

Test and treat

Ευστάθιος Σκληρός

Εισαγωγή

Διεθνώς έχει καθοριστεί ότι ο όρος “δυσπεψία” σημαίνει την ύπαρξη συνεχούς ή διαλείποντος κοιλιακού άλγους, ή δυσφορίας που αποδίδεται από το γιατρό στο ανώτερο πεπτικό σύστημα. Η ύπαρξη δυσφορίας χαρακτηρίζεται από την παρουσία συμπτωμάτων όπως: η μεταγευματική πληρότητα, η κοιλιακή διάταση, οι ερυγές, ο πρώιμος κορεσμός, η ναυτία και ο εμετός. Ο ορισμός της δυσπεψίας μέχρι πρόσφατα δεν είχε καθοριστεί. Ωστόσο, με την εφαρμογή των κριτηρίων της Ρώμης II αναμένεται να βελτιωθεί τόσο η διάγνωση όσο και η αντιμετώπιση των δυσπεπτικών ασθενών.

Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά, γίνεται διαχωρισμός μεταξύ των ασθενών με συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και αυτών με δυσπεπτικά ενοχλήματα. Ο οπισθοστερνικός καύσος αποτελεί κυρίαρχο σύμπτωμα της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, που αποτελεί ανεξάρτητη κλινική οντότητα και δεν συμπεριλαμβάνεται στον ορισμό της δυσπεψίας. Ομοίως, πρέπει να γίνεται διαχωρισμός μεταξύ της δυσπεψίας και του συνδρόμου του ευερέθιστου εντέρου. Έτσι, όταν το κύριο σύμπτωμα είναι ο οπισθοστερνικός καύσος ή κυριαρχούν τα συμπτώματα του ευερέθιστου εντέρου, ακόμα και αν συνυπάρχουν άλλα δυσπεπτικά ενοχλήματα, η διάγνωση δεν είναι η δυ-

σπεψία. Ωστόσο, οι τρεις αυτές νοσολογικές οντότητες εξακολουθούν να εμφανίζουν ευρεία αλληλοεπικάλυψη στην κλινική πράξη, και τις περισσότερες φορές ο διαχωρισμός αυτός δεν αλλάζει τον τρόπο με τον οποίο οι ιατροί της πρωτοβάθμιας περίθαλψης αντιμετωπίζουν το δυσπεπτικό ασθενή.

Επιδημιολογικές μελέτες στην Ευρώπη και στις Η.Π.Α. έδειξαν ότι ο επιπολασμός της δυσπεψίας στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται σε 25-50%. Τα δυσπεπτικά ενοχλήματα μπορεί να επιμένουν ή να παρουσιάζουν περιοδική ύφεση. Στους ασθενείς χωρίς προηγούμενα δυσπεπτικά συμπτώματα, η επίπτωση της δυσπεψίας μπορεί να φτάνει το 10% ανά έτος. Από το σύνολο των ασθενών που ανέφεραν δυσπεπτικά ενοχλήματα η πλειονότητα δεν προσφεύγει για ιατρική βοήθεια, ενώ οι ασθενείς με δυσπεψία αποτελούν το 2-5% των επισκέψεων στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (Π.Φ.Υ.). Από αυτούς, ένα ποσοστό 10% παραπέμπονται σε γαστρεντερολόγους για περαιτέρω έλεγχο. Η συχνότητα της δυσπεψίας είναι λίγο μεγαλύτερη στις γυναίκες από ότι στους άντρες, ενώ βαθμιαία μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία.

Η διάγνωση της δυσπεψίας εμφανίζει ιδιαίτερες δυσκολίες στην κλινική πράξη, λόγω τόσο της ευρείας αλληλοεπικάλυψης των συμπτωμάτων της με τα συμπτώματα των άλλων λειτουργικών παθήσεων του γαστρεντερικού συστήματος, όσο και του ασαφούς ορισμού τους από τους ασθενείς. Τα δυσπεπτικά συμπτώματα μπορεί να είναι πρόσφατης έναρξης (new onset dyspepsia), όπως συμβαίνει ενίοτε μετά από μια λοιμώδη γαστρεντερίτιδα ή να είναι μακράς διάρκειας (long standing dyspepsia).

Στην Π.Φ.Υ. ο τυπικός ασθενής με δυσπεψία παρουσιάζεται χωρίς να έχει προηγηθεί προηγούμενος παρακλινικός έλεγχος και κυρίως ενδοσκόπηση, (undifferentiated dyspepsia). Έτσι στοιχεία για τη διαφορική διάγνωση της δυσπεψίας προέρχονται από μελέτες σε ασθενείς με δυσπεψία που παραπέμφθηκαν για γαστροσκόπηση. Οι πιο κοινές αναγνωρίσιμες αιτίες δυσπεψίας είναι η οισοφαγίτιδα, το γαστρικό και το δωδεκαδακτυλικό έλκος (Πίνακας 1). Ωστόσο,

Πίνακας 1. Ενδοσκοπικά ευρήματα σε ασθενείς με δυσπεψία.

