

Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος και Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού: Εκριζώνουμε ή όχι; Η άποψη κατά

Αδάμ Αδαμόπουλος

Εισαγωγή

Η εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*HP*) σε ασθενείς με Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσο (ΓΟΠΝ) παραμένει ως σήμερα ένα εν πολλοίς αμφιλεγόμενο θέμα. Τούτο κυρίως προκύπτει όχι από τη ΓΟΠΝ αυτό καθαυτό, όσο από τον ίδιο τον εποικισμό του στομάχου από το μικρόβιο.

Οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στο ότι το *HP* δεν σχετίζεται αιτιολογικώς με τη ΓΟΠΝ, το δε στέλεχος CagA παίζει προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη αδενοCa οισοφάγου. Εκείνο που έχει απασχολήσει τους ερευνητές είναι η ύπαρξη του *HP* και κυρίως επί αυτού του εδάφους η συγχορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPI's) για τη ΓΟΠΝ, αν δημιουργεί μελλοντικό πρόβλημα στον ασθενή.

Καθοριστικό ρόλο παίζει ο θεράπων ιατρός, ο οποίος θα εξατομικεύσει τη θεραπευτική αγωγή με βάσεις: α) την ιατρική που είναι προσανατολισμένη στον άρρωστο, γνωρίζοντας εκ παραλλήλου από το τι πιθανώς κινδυνεύει ο ασθενής (Ca οισοφάγου/καρδιακής μοίρας έναντι Ca στομάχου έναντι άλλων συνυπαρχόντων

προβλημάτων), β) τις απαιτούμενες γνώσεις και εμπειρία (Ιατρική Βασισμένη στις Ενδείξεις), γ) τη γνώση και προσαρμογή των κατευθυντηρίων οδηγιών, δ) τη διάθεση χρόνου, ώστε να εξηγήσει στον ασθενή τις αποφάσεις του ή/και τις μελλοντικές τροποποιήσεις, που ενδεχομένως να κάνει, ώστε να απαλλαγεί από το νομικό φόβο (αμυντική ιατρική). Οι αποφάσεις του ιατρού πρέπει να εξαρτώνται επίσης από τον άρρωστο (κλινική κατάσταση, προσδοκίες του, ποιότητα ζωής, διαθέσιμος χρόνος για πολλαπλές επισκέψεις και κόστος), καθώς και από τη χώρα που ζει (κοινωνικό κόστος, επιπολασμός/επίπτωση καρκίνου (-ων), επιπολασμός/επίπτωση *HP*).

ΓΟΠΝ και *HP*

Ο ορισμός της νόσου (ΓΟΠΝ), η φυσική της ιστορία και η εξατομίκευση της αγωγής, μαζί με τα προηγούμενα, αποτελούν ακρογωνιαίό λίθο των αποφάσεών του. Στην πράξη αποδεκτά για την κλινική προσέγγιση της ΓΟΠΝ είναι ο οπισθοστερνικός καύσος και η αναγωγή γαστρικού περιεχομένου.¹

Η φυσική ιστορία της ΓΟΠΝ, περιλαμβανόμενης της οισοφαγίτιδος, δεν είναι ακριβώς γνωστή, λόγω των συγχεομένων απόψεων διαφόρων μελετών. Έτσι, η νόσος θεωρείται ότι: Έχει σταθερή εκδήλωση στο χρόνο,² είτε είναι μία νόσος με πολλά εναλλασσόμενα πρόσωπα στο χρόνο (continuum),³ είτε είναι σταθερή αλλά και με μικρά ποσοστά επιδεινώσεως,⁴ υπάρχει αλληλεπικάλυψη των διαφόρων ομάδων (*NERD*, *ERD*, *Barrett's*),⁵ ή είναι σταθερή με πιθανότητα ακόμη και πλήρους υποστροφής.⁶⁻⁸

