,47-0,78), εύρημα που πιθανολογεί προστατευτική παρά επιβαρυντική δράση. Τα δεδομένα από τις Ευρωπαϊκές μελέτες είναι αντικρουόμενα, αλλά ο κίνδυνος αυτός είναι μικρός για ασθενείς από τη Βόρεια Αμερική [OR: 0,70 (0,55-0,90)] και την Άπω Ανατολή [OR: 0,24 (0,19-0,32)].<sup>2</sup>

**Η *H.p.l.* δεν επιβαρύνει την κλινική και εργαστηριακή εκδήλωση ή την παθογένεια της ΓΟΠΝ**

Η επίδραση της εκρίζωσης της *H.p.* λοίμωξης στην οισοφαγική έκθεση στο οξύ ποικίλλει. Σε δύο μελέτες<sup>3,4</sup> σε ασθενείς με *H.p.* γαστρίτιδα δεν βρέθηκαν διαφορές στην 24ωρη πεχαμετρία πριν και μετά την εκρίζωση. Όμως οι Feldman και συν βρήκαν ότι 3/9 ασθενείς με γαστρίτιδα ανέπτυξαν παθολογική όξινη ΓΟΠ μετά την εκρίζωση.<sup>5</sup> Οι Wu και συν<sup>6</sup> συγκρίνοντας την οισοφαγική έκθεση στο οξύ σε 14 ασθενείς που πήραν τυφλά εκρίζωση και σε 11 που πήραν ομεπραζόλη δεν βρήκαν διαφορά στον % χρόνο έκθεσης στο οξύ, αλλά ο % χρόνος με pH <2 και <3 ήταν σημαντικά αυξημένος στους ασθενείς που πήραν εκρίζωση ενώ σ' ένα μικρό αριθμό ασθενών επιδεινώθηκε η οισοφαγίτιδα.

Είναι δύσκολο να βγει κάποιο συμπέρασμα από αυτές τις μελέτες επειδή ο αριθμός ασθενών είναι μικρός, ο τύπος και η έκταση της γαστρίτιδας που επηρεάζουν τη γαστρική έκκριση δεν αξιολογήθηκε και η επίπτωση και σοβαρότητα της ΓΟΠΝ δεν καθοριζόταν.

Σε μια προοπτική διπλή τυφλή μελέτη συγκρίθηκαν τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά 50 ασθενών με ΓΟΠΝ και *H.p.l.* με αυτά 51 χωρίς *H.p.l.*<sup>7</sup> Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην ένταση των συμπτωμάτων, την ποιότητα ζωής και στα ενδοσκοπικά και πεχαμετρικά ευρήματα, αν και οι ασθενείς χωρίς τη λοίμωξη έπαιρνα μεγαλύτερη δόση PPI προφανώς λόγω σοβαρότερων συμπτωμάτων. Όμως και στη μελέτη αυτή δεν μελετήθηκε η συνύπαρξη και ο τύπος της γαστρίτιδας.

## **Η *H.p.l.* δεν επηρεάζει αρνητικά τη δράση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPIs)**

Έχει συζητηθεί η επίδραση της εκρίζωσης της *H.p.l.* στη θεραπευτική ανταπόκριση της ΓΟΠΝ στους PPI. Το ενδογαστρικό pH είναι υψηλότερο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PPI στους ασθενείς με *H.p.l.* παρά στους αρνητικούς ή σ' αυτούς που έλαβαν επιτυχή εκρίζωση.<sup>8</sup> Το ερώτημα είναι αν αυτή η διαφορά έχει κλινική σημασία. Οι Holtman και συν<sup>9</sup> διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με *H.p.l.* που έπαιρναν παντοπραζόλη είχαν υψηλότερα ποσοστά συμπτωματικής ύφεσης και επούλωσης της οισοφαγίτιδας μετά 4 και λιγότερο υψηλότερα μετά 8 εβδομάδες από αυτούς χωρίς τη λοίμωξη. Αντίθετα ήταν τα αποτελέσματα άλλων ελεγχόμενων και μη μελετών, που δεν έδειξαν αρνητική επίδραση της θεραπείας με διάφορους PPI, στη συμπτωματική ανταπόκριση, στα ποσοστά επούλωσης και στο χρόνο οισοφαγικής έκθεσης στο οξύ.<sup>10-14</sup>

Συμπερασματικά οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η *H.p.l.* δεν επηρεάζει αρνητικά τη αποτελεσματικότητα των PPIs στη συμπτωματική ύφεση, την επούλωση της οξείας οισοφαγίτιδας ή τη θεραπεία συντηρήσεως της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας.

