

---

# Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και αιμορραγία πεπτικού έλκους

Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης

Το πεπτικό έλκος αποτελεί τη συχνότερη αιτία αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού, η οποία εξακολουθεί να είναι συχνό πρόβλημα με υψηλή νοσηρότητα αλλά και περίπου 10% θνητότητα.<sup>1,2</sup> Ειδικότερα, υπολογίζεται ότι 2-3% των ασθενών με πεπτικό έλκος που δεν λαμβάνουν αντιεκκριτική θεραπεία είναι πιθανόν να εμφανίσουν αιμορραγία ανώτερου πεπτικού ετησίως, έχοντας αθροιστικό κίνδυνο αιμορραγίας 10-14% στην 5ετία.<sup>1,2</sup> Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*HP*) αποτελεί, μαζί με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και την ασπιρίνη (ΜΣΑΦ), τον κύριο παράγοντα πεπτικού έλκους και αιμορραγίας του.<sup>1,3</sup> Η εκρίζωση του *HP* έχει σαφώς δειχθεί ότι ελαττώνει τον κίνδυνο υποτροπής του πεπτικού έλκους, σχεδόν εξαφανίζει την πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγίας σε ασθενείς που δεν καταναλώνουν ΜΣΑΦ<sup>4</sup> και ελαττώνει σημαντικά την πιθανότητα επαναιμορραγίας σε χρήστες ΜΣΑΦ.<sup>5</sup> Αρκετές μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι υποτροπή αιμορραγίας πεπτικού έλκους παρατηρείται σε περίπου 3% των ασθενών με αιμορραγία πεπτικού έλκους θετικού για *HP* που έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης του *HP* (μόνο σε 1% των ασθενών με επιτυχή εκρίζωση του *HP*) και σε 20% των ασθενών που έλαβαν μόνον αντιεκκριτική θεραπεία για επούλωση έλκους χωρίς θεραπεία συντήρησης.<sup>6,7</sup> Τα δεδομένα αυτά καθιστούν επιτακτική την ανάγκη για ορθή διάγνωση της παρουσίας *HP* λοίμωξης σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους και την αποτελεσματική εκρίζωση του *HP* για την εξάλειψη του κινδύνου υποτροπής της αιμορραγίας.<sup>8</sup>

---

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

## Διάγνωση *HP* λοίμωξης

Αν και οι μέθοδοι διάγνωσης της *HP* λοίμωξης έχουν εκτεταμένα μελετηθεί σε ασθενείς με μη επιπλεγμένο πεπτικό έλκος, η καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους δεν είχε μέχρι πρόσφατα πλήρως διευκρινισθεί. Οι μέθοδοι που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση της *HP* λοίμωξης περιλαμβάνουν την ταχεία δοκιμασία ουρεάσης, ιστολογική εξέταση, καλλιέργεια και άλλες ειδικές μεθόδους επί βιοπτικού υλικού, δοκιμασία αναπνοής με σεσημασμένη ουρία, δοκιμασία αντιγόνου στα κόπρανα και ορολογικές δοκιμασίες.

### Ταχεία δοκιμασία ουρεάσης

Η ταχεία δοκιμασία ουρεάσης είναι ευρέως αποδεκτή μέθοδος για τη διάγνωση της *HP* λοίμωξης σε ασθενείς χωρίς επιπλεγμένο πεπτικό έλκος, αφού διαθέτει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (>90-95%).<sup>8</sup> Εντούτοις, η ευαισθησία της μεθόδου μειώνεται σε <70% σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους <70%.<sup>9,10</sup> και διάφορες μελέτες έχουν προσπαθήσει να εξηγήσουν αυτό το φαινόμενο. Η παρουσία αίματος στο στόμαχο έχει θεωρηθεί ως μία από τις κύριες αιτίες, αφού έχει υποστηριχθεί ότι αίμα στο άντρο του στομάχου ή σε επαφή με το υλικό της γαστρικής βιοψίας ελαττώνει την ευαισθησία της ταχείας δοκιμασίας ουρεάσης, αν και δεν επηρεάζει την ευαισθησία άλλων επεμβατικών δοκιμασιών, όπως η ιστολογική εξέταση.<sup>11,12</sup> Η παρουσία αίματος μπορεί επίσης να επηρεάζει την ευαισθησία της ταχείας δοκιμασίας ουρεάσης έμμεσα μέσω της αύξησης του pH του γαστρικού υγρού.<sup>13</sup> Εντούτοις, άλλες μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι η παρουσία ορατού αίματος στο στόμαχο ή η *in vitro* επαφή αίματος με το υλικό της ταχείας δοκιμασίας ουρεάσης δεν επηρεάζουν την ευαισθησία της μεθόδου.<sup>9,11,14</sup> Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του *HP* στο αίμα ή η παρουσία ενζύμων ή ηλεκτρολυτών ίσως επηρεάζουν τη δραστηριότητα της ουρεάσης,<sup>15</sup> ενώ ο ανθρώπινος ορός ίσως έχει βακτηριοκτόνο δραστηριότητα έναντι του *HP*.<sup>16</sup> Τέλος, οι μεγάλοι όγκοι γαστρικές πλύσεις έχουν αναφερθεί να σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων σε ταχεία δοκιμασία ουρεάσης ίσως λόγω μηχανικής απομάκρυνσης σημαντικής ποσότητας βακτηριδίων.<sup>17</sup>