Πάντως η εντύπωση ότι άπαξ και χορηγηθούν *PPI's* θα χορηγούνται ισοβίως δεν είναι ορθή.⁹ Τελικώς, οι μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες αλλά και ανασκοπήσεις εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα για τη θεραπευτική παρέμβαση με στόχο τη βελτίωση της ΓΟΠΝ με ή χωρίς εκρίζωση του *HP*. Υπάρχουν μελέτες οι οποίες έδειξαν χειρότερηση, βελτίωση ή καμία μεταβολή μετά την εκρίζωση του *HP*, αλλά λόγω της ετερογενείας τους, κατέστη αδύνατος η μετανάλυση, τόσο ως προς τα συμπτώματα,^{10,11} όσον και ως προς την ιστολογική παρακολούθηση από βιοψίες στομάχου (ανάπτυξη ατροφίας, εντερικής μετάπλασης, δυσπλασίας, καρκίνου). Πάντως φαίνεται ότι η *HP* γαστρίτις του σώματος του στομάχου των ασθενών με ΓΟΠΝ διευκολύνει την αγωγή με *PPI's*, πιθανώς λόγω της μικρότερης οξύτητας του γαστρικού περιεχομένου, από την καταστροφή μέρους της συνολικής μάζης των οξυντικών κυττάρων.¹² Η έλλειψη σαφών πληροφοριών, λόγω των ανωτέρω αναφερθεισών αντιφάσεων, έχει οδηγήσει σε σχεδιασμό και εφαρμογή πολυκεντρικής Ευρωπαϊκής πολυκεντρικής μελέτης (*ProGERD study*), η οποία ευρίσκεται εν εξελίξει.

Η ύπαρξη αντικρουόμενων μελετών δεν σημαίνει αυτομάτως και έλλειψη σημαντικών μελετών επί των οποίων μπορεί να βασισθεί ο ιατρός για την λήψη αποφάσεων.

Η πιο σημαντική μελέτη, η οποία έχει παίξει σημαντικό ρόλο για την έκδοση κατευθυντηρίων οδηγιών των ΗΠΑ και η οποία ουσιαδώς δεν έχει ανατραπεί κατ'

ελάχιστον μέχρι της σήμερα είναι αυτή των Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al.¹³ Η μελέτη αυτή έδειξε την 11ετή (μέση 6,5 έτη) ασφάλεια χορηγήσεως PPI's σε καθημερινή χορήγησή τους σε ασθενείς με ΓΟΠΝ, *HP* θετικούς (δεν εχορηγήθη κανένα σχήμα εκριζώσεως). Μία άλλη μεγάλη μελέτη (1994-2001) έδειξε ότι επί 10.000 ατόμων υπό PPI's εκείνοι που ανέπτυξαν νεόπλασμα του ανωτέρου πεπτικού, αυτό ήταν επακόλουθο της υποκειμένης νόσου και όχι της καταστολής του οξέος,¹⁴ οι δε Ye W et al¹⁵ έδειξαν ότι το *HP cagA* έχει προστατευτικό ρόλο για την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου, όχι μέσω της υποχλωρυδρίας εξ ατροφίας του γαστρικού βλεννογόνου, αλλά ένεκα κάποιων ιδιοτήτων του ιδίου του στελέχους. Η ίδια μελέτη έδειξε ότι το στέλεχος αυτό δεν «προφυλάσσει» από την ανάπτυξη πλακώδους καρκινώματος του οισοφάγου.

Συμπερασματικώς, όλες οι μελέτες συγκλίνουν στα κατωτέρω:

- 1) Το *HP* δεν σχετίζεται αιτιολογικώς με τη ΓΟΠΝ.
- 2) Το στέλεχος *CagA* παίζει προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη αδενο Ca οισοφάγου.
- 3) Οι PPI's *per se* δεν φαίνεται να επιταχύνουν την ανάπτυξη EM ή καρκίνου στομάχου σε *HP+* ασθενείς σε μακροχρόνια αγωγή.
- 4) Το κόστος πρέπει να προσμετράται στη λήψη αποφάσεων.¹⁶
- 5) Η συμμετοχή του ασθενούς μετά από πλήρη ενημέρωση είναι απαραίτητη.

