

Λειτουργική δυσπεψία

Σωτήριος Γεωργόπουλος

Εισαγωγή - Ορισμός

Η θεραπεία του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, αποτελεί σήμερα ένα από τα πλέον αμφιλεγόμενα θέματα της κλινικής γαστρεντερολογίας σε διεθνές επίπεδο.¹ Η διχογνωμία αυτή έχει τη ρίζα της στο γεγονός ότι η λειτουργική δυσπεψία δεν αποτελεί προσδιορισμένη νοσολογική οντότητα αλλά μάλλον ένα ευρύ φάσμα ετερογενών συμπτωμάτων των οποίων η παθοφυσιολογική βάση είναι σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστη.^{2,3}

Η πλέον πρόσφατη προσπάθεια ορισμού και προσδιορισμού του ετερογενούς αυτού συνδρόμου γίνεται με τα νεότερα διαγνωστικά κριτήρια της Ρώμης. Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά λειτουργική δυσπεψία είναι ο συνεχής ή υποτροπιάζων πόνος ή δυσφορία που επικεντρώνεται από τον ασθενή στην άνω κοιλία και ιδιαίτερα στο επιγάστριο, έχει διάρκεια τρεις τουλάχιστον μήνες, όχι απαραίτητα συνεχόμενους, μέσα στον προηγούμενο χρόνο και δεν διαπιστώνεται μετά πλήρη ενδοσκοπικό ή άλλο αναγκαίο παρακλινικό έλεγχο οργανική νόσος ή βιοχημική διαταραχή που να ερμηνεύουν τα συμπτώματα.⁴

Μόνο λοιπόν μετά από έλεγχο, συμπεριλαμβανομένης της γαστροσκόπησης, είναι σε θέση ο γιατρός να αποκλείσει τυχόν οργανικά αίτια και να καταλήξει στη διάγνωση της λειτουργικής δυσπεψίας. Κανένα ερωτηματολόγιο συμπτωμάτων δεν έχει επαρκή κλινική αξιοπιστία για τον αποκλεισμό οργανικής νόσου και την ασφαλή διάγνωση της λειτουργικής δυσπεψίας.⁵ Αντίθετα

με βάση το ιστορικό και τα προεξάρχοντα κάθε φορά συμπτώματα, μπορούν να αναγνωρίζονται οι ασθενείς που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου και του ευερέθιστου εντέρου και να εξαιρούνται από το νοσολογικό φάσμα της δυσπεψίας. Οι τρεις αυτές νοσολογικές οντότητες εμφανίζουν ευρεία αλληλοεπικάλυψη στην κλινική πράξη.^{6,7}

Παρά τις αδυναμίες και την εξαιρετικά αμφίβολη χρησιμότητα, από κλινική άποψη, προηγούμενων ταξινομήσεων της λειτουργικής δυσπεψίας με βάση ομάδες συμπτωμάτων,⁸ στα πρόσφατα διαγνωστικά κριτήρια διατηρείται η ταξινόμηση σε δύο μείζονες υποομάδες, τη λειτουργική δυσπεψία ελκωτικού και τη λειτουργική δυσπεψία δυσκινητικού τύπου με βάση όμως το προεξάρχον (πιο ενοχλητικό) σύμπτωμα.⁴ Η ταξινόμηση αυτή είναι πιθανά πιο αντιπροσωπευτική της υποκείμενης παθοφυσιολογικής διαταραχής και ίσως της απάντησης στη θεραπεία.⁹

Παθογένεια

Παθοφυσιολογικές διαταραχές που κατά καιρούς έχουν προταθεί για την ερμηνεία των δυσπεπτικών συμπτωμάτων είναι: αυξημένη έκκριση του οξέος, αυξημένη ευαισθησία του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου στο οξύ, εντερρογαστρική παλινδρόμηση χολής, κινητικές διαταραχές του στομάχου (π.χ. ανεπάρκεια γαστρικού αντανακλαστικού υποδοχής, υποκινητικότητα άντρου, βραδεία γαστρική κένωση, γαστρικές δυσρυθμίες), δυσκινησία λεπτού εντέρου, σπλαχνική υπερευαισθησία, ψυχολογική πίεση και αγχώδης συνδρομή, διαταραχές ΚΝΣ και νευροπάθεια ΑΝΣ και τέλος γαστρίτιδα από *H. pylori*.¹⁰ (Πίνακας 1). Δυστυχώς δεν είναι γνωστό ποια από τις διαταραχές αυτές επικρατεί ούτε αν συνυπάρχουν περισσότερες από μία διαταραχές στον ίδιο ασθενή, παρόλο που σε πολλές περιπτώσεις φαίνεται ότι προεξάρχουν αγχώδεις εκδηλώσεις και άλλες διαταραχές από την ψυχική σφαίρα.¹¹⁻¹³ Έτσι λοιπόν είναι εξαιρετικά δύσκολο να αποδείξει κανείς συσχέτιση κάποιου παράγοντα με τη λειτουργική δυσπεψία και κυρίως να διαπιστώσει πιθανή ωφέλεια από την αποκατάσταση ή θεραπεία του.¹⁴

Λειτουργική δυσπεψία και *H. pylori*

Ειδικότερα όσον αφορά στη χρόνια λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, τα δεδομένα προέρχονται από τρεις κατηγορίες επιστημονικών μελετών: Τις επιδημιολογικές (prevalence ή case control studies), τις παθοφυσιολογικές και κυρίως τις κλινικές μελέτες, όπου εξετάζονται τα αποτελέσματα της θεραπείας του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στα συμπτώματα της λει-

Πίνακας 1. Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί λειτουργικής δυσπεψίας.

- Ηρ γαστρίτιδα
- αυξημένη έκκριση οξέος
- παλινδρόμηση χολής
- αυξημένη ευαισθησία στο οξύ του γαστρικού/δωδεδακτυλικού βλεννογόνου
- ανεπάρκεια γαστρικού αντανακλαστικού υποδοχής
- υποκινητικότητα άντρου/βραδεία γαστρική κένωση
- γαστρικές δυσρυθμίες
- δυσκινησία λεπτού εντέρου
- σπλαχνική υπερευαισθησία
- ψυχολογική πίεση/αγχώδης συνδρομή
- διαταραχές ΚΝΣ/νευροπάθεια ΑΝΣ

τουργικής δυσπεψίας.¹⁵ Ο επιπολασμός του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, στις ανεπτυγμένες χώρες, κυμαίνεται μεταξύ 30-50%.¹⁶ Πάρα πολλές επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν υψηλότερο επιπολασμό Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία από ότι σε ασυμπτωματικούς μάρτυρες, ενώ άλλες δεν βρίσκουν διαφορά ή ακόμη αναφέρουν υψηλότερο επιπολασμό στους μάρτυρες.^{17,18} Πρόσφατη μεταανάλυση δείχνει ότι οι ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία έχουν 1,5 φορά μεγαλύτερη πιθανότητα από τους μάρτυρες να είναι μολυσμένοι από Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού.¹⁹ Όμως πρέπει να σημειωθεί ο χαμηλός βαθμός ποιοτικού σχεδιασμού των περισσότερων από τις μελέτες που περιλαμβάνονται στη μεταανάλυση. Επίσης στη μεταανάλυση αυτή όπως και σε διάφορες άλλες μελέτες δεν επιβεβαιώνεται συσχέτιση της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού με κάποια υποομάδα της λειτουργικής δυσπεψίας.²⁰ Η παρουσία του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στο γαστρικό βλεννογόνο ασθενών με λειτουργική δυσπεψία προκαλεί ένα σύνολο ιστολογικών και παθοφυσιολογικών διαταραχών που πιθανόν συνδέονται με την πρόκληση δυσπεπτικών ενοχλημάτων.^{1,15} Για παράδειγμα η ομάδα της Γλασκώθης υπό τον καθηγητή McColl έδειξε ότι ένα σημαντικό ποσοστό (περί το 50%) ασθενών με λειτουργική δυσπεψία και λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού παρουσιάζουν διαταραχές της γαστρικής έκκρισης του οξέος, μετά από διέγερση, ανάλογες με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος.²¹ Από την άλλη πλευρά παρόλο που πάνω από 50% των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία παρουσιάζουν κάποια διαταραχή της κινητικής ή αισθητικής λειτουργίας του στομάχου ή του δωδεκαδακτύλου, οι περισσότερες μελέτες δεν συνηγορούν υπέρ κάποιας σταθερής συσχέτισης της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του

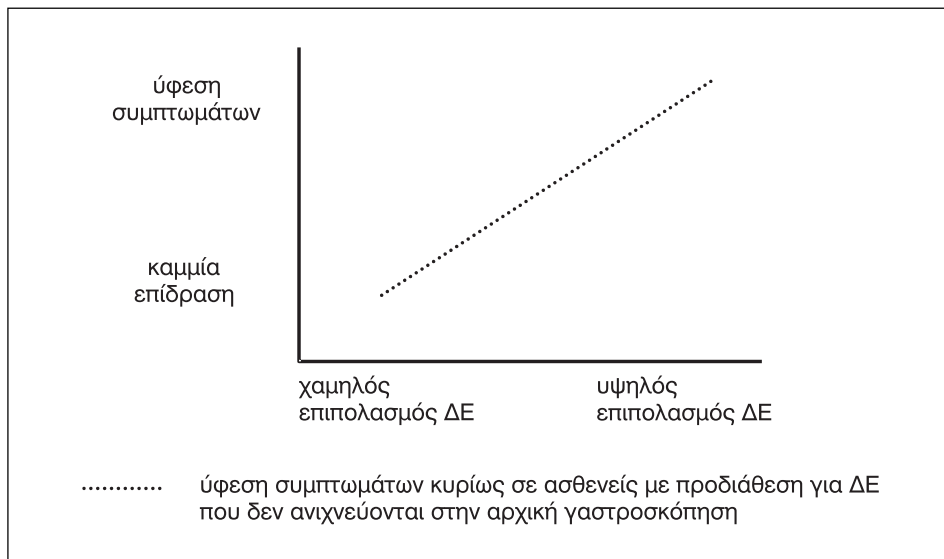
πυλωρού με τις διαταραχές αυτές.^{22,23} Πάντως υπάρχουν και δεδομένα που δείχνουν βελτίωση αυτών των παραμέτρων με τη θεραπεία του μικροβίου και η περιοχή αυτή απαιτεί περισσότερη έρευνα στο μέλλον.^{24,25}

Κλινικές μελέτες