Τεχνικές λεπτομέρειες, όπως ο αριθμός και η θέση των γαστρικών βιοψιών, μπορεί σαφώς να επηρεάζουν την ευαισθησία της ταχείας δοκιμασίας ουρεάσης.<sup>18</sup> Ειδικότερα σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους, η παρουσία αίματος στο στόμαχο και η επακόλουθη αύξηση του pH θα μπορούσε να ευοδώσει τη μετακίνηση βακτηριδίων από το άντρο στο σώμα του στομάχου. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι η ευαισθησία της ταχείας δοκιμασίας ουρεάσης ήταν υψηλότερη (67-78%) και η ετερογένεια μικρότερη σε μελέτες όπου είχαν ληφθεί βιοψίες και από το άντρο και από το σώμα του στομάχου.<sup>10</sup>

Τέλος, η ευαισθησία της ταχείας δοκιμασίας ουρεάσης μπορεί να μειωθεί και λόγω λήψης αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI), που είναι συνήθης θεραπεία σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους, αν και η επίδραση του PPI είναι μικρότερη απ' ό,τι στις μη επεμβατικές μεθόδους.<sup>10</sup> Υπολογίζεται ότι η 3ήμερη λήψη κανονικής (ομεπραζόλη: 20 mg/24h) ή υψηλής δόσης PPI (ομεπραζόλη: 80 mg εφάπαξ και 8 mg/hr) δίνει 27% ή 60% ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε ταχεία δοκιμασία ουρεάσης.<sup>19</sup> Έτσι, θα πρέπει η ενδοσκόπηση και οι βιοψίες να γίνονται ενωρίς πριν από την έναρξη ή άμεσα μετά την έναρξη θεραπείας με PPI.

Αντίθετα με την ευαισθησία, η ειδικότητα της ταχείας δοκιμασίας ουρεάσης παραμένει υψηλή (>90%) σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους.<sup>10</sup> Έτσι, πρακτικά η ταχεία δοκιμασία ουρεάσης εξακολουθεί να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους, αφού είναι μία απλή, ταχεία και φθηνή εξέταση που μπορεί να γίνει άμεσα τη στιγμή της ενδοσκόπησης. Το θετικό αποτέλεσμα δεν απαιτεί περαιτέρω έλεγχο, αλλά το αρνητικό αποτέλεσμα απαιτεί πρόσθετο έλεγχο με άλλη διαγνωστική μέθοδο, αφού δεν αποκλείει αξιόπιστα την παρουσία *HP* λοίμωξης. Είναι χρήσιμο να λαμβάνονται δείγματα και από το άντρο και από το σώμα του στομάχου για έλεγχο με ταχεία δοκιμασία ουρεάσης αλλά και δείγματα για πιθανή ιστολογική εξέταση επί αρνητικού αποτελέσματος, αφού έτσι αυξάνεται η πιθανότητα διάγνωσης της *HP* λοίμωξης.<sup>10,20</sup>

### **Ιστολογική εξέταση**

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, η αθροιστική ευαισθησία της ιστολογικής εξέτασης για τη διάγνωση *HP* λοίμωξης σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους ήταν 70%, αλλά τα δεδομένα φαίνεται ότι είναι αρκετά ετερογενή.<sup>10</sup> Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι η ευαισθησία της ιστολογικής εξέτασης σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους είναι εξίσου χαμηλή με την ευαισθησία της ταχείας δοκιμασίας ουρεάσης και σαφώς χαμηλότερη από την ευαισθησία μη επεμβατικών μεθόδων, όπως η δοκιμασία αναπνοής με σεσημασμένη ουρία, ενώ υπολείπεται σε σχέση με την ευαισθησία της ίδιας μεθόδου σε ασθενείς χωρίς επιπλεγμένο πεπτικό έλκος.<sup>10,11,21,22</sup> Αντίθετα, άλλες μελέτες σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους υποστηρίζουν ότι η ευαισθησία της ιστολογικής εξέτασης είναι σαφώς καλύτερη από την ευαισθησία της ταχείας δοκιμασίας ουρεάσης και ανάλογη της ευαισθησίας της δοκιμασίας αναπνοής με σεσημασμένη ουρία.<sup>9,11,23,24</sup> Η παρουσία ορατού αίματος στο στόμαχο έχει υποστηριχθεί ότι δεν επηρεάζει την ευαισθησία της μεθόδου.<sup>9,11</sup>

