

Σχολιασμός των παρουσιάσεων του 4ου Ελληνικού Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Θ. Καναγκίνης

Η γενική εντύπωση από το μεγάλο αριθμό τόσο των προσκεκλημένων όσο και των κανονικών ανακοινώσεων δείχνει το μεγάλο ενδιαφέρον των Ελλήνων ερευνητών γύρω από το θέμα του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (ΕΠ). Θα αναφερθούμε εδώ στις πλέον ενδιαφέρουσες που υπήρξαν αρκετές. Επιθυμώ όμως να εκφράσω εδώ μία παρατήρηση και μία ευχή για μελλοντικά συνέδρια της εταιρείας που είναι η ύπαρξη μεγαλύτερης πρωτοτυπίας η οποία εκτιμώ ότι δεν είναι μέχρι σήμερα τόσο ικανοποιητική. Πιθανόν αυτό να οφείλεται στο γεγονός ότι πολλοί από μας στέλνουν τις πιο πρωτότυπες εργασίες σαν πλήρεις δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα περιοδικά, πράγμα κάπως αναμενόμενο. Επιπλέον φρονώ ότι ένας δεύτερος λόγος είναι ότι αρχίζει πλέον και διεθνώς να επέρχεται κάποιος κορεσμός κυρίως στις κλινικές εργασίες. Αντίθετα λιγότερες είναι οι εργασίες Μοριακής Βιολογίας για το ΗΡ και μία συμβουλή στους ερευνητές του ΕΠ στη χώρα μας είναι η έμφαση σε εργασίες ΜΒ, πράγμα που θα αυξήσει την πρωτότυπη προσφορά και θα συμβαδίσει με τη διεθνώς επικρατούσα σήμερα τάση της έρευνας για το ΕΠ.

Από τις προσκεκλημένες ξενόγλωσσες εργασίες ξεχωρίζω δύο σαν πιο ενδιαφέρουσες:

1. Τη μελέτη του Μάντζαρη και συνεργατών από την Α' Γαστρεντερολογική Κλινική του Ευαγγελισμού. Κατ' αυτήν εμελετήθη σε ασθενείς με έλκος

δωδεκαδακτύλου (ΕΔ), έλκος στομάχου (ΕΣ) και λειτουργική δυσπεψία (ΛΔ) με θετικό *ΕΠ* η σημασία της βαρύτητας της γαστρίτιδος, της δραστηριότητας (ενεργότητας) με την εκτίμηση του βαθμού διηθήσεως από ουδετερόφιλα και του φορτίου σε *ΕΠ* (αριθμός και πυκνότητα *ΕΠ*) προ της θεραπείας εκρίζωσης, επί της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ΟΑC10 (Ομεπραζόλη, Αμοξικιλίνη, Κλαριθρομυκίνη επί 10 μέρες). Εδείχθη ότι όλα τα έλκη επουλώθηκαν ενώ το *ΕΠ* εκρίζώθηκε σε ποσοστό 65% επί ΕΔ, 69% επί ΕΣ και 74% επί ΛΔ. Ενώ οι παραπάνω παράγοντες δηλαδή η βαρύτητα της γαστρίτιδος, η ενεργότητα της γαστρίτιδος (ουδέτερ. Πολυμορ.) και η πυκνότητα του *ΕΠ* δεν επηρεάζουν την έκβαση της θεραπείας εκρίζωσης. Πιθανολογείται ότι άλλοι παράγοντες όπως η τοξικότητα των στελεχών του *ΕΠ* πιθανόν να έχει τη μεγαλύτερη σημασία για την έκβαση της θεραπείας.