## **Δεν είναι απόλυτη η ένδειξη εκρίζωσης της *H.p.l.* στους λαμβάνοντες χρονίως PPIs**

Η σύσταση εκρίζωσης της *H.p.l.* στους ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με PPI, στηρίζεται στη μελέτη των Kuipers και συν το 1996,<sup>15</sup> στην οποία διαπιστώθηκε επιδείνωση της ατροφικής γαστρίτιδας του σώματος. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή θα πρέπει να εφαρμόζεται η στρατηγική του test and treat στους χρόνιους παλινδρομικούς ασθενείς. Για να εφαρμοσθεί μια τέτοια ιατρική πολιτική θα πρέπει να υπάρχουν απόλυτα τεκμηριωμένοι με ελεγχόμενες μελέτες λόγοι. Παράλληλα θα πρέπει να ληφθούν υπόψη το μεγάλο κόστος που απορρέει από τη μεγάλη συχνότητα της ΓΟΠΝ στις δυτικές κοινωνίες, οι μεταβολές στη μικροβιακή αντοχή, ενώ θα χαθεί, όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια, η πιθανή προστατευτική δράση της *H.p.l.* για την ανάπτυξη οισοφάγου Barrett και αδενοκαρκινώματος οισοφάγου στον Barrett η συχνότητα του οποίου αγγίζει τα όρια συναγερμού.

Η μελέτη των Kuipers EJ και συν<sup>15</sup> δέχθηκε έντονη κριτική για μεθοδολογικά προβλήματα, που θέτουν σε αμφισβήτηση τα αποτελέσματά της. Τουλάχιστον αρχικά η μελέτη δεν ήταν ελεγχόμενη, ενώ η ομάδα των Ολλανδών ασθενών που έπαιρνε μόνο ομεπραζόλη συγκρίθηκε με Σουηδούς ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θολοπλαστική, ενώ δεν υπήρχε τυχαίοποίηση ομάδας ελέγχου. Επιπλέον, οι ασθενείς υπό ομεπραζόλη ήταν κατά εννέα χρόνια μεγαλύτεροι αυτών που είχαν υποβληθεί σε Nissen, γνωστού όντος ότι η επίπτωση της ατροφικής γαστρίτιδας αυξάνεται με την ηλικία και διπλασιάζεται από την ηλικία 46-56 σε 57-68 έτη.<sup>16</sup> Επιπλέον δεν έπρεπε να συγκριθεί η

επίπτωση της γαστρικής ατροφίας σε δύο διαφορετικούς πληθυσμούς (Ολλανδών και Σουηδών), γιατί είναι γνωστό ότι εξαρτάται και από άλλους γενετικούς, κοινωνικοοικονομικούς και διαιτητικούς παράγοντες. Το μεγαλύτερο πρόβλημα στη μελέτη ήταν η πλήρης απουσία ατροφίας στην έναρξη της μελέτης στην ομάδα του PPI και η απουσία αύξησης της ατροφίας επί πενταετία μετά τη θολοπλαστική, ευρήματα που διαφέρουν αυτών άλλων μελετών που δείχνουν ύπαρξη βαθμού ατροφίας και κάποια επιδείνωσή της με τον χρόνο σε ασθενείς με *H.p.l.*

Η αύξηση της ατροφίας υπό θεραπεία της ΓΟΠΝ με PPI της ολλανδικής μελέτης επιβεβαιώθηκε και από άλλες μη ελεγχόμενες μελέτες,<sup>17-19</sup> ενώ δεν επιβεβαιώθηκε από άλλες.<sup>20,21</sup> Μάλιστα το εύρημα δεν επιβεβαιώθηκε από τους Geboes και συν<sup>21</sup> σε ολλανδικό επίσης πληθυσμό. Μόνο σε μια ελεγχόμενη μελέτη οι Lundell και συν<sup>22</sup> δεν διαπίστωσαν διαφορά στη γαστρική ατροφία μεταξύ ασθενών με ή χωρίς *H.p.l.* υπό μακροχρόνια θεραπεία με PPI για 12-60 μήνες.