Τα αντικρουόμενα παραπάνω αποτελέσματα μπορεί να σχετίζονται με τον αριθμό και την εντόπιση των βιοψιών, που επηρεάζουν την ευαισθησία όλων των μεθόδων διάγνωσης της *HP* λοίμωξης που βασίζονται σε βιοπτικό υλικό.<sup>18</sup> Το θέμα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους, στους οποίους συχνά δεν λαμβάνονται οι ιδανικές από πλευράς αριθμού και εντόπισης

γαστρικές βιοψίες, αφού η κατάσταση του ασθενούς και/ή η ανάγκη για θεραπευτική παρέμβαση περιορίζουν σημαντικά τα χρονικά περιθώρια λήψης βιοψιών.<sup>25</sup> Σε ανάλυση των μελετών σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους στους οποίους είχαν ληφθεί βιοψίες και από το άντρο και από το σώμα του στομάχου, η ευαισθησία της ιστολογικής εξέτασης ήταν βελτιωμένη με διακύμανση μεταξύ 70-83%.<sup>10</sup> Τέλος, η ευαισθησία ιστολογικής εξέτασης επηρεάζεται αρνητικά από την πρόσφατη λήψη PPI, όπως ακριβώς και η ταχεία δοκιμασία ουρεάσης.<sup>19</sup>

Η ειδικότητα της ιστολογικής εξέτασης για διάγνωση *HP* λοίμωξης παραμένει υψηλή (90%) στους ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους.<sup>10</sup> Γι' αυτό, όπως προαναφέρθηκε, σε ασθενείς που ενδοσκοπούνται λόγω αιμορραγίας πεπτικού έλκους συστήνεται να λαμβάνονται δείγματα και από το άντρο και από το σώμα του στομάχου για πιθανή ιστολογική εξέταση, σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος στην ταχεία δοκιμασία ουρεάσης.<sup>10,21</sup>

### **Καλλιέργεια και άλλες ειδικές μέθοδοι επί βιοπτικού υλικού**

Η καλλιέργεια, όπως και όλες οι μέθοδοι διάγνωσης της *HP* λοίμωξης που βασίζονται σε βιοπτικό υλικό, φαίνεται ότι διατηρεί καλή ειδικότητα αλλά έχει μειωμένη ευαισθησία σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους σε σχέση με ασθενείς χωρίς επιπλεγμένο πεπτικό έλκος.<sup>9-11</sup> Ακόμη και ο έλεγχος για *HP* με την πολύ ευαίσθητη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) έχει αναφερθεί να έχει ευαισθησία για ανίχνευση *HP* 84% σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους και 99% σε ασθενείς χωρίς επιπλεγμένο πεπτικό έλκος.<sup>26</sup> Λόγω της σχετικά μειωμένης ευαισθησίας και της πολυπλοκότητάς τους, οι μέθοδοι αυτοί δεν έχουν θέση στη συνήθη διαγνωστική προσπέλαση ασθενών με αιμορραγία πεπτικού έλκους.

### **Δοκιμασία αναπνοής με σεσημασμένη ουρία**

Η δοκιμασία αναπνοής με ουρία σεσημασμένη με C<sup>13</sup> αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη μη παρεμβατική διάγνωση της *HP* λοίμωξης, αφού έχει ιδιαίτερα υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (>90-95%).<sup>8,27</sup> Η πολύ υψηλή ευαισθησία (93%) και ειδικότητα (92%) της δοκιμασίας αναπνοής με C<sup>13</sup> σεσημασμένη ουρία φαίνεται ότι διατηρείται σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους.<sup>10</sup> Μάλιστα, μελέτες έχουν δείξει ότι η ευαισθησία της μεθόδου δεν μεταβάλλεται από την παρουσία ορατού αίματος στο στόμαχο.<sup>28</sup> Σε συγκριτικές μελέτες σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους, η διαγνωστική ακρίβεια της δοκιμασίας αναπνοής με C<sup>13</sup> σεσημασμένη ουρία έχει βρεθεί να είναι ανώτερη από την ακρίβεια των μεθόδων με βιοπτικό υλικό ή άλλων μη επεμβατικών μεθόδων (αντιγόνο κοπράνων, ορολογικές μέθοδοι).<sup>10,11,28</sup>

Ένα πρόβλημα στη διενέργεια δοκιμασίας αναπνοής σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού είναι ότι μερικές φορές μπορεί να είναι πρακτικά δυσχερές η κατάποση