Διάγνωση	Παραπομπές σε Γαστρεντερολογικό Τμήμα (9 μελέτες, N=7658)	Ασθενείς Π.Φ.Υ. (3 μελέτες, N=2922)
Οισοφαγίτις	5-18%	0-10%
Γαστρικό έλκος	2-8%	4-6%
12δακτυλικό έλκος	4-13%	9-10%
Γαστρικός καρκίνος	1-3%	1-2%
Λειτουργική δυσπεψία	65-85%	75-80%

το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών εμφανίζουν τη λεγόμενη λειτουργική δυσπεψία. Στη λειτουργική δυσπεψία, τα συμπτώματα δεν μπορούν να αποδοθούν σε κάποια οργανική βλάβη ή βιοχημική διαταραχή. Οι παθοφυσιολογικές διαταραχές που έχουν προταθεί για την ερμηνεία των συμπτωμάτων της λειτουργικής δυσπεψίας είναι: η αυξημένη έκκριση οξέος, η αυξημένη ευαισθησία του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου στο οξύ, η εντερογαστρική παλινδρόμηση χολής, η σπλαχνική υπερευαισθησία, οι κινητικές διαταραχές του στομάχου, ψυχολογικοί παράγοντες, διαταραχές του ΚΝΣ, νευροπάθεια του ΑΝΣ και η γαστρίτιδα από το *H. pylori*.

Η διάγνωση καθώς και η αιτιολογική διάγνωση της δυσπεψίας στην Π.Φ.Υ. στηρίζεται μόνο στο ιστορικό, τη φυσική εξέταση και την προσωπική εμπειρία. Το ιστορικό και η φυσική εξέταση είναι σημαντικά για την ανίχνευση δυνητικά επικίνδυνων καταστάσεων όπως το αιμορραγούν έλκος και ο γαστρικός καρκίνος. Ανησυχητικά συμπτώματα αποτελούν η δυσφαγία, η απώλεια βάρους, η αναιμία, σημεία αιμορραγίας, ή κοιλιακή μάζα. Η ηλικία αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο για τη διάγνωση και τη λήψη αποφάσεων για το χειρισμό του ασθενούς. Οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ύπαρξης οργανικής δυσπεψίας σε σχέση με τους νεώτερους και αυτό είναι έκδηλο για το γαστρικό καρκίνο, που είναι σπάνιος σε άτομα κάτω των 45 ετών.

Από την άλλη μεριά η μεγάλη αλληλοεπικάλυψη των δυσπεπτικών συμπτωμάτων, σε διαφορετικές καταστάσεις και παρά τη δημιουργία σύνθετων κλιμάκων βαθμολόγησης (scoring systems), οι οποίες όμως δεν έχουν σταθμιστεί σε ασθενείς της Π.Φ.Υ, καθιστά τη διάγνωση σχεδόν αδύνατη.

Σε μια πρόσφατη μελέτη στην Π.Φ.Υ. φάνηκε ότι το ιστορικό και η φυσική εξέταση έχουν χαμηλή ευαισθησία στη διάγνωση οργανικής νόσου ή λειτουργικής δυσπεψίας, αλλά έχουν αποδεκτή ειδικότητα στη διάγνωση οργανικής νόσου.

Πρόσφατα, φάνηκε ότι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για γαστρικό έλκος είναι: το ιστορικό έλκους, το κάπνισμα, και ο πόνος σε άδειο στομάχι ανεξάρτητα από την ύπαρξη *H. pylori* λοίμωξης.

Διαχείριση δυσπεπτικού ασθενούς στην Π.Φ.Υ.

Ο γιατρός της Π.Φ.Υ. αντιμετωπίζοντας τον ασθενή με δυσπεψία πρέπει πρώτιστα να καθορίσει τον κίνδυνο ύπαρξης σοβαρής νόσου και να καθορίσει αν χρειάζεται παρακλινική διερεύνηση (ενδοσκόπηση). Έτσι, οι σημαντικότερες επιλογές που έχει είναι:

1. Χορήγηση εμπειρικής φαρμακευτικής αγωγής και επί αποτυχίας της αγωγής ή υποτροπής των συμπτωμάτων περαιτέρω διερεύνηση.