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη της ίδιας ολλανδικής ομάδας των Kuipers και συν<sup>14</sup> σε 120 ασθενείς με χρόνια ΓΟΠΝ με οισοφαγίτιδα χορηγήθηκε ομεπραζόλη για δύο χρόνια και σε 111 ασθενείς ομεπραζόλη μετά 7ήμερο κλασικό σχήμα εκρίζωσης. Στην ομάδα που πήρε εκρίζωση παρατηρήθηκε μείωση δραστηριότητας και φλεγμονής σε σώμα και άντρο (0 vs 2έτη:  $p < 0,001$ ) και βελτίωση ατροφικής γαστρίτιδας σώματος ( $p < 0,001$ ) αλλά όχι του άντρου. Στην ομάδα που πήρε μόνο PPI, παρέμεινε αμετάβλητη δραστηριότητα και ατροφία σε σώμα και άντρο, αλλά χωρίς να βρεθεί επιδείνωση, ενώ αυξήθηκε σημαντικά η φλεγμονή ( $p < 0,01$ ). Τα συμπτώματα της ΓΟΠΝ δεν επιδεινώθηκαν μετά τη θεραπεία εκρίζωσης και δεν απαιτήθηκε αύξησης της δόσης του PPI. Με βάση τα δεδομένα αυτής της ελεγχόμενης μελέτης η διαιτητική θεραπεία με PPI δεν επιβάρυνε τη γαστρική ατροφία, όπως η ίδια ομάδα είχε δείξει στη μελέτη του 1996, ενώ όπως αναμενόταν βελτιώθηκε σημαντικά η *H.p.* γαστρίτιδα με την εκρίζωση της λοίμωξης.

Είναι προφανές, ότι με βάση τις ελεγχόμενες μελέτες, οι PPIs σε μακροχρόνια χορήγηση δεν επιταχύνουν την ανάπτυξη γαστρικής ατροφίας, εντερικής μετάπλασης και καρκίνου σε ασθενείς με *H.p.l.*<sup>23</sup>

### **Η *H.p.l.* προφυλάσσει από την επιδείνωση της νόσου**

Είναι τεκμηριωμένο ότι τις τελευταίες δεκαετίες στις ανεπτυγμένες χώρες υπάρχει σταθερή μείωση της επίπτωσης του πεπτικού έλκους και της *H.p.l.*, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης της ΓΟΠΝ, που αφορά το 25-40% του γενικού πληθυσμού, αλλά και των επιπλοκών της, του οισοφάγου Barrett και του αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου.<sup>24</sup> Τα δεδομένα αυτά οδηγούν στην υποψία ότι το *H.p.* ίσως να είναι ένας υπεύθυνος αιτιολογικός παράγων των παραπάνω επιδημιολογικών μεταβολών.

Η πρώτη παρατήρηση για την προστατευτική δράση του *H.p.* στη ΓΟΠΝ ήταν αυτή της de novo ανάπτυξης συμπτωματικής νόσου με οισοφαγίτιδα στο 6-24% των

ασθενών μετά την εκρίζωση της λοίμωξης για έλκος βολβού.<sup>25,26</sup> Μάλιστα βρέθηκε ότι αυτό είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί τον πρώτο χρόνο μετά τη θεραπεία, συχνότερα σε άνδρες, με μεγαλύτερη αύξηση του σωματικού βάρους ανάλογα με τη σοβαρότητα της προϋπάρχουσας γαστρίτιδας του σώματος. Αργότερα σε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη διαπιστώθηκε ότι αν εκριζωθεί η λοίμωξη σε υγιή άτομα η όξινη ΓΟΠ αυξάνεται κατά 2-3 φορές.<sup>5</sup> Μερικές μελέτες έδειξαν σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση της *H.p.l.* ιδίως αυτής με «άγρια στελέχη» όπως τα *cagA+* σε ασθενείς με παλινδρομικά συμπτώματα ή οισοφαγίτιδα, υποδηλώνοντας ότι το *H.p.* έχει κάποια προφυλακτική δράση στην ανάπτυξη της νόσου ή των επιπλοκών της.<sup>27-30</sup>