του διαλύματος της ουρίας σε ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία, ναυτία και πιθανόν αιματέμεση, στους οποίους έχει διακοπεί κάθε είδους λήψη υγρών και τροφής.<sup>22</sup> Δεδομένου ότι σχεδόν άμεσα με την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο ή έστω μετά την οριστική διάγνωση του έλκους με τη γαστροσκόπηση οι ασθενείς λαμβάνουν PPI,<sup>2</sup> η διενέργεια δοκιμασίας αναπνοής λίγες ημέρες αργότερα με την έναρξη της σίτισης του ασθενούς θα έχει αυξημένη πιθανότητα ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.<sup>27</sup> Η πιθανότητα ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος με δοκιμασία αναπνοής σε ασθενείς που λαμβάνουν PPI κυμαίνεται από 10-56% και υπάρχει ακόμη και με 1 ημέρα λήψης PPI.<sup>29,30</sup> Προς άρση αυτού του προβλήματος, έχει χρησιμοποιηθεί με ιδιαίτερη επιτυχία σε ασθενείς πριν από τη γαστροσκόπηση χορήγηση C<sup>13</sup> σεσημασμένης ουρίας σε μορφή μικρής κάψουλας. Η κάψουλα αυτή διαλύεται στο γαστρικό υγρό και η ουρία εκτίθεται αποκλειστικά σε ουρεάση του *HP* αποφεύγοντας ψευδώς θετικά αποτελέσματα λόγω ουρεάσης βακτηριδίων της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας, ενώ η μέτρηση του εκπνεόμενου <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> μπορεί να επισπευσθεί και να γίνει σε 15-20 min.<sup>31</sup>

Η αρνητική επίδραση της λήψης PPI στην ευαισθησία της δοκιμασίας αναπνοής φαίνεται ότι παρέρχεται μετά από 1-2 εβδομάδες διακοπής λήψης του PPI.<sup>32</sup> Έτσι, σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους που έχουν αρνητική δοκιμασία αναπνοής υπό θεραπεία με PPI συστήνεται επανάληψη της δοκιμασίας αναπνοής μετά διακοπή του PPI για τουλάχιστον 2 εβδομάδες. Σε περίπτωση που οι ασθενείς έχουν ανάγκη από συνεχή αντιεκκριτική θεραπεία, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί έστω προσωρινά ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων ισταμίνης τύπου 2, που φαίνεται ότι επηρεάζει ελάχιστα έως καθόλου την ευαισθησία της δοκιμασίας αναπνοής με σεσημασμένη ουρία για τη διάγνωση της *HP* λοίμωξης.<sup>33</sup>

### **Δοκιμασία αντιγόνου στα κόπρανα**

Η ανίχνευση αντιγόνου στα κόπρανα αποτελεί μία αξιόπιστη μέθοδο διάγνωσης *HP* λοίμωξης σε ασθενείς χωρίς επιπλεγμένο πεπτικό έλκος, αλλά δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους.<sup>34</sup> Αν και τα δεδομένα των σχετικών μελετών είναι μάλλον ετερογενή, φαίνεται ότι η ανοσοενζυμική (Elisa) δοκιμασία κοπράνων με το σύννηθες πολυκλωνικό αντιγόνο έχει κυμαινόμενη ευαισθησία μεταξύ 80-100% και σχετικά χαμηλή ειδικότητα (<70%) σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους.<sup>10,34-37</sup> Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα είναι πιθανόν να οφείλονται σε ετερογένεια στο σχεδιασμό και σε μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων μελετών.<sup>10</sup> Από τις άλλες μορφές της δοκιμασίας αντιγόνου στα κόπρανα, η χρησιμοποίηση μονοκλωνικού αντιγόνου φαίνεται ότι υπερέρχει ως προς τη διαγνωστική ακρίβεια ανίχνευσης του *HP* σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους, ενώ η ακρίβεια της ταχείας ανοσοχρωματογραφικής μεθόδου είναι μάλλον χαμηλή σε αυτή την ομάδα ασθενών.<sup>34,37</sup>

Τα απογοητευτικά αποτελέσματα των μελετών με πολυκλωνικό αντιγόνο ή ανοσοχρωματογραφική μέθοδο μπορεί να οφείλονται σε διάφορους παράγοντες. Η χαμηλή ευαισθησία των μεθόδων αυτών είναι πιθανόν να σχετίζεται με την παρουσία αίματος, αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε όλες τις σχετικές μελέτες.<sup>37,38</sup> Επίσης, είναι πιθανόν να χρειάζεται προσαρμογή του ορίου θετικότητας σε χρήση της ανοσοχρωματογραφικής μεθόδου σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού.<sup>36</sup> Η πρώιμη χρήση PPI με την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο φαίνεται ότι επηρεάζει αρνητικά την ευαισθησία των δοκιμασιών αντιγόνου στα κόπρανα, όπως ακριβώς και τις δοκιμασίες αναπνοής με σεσημασμένη ουρία.<sup>29,30,34</sup> Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι η χρήση PPI για 3 ημέρες επηρεάζει λιγότερο την ευαισθησία των δοκιμασιών αντιγόνου κοπράνων, σε αντίθεση με την 7ήμερη χρήση PPI που μειώνει σημαντικά την ευαισθησία τους.<sup>39</sup> Από την άλλη πλευρά, η χαμηλή ειδικότητα έχει συσχετισθεί με διασταυρούμενη αντίδραση των μεθόδων με αντιγόνα ή άλλα συστατικά του αίματος των κοπράνων ή με αντιγόνα άλλων ειδών ελικοβακτηριδίου που μπορεί να υπάρχουν στα κόπρανα.<sup>36,40</sup>