2. Άμεση διαγνωστική αξιολόγηση όλων των ασθενών με δυσπεψία κυρίως με γαστροσκόπηση.
3. Έλεγχος για παρουσία *H. pylori* ορολογικά ή με τεστ αναπνοής ουρίας και επί θετικού αποτελέσματος διερεύνηση για έλκος ή καρκίνο με γαστροσκόπηση (test and scope).
4. Έλεγχος για παρουσία *H. pylori* και θεραπεία όλων των θετικών περιπτώσεων με αντιμικροβιακή αγωγή (test and treat).

Η προτεινόμενη στρατηγική διαχείρισης του ασθενή με δυσπεψία από το Consensus του Maastricht II, εστιάζεται στον έλεγχο για *H. pylori* αποφεύγοντας την ενδοσκόπηση σαν πρώτη λύση.

Ομόφωνα υποστηρίζουν αυτή την στιγμή την άμεση γαστροσκόπηση (prompt endoscopy) μόνο σε ασθενείς >45 ετών με δυσπεψία και/ή ανησυχητικά συμπτώματα τόσο η American Gastroenterology Association, η European Gastroenterology Association, το European *Helicobacter* Study Group, όσο και η European Society for Primary Care Gastroenterology (E.S.P.C.G.). Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε πρόσφατα στη Δανία, φάνηκε ότι οι παραπομπές από την πρωτοβάθμια περίθαλψη για επείγουσα γαστροσκόπηση ήταν κατάλληλα επιλεγμένες, αφού έγιναν με κριτήριο τον αυξημένο κίνδυνο για οργανική δυσπεψία. Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μελέτη στο Βέλγιο, φάνηκε ότι υπάρχει απόκλιση στον τρόπο διαχείρισης των ασθενών με γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο από τους οικογενειακούς γιατρούς σε σχέση με τις διεθνείς οδηγίες. Μόνο ένα ποσοστό 28,4% των ασθενών πάνω από 45 ετών και ένα ποσοστό 52,6% των ασθενών κάτω από 45 ετών με ανησυχητικά συμπτώματα παραπέμπονται για ενδοσκόπηση.

Στην πρόσφατη μελέτη των Cardin et al, εκτιμήθηκε ο τρόπος με τον οποίο οι οικογενειακοί γιατροί στην Ιταλία διαχειρίζονται το δυσπεπτικό ασθενή. Η πιο συχνή τακτική στους ασθενείς με διαγνωσμένη οργανική ή λειτουργική δυσπεψία ήταν η χορήγηση εμπειρικής φαρμακευτικής αγωγής. Θεραπεία εκρίζωσης για το *H. pylori* χορηγήθηκε στο 2% μόνο των ασθενών με ιστορικό οργανικής ή λειτουργικής δυσπεψίας. Από τους 526 ασθενείς χωρίς προηγούμενο ενδοσκοπικό έλεγχο που μελετήθηκαν, 145 παραπέμφθηκαν για γαστροσκόπηση και 43 για *H. pylori* τεστ. Ωστόσο, ένα ποσοστό 44% των ενδοσκοπήσεων που συστήθηκαν για τους αδιάγνωστους δυσπεπτικούς ασθενείς, δεν ήταν σύμφωνο με τις οδηγίες της European Society for Primary Care Gastroenterology (E.S.P.C.G.).

Σε μια πρόσφατη μελέτη επίσης από την Ιταλία, φάνηκε ότι οι γιατροί της πρωτοβάθμιας περίθαλψης δεν συστήνουν συχνά την εκρίζωση του *H. pylori* σε ασθενείς με δυσπεψία. Θεραπεία εκρίζωσης δόθηκε σε ένα ποσοστό 37,7% των ασθενών με διαγνωσμένο πεπτικό έλκος και σε ποσοστό 20,3% των

ασθενών με πιθανό πεπτικό έλκος. Αντίστοιχα, ένα ποσοστό 0,9% των ασθενών με διαγνωσμένη μη ελκωτικού τύπου δυσπεψία και ποσοστό 2,2% των ασθενών με πιθανή μη ελκωτικού τύπου δυσπεψία έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης.

Σε μια άλλη μελέτη στην Ιταλία, που βασίστηκε σε ερωτηματολόγια που απαντήθηκαν από 100 τυχαία επιλεγμένους οικογενειακούς ιατρούς, φάνηκε ότι μόνο ένα ποσοστό 7% των οικογενειακών γιατρών έχουν υιοθετήσει την τακτική “test and treat” στους ασθενείς με δυσπεψία, ενώ η μέθοδος που προτιμούν για τη διάγνωση του *H. pylori* είναι η γαστροσκόπηση με βιοψία.