Η επίπτωση του *CagA+* *H.p.* μελετήθηκε σε 108 ασθενείς από τη Βραζιλία<sup>31</sup> με γαστροδωδακαδακτυλική νόσο (έλκος ή φλεγμονή). Αν και δεν υπήρχε διαφορά στην επίπτωση μεταξύ ασθενών με ή χωρίς συνύπαρξη οισοφαγίτιδας η επίπτωση ήταν σημαντικά μικρότερη στους έχοντες οισοφαγίτιδα βαθμού II-IV, έναντι αυτών χωρίς οισοφαγίτιδα ή με οισοφαγίτιδα βαθμού I (36,4 έναντι 77,5%,  $p=0,009$ ). Παρόμοια ήταν τα ευρήματα από την επίπτωση των *CagA+* στελεχών. Ενώ κανένας από τους ασθενείς με σοβαρή οισοφαγίτιδα δεν είχε το στέλεχος, αυτό βρέθηκε στο 40% των ασθενών ασθενείς με ήπια οισοφαγίτιδα χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των εχόντων και μη παλινδρομική νόσο (31,4 έναντι 40,4%). Κατά τους συγγραφείς φαίνεται ότι ο εποικισμός του στομάχου με το στέλεχος *H.p. CagA+* προφυλάσσει τον οισοφάγο από την ανάπτυξη της σοβαρότερης ΓΟΠΝ.

Όμως, άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν την αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης οισοφαγίτιδας ή επιδείνωσης μετά την εκρίζωση. Σε μια ανασκόπηση 27 μελετών δεν προέκυψαν αποδείξεις ότι η εκρίζωση της *H.p.l.* για έλκος βολβού προκαλεί παλινδρομική οισοφαγίτιδα ή επιδείνωση του καύσου.<sup>32</sup>

Αντίθετα ήταν τα ευρήματα μιας άλλης μεταανάλυσης της ομάδας της Mayo και άλλων συνεργαζόμενων ομάδων, στην οποία βρέθηκε θετική συσχέτιση της εκρίζωσης της *H.p.l.* με *de novo* ανάπτυξη ή με υποτροπή ή επιδείνωση ΓΟΠΝ,<sup>33</sup> αλλά, κατά τους συγγραφείς, η σημαντική αυτή συσχέτιση φαίνεται να επηρεάζεται από απλές μελέτες και γεωγραφικές ποικιλομορφίες.

Με βάση τα ευρήματα μελετών από διάφορες χώρες του κόσμου υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η *H.p.l.* ασκεί προστατευτική δράση στην ανάπτυξη οισοφάγου Barrett και ιδίως στην ανάπτυξη δυσπλασίας και αδενοκαρκινώματος στον Barrett. Σε μια μελέτη στην Αυστραλία μόνο το 5% 160 ασθενών με οισοφάγο Barrett είχε εποικισμό του επιθηλίου με ελικοβακτηρίδιο, ενώ εποικισμός του άντρου βρέθηκε σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς με Barrett με ή χωρίς αδενοκαρκίνωμα έναντι αυτής 214 μαρτύρων (16,5 έναντι 31,3%,  $p=0,01$ ).<sup>34</sup>

Σε μια βρετανική σειρά το *H.p.* βρέθηκε σημαντικά λιγότερο συχνά σε 19 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα σε Barrett (17%) έναντι 34% 94 ασθενών με μη επιπλακέντα Barrett. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η *H.p.l.* ασκεί προφυλακτική δράση για την

ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος σε Barrett, αφού δεν βρέθηκε συσχέτιση με το μήκος του Barrett, την ύπαρξη στένωσης ή έλκους και με προηγηθείσα θολοπλαστική.<sup>35</sup>