Με βάση τα προβλήματα ευαισθησίας και ειδικότητας που προαναφέρθηκαν, η δοκιμασία αντιγόνου κοπράνων δεν έχει βρει θέση στον αλγόριθμο διάγνωσης της *HP* λοίμωξης σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους.

### **Ορολογικές δοκιμασίες**

Οι ορολογικές δοκιμασίες ανίχνευσης *HP* αντιγόνων έχουν προταθεί για τη διάγνωση *HP* λοίμωξης σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους, αφού η ευαισθησία των μεθόδων που βασίζονται σε βιοπτικό υλικό είναι μειωμένη για διάφορους λόγους, αλλά και η ευαισθησία των μη επεμβατικών μεθόδων μπορεί να είναι μειωμένη σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν PPI. Σε δύο τουλάχιστον μελέτες, η ευαισθησία της ορολογικής δοκιμασίας βρέθηκε ανώτερη της ευαισθησίας της ταχείας δοκιμασίας ουρεάσης και της ιστολογικής εξέτασης.<sup>11,41</sup> Γενικά, η ευαισθησία των ορολογικών μεθόδων για διάγνωση *HP* λοίμωξης σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους είναι περίπου 88%.<sup>10</sup>

Το πρόβλημα, όμως, των ορολογικών δοκιμασιών είναι κυρίως η σχετικά χαμηλή ειδικότητά τους και η μεγάλη ετερογένεια της ακρίβειάς τους μεταξύ διαφορετικών αντιδραστηρίων και/ή εργαστηρίων, εξαιτίας των οποίων δεν συστήνονται ως μέθοδοι πρώτης επιλογής για τη διάγνωση της *HP* λοίμωξης σε ασθενείς χωρίς επιπλεγμένο έλκος.<sup>8</sup> Η ειδικότητα των ορολογικών δοκιμασιών για τη διάγνωση *HP* λοίμωξης σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους φαίνεται ότι είναι <70%.<sup>10</sup> Η χαμηλή ειδικότητα των δοκιμασιών αυτών οφείλεται στο γεγονός ότι δεν ανιχνεύουν ενεργό *HP* λοίμωξη, αλλά παρουσία *HP* αντισωμάτων στον ορό, τα οποία παραμένουν ανιχνεύσιμα για μέχρι 6-12 μήνες μετά την εκρίζωση του *HP*. Επίσης, ειδικά σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους οι οποίοι συχνά έχουν λάβει ΜΣΑΦ, η ειδικότητα των ορολογικών μεθόδων είναι περισσότερο μειωμένη, αφού επηρεάζεται αρνητικά από

την πρόσφατη χρήση ΜΣΑΦ.<sup>42</sup> Έτσι, η εκρίζωση του *HP* που βασίζεται σε ορολογική διάγνωση μπορεί να οδηγήσει σε υπερθεραπεία, αλλά και σε εσφαλμένο καθησυχασμό των ασθενών με πρόσφατη αιμορραγία πεπτικού έλκους, αφού θεωρείται ότι εξαλείφθηκε ο αιτιολογικός παράγοντας και επομένως δεν χρειάζεται θεραπεία συντήρησης για πρόληψη επαναιμορραγίας.<sup>22</sup> Συνεπώς, οι ορολογικές δοκιμασίες δεν αποτελούν ικανοποιητική επιλογή για την αρχική διάγνωση της *HP* λοίμωξης και στους ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους.