ΓΟΠΝ και αγωγή εκριζώσεως *HP* - Γιατί όχι; Τεκμηρίωση

Όσο η φυσική ιστορία της ΓΟΠΝ μένει ομιχλώδης, η αγωγή της τουλάχιστον ως προς το διάστημα εφαρμογής της θα αποτελεί δυσεπίλυτο πρόβλημα. Η εξατομίκευση είναι βασικό στοιχείο για την αντιμετώπιση της, τηρουμένων των όρων που προαναφέρθηκαν στην εισαγωγή. Η μακροχρόνια αγωγή δεν είναι και κατ' ανάγκη ισόβιος, οπότε ίσως είναι πιο δόκιμος ο όρος «παρατεταμένη ή παρατεινόμενη» αγωγή. Ίσως το ισόβιος να αφορά μέρος μόνον του πληθυσμού με ΓΟΠΝ, ιδίως άτομα με εμμένουσα συμπτωματολογία ή οισοφαγική βλάβη, κυρίως δε τους ασθενείς με οισοφάγο Barrett.

Η διαλείπουσα αγωγή με PPI's δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Γιατί λοιπόν τόσες μελέτες; **Ουσιωδώς το πρόβλημα ανακύπτει από τη στιγμή που αναζητά κάποιος το *HP* σε ασθενείς με ΓΟΠΝ, είτε με είτε χωρίς οισοφαγίτιδα.** Από εκεί και πέρα καθίσταται εξαιρετικώς δυσχερής η διαχείριση αυτής της πληροφορίας, κυρίως οσάκις αποβαίνει θετική. **Η αγωγή εκριζώσεως πλέον καθίσταται προβληματική.**

Ποιάς είναι ο σκοπός της;

Είναι προφανές ότι ο μόνος λόγος χορηγήσεώς της είναι η «πρόληψη» του καρκίνου του στομάχου, μια και έχει πλέον δειχθεί η μη συσχέτιση του *HP* με τη ΓΟΠΝ.¹⁷

Η «πρόληψη» αυτή όμως είναι σχετική διότι: α) αφορά τον κλασικό καρκίνο του στομάχου, ο επιπολασμός του οποίου έχει σημαντικά μειωθεί στις Δυτικές κοινωνίες, ενώ αντιθέτως έχει αυξηθεί σημαντικά ο καρκίνος της καρδιακής μοίρας με τον οποίο δεν σχετίζεται το *HP*¹⁸ αλλά ίσως εν μέρει η ΓΟΠΝ αυτό καθ' αυτό, β) το *HP* δεν είναι ο μόνος παράγων για ανάπτυξη αυτού του καρκίνου αλλά γενετικοί και άλλοι παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο, γ) Η Ελλάδα δεν είναι χώρα με υψηλό επιπολασμό κλασικού αδενοκαρκινώματος του στομάχου, όπως η Ιαπωνία, δ) δεν έχει εξηγηθεί το φαινόμενο της Αφρικής, όπου παρά τον υψηλό επιπολασμό *HP* και με ατροφική γαστρίτιδα/εντερική μεταπλασία,²⁰ ο γαστρικός καρκίνος έχει μικρό επιπολασμό.¹⁷

Η χορήγηση PPI's δεν έχει δειχθεί επικίνδυνη για μεγάλο χρονικό διάστημα (2-11 έτη συνεχούς χρήσεως σε συνήθη καθημερινή δοσολογία) σε *HP* θετικά άτομα (δες συζήτηση ανωτέρω).

Είναι ενδεχόμενο να προκύψουν σοβαρά προβλήματα

Είναι προφανές, μετά τα προλεχθέντα, ότι σε άτομα με ΓΟΠΝ και συνοδά προβλήματα, των οποίων το προσδόκιμο επιβιώσεως υπολείπεται οποιουδήποτε θεωρητικού κινδύνου αναπτύξεως μελλοντικού κλασικού αδενοκαρκινώματος στομάχου, η αντιελικοβακτηριδιακή αγωγή δεν έχει θέση.