2. Τη μελέτη των Τζάθα και συνεργατών πάλι από την Α' Γαστρεντερολογική Κλινική του Ευαγγελισμού. Οι ερευνητές συγκρίνουν δύο σχήματα εκρίζωσης του *ΕΠ* εβδομαδιαία. Το ένα περιέχει ΟΑC 500 x 2 (Ομεπραζόλη, Αμοξικιλίνη 1gr x 2 και Κλαριθρομυκίνη 500mg x 2) και το δεύτερο ΟΜC 250 (Ομεπραζόλη, Μετρονιδαζόλη 500gr x 2 και Κλαριθρομυκίνη 250mg x 2). Διεπιστώθη ότι το ποσοστό εκρίζωσης είναι μετά 2 μήνες:

	I.T.T.	PP
Για το σχήμα 1	70 %	81 %
Για το σχήμα 2	49 %	72 %

Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι τα ποσοστά εκρίζωσης με τα εβδομαδιαία τριπλά σχήματα είναι πολύ κατώτερα από τα αναφερόμενα στη διεθνή βιβλιογραφία.

Η διαπίστωση αυτή επιβεβαιούται και από πλήθος άλλων εργασιών στη διεθνή και την ελληνική βιβλιογραφία, δημοσιευμένα και αδημοσίευτα.

Στην **εργασία υπ' αριθμόν 1** οι Αποστολόπουλος, Αρχιμανδρίτης και συνεργάτες μελετούν τη μεταβολή του επιπολασμού της λοίμωξης από το *ΕΠ* επί του Ελληνικού πληθυσμού με την ανίχνευση IgG αντισώματος στον ορό (ELISA) σε δύο χρονικές περιόδους, 1987-1997.

Εμελετήθηκαν 160 οροί διαδοχικών ασθενών του εξωτερικού ηπατογαστρεντερολογικού ιατρείου το 1987 και 148 οροί που προσήλθαν το 1997 που συγκρίθηκαν με αντίστοιχους ορούς εθελοντών (ΕΑ) αιμοδοτών ανάλογης ηλικίας.

Ο επιπολασμός της ομάδας 1987 ήταν 64%, ενώ της ομάδας 1997, 52% και των ΕΑ 97 56%.

Η διαφορά μεταξύ 1987 και 1997 είναι στατιστικά σημαντική. Ενώ το 1997 η διαφορά μεταξύ ασθενών του εξωτερικού ιατρείου και των ΕΑ δεν είναι στατιστικά σημαντική. Εξ' αυτού συνάγεται ότι στην τελευταία δεκαετία παρατηρείται μείωση της λοίμωξης από *ΕΠ* πιθανώς λόγω βελτιώσεως των κοινωνικο-οικονομικών συνθηκών.

Στην **εργασία υπ' αριθμόν 4** των Μάντζαρη και συνεργατών εμελετήθη η συσχέτιση λοίμωξης από *ΕΠ* επί 10 ασθενών με κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (ΚΠΑ), δεδομένου ότι είναι γνωστή η ύπαρξη συχνότητας γαστρίτιδος σώματος τύπου Biermer με αρνητικά PCA στα άτομα αυτά.

Διεπιστώθη ότι επί των 10 ασθενών αυτών με ΚΠΑ η συχνότητα λοίμωξης από *ΕΠ* ανέρχεται στο 90%.

Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η κυτταρική ανοσία έχει μεγάλη σημασία στην εγκατάσταση και διαίωνιση της λοίμωξης από *ΕΠ*, ιδιαίτερα στο σώμα, επιταχύνοντας την ατροφία και την εντερική μεταπλασία ακόμα και μετά την εκρίζωση του *ΕΠ* (4 ασθενείς).

Στην **εργασία υπ' αριθμόν 5** οι Μάντζαρης, Τζάθας και συνεργάτες συγκρίνουν διάφορα σχήματα εκρίζωσης του *ΕΠ* σε πενταετή προοπτική μελέτη. Δοκιμάστηκαν εβδομαδιαία, δεκαήμερα και δεκαπενταήμερα σχήματα.

1. Ομεπραζόλη 20mg x 2, Αμοξικιλίνη 1gr x 2 και Κλαριθρομυκίνη 500mg x 2 (ΟΑΚ 7, ΟΑΚ 10, ΟΑΚ 14).
2. Ομεπραζόλη, Κλαριθρομυκίνη, Μετρονιδαζόλη και Αμοξικιλίνη (ΟΚΜ7, ΟΑΜ14).
3. Καθώς και ένα 10ήμερο σχήμα Ομεπραζόλης, Βισμούθιου, Μετρονιδαζόλης και Τετρακυλίνης (ΟΒΜΤ 10).

Κατεδείχθη ότι τα πλέον ανεκτά σχήματα είναι τα ΟΑΚ 10 και ΟΑΚ 14. Ενώ το ΟΑΜ7 και το ΟΒΜΤ10 δεν πρέπει να χορηγούνται είτε λόγω χαμηλής αποτελεσματικότητας είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στην **υπ' αριθμόν 7 εργασία** οι Ροκκάς και Λιάτσος επιχειρούν μια μετανάλυση των αποτελεσμάτων διαφόρων συνδυασμών αντιελικοβακτηριδικής αγωγής από 5363 ασθενείς που συμπλήρωσαν θεραπεία εκρίζωσης. Τα στοιχεία αφορούν τα έτη 1997-98 και περιλαμβάνουν 90 εργασίες Per Protocol και 54 εργασίες ανάλυσης Intention to treat.

Εχορηγήθη:	PANTOPRAZOLE (P)	40mg x 2
	AMOXICILLIN (A)	1gr x 2
	CLARYTHROMYCINE (C)	250-500mg x 2
	METRONIDAZOLE (M)	250mg x 2
	Διάρκεια	7-14 φορές

Τα ποσοστά εκρίζωσης ήσαν ως ακολούθως:

PCM	91,5%±6,1
PAC	85,7%±8,3
Άλλες Τριπλές Θ.	85,6%±9,6
Διπλές ΔΘ	61,7%±16,4

Συμπέρασμα: Τα τριπλά σχήματα είναι πολύ πιο αποτελεσματικά για την εκρίζωση του *ΕΠ* και την επούλωση του ΓΔΕ.

Στην **εργασία υπ' αριθμόν 8** οι Μεντής και συνεργάτες εμελέτησαν στο πλαίσιο ευρωπαϊκής πολυκεντρικής μελέτης την αντοχή των στελεχών *ΕΠ* στη χώρα μας στην Αμοξικιλίνη (Α), Μετρονιδαζόλη (Μ) και Κλαριθρομυκίνη (C) που απομονώθηκαν το 1998. Ελέγχθηκαν στελέχη που απομακρύνθηκαν από 66 ασθενείς που έπασχαν από παθήσεις του ανωτέρου πεπτικού σωλήνα και δεν είχαν λάβει το τελευταίο τρίμηνο ιμιδαζόλες ή μακρολίδες. Ο έλεγχος της ευαισθησίας έγινε με τη μέθοδο του E-test σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής ομάδας μελέτης και τα αποτελέσματα εκφράζονται με την ελάχιστη συγκέντρωση αντιβιοτικού που είναι απαραίτητη για την αναστολή είτε του 50% (MIC 50) είτε του 90% (MIC 90) των στελεχών αντιστοίχως.

Συνολικά αντοχή στη Μ ενεφάνισε το 47% των στελεχών, στην C το 6% και στην Α ένα μόνο στέλεχος.

Συμπεραίνεται ότι η αντοχή στη Μ είναι και παραμένει υψηλή σταθερά τα τελευταία χρόνια, η αντοχή στην C είναι χαμηλή αλλά αναμένεται να αυξηθεί μελλοντικά, ενώ ανησυχία προκαλεί η εμφάνιση έστω και ενός στελέχους ενδεικτικών στην Α.

Στην **εργασία υπ' αριθμόν 10** οι Δημητρουλόπουλος, Παρασκευάς και συνεργάτες μελετούν τη συχνότητα του *ΕΠ* στο γαστρικό βλεννογόνο και τον πιθανό του ρόλο στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια στις χρόνιες παθήσεις του ήπατος. Εμελετήθησαν 114 ασθενείς εκ των οποίων 97 με χρόνια HBV λοίμωξη, 41 με χρόνια HCV λοίμωξη, 12 με αλκοολική ηπατοπάθεια και 34 με κίρρωση εκ των οποίων 11 με σαφή ηπατική εγκεφαλοπάθεια, καθώς και 21 φυσιολογικοί μάρτυρες της αυτής ηλικίας. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε ενδοσκοπική βιοψία πυλωρικού βλεννογόνου και ταχεία δοκιμασία ουρεάσεως (CLO test) καθώς και ιστολογική αναζήτηση *ΕΠ*.

Η συχνότητα παρουσίας *ΕΠ* στο γαστρικό βλεννογόνο είχε ως ακολούθως: φ.μ. 52%, HBV, HCV λοίμωξη και αλκοολική ηπατοπάθεια 44%, κίρρωση 56%, ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια 73%.

Συμπεραίνεται ότι η συχνότητα λοιμώξεως από *ΕΠ* δεν διαφέρει μεταξύ γενικού πληθυσμού και χρόνιας ηπατικής νόσου και δεν διαδραματίζει προ-

φανώς κάποιο παθογενετικό ρόλο σ' αυτές τις παθήσεις. Η αρκετά αυξημένα παρουσία *ΕΠ* σε ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια (73%) πιθανώς να σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή αμμωνίας που προκαλεί το *ΕΠ* στο γαστρικό βλεννογόνο.

Στην **εργασία υπ' αριθμόν 11** η Μαλάμου – Λαδά και συνεργάτες μελετούν την ευαισθησία και ειδικότητα μιας ταχείας μεθόδου αναζήτησης (TMA) αντισωμάτων έναντι του *ΕΠ* σε ολικό αίμα συγκρίνοντας τα αποτελέσματά της με εκείνα της ανοσοενζυμικής μεθόδου (ELISA) σε ασθενείς με λοίμωξη *ΕΠ* εφ' όσον είχαν δύο τουλάχιστον θετικές από τις τρεις δοκιμασίες (ταχεία μέθοδος ουρέασης, ιστολογική εξέταση, μικροσκοπική εξέταση με χρώση Gram). Παράλληλα έγινε αναζήτηση αντισωμάτων στον όρο με ELISA και όλα αυτά συνεκρίθησαν με την TMA.

Από τους 59 ασθενείς οι 49 (83%) είχαν λοίμωξη με *ΕΠ*. Η TMA είχε ευαισθησία 83% και ειδικότητα 90%, ενώ η ELISA είχε για IgG αντισώματα, ευαισθησία 96% και ειδικότητα 70% και τα IgA 92% και 70% αντίστοιχα.

Συμπεραίνεται ότι η TMA IgG αντισωμάτων σε ολικό αίμα είναι απλή και εύκολη στην εφαρμογή της, διαθέτει μεγαλύτερη ειδικότητα αλλά μικρότερη ευαισθησία από την ELISA και επομένως μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τον κλινικό ιατρό για τη διάγνωση της λοιμώξεως από *ΕΠ*.

Στην **εργασία υπ' αριθμόν 12** οι Αδαμόπουλος, Καναγκίνης και συνεργάτες μελετούν τις απαιτούμενες διαγνωστικές δοκιμασίες για την εκτίμηση της θεραπείας εκρίζωσης του *ΕΠ* δεδομένου ότι από τη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν ενδείξεις ότι μια διαγνωστική δοκιμασία δεν είναι αρκετή. Η αύξηση των δοκιμασιών σε δύο ή και περισσότερες, αυξάνει την ευαισθησία της διάγνωσης της εκρίζωσης του *ΕΠ* και τούτο διότι μετά την εκρίζωση η ευαισθησία των διαφόρων δοκιμασιών παρουσιάζεται ελαττωμένη.

Εμελετήθησαν 102 άνδρες και 34 γυναίκες που υπεβλήθησαν σε ενδοσκοπηση και βιοψίες από 5 σημεία (2 στο άντρο, 2 στο σώμα και 1 στη γωνία). Ελήφθη υλικό για CLO test και καλλιέργεια του *ΕΠ* και ιστολογική αναζήτηση *ΕΠ*.

Όσοι ασθενείς είχαν έστω και μία εξέταση θετική έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης. Μετά την ολοκλήρωση της αγωγής οι ασθενείς επανεκτιμήθηκαν ενδοσκοπικά μία ή και δύο φορές και οι τρεις δοκιμασίες επαναλήφθησαν.

Η συμφωνία της ιστολογικής παρουσίας του *ΕΠ* έναντι του CLO ή/και της καλλιέργειας εκτιμήθηκε με το Kappa-statistic. Ο συντελεστής Kappa±SE προ της αγωγής ήταν ικανοποιητικός (0,61±0,08), ενώ μετά την αγωγή βρέθηκε μέτρια (0,55±0,07).

Συμπεραίνεται ότι μετά την εκρίζωση του *ΕΠ* μία ή δύο διαγνωστικές δοκιμασίες δεν επαρκούν για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Στην **εργασία υπ' αριθμόν 15** οι Μπαλατσός και συνεργάτες μελέτησαν τα αποτελέσματα εκρίζωσης τριών 10μερών σχημάτων με τα ακόλουθα ποσοστά εκρίζωσης:

1. Σχήμα ΟΑΚ (Ομεπραζόλη 20 mg x 2, Αμοξικιλίνη 1 gr x 2 και Κλαριθρομυκίνη 500 mg x 2) εκρίζωση 80 %.
2. Σχήμα ΛΑΚ (Λανσοπραζόλη, Αμοξικιλίνη, Κλαριθρομυκίνη) εκρίζωση 70%.
3. Σχήμα ΡΒΑΚ (σύμπλοκο άλας Ρανιτιδίνης–Βισμούθιου με Αμοξικιλίνη και Κλαριθρομυκίνη) εκρίζωση 70%.

Δεν αναφέρεται σε πόσο χρόνο μετά το τέλος της θεραπείας έγινε ο έλεγχος της εκρίζωσης παράγων σημαντικός, διότι το ποσοστό *ΕΠ* αυξάνει μετά 6-12 μήνες.

Στην **εργασία υπ' αριθμόν 18** οι Μιχόπουλος και συνεργάτες μελετούν προοπτικά εάν η θεραπεία εκρίζωσης του *ΕΠ* επηρεάζει την επίπτωση και βαρύτητα της ΓΟΠΝ και της οισοφαγίτιδας σε ασθενείς με ΓΔΕ.

Εμελετήθηκαν τελικά 114 ασθενείς με ΓΔΕ, δηλ. 66 άνδρες και 44 γυναίκες που έδωσαν πληροφορίες και υπεβλήθησαν σε επαναληπτική ενδοσκόπηση 3 μήνες μετά τη θεραπεία εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού.

Τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν αναλόγως με κλίμακα 0-3 συμπτωμάτων ΓΟΠΝ και οισοφαγίτιδος 0-3 κ 4 ενδοσκοπικά.

Διεπιστώθη: 1. Ότι τρεις μήνες μετά τη θεραπεία εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού ασθενείς με ΓΔΕ δεν εμφανίζουν συχνότερα ΓΟΠΝ και οισοφαγίτιδα 2. Η ΓΟΠΝ εμφανίζεται στους ασθενείς αυτούς σε ποσοστό 22% και επιδεινώνεται στο 14% μετά τη θεραπεία. Πιθανολογείται ότι η ΓΟΠΝ και η οισοφαγίτιδα μπορεί να ολοκληρώνεται σε διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών.

Στην **εργασία υπ' αριθμόν 20** του Μάντζαρη και συνεργατών εμελετήθη η συχνότητα και τα χαρακτηριστικά της λοίμωξης από *ΕΠ* στην κοιλιοκάκη. Από τους 30 ασθενείς με κοιλιοκάκη οι 6 δεν ενεφάνιζαν λοίμωξη από *ΕΠ*, παρουσίαζαν όμως μία ανενεργό χρόνια γαστρίτιδα με λεμφο – και πλασματοκυτταρική διήθηση και αύξηση των ενδοεπιθηλιακών κυττάρων.

Οι υπόλοιποι 24 (80%) παρουσιάζουν λοίμωξη με θετικό *ΕΠ*, οι 15 με διάχυτη ερυθρηματώδη γαστρίτιδα και ένας με έλκος βολβού και άλλοι με λεμφοζιδιακή ή διαβρωτική γαστρίτιδα.

Η εκρίζωση του *ΕΠ* σε 8 ασθενείς αποκατέστησε μορφολογικά το βλεννογόνο.

Συμπεραίνεται ότι η λοίμωξη από *ΕΠ* είναι συχνότερη επί κοιλιοκάκης. Ίσως λόγω του ευνοϊκού μικροπεριβάλλοντος. Ασθενείς χωρίς *ΕΠ* έχουν χρόνια γαστρίτιδα με αύξηση των ενδοεπιθηλιακών κυττάρων πιθανώς λόγω γενι-

κευμένης διέγερσης του ανοσολογικού συστήματος του βλεννογόνου που προκαλεί η είσοδος γλουτένης και άλλων αντιγόνων της τροφής.

Στην **εργασία υπ' αριθμόν 21** οι Σουγιουλτζής, Αρχιμανδρίτης και συνεργάτες μελετούν την έκφραση των μορίων FAS και FAS-L (ligand) στα επιθηλιακά κύτταρα του στομάχου σε φυσιολογικούς μάρτυρες και ασθενείς με λοίμωξη *ΕΠ*.

Η σημασία των δύο αυτών μορίων συνίσταται στο ότι η δέσμευση του μορίου FAS (CD95) στην επιφάνεια ενός κυττάρου από το μόριο FAS-L (Fas-ligand, CD95-L) στην επιφάνεια άλλου κυττάρου οδηγεί στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) του κυττάρου που φέρει το μόριο FAS.

Διεπιστώθη ότι η έκφραση του FAS από τα επιθηλιακά κύτταρα του στομάχου είναι σταθερή τόσο στο φυσιολογικό βλεννογόνο όσο και σε γαστρίτιδα από *ΕΠ*. Η έκφραση είναι πιο έντονη στο βάθος των γαστρικών βοθρίων.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ *ΕΠ* θετικών και μαρτύρων, ούτε διαφορά πριν και μετά την εκρίζωση του *ΕΠ*.

Στην **εργασία υπ' αριθμόν 22** των Αρχιμανδρίτη και συνεργατών μελετώνται οι ανοσοφαινότυποι των στελεχών του *ΕΠ* σε 47 δυσπεπτικούς ασθενείς με θετικό *ΕΠ* και σε 20 κλινικά υγιείς μάρτυρες αιμοδότες με επίσης *ΕΠ* θετικό. Στα άτομα αυτά ανεζητήθηκαν στον ορό οι ανοσοφαινότυποι ως προς τις πρωτεΐνες:

Cag A	(p 120)
VaC A	(p 87)
Flagelin	(p 57, specific p54)
Ουρέαση	(P 63).

Διεπιστώθη ότι οι ανοσοφαινότυποι γενικά δεν διαφέρουν μεταξύ αρρώστων και ασυμπτωματικών μαρτύρων παρά μόνο ως προς τις πρωτεΐνες P57, και P54, δηλαδή εκείνων των μαστιγίων του *ΕΠ* που είναι ουσιώδη για την κινητικότητα, διεισδυτικότητα και ικανότητα πρόκλησης της βλάβης. Εκ των 47 ασθενών οι 38 έπασχαν από ΔΕ, οι 4 είχαν μεικτές βλάβες και οι 5 γαστρίτιδα.

Επίσης σε 29 από 47 ασθενείς μελετήθηκε η γαστρίτιδα κατά Sidney και δεν ευρέθη συσχέτιση των παραγόντων γαστρίτιδας με τον ανοσοφαινότυπο.