Παρόμοια ήταν τα ευρήματα μιας προοπτικής μελέτης από τις ΗΠΑ. Ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην επίπτωση της *H.p.l.* μεταξύ 217 ασθενών με ΓΟΠΝ και 289 ασθενών με Barrett (44,2% έναντι 32,9%), υπήρχε σημαντική προοδευτική μείωση της επίπτωσης μεταξύ ασθενών μόνο με Barrett (n=208), με χαμηλόβαθμη δυσπλασία (n=47), υψηλόβαθμη δυσπλασία (n=14) και αδενοκαρκίνωμα (n=20) (35,1%, 36,2%, 14,3% και 15% αντίστοιχα, p=0,016). Το ελικοβακτηρίδιο ήταν ο μόνος προφυλακτικός παράγων, αφού στη μελέτη δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των υποομάδων ως προς την επίπτωση της φυλής, φύλου και της χρήσης PPI.<sup>36</sup>

Σε μια μελέτη Ιαπώνων, Αμερικανών και Κολομβιανών γιατρών<sup>37</sup> βρέθηκε ότι στην Κολομβία, σε μια χώρα με αυξημένη επίπτωση γαστρικού καρκίνου και πολύ αυξημένη επίπτωση *cagA+ H.p.l.*, η επίπτωσή της σε 51 ασθενείς με Barrett ήταν 62,7% έναντι επίπτωσης 10-32,9% στις ΗΠΑ. Όμως η επίπτωση των *cagA+* στελεχών ήταν 34,6% έναντι 79,1% στους ασθενείς με ελικοβακτηριδιακή γαστρίτιδα. Η επίπτωση αυτή που ήταν στατιστικά σημαντική είναι πολύ μεγαλύτερη της αντίστοιχης στις ΗΠΑ. Σε μια αντίστοιχη ιταλική μελέτη η επίπτωση *cagA+* στελεχών στον οισοφάγο Barrett ήταν 40% έναντι 80% στην ομάδα μαρτύρων με τη λοίμωξη.

Όταν αναζητήθηκε η επίπτωση της ατροφικής γαστρίτιδας κανείς Κολομβιανός ασθενής με επιμήκη Barrett δεν είχε εντερική μετάπλαση στο άντρο, ενώ είχε το 13% των Ιταλών ασθενών. Έτσι, είναι πιθανόν, η σπανιότητα του επιμήκους Barrett στην Κολομβία να οφείλεται στην αυξημένη επίπτωση της *cagA+ H.p.l.* στη χώρα αυτή και στην απουσία εντερικής μετάπλασης στο στόμαχο. Όπως και για τις υπόλοιπες παραμέτρους, υπήρξαν μελέτες στις οποίες δεν βρέθηκε συσχέτιση της παρουσίας ή απουσίας της *H.p.l.* με την παρουσία οισοφάγου Barrett σε ασθενείς με ΓΟΠΝ.<sup>38-41</sup> Όμως στις μελέτες αυτές δεν μελετήθηκε η ποικιλομορφία των στελεχών του ελικοβακτηριδίου.

Ο κυριότερος μηχανισμός προστατευτικής δράσης του ελικοβακτηριδίου στη ΓΟΠΝ και στον οισοφάγο Barrett είναι η μειωμένη παραγωγή οξέος ανάλογα με τη σοβαρότητα της *H.p.* γαστρίτιδας του εγγύς στομάχου (Πίνακας 2). Όπως είναι γνωστό, η *H.p.l.* έχει μια ποικίλλουσα επίδραση στη γαστρική έκκριση ανάλογα με τον τύπο και την κατανομή της γαστρίτιδας.<sup>26</sup> Η μη ατροφική φλεγμονή του άντρου έχει ως αποτέλεσμα την υπεργαστρναιμία και τη γαστρική υπερέκκριση. Ο τύπος αυτός της γαστρίτιδας επικρατεί στο δωδεκαδακτυλικό έλκος. Αντίθετα η προέχουσα γαστρίτιδα στον εγγύς στόμαχο προκαλεί μείωση της γαστρικής έκκρισης και επικρατεί στους ασθενείς με γαστρικό έλκος και γαστρικό καρκίνο. Η εκρίζωση της λοίμωξης συνδυάζεται με διόρθωση των διαταραχών και στους δύο τύπους γαστρίτιδας. Όμως η πλειονότητα των ασθενών με *H.p.l.* έχει μικτό τύπο γαστρίτιδας με αποτέλεσμα η υπεργαστρναιμία από τη φλεγμονή του άντρου να μην προκαλεί αύξηση της γασ-