Ποιος ο ρόλος του *H. pylori* και οι στρατηγικές διαχείρισης στην Π.Φ.Υ.;

Οι ασθενείς με δυσπεψία πρέπει να ελέγχονται για *H. pylori*, γιατί το *H. pylori* έχει ανευρεθεί σε ποσοστό >90% στο δωδεκαδακτυλικό έλκος και σε ποσοστό 70-90% στο γαστρικό έλκος.

Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επιτυχημένη εκρίζωση έχουν σημαντικά μικρότερα ποσοστά υποτροπής τόσο για το δωδεκαδακτυλικό έλκος (6 vs 67%), όσο και για το γαστρικό (4 vs 59%). Από την άλλη πλευρά, το *H. pylori* αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για γαστρικό καρκίνο και MALT λέμφωμα.

Αν και ο ρόλος του *H. pylori* στην οργανική δυσπεψία δεν αμφισβητείται, υπάρχει έντονος προβληματισμός για το ρόλο του στη λειτουργική δυσπεψία που αφορά την πλειονότητα των ασθενών, γεγονός που καταδεικνύει και τις πιθανές οικονομικές επιπτώσεις στην επιλογή μιας στρατηγικής.

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι ενδείξεις για την εκρίζωση του *H. pylori*. Στις οδηγίες όμως που δόθηκαν στη συνδιάσκεψη συμφωνίας του Maastricht 2 προτείνεται η εκρίζωση του *H. pylori* και σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία με το σκεπτικό ότι ένα μικρό ποσοστό θα ωφεληθεί.

Πίνακας 2. Ενδείξεις για την εκρίζωση του *H. pylori*.

Κατάσταση	Ένδειξη (Evidence based)
Δωδεκαδακτυλικό έλκος	NAI
Γαστρικό έλκος	NAI
Πεπτικό έλκος οφειλόμενο σε Μ.Σ.Α.Φ.*	ΟΧΙ
Λειτουργική δυσπεψία	΄ΑΓΝΩΣΤΟ ή ΄ΟΧΙ
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	΄ΑΓΝΩΣΤΟ ή ΄ΟΧΙ
Γαστρικός καρκίνος	΄ΑΓΝΩΣΤΟ ή ΄ΟΧΙ
MALT λέμφωμα	NAI

* Μ.Σ.Α.Φ.= Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

Έτσι η προτεινόμενη στρατηγική ελέγχου σήμερα και η πιο αποδεκτή είναι η τακτική του ελέγχου για *H. pylori* και χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης (test and treat). Όπως έχει φανεί από μεταanalύσεις η τακτική του “test and treat” έχει την καλύτερη σχέση οφέλους και αποτελεσματικότητας που είναι ισάξια με την άμεση γαστροσκόπηση.

Σε πρόσφατη μετανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (από σύνολο 154 επιλέχθηκαν 10) όμως φάνηκε ότι η τακτική “test and treat”, αν και μειώνει το κόστος, ωφελεί ουσιαστικά μόνο τους ασθενείς που έχουν πεπτικό έλκος, ενώ δεν βελτιώνει τα συμπτώματα ασθενών με λειτουργική δυσπεψία.

Σε συγχρονική (cross sectional) μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς της Π.Φ.Υ. ελέγχοντας την τακτική “test and treat” φάνηκε ότι πεπτικό έλκος είχε το 12,6% του πληθυσμού μελέτης, ενώ θεραπεία εκρίζωσης δόθηκε στο 31% των ασθενών με δυσπεψία, γεγονός που οδήγησε σε αυξημένο φαρμακευτικό κόστος. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η τακτική “test and treat” δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην Π.Φ.Υ., ειδικά δε, σε περιοχές με χαμηλό επιπολασμό πεπτικού έλκους. Αν και τα παραπάνω στοιχεία συνηγορούν για την επικράτηση της τακτικής “test and treat” στην Π.Φ.Υ. πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύθηκε στο B.M.J. ανατρέπει το θετικό αυτό κλίμα. Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη (randomized controlled study) που πραγματοποιήθηκε από γενικούς ιατρούς και περιέλαβε 478 ασθενείς ηλικίας <50 ετών. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, στην μια ομάδα ακολουθήθηκε η τακτική “test and treat” και στη δεύτερη χορηγήθηκε εμπειρική θεραπεία. Τα τελικά σημεία της μελέτης ήταν ο έλεγχος των συμπτωμάτων, η βελτίωση ποιότητας ζωής και το κόστος. Η μελέτη έδειξε ότι αύξηση του αριθμού των ενδοσκοπήσεων από 25% στο 40%, χαρακτήρισε το κόστος αδικαιολόγητο (368 vs 253£), και την εμπειρική αντιμετώπιση σαν την καλύτερη προσέγγιση. Τα αποτελέσματα της μελέτης των Dellaney και συν., προκάλεσαν αντιδράσεις τόσο από τους ειδικούς όσο και από τους Γενικούς Ιατρούς, αλλά όμως επιβεβαιώθηκαν και από άλλη πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς της Π.Φ.Υ. Στη μελέτη αυτή, η τακτική ελέγχου για *H. pylori* (“test and treat”) ήταν εξίσου αποτελεσματική, πιο οικονομική και προσέφερε ικανοποίηση στον ασθενή σε σχέση με την τακτική της ενδοσκόπησης.