Σε νεώτερα άτομα, η αντιελικοβακτηριδιακή αγωγή:

- α) Δυνατόν να αποτύχει. Η αντίσταση του *HP* στην Ελλάδα δεν είναι γνωστή για την κλαριθρομυκίνη. Ενδεχόμενη αντίσταση > 15-20% απαιτεί τροποποίηση των οδηγιών για την 1^{ης} γραμμής θεραπεία,¹ πράγμα που δεν υπάρχει στην Ελλάδα (κατευθυντήριες οδηγίες με βάση αξιόπιστες Ελληνικές επιδημιολογικές δημοσιεύσεις). Η αποτυχία της αγωγής 1^{ης} γραμμής οδηγεί σε περιπέτεια και τον ιατρό και τον ασθενή, αφού έχει τεθεί πλέον ως στόχος και η εκρίζωση του *HP*. Οι αγωγές 2^{ης} (και 3^{ης}) γραμμής είναι εξαιρετικά δυσχερείς στην ορθή εφαρμογή τους από τους ασθενείς, λόγω των πολλών δισκίων που υποχρεούνται να λάβουν αλλά και της πολύ πιθανής δυσανεξίας της.
- β) Μετά την αντιελικοβακτηριδιακή αγωγή σε ένα ποσοστό των ασθενών η ΓΟΠΝ είναι δυνατόν να επιδεινωθεί και ως προς τα συμπτώματα και ως προς την ενδοσκοπική της εικόνα, οπότε η χρήση μεγαλύτερων δόσεων PPI's και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα να καθίσταται εκ των πραγμάτων επιβεβλημένη.^{12,20,21}
- γ) Η εκδήλωση ανεπιθυμητών ενεργειών από την αντιελικοβακτηριδιακή αγωγή δεν είναι αμελητέα, ενώ το προσδοκώμενο όφελος μικρό και εν πολλοίς ατεκμηρίωτο. Ευθύνες από τέτοιους κινδύνους πρέπει να συυπολογίζονται, μια και οδηγίες άλλων χωρών συνιστούν την μη ανίχνευση του *HP* σε ασθενείς με ΓΟΠΝ (δες πιο κάτω).
- δ) Η διαπίστωση της εκριζώσεως του *HP* απαιτεί 4 εβδομάδων αποχή από τους PPI's. Είναι προφανές ότι η δυνατότητα αποχής του ασθενούς από τους PPI's, για

το διάστημα αυτό, θέτει ευθέως το ερώτημα περί της ορθότητας της συνεχούς, αδιαλείπτου αγωγής που έχει εφαρμοσθεί στον συγκεκριμένο ασθενή, αλλιώς διαταράσσει την ποιότητα της ζωής του σε αυτό το χρονικό διάστημα.

- ε) Λόγω των ανωτέρω, η ποιότητα της ζωής ενός ποσοστού των ασθενών δυνατόν να επηρεασθεί σημαντικά με τους παραπάνω θεραπευτικούς χειρισμούς.

Κόστος

Για την Ολλανδία η ανίχνευση του *HP* με δοκιμασία αναπνοής στοιχίζει 30 €, για την Ελλάδα 36,5 €. Η αγωγή εκριζώσεως 1^{ns} γραμμής στην Ολλανδία στοιχίζει 50 €, στην Ελλάδα 82,5 €. Σε πληθυσμό 5.600.000 ατόμων η αντιελικοβακτηριδιακή αγωγή για τους *HP* θετικούς στοιχίζει 250.000.000 (εκατομμύρια) € στην Ολλανδία, ενώ στην Ελλάδα με τουλάχιστον 30-40x αυξημένο σε σχέση με την Ολλανδία επιπολασμό *HP*, το κόστος, για τον ίδιο αριθμό ατόμων, είναι προφανώς ασύλληπτο!!²²

Οι κατευθυντήριες οδηγίες άλλων χωρών

- 1) ΗΠΑ: Όχι δοκιμασία ανιχνεύσεως του *HP* (οδηγία 2007, ισχύουσα από το 1996) σε άτομα με ΓΟΠΝ.²³
- 2) Χώρες ΝΑ Ασίας: Όπως οι ΗΠΑ.
- 3) Ευρώπη: Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες, αλλά αρχές συμφωνίας¹⁹ οι οποίες όμως μπορεί να τροποποιούνται στις διάφορες χώρες, όπως έχει ήδη γίνει στην Ιταλία.²⁴ Συμφώνως με αυτές, ανίχνευση και αντιελικοβακτηριδιακή αγωγή προτείνεται για όσα άτομα με ΓΟΠΝ πρόκειται να λάβουν ισόβια αγωγή με PPI's (οισοφάγος Barrett, ανθεκτική ΓΟΠΝ, η οποία έχει διερευνηθεί πλήρως με έλεγχο ενδοσκοπικό, μανομετρικό, ηλεκτρικής αγωγιμότητας του παλινδρομούτος υγρού και αποτυχίας αντιπαλινδρομικής επεμβάσεως). Αξίζει εδώ να σημειωθεί η χρήση των Αγγλοσαξονικών όρων maintenance (δια βίου=δόση συντηρήσεως) και long-term (μακροχρόνιος >6μηνών-1έτους, όχι δια βίου).