---

**Πίνακας 2.** Πιθανοί μηχανισμοί προστατευτικής δράσης της *H.p.λ.* στη ΓΟΠΝ και τον οισοφάγο Barrett.

---

- Μείωση της γαστρικής έκκρισης (μείωση όγκου και οξύτητας)
  - Αύξηση της απόπτωσης
  - Μεταβολή της παραγωγής προφλεγμονωδών παραγόντων (κυτταροκινών)
  - Αλληλεπίδραση με γενετικούς παράγοντες
- 

στρικής έκκρισης λόγω της φλεγμονής του εγγύς στομάχου. Παράλληλα με τη μείωση της έκκρισης οξέος, το ενδογαστρικό pH αυξάνεται από την παραγόμενη από το *H.p.* αμμωνία και την αύξηση της μη όξινης γαστρικής έκκρισης. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η πρόκληση απόπτωσης. Όταν σε κυτταροκαλλιέργειες κυττάρων από αδενοκαρκίνωμα σε Barrett προστέθηκαν ζώντα ελικοβακτηρίδια κυτταροτοξικών στελεχών *cagA* και *ricB/cagE* παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της απόπτωσης η οποία ήταν ελάχιστη στα φυσιολογικά κύτταρα. Επίσης παρατηρήθηκε αύξηση της έκφρασης του υποδοχέα Fas που είναι ένας από τους tumor necrosis factors που εκφράζεται στα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα. Αντίθετα, στελέχη *cagA-ricB-/cagE-* προκάλεσαν ελάχιστη απόπτωση.<sup>42</sup> Το *H.p.* δρα είτε ενδοκυττάρια, μεταβάλλοντας τα ων ενδοκυττάρια επίπεδα ασβεστίου, είτε προκαλεί μια πιο παρατεταμένη ενεργοποίηση της διαδικασίας Fas-caspase που οδηγεί στην απόπτωση. Σ' όλες τις περιπτώσεις 155 ασθενών με αδενοκαρκίνωμα σε Barrett, βρέθηκε ένας ειδικός τύπος εντερικής μετάπλασης όμοιος με τη γαστρική εντερική μετάπλαση τύπου παχέος εντέρου (τύπος III ή ατελής), που εκφράζει σουλφοβλεννίνες (sulfomucins) και έκτοπους υποδοχείς Lewis (α) στα καλυπτικά και κυλινδρικά κύτταρα. Οι μη εκκρίνοντες Lewis a+b-, η ομάδα αίματος A συσχετίζονταν θετικά με το αδενοκαρκίνωμα στον Barrett υποδηλώνοντας μια γενετική προδιάθεση. Το ελικοβακτηρίδιο βρέθηκε στο 75% των ασθενών.<sup>43</sup>

Τέλος ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός είναι η μεταβολή στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (πολυμορφισμός γονιδίων) με αποτέλεσμα την αυξημένη φλεγμονώδη ανταπόκριση σε διάφορα ερεθίσματα. Όπως και σε άλλες τέτοιες περιπτώσεις είναι δύσκολη η κατανόηση αλληλεπίδρασης ξενιστή, ελικοβακτηριδίου και περιβαλλοντικών παραγόντων λόγω συνέργειάς τους. Η μεταφορά των δεδομένων για την προστατευτική δράση του *H.p.* στην ανάπτυξη και επιπλοκή του Barrett θα πρέπει να έχει σαν στόχο τους ασθενείς με χρόνια ΓΟΠΝ που βρίσκονται σε κίνδυνο για την ανάπτυξη και επιπλοκή του Barrett. Αυτό σημαίνει ότι στους ασθενείς που έχουν τους παράγοντες κινδύνου (Πίνακας 3), δεν θα πρέπει να εκριζώνεται η *H.p.λ.*

Συμπερασματικά, η επίπτωση της *H.p.λ.* είναι σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με ΓΟΠΝ σε σχέση με αυτούς χωρίς ΓΟΠΝ. Η *H.p.λ.* δεν επιδεινώνει τα συμπτώματα και τις εργαστηριακές παραμέτρους της ΓΟΠ.

**Πίνακας 3.** Παράγοντες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη οισοφάγου Barrett και αδενοκαρκινώματος σε οισοφάγο Barrett.