### **Συμπεράσματα**

Έλεγχος για *HP* λοίμωξη επιβάλλεται να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους, αφού η εκρίζωση του *HP* σχεδόν εξαφανίζει την πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγίας σε ασθενείς που δεν κάνουν χρήση ΜΣΑΦ<sup>4</sup> και μειώνει σημαντικά την πιθανότητα επαναιμορραγίας και σε χρήστες ΜΣΑΦ.<sup>5,43</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι παρά τις επανειλημμένες συστάσεις, έλεγχος για *HP* λοίμωξη φαίνεται ότι γίνεται σε 55-60% των ασθενών με αιμορραγία πεπτικού έλκους, τουλάχιστον στις ΗΠΑ.<sup>44</sup> Ο έλεγχος ξεκινά με ταχεία δοκιμασία ουρεάσης (λήψη δείγματος από άντρο και σώμα στομάχου) και, επί αρνητικού αποτελέσματος, ιστολογική εξέταση για *HP*. Επί αρνητικών αποτελεσμάτων ή μη λήψη βιοψιών κατά την ενδοσκόπηση, θα πρέπει να γίνεται δοκιμασία αναπνοής με C<sup>13</sup> σεσημασμένη ουρία (ή έστω ορολογικός έλεγχος, επί αδυναμίας εκτέλεσης δοκιμασίας αναπνοής). Σε αρνητικό αποτέλεσμα με δοκιμασία αναπνοής σε ασθενείς που ελάμβαναν PPI, η δοκιμασία αναπνοής θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά από 15ήμερη αντικατάσταση του PPI με ανταγωνιστή υποδοχέων ισταμίνης. Σε θετικό αποτέλεσμα με οποιαδήποτε μέθοδο χορηγείται θεραπεία εκρίζωσης του *HP*.<sup>10</sup>

### **Θεραπεία *HP* λοίμωξης**

Τα σχήματα θεραπείας εκρίζωσης του *HP* σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους δεν διαφέρουν από τα σχήματα *HP* εκρίζωσης σε ασθενείς χωρίς επιπλεγμένο πεπτικό έλκος.<sup>8</sup> Ένα ιδιαίτερο πρόβλημα, όμως, σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους είναι ο καταλληλότερος χρόνος έναρξης της θεραπείας εκρίζωσης δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί συχνά πρέπει να παραμείνουν νήστες επί 3ήμερο λαμβάνοντας ενδοφλεβίως PPI με στόχο την αρχική αντιμετώπιση της αιμορραγίας.<sup>2</sup> Μάλιστα, οι πρώτες σχετικές μελέτες έδειξαν ότι η αρχική 3ήμερη ενδοφλέβια χορήγηση PPI ελαττώνει την πιθανότητα εκρίζωσης του *HP* μετά από διπλό σχήμα ομεπραζόλης και αμοξυκιλλίνης.<sup>45,46</sup> Στη συνέχεια, όμως, φάνηκε ότι η αρχική 3ήμερη ενδοφλέβια χορήγηση PPI δεν επηρεάζει την πιθανότητα εκρίζωσης του *HP* μετά από τριπλά σχήματα με ομεπραζόλη, αμοξυκιλλίνη και μετρονιδαζόλη ή κλαριθρομυκίνη.<sup>47,48</sup> Ειδικότερα για ασθενείς με αιμορραγία από δωδεκαδακτυλικό έλκος υποστηρίχθηκε ότι

η αρχική 3ήμερη ενδοφλέβια χορήγηση PPI αυξάνει την πιθανότητα *HP* εκρίζωσης μετά από 7ήμερο τριπλό σχήμα με ομεπραζόλη, αμοξυκιλλίνη και κλαριθρομυκίνη.<sup>48</sup> Επειδή η συμμόρφωση αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκρίζωσης, έχει διερευνηθεί και η πιθανότητα πρώιμης ενδοφλεβίως χορήγησης των αντιβιοτικών παράλληλα με την ενδοφλέβια χορήγηση PPI. Σε πρόσφατες μελέτες φάνηκε ότι η 3ήμερη ενδοφλέβια χορήγηση υψηλής δόσης ομεπραζόλης και αμοξυκιλλίνης ακολουθούμενη από 11ήμερη από του στόματος λήψη των δύο αυτών φαρμάκων σε συνήθεις δόσεις ή η μόνον 3ήμερη ενδοφλέβια χορήγηση ομεπραζόλης, αμοξυκιλλίνης και μετρονιδαζόλης μπορεί να επιτύχουν ικανοποιητικά ποσοστά *HP* εκρίζωσης.<sup>45,49</sup> Εντούτοις, μεταγενέστερη τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε μειωμένη πιθανότητα *HP* εκρίζωσης με 3ήμερο τριπλό σχήμα ενδοφλέβιας χορήγησης ομεπραζόλης, αμοξυκιλλίνης και κλαριθρομυκίνης.<sup>50</sup> Συνεπώς, δεν φαίνεται να υπάρχει πλεονέκτημα από την πρώιμη ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών και γι' αυτό η θεραπεία εκρίζωσης σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους βασίζεται στα συνήθη από του στόματος τριπλά σχήματα και συνήθως ξεκινά με την έναρξη σίτισης του ασθενούς.