Συμπεράσματα

- α) Η δοκιμασία ανιχνεύσεως του *HP* σε άτομα με ΓΟΠΝ είναι μάλλον άστοχος ενέργεια μια και δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες όπως και οδηγίες από άλλες χώρες που να τη δικαιολογούν.
- β) Η αντιελικοβακτηριδιακή αγωγή επιφυλάσσεται για μικρές διακριτές ομάδες πληθυσμού αν πραγματοποιηθεί δοκιμασία ανιχνεύσεως του *HP*.
- γ) Η μη χορήγηση αντι *HP* αγωγής δεν έχει καμία επισφάλεια με τα σημερινά δεδομένα και κυρίως στην Ελλάδα.

- δ) Αντιθέτως η μη χορήγησή της μπορεί να βοηθήσει σε καλλίτερα επιθυμητά αποτελέσματα.
- ε) Ο συνήθης έλεγχος επιτυχίας της δεν είναι και πολύ εύκολος (εκτέλεση, ερμηνεία αποτελεσμάτων)
- στ) Το κόστος για τα ελληνικά δεδομένα είναι εξαιρετικά κοινωνικώς δυσβάστακτο σε σχέση με το αναμενόμενο όφελος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jones R, Galmiche JP. What do we mean by GERD - Definition and diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(suppl 1):2-10.
2. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease - should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002;97:1901-1909.
3. Pace F, Bianchi Porro G. Gastroesophageal reflux disease: A typical spectrum disease (a new conceptual framework is not needed) *Am J Gastroenterol* 2004;99:946-949.
4. Fullard M, Kang JY, Neild P, et al. Systematic review: does gastro-oesophageal reflux disease progress? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:33-45.
5. Shapiro M, Green C, Faybush EM, et al. The extent of oesophageal acid exposure overlap among the different gastro-oesophageal reflux disease groups. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:321-329.
6. Inadomi JM, Jamal R, Murata G, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1095-1100.
7. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Step-down from multiple- to single-dose proton-pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1940-1944.
8. Wong W-M, Lam SK, Hui W/M. Long-term prospective follow-up of endoscopic oesophagitis in southern Chinese - prevalence and spectrum of the disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2037-2042.
9. Richter JE. How to manage refractory GERD. *Nature Clin Pract, Gastroenterol Hepatol* 2007;4:658-664.
10. Raghunath AS, Hungin APS, Woof D, Childs S. 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.
11. Delaney B, McColl K. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Suppl 1):32-40.
12. Wu JC, Chan FK, Wong SK, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on oesophageal acid exposure in patients with reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:545-552.
13. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: Efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-679.

14. Garcia Rodriguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut*. 2006;55:1538-1544.
15. Ye W, Held M, Lagergren J, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy: Risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Natl Canc Inst* 2004;96:388-396.
16. Mason J, Hungin APS. Review article: gastro-oesophageal reflux disease; the health economic implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:20-31.
17. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347-353.
18. Καραγιάννης Ι. Είναι το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αιτιολογικός παράγων του καρκίνου του στομάχου; Κατά. Πρακτικά 9^{ου} Ελληνικού Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού. Αθήνα 2004 (Επιμ έκδ Μάντζαρης Π), Σελ. 100-106.
19. 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.
20. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-1447.
21. Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al. High incidence of reflux esophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts on hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:729-735.
22. Lahej M. Is community treatment for *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer feasible? Prevention of gastric cancer. Screening? Surveillance? Treatment? (Symposium) UEGW, DVD, Berlin, 2006.
23. Kahrilas PJ. Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults. *UpToDate*, 2007;15.3.
24. Caselli M, Zullo A, Maconi G, et al. "Cervia II Working group Report 2006": Guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Dig Liv Dis* 2007;39:782-789.