Μια άλλη μελέτη που ενισχύει τη στρατηγική εκρίζωσης του *H. pylori* σε όλους τους δυσπεπτικούς ασθενείς έγινε στην Ιαπωνία. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι από 1526 δυσπεπτικούς ασθενείς που παρακολούθηθηκαν για 7,8 χρόνια, γαστρικός καρκίνος αναπτύχθηκε σε 36 και μόνο στην ομάδα των 1246 ασθενών που ήταν θετικοί για το *H. pylori*.

Σχετικά με την εκρίζωση του *H. pylori* σε ασθενείς με γαστροδωδεκαδακτυλική παθολογία που σχετίζεται με τη λήψη ΜΣΑΦ υπήρχε έντονη διαμάχη, ωστόσο σήμερα η εκρίζωση φαίνεται να έχει θέση και σε αυτούς τους ασθενείς. Σύμφωνα με την ομοφωνία του Maastricht 2, συνιστάται η εκρίζωση του *H. pylori* πριν τη χρήση ΜΣΑΦ (βαθμός υποστήριξης 2) ενώ θεωρείται ότι το *H. pylori*, τα ΜΣΑΦ και η ασπιρίνη είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για πεπτικό έλκος (βαθμός υποστήριξης 2). Επίσης, υποστηρίχθηκε ισχυρά ότι μόνη της η εκρίζωση είναι ανεπαρκής για την πρόληψη της επανάληψης της αιμορραγίας σε ασθενείς που παίρνουν ΜΣΑΦ (βαθμός υποστήριξης 2), και ότι η εκρίζωση δεν επιταχύνει την επούλωση των πεπτικών ελκών σε ασθενείς που παίρνουν αντιεκκριτικά φάρμακα και ΜΣΑΦ (βαθμός υποστήριξης 1).

Στην εργασία των Chan et al, μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της εκρίζωσης του *H. pylori* όσον αφορά την ελκογένεση σε αρρώστους με *H. pylori* λοίμωξη που έχουν δυσπεψία ή ιστορικό πεπτικού έλκους και πρόκειται να αρχίσουν μακροχρόνια θεραπεία με ΜΣΑΦ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η εκρίζωση του *H. pylori* ελάττωσε σημαντικά τον κίνδυνο ελκογένεσης ($p=0,0085$) και των επιπλοκών της ($p=0,0026$).

Σε πρόσφατη μετανάλυση για το ρόλο του *H. pylori* και των ΜΣΑΦ στο πεπτικό έλκος (από σύνολο 463 εργασιών επιλέχθηκαν 25), τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέροντα. Ο κίνδυνος για πεπτικό έλκος σε *H. pylori*(+) ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ είναι 61,1 σε σύγκριση με ασθενείς *H. pylori*(-) που δεν λαμβάνουν ΜΣΑΦ. Η παρουσία του *H. pylori* σε ασθενείς που παίρνουν ΜΣΑΦ αυξάνει κατά 3,53 φορές τον ήδη αυξημένο κίνδυνο ελκοπάθειας. Σε ασθενείς *H. pylori*(+) ο κίνδυνος για πεπτικό έλκος αυξάνεται κατά 3,55 φορές εφόσον παίρνουν ΜΣΑΦ. Σε ασθενείς *H. pylori*(+) ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ, η πιθανότητα αιμορραγίας του έλκους αυξάνεται κατά 1,79 και 4,85 φορές αντίστοιχα, ενώ εάν οι δυο αυτοί παράγοντες συνυπάρχουν ο κίνδυνος αιμορραγίας γίνεται 6,13. Είναι λοιπόν φανερό, ότι το *H. pylori* και τα ΜΣΑΦ είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου έλκους και αιμορραγίας που δρουν συνεργικά.

Από όλα τα παραπάνω, είναι φανερό ότι προοδευτικά ενισχύεται η στρατηγική της εκρίζωσης του *H. pylori* στους οροθετικούς ασθενείς, τουλάχιστον σε όλους που εμφανίζουν δυσπεπτικά συμπτώματα.

Ποιά διαγνωστική εξέταση για τη διαπίστωση της παρουσίας του *H. pylori* πρέπει να χρησιμοποιείται;

Οι διαγνωστικές εξετάσεις για τη διαπίστωση της παρουσίας του *H. pylori* χωρίζονται σε επεμβατικές που απαιτούν γαστροσκόπηση και μη επεμβατικές.

Οι επεμβατικές περιλαμβάνουν την ιστολογική εξέταση, το test ουρεάσης, την καλλιέργεια. Η χρώση Steiner για μικροσκοπική εξέταση δειγμάτων βιοψίας από το άντρο του στομάχου θεωρείται σαν η εξέταση αναφοράς ("gold standard") για την ανίχνευση της παρουσίας του *H. pylori*.

Οι μη επεμβατικές εξετάσεις περιλαμβάνουν τη δοκιμασία ουρίας στην αναπνοή, τις ορολογικές εξετάσεις και κάποιες νεώτερες όπως την ανίχνευση αντιγόνων του *H. pylori* σε κόπρανα. Όταν δεν προγραμματίζεται ενδοσκόπηση η πιο πρακτική προσέγγιση για διάγνωση είναι οι ορολογικές εξετάσεις. Η λοίμωξη από το *H. pylori* σχετίζεται με την παραγωγή αντισωμάτων και ειδικότερα IgG και εκκριτικών IgA. Η ανίχνευση IgG αντισωμάτων με τη χρήση ELISA έχει ευρέως γίνει αποδεκτή και υποδεικνύει φλεγμονή χωρίς να καθιστά δυνατή τη διάκριση πρόσφατης ή παλιάς λοίμωξης. Δεδομένου ότι η φλεγμονή από *H. pylori* δε λύεται αυτόματα ένας θετικός ορολογικός έλεγχος δείχνει ενεργό λοίμωξη σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε αγωγή εκρίζωσης. Μετά την εκρίζωση του μικροοργανισμού επέρχεται μια μείωση στα επίπεδα των αντισωμάτων, ωστόσο ο ρυθμός μείωσης δεν είναι γνωστός και τα αντισώματα μπορεί να ανιχνεύονται μέχρι και ένα χρόνο μετά. Έτσι ο ορολογικός έλεγχος μετά την εκρίζωση μπορεί να καταστεί αρνητικός, μπορεί όμως και όχι και συνεπώς η συγκεκριμένη διαδικασία δεν χρησιμοποιείται για την αναγνώριση επίμονης λοίμωξης, μολονότι ένας αρνητικός έλεγχος ανιχνεύει την επιτυχημένη αγωγή. Πέρα του ορολογικού ελέγχου που διεξάγεται στα εργαστήρια υπάρχουν και δοκιμασίες γραφείου (office tests) ανίχνευσης αντισωμάτων σε ολικό αίμα, τα οποία είναι λιγότερο ακριβή αλλά είναι γρήγορα, εύκολα και φθηνά. Η δοκιμασία ουρίας στην αναπνοή είναι αρκετά αξιόπιστη και ανιχνεύει την παρουσία ή απουσία ενεργού λοίμωξης από *H. pylori* με μεγαλύτερη ακρίβεια από τον ορολογικό έλεγχο. Η συγκεκριμένη διαδικασία βασίζεται στην ανίχνευση δραστηριότητας της ουρεάσης του *H. pylori*, ενζύμου που διασπά την ουρία στο στόμαχο σε NH_3 και CO_2 , περιλαμβάνει δε την κατανάλωση από τον ασθενή ραδιενεργού σεσημασμένης ουρίας με ^{13}C ή ^{14}C . Θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ ^{14}C και ^{13}C . Το ισόποσο ^{14}C είναι ραδιενεργό, μολονότι η ολική ποσότητα ακτινοβολίας που δίνεται με τη συγκεκριμένη δοκιμασία είναι μικρή. Αντίθετα το ισότοπο ^{13}C είναι μη ραδιενεργό αλλά η δοκιμασία είναι πιο ακριβή και απαιτεί ειδικό εξοπλισμό (φασματομετρική ανάλυση) που δεν είναι άμεσα διαθέσιμος. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορούν να προκύψουν από προηγούμενη χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων. Συνεπώς αγωγή καταστολής παραγωγής οξέος θα πρέπει να αποφευχθεί για 2 εβδομάδες πριν γίνει η δοκιμασία και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση αγωγής εκρίζωσης, αν η δοκιμασία χρησιμοποιείται για έλεγχο

επιτυχούς εκρίζωσης. Νεώτερες, μη επεμβατικές δοκιμασίες σε δείγματα κοπράνων, σιέλου και ούρων είναι υπό αξιολόγηση. Η πιο υποσχετική εξ' αυτών είναι η ανίχνευση αντιγόνου του *H. pylori* με ELISA σε δείγμα κοπράνων. Αρκετά ειδική και ευαίσθητη δοκιμασία, δεν απαιτεί ειδική προετοιμασία του ασθενούς και αρνητικοποιείται από 5 ημέρες μέχρι και λίγους μήνες μετά την εκρίζωση του οργανισμού με ειδικότητα 90%. Η δοκιμασία είναι αρκετά χρησιμη ιδιαίτερα στην επιβεβαίωση της εκρίζωσης και καθώς είναι δοκιμασία γραφείου είναι φθηνότερη και πιο άνετη συγκριτικά με τη δοκιμασία ουρίας στην αναπνοή. Ωστόσο ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και 4 εβδομάδες μετά την αγωγή εκρίζωσης.

Σε μετανάλυση από τους Roberts A, Childs S, Rubin G και Wit NJ με στόχο την αξιολόγηση της ακρίβειας των διαγνωστικών δοκιμασιών με βάση τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα διαπιστώθηκαν τα ακόλουθα: Η ευαισθησία, η ειδικότητα, ο θετικός και αρνητικός λόγος πιθανότητας των δοκιμασιών για διάγνωση της *H. pylori* λοίμωξης είναι: δοκιμασία ουρίας στην αναπνοή με ^{13}C , 96,5, 96, 24 και 0,04, δοκιμασία με ^{14}C , 97,5, 95,5, 21 και 0,03, ορολογικές δοκιμασίες, 91, 89,5, 8 και 0,11, δοκιμασίες γραφείου, 77, 74, 3 και 0,31. Τα όρια των προ-ελέγχου πιθανοτήτων της *H. pylori* λοίμωξης στα οποία οι ανωτέρω διαγνωστικές δοκιμασίες ήταν χρήσιμες εκτιμήθηκε από μελέτες ότι ήταν αντίστοιχα 20-90%, 20-99%, 30-80% και 50-60%.

Συμπερασματικά θα μπορούσε να ισχυριστεί κανείς ότι οι δοκιμασίες για τη διάγνωση της *H. pylori* λοίμωξης στην Πρωτοβάθμια Υγεία είναι χρήσιμες όταν η προελέγχου πιθανότητα της λοίμωξης δεν είναι ούτε πολύ υψηλή ούτε πολύ χαμηλή. Όταν η προελέγχου πιθανότητα είναι κάτω από 20% ένα θετικό αποτέλεσμα είναι αναξιόπιστο, ενώ όταν η προελέγχου πιθανότητα είναι άνω των 80% ένα αρνητικό αποτέλεσμα είναι αναξιόπιστο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Talley N, Stranghellini V, Heading R, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gut 1999;45:1137-1142.
2. Veldhuyzen van Zanten SJA, Flook N, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, et al. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. Can Med Assoc J 2000;162(Suppl 12):S3-S21.
3. Heading RC Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. Scand J Gastroenterol 1999;34(Suppl):3-8.
4. Talley N, Silverstein M, Agrens L, et al: AGA technical review: evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 1998;114:582-595.

5. Jones RH, Lydeard SE, Hobbs FDR, et al. Dyspepsia in England and Scotland. Gut 1990; 31:401-405.
6. Hungin AP, Rubin CP. Management of dyspepsia across the primary – secondary health care interface. Dig Dis 2001;19:219-224.
7. Locke R III. Prevalence, incidence and natural history of dyspepsia and functional dyspepsia. Baillieres Clin Gastroenterol 1998;12:435.
8. Haque M, Wyeth J, Stace N, et al. Prevalence, severity and associated features of gastro-esophageal reflux and dyspepsia. A population-based study. NZ Med J 2000;113:178.
9. Bytzer P and Talley NJ. Dyspepsia. Ann Intern Med 2001;134:815-822.
10. Tack J, Demedts I, Dehondt G, Caenepeel P, Fischler B, Zandecki M, Janssens J. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. Gastroenterology. 2002;122:1738-1747.
11. Delaney CB. 10 min consultation. BMJ 2001;322:776-778.
12. Rabeneck L, Wray NP, Graham DY. Managing dyspepsia: what do we know and what do we need to know? Am J Gastroenterol 1998;93:920-924.
13. Thumshirn M. Pathophysiology of functional dyspepsia. Gut 2002;51(Suppl 1):i63-66.
14. Christie J, Shephard NA, Colding BW, Valori RM. Gastric cancer below the age of 55: implications for screening patients with uncomplicated dyspepsia. Gut 1997;41:513-517.
15. Lundquist P, Seensaln R, Linden B, et al. Symptom criteria do not distinguish between functional and organic dyspepsia. Eur J Surg 1998;164:345-352.
16. Bytzer P, Moller Hansen S, de Muckadell OBS, Malchow – Moller A. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient the value of predictive score models. Scand J Gastroenterol 1997;32:118-125.
17. Heikkinen M, Pikkarainen P, Eskelinen M, Julkunen R. GPs ability to diagnose dyspepsia based only on physical examination and patient history. Scand J Prim Health Care 2000;18:99-104.
18. Weijnen FC, Numans EM, de Wit JN, et al. Testing for *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients suspected of peptic ulcer disease in primary care: cross sectional study. BMJ 2001;323:71-75.
19. Bazzoli F. Key points from the revised Maastricht Consensus report: the impact on General Practice. Eur J Gastroenter Hepatol 2001;13:3-7.
20. Bytzer P, Hamsen JM, Schaffelitzky DE, Muckadell OB. Empirical H₂ blockers or prompt endoscopy in management of dyspepsia. Lancet 1994;343:811-816.
21. Numans ME, van der Graaf Y, de Wit NJ, de Melker RA. How useful is selection based on alarm symptoms in requesting gastroscopy? An evaluation of diagnostic determinants for gastro-oesophageal malignancy. Scand J Gastroenterol 2001;36:437-443.
22. Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain C, et al. Current Concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus report. Alim Pharmacol Ther 2002;16:167-186.