Ένα σημαντικό ερώτημα σε *HP* θετικούς ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους είναι εάν μετά τη θεραπεία *HP* εκρίζωσης θα πρέπει να χορηγείται μακροχρόνια προληπτική θεραπεία με αντιεκκριτικό. Όλα τα δεδομένα πλέον φανερώνουν ότι η επιτυχής θεραπεία *HP* εκρίζωσης εξαλείφει την πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγίας πεπτικού έλκους σε ασθενείς που δεν κάνουν χρήση ΜΣΑΦ και ότι δεν υπάρχει ανάγκη για μακροχρόνια αντιεκκριτική θεραπεία μετά από την επιβεβαίωση της εκρίζωσης του *HP*.<sup>51,52</sup> Η επιτυχία βέβαια της θεραπείας εκρίζωσης του *HP* σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους θα πρέπει να ελέγχεται συνήθως με δοκιμασία αναπνοής με C<sup>13</sup> σεσημασμένη ουρία,<sup>8</sup> πρακτική που υποστηρίζεται και από ισχυρά δεδομένα αναλύσεων κόστους/ωφέλειας.<sup>53</sup> Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι έλεγχος της επιτυχίας *HP* εκρίζωσης και σε αυτή την ομάδα ασθενών γίνεται σε <65% των περιπτώσεων ακόμη και σε χώρες με προηγμένα συστήματα υγείας, όπως η Ολλανδία.<sup>54</sup> Δεδομένου ότι η λήψη PPI επηρεάζει αρνητικά την ευαισθησία της δοκιμασίας αναπνοής αλλά και ότι υπάρχει κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας σε *HP* θετικούς ασθενείς με πρόσφατη αιμορραγία πεπτικού έλκους που δεν έχουν επιτύχει εκρίζωση του *HP* και δεν λαμβάνουν αντιεκκριτική αγωγή, μία συνήθως προτεινόμενη στρατηγική περιλαμβάνει τη χορήγηση συνήθους σχήματος *HP* εκρίζωσης και τη συνέχιση με ανταγωνιστή υποδοχέων ισταμίνης τύπου 2 για τουλάχιστον 2-4 εβδομάδες μέχρι την επιβεβαίωση της εκρίζωσης του *HP*.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-727.
2. Palmer K. Acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Br Med Bull* 2007;83:307-324.



3. Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:130-142.
4. Jaspersen D. *Helicobacter pylori* eradication: the best long-term prophylaxis for ulcer bleeding recurrence? Endoscopy 1995;27:622-625.
5. Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Role of *Helicobacter pylori* eradication in aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drug users. World J Gastroenterol 2005;11:3811-3816.
6. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, Rallis E, Giannikos N. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. Gastrointest Endosc 1995;41:1-4.
7. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz E. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:617-629.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772-781.
9. Archimandritis A, Tzivras M, Sougioultzis S, et al. Rapid urease test is less sensitive than histology in diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. J Gastroenterol Hepatol 2000;15:369-373.
10. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006;101:848-863.
11. Tu TC, Lee CL, Wu CH, et al. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcers. Gastrointest Endosc 1999;49:302-306.
12. Tangmankongworakoon N, Vilaichone RK, Kullavanijaya P, Mahachai V. The effect of blood on rapid urease test for *Helicobacter pylori* detection: an in vitro study. J Med Assoc Thai 2002;85(Suppl 1):S70-S73.
13. Leung WK, Sung JJ, Siu KL, Chan FK, Ling TK, Cheng AF. False-negative biopsy urease test in bleeding ulcers caused by the buffering effects of blood. Am J Gastroenterol 1998;93:1914-1918.
14. Laine L, Sidhom O, Emami S, Estrada R, Cohen H. Effect of blood on rapid urease testing of gastric mucosal biopsy specimens. Gastrointest Endosc 1998;47:141-143.
15. Houghton J, Ramamoorthy R, Pandya H, Dhirmalani R, Kim KH. Human plasma is directly bacteriocidal against *Helicobacter pylori* in vitro, potentially explaining the decreased detection of *Helicobacter pylori* during acute upper GI bleeding. Gastrointest Endosc 2002;55:11-16.
16. Gonzalez-Valencia G, Perez-Perez GI, Washburn RG, Blaser MJ. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to the bacteriocidal activity of human serum. Helicobacter 1996;1:28-33.
17. Fantry GT, Rosenstein AH, James SP. Confounding factors in the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 1999;94:1421-1422.
18. Laine L, Chun D, Stein C, El-Beblawi I, Sharma V, Chandrasoma P. The influence of size or number of biopsies on rapid urease test results: a prospective evaluation. Gastrointest Endosc 1996;43:49-53.
19. Udd M, Miettinen P, Palmu A, Julkunen R. Effect of short-term treatment with regular or high doses of omeprazole on the detection of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcer patients. Scand J Gastroenterol 2003;38:588-593.