	τιμή p
• Λευκοί άνδρες <sup>44</sup>	0,0001
• Ηλικία >50 ετών <sup>44</sup>	0,0004
• Έναρξη νόσου σε μικρή ηλικία <sup>44</sup>	0,0011
• Μακροχρόνια συμπτώματα <sup>44</sup>	0,009
• Συχνά και σοβαρά συμπτώματα <sup>45</sup>	
• Ύπαρξη και μέγεθος διαφραγματοκήλης >3cm <sup>44</sup>	0,0001
• Μικτή παλινδρόμηση (όξινη και «αλκαλική») <sup>46</sup>	
• Σοβαρές παθοφυσιολογικές παράμετροι ΓΟΠΝ <sup>45</sup>	0,001

Η επίδραση της εκρίζωσης στην έκθεση του περιφερικού οισοφάγου στο οξύ δεν είναι προβλέψιμη. Στην πλειονότητα των μελετών θεραπείας της ΓΟΠΝ με PPI, δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ ασθενών με ή χωρίς *H.p.l.* ως προς την αποτελεσματικότητα της οξείας και μακροχρόνιας θεραπείας.

Αν δεν υπάρχει ειδική ένδειξη δεν πρέπει να δίδεται εκρίζωση της *H.p.l.* σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη Barrett ή κινδύνου επιπλοκής του Barrett με δυσπλασία ή αδeno-Ca, ιδίως αν πρόκειται για cagA+ στέλεχος. Ο κύριος μηχανισμός της πιθανής προφυλακτικής δράσης του *H.p.* είναι η προκαλούμενη από τη γαστρίτιδα του εγγύς στομάχου μειωμένη γαστρική έκκριση και οξύτητα που είναι αναστρέψιμη από την εκρίζωση.

Δεν υπάρχει υψηλό επίπεδο απόδειξης ότι πρέπει να εκρίζώνεται η *H.p.* λοίμωξη σε ασθενείς με ΓΟΠΝ που θα λάβουν μακροχρόνια θεραπεία με PPI ώστε να καταστεί απόλυτη ένδειξη

Η *H.p.l.* πρέπει να εκρίζώνεται όπου υπάρχει γαστροδωδεκαδακτυλική ένδειξη χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η συνυπάρχουσα ΓΟΠΝ ή ο κίνδυνος επιδείνωσής της, αφού αυτή η πλειονότητα των παλινδρομικών ασθενών ανταποκρίνεται στη θεραπεία με PPI. Αντίθετα, η εκρίζωση της *H.p.l.* δεν έχει ένδειξη για τη θεραπεία αυτής ταύτης της οξείας ή χρόνιας ΓΟΠΝ.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Richter JE, Falk GW, Vaezi MF. *Helicobacter pylori* and GERD: the bug may not be all bad. Am J Gastroenterol 1998;93:1800-1802.
2. Raghunath A, Hungin APS, Wooff D, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. BMJ 2003;326:737-739.



3. Telfera S, Hatlebakk J, Berstad A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:915-920.
4. Manifold DK, Anggiansah A, Rowe I, et al. Gastroesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in *Helicobacter pylori* gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:535-539.
5. Feldman M, Cryer B, Sammer D, et al. Influence of *H. pylori* infection on meal stimulated gastric acid secretion and gastroesophageal reflux. *Am J Physiol* 1999;277:G1159-1164.
6. Wu JC, Chan FK, Wong SK, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on oesophageal acid exposure in patients with reflux esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:545-552.
7. Fallone CA, Barkun AN, Mayrand S, et al. There is no difference in the disease severity of gastro-esophageal reflux disease between patients infected and not infected with *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:761-768.
8. Martinek J, Kuzela I, Spicak J, et al. Review article: The clinical influence of *Helicobacter pylori* in effective acid suppression-implications for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 979-990.
9. Holtmann G, Cain C, Malferteiner P. *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology* 1999;117:11-16.
10. Carlsson R, Bate C, Dent J, et al. Does *H. pylori* infection influence the response to treatment with acid inhibition in patients with GERD? *Scand J Gastroenterol* 1997;32(Suppl 224):70.
11. Vakil N, Kahrilas P, Magner D, et al. Does baseline *H. pylori* status impact erosive esophagitis healing rates? *Am J Gastroenterol* 2000;95:2438A.
12. Peters FTM, 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;13:921-926.
13. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinbenberg-Knol EC, et al. *Helicobacter pylori* and the efficacy of omeprazole therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1018-1022.
14. Kuipers EJ, Nells GF, Klinkenberg-Knol EC, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2004;53:12-20.
15. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018-1022.
16. Hackelsberger A, Gunther T, Schultze V, et al. Role of aging in the expression of *Helicobacter pylori* gastritis in the antrum, corpus, and cardia. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:138-143.
17. Eissele R, Brunner G, Simon B, et al. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: *Helicobacter pylori* is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. *Gastroenterology* 1997;112:707-717.
18. Berstad AE, Hatlebakk JG, Maartmann-Moe H, et al. *Helicobacter pylori* gastritis and epithelial cell proliferation in patients with reflux oesophagitis after treatment with lansoprazole. *Gut* 1997;41:740-747.

19. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux diseases: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-669.
20. Freston JW, Rose PA, Heller CA, et al. Safety profile of lansoprazole: The US clinical trial experience. *Drug Safety* 1999;20:195-205.
21. Geboes K, Dekker W, Mulder CJJ, et al. Long-term lansoprazole treatment for GORD: Clinical efficacy and influence on gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1819-1826.
22. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999;117:319-326.
23. Freston JW. Long-term acid control and proton pump inhibitors: Interactions and safety issues in perspective. *Am J Gastroenterol* 1997;92(Suppl):51S-7S.
24. El Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998;43:327-333.
25. 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;5:24-29.
26. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-1447.
27. Loffeld RJLF, Werdmuller BFM, Kuster JA, et al. Colonization with cagA positive *Helicobacter pylori* strains inversely associated with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *Digestion* 2000;62:95-99.
28. Vicari JJ, Peek RM, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalence of *Helicobacter pylori* CagA positive strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;115:50-57.
29. Fallone CA, Barkum AW, Friedman G, et al. *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:914-20.
30. Koike T, O'hara S, Sekine H, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing acid secretion. *Gut* 2001;49:330-334.
31. Pereira-Lima JC, Marques DL, Pereira-Lima LE, Hornos AP, Rota C. The role of cagA *Helicobacter pylori* strains in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:643-647.
32. Raghunath AS, Hungin APS, Wooff D, Childs S. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:733-744.
33. Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, et al. Meta-analysis: the relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:279-289.
34. Lord RV, Frommer DJ, Inder S, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in 160 patients with Barrett's esophagus or Barrett's adenocarcinoma. *Aust N Z J Surg* 2000;70:26-33.
35. Wright TA, Myskow M, Kingsnorth AN. *Helicobacter pylori* colonization of Barrett's esophagus and its progression to cancer. *Dis Esophagus* 1997;10:196-200.
36. Weston AP, Badr AS, Topalovski M, et al. 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;95:387-394.

37. Kudo M, Gutierrez O, El-Zimaity HMT, et al. CagA in Barrett's oesophagus in Colombia, a country with a high prevalence of gastric cancer. *J Clin Pathol* 2005;58:259-262.
38. Csendes A, Smok G, Cerda G, Burdiles P, Mazza D, Csendes P. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in 190 control subjects and in 236 patients with gastroesophageal reflux, erosive esophagitis or Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 1997 Jan;10:38-42.
39. Cameron AJ, Souto EO, Smyrk TC. Small adenocarcinomas of the esophagogastric junction: association with intestinal metaplasia and dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1375-1380.
40. Oberg S, Peters JH, Nigro JJ, et al. *Helicobacter pylori* is not associated with the manifestations of gastroesophageal reflux disease *Arch Surg* 1999;134:722-726.
41. Pace F, Bianchi Porro G. Gastro-oesophageal reflux and *Helicobacter pylori*. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:S289-93.
42. Jones AD, Bacon KD, Jobe BA, et al. *Helicobacter pylori* induces apoptosis in Barrett's-derived esophageal adenocarcinoma cells. *J Gastrointest Surg* 2003;7:68-76.
43. Torrado J, Ruiz B, Caray J, et al. Blood-group phenotypes, sulfomucins and *Helicobacter pylori* in Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1023-1029.
44. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, et al. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999;116:277-285.
45. Lagergen J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux disease: a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-831.
46. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994;107:747-754.