23. Rubin GP, Meineche-Schmidt V, Roberts AP, et al. The management of *Helicobacter pylori* infection in primary care. Guidelines from the E.S.P.C.G. Eur J Gen Pract 1999;5:98-104.
24. Meineche-Schmidt V, Rubin GP, de Wit JN. *Helicobacter pylori* infection: a comparative review of existing management guidelines. Fam Pract 2000;17(Suppl. 2):S₂-S₅.
25. Mardosiene S, Qvist P. Selection of patients referred to gastroscopy from general practice. Ugeskr Laeger 2002;164:899-901.
26. Eisendrath P, Tack J, Deviere J. Diagnosis of gastroesophageal reflux disease in general practice: a Belgian national survey. Endoscopy 2002;34:998-1003.
27. Cardin F, Zorzi M, Furlanetto A, et al. Are dyspepsia management guidelines coherent with primary care practice? Scand J Gastroenterol 2002;37:1269-1275.
28. Palombi L, Pietroiusti A, Noce A, Galante A. Do primary care physicians underprescribe antibiotics for peptic ulcer disease? Report from an Italian research network. J Fam Pract 2002;51:265.
29. MacOni G, Tosetti C, Miroglio G, et al. Management of *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases by general practitioners in Italy. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1499-1504.
30. Childs MS, Roberts AP, Meineche-Schmidt V, et al. The management of *Helicobacter pylori* infection in primary care: a systematic review of the literature. Fam Practice 2000;17(Suppl 2):S₆-S₁₁.
31. Pantoflicova D, Blum LA. Should we eradicate *Helicobacter pylori* in non- ulcer dyspepsia. Gut 2001;48:758.
32. Mc Coll KEL. Should we eradicate *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia. Gut 2001;48:759.
33. Lieber CS. *Helicobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. N Engl J Med 1999;340:1508-1511.
34. AGA guideline: Dyspepsia. Up to date 9.3, CD-ROM 2001.
35. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. BMJ 2000;321:659-664.
36. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. A metanalysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2001;134:361-369
37. Delaney CB, Wilsons S, Roaffe A, Roberts I, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* testing and endoscopy for dyspepsia in primary care. BMJ 2001;322:898-903.
38. Val Heatley. *H. pylori* testing and endoscopy for dyspepsia in primary care. Improved diagnostic accuracy is important in dyspepsia. BMJ 2001;323:342.
39. Sadovsky R. Treating *H. pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia (editor's note). Am Fam Physician 2001.
40. Mc Coll KEL, Murray LS, Gillen D, et al. Randomized trial of endoscopy with testing for *Helicobacter pylori* compared with non invasive *H. pylori* testing alone in the management of dyspepsia. BMJ 2002;324:999.

41. Quartero AO, Numans ME, Post MW, et al. One year prognosis of primary care dyspepsia predictive value of symptom pattern, *H. pylori* and GP management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:55-60.
42. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
43. Delaney CB. *H. pylori* testing and endoscopy for dyspepsia in primary care. Authors reply. *BMJ* 2001;323:343-344.
44. Chan FKL, To KF, Wu JCY, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359: 9-13.
45. Jia-Qing Huang, Subbaramiah Sridhar, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
46. Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48:287-289.