20. Grino P, Pascual S, Such J, et al. Comparison of diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1254-1258.
21. Castro-Fernandez M, Sanchez-Munoz D, Garcia-Diaz E, Miralles-Sanchiz J, Vargas-Romero J. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding ulcer disease: rapid urease test and histology. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:395-398.
22. Fallone CA. Detection of *Helicobacter pylori* in the setting of acute upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:6-8.
23. Henriksson AE, Edman AC, Nilsson I, Bergqvist D, Wadstrom T. *Helicobacter pylori* and the relation to other risk factors in patients with acute bleeding peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1030-1033.
24. Gisbert JP, Gonzalez L, de Pedro A, et al. *Helicobacter pylori* and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:717-724.
25. Bianchi PG, Lazzaroni M. The conflicting relationship between *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:225-228.
26. Lin HJ, Lo WC, Perng CL, Tseng GY, Li AF, Ou YH. Mucosal polymerase chain reaction for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding peptic ulcers. *World J Gastroenterol* 2005;11:382-385.
27. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection -- a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001-1017.
28. Wildner-Christensen M, Touborg LA, Lindebjerg J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Diagnosis of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcer patients, evaluation of urea-based tests. *Digestion* 2002;66:9-13.
29. Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2005;37:899-906.
30. Perri F, Maes B, Geypens B, Ghooys Y, Hiele M, Rutgeerts P. The influence of isolated doses of drugs, feeding and colonic bacterial ureolysis on urea breath test results. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:705-709.
31. Winiarski M, Bielanski W, Plonka M, et al. The usefulness of capsulated 13C-urea breath test in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:34-38.
32. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1005-1009.
33. Graham DY, Opekun AR, Jogi M, et al. False negative urea breath tests with H2-receptor antagonists: interactions between *Helicobacter pylori* density and pH. *Helicobacter* 2004;9:17-27.
34. Gisbert JP, de la MF, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921-1930.

35. Grino P, Pascual S, Such J, et al. Comparison of stool immunoassay with standard methods for detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper-gastrointestinal bleeding of peptic origin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:525-529.
36. van Leerdam ME, van der EA, ten Kate FJ, Rauws EA, Tytgat GN. Lack of accuracy of the non-invasive *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003;98:798-801.
37. Gisbert JP, Trapero M, Calvet X, et al. Evaluation of three different tests for the detection of stool antigens to diagnose *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:923-929.
38. Lopez PD, Naranjo RA, Munoz MJ, et al. Efficacy of fecal detection of *Helicobacter pylori* with the HpSA technique in patients with upper digestive hemorrhage. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:5-8.
39. Peitz U, Leodolter A, Kahl S, et al. Antigen stool test for assessment of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1075-1084.
40. Appelmelk BJ, Monteiro MA, Martin SL, Moran AP, Vandenbroucke-Grauls CM. Why *Helicobacter pylori* has Lewis antigens. *Trends Microbiol* 2000;8:565-570.
41. Colin R, Czernichow P, Baty V, et al. Low sensitivity of invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding ulcer. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:31-35.
42. Taha AS, Dahill S, Nakshabendi I, Lee FD, Sturrock RD, Russell RI. Duodenal histology, ulceration, and *Helicobacter pylori* in the presence or absence of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1993;34:1162-1166.
43. Papatheodoridis GV, Papadelli D, Cholongitas E, Vassilopoulos D, Mentis A, Hadziyannis SJ. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2004;116:601-605.
44. Hood HM, Wark C, Burgess PA, Nicewander D, Scott MW. Screening for *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in medicare patients hospitalized with peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1999;159:149-154.
45. Adamek RJ, Freitag M, Opferkuch W, Ruhl GH, Wegener M. Intravenous omeprazole/amoxicillin and omeprazole pretreatment in *Helicobacter pylori*-positive acute peptic ulcer bleeding. A pilot study. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:880-883.
46. Bayerdorffer E, Miehke S, Mannes GA, et al. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1995;108:1412-1417.
47. Annibale B, D'Ambra G, Luzzi I, et al. Does pretreatment with omeprazole decrease the chance of eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients? *Am J Gastroenterol* 1997;92:790-794.
48. Sheu BS, Chi CH, Huang CC, Kao AW, Wang YL, Yang HB. Impact of intravenous omeprazole on *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy in patients with peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:137-143.

49. Ruiz Gomez FA, Sanchez Serrano FJ, Martinez EA, Garcia Del CG, Sanchez CJ, Coronas PM. Intravenous 3-day *Helicobacter pylori* eradication therapy is highly effective in patients with bleeding peptic ulcer. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:383-386.
50. Romero-Gomez M, Martinez-Delgado C, Hergueta P, et al. Three-day intravenous triple therapy is not effective for the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding gastro-duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1023-1029.
51. Gisbert JP, Calvet X, Feu F, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for the prevention of peptic ulcer rebleeding. *Helicobacter* 2007;12:279-286.
52. Gisbert JP. Prevention of bleeding recurrence in peptic ulcer by *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:567-575.
53. Pohl H, Finlayson SR, Sonnenberg A, Robertson DJ. *Helicobacter pylori*-associated ulcer bleeding: should we test for eradication after treatment? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:529-537.
54. van Leerdam ME, Tytgat GN. Review article: *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 1):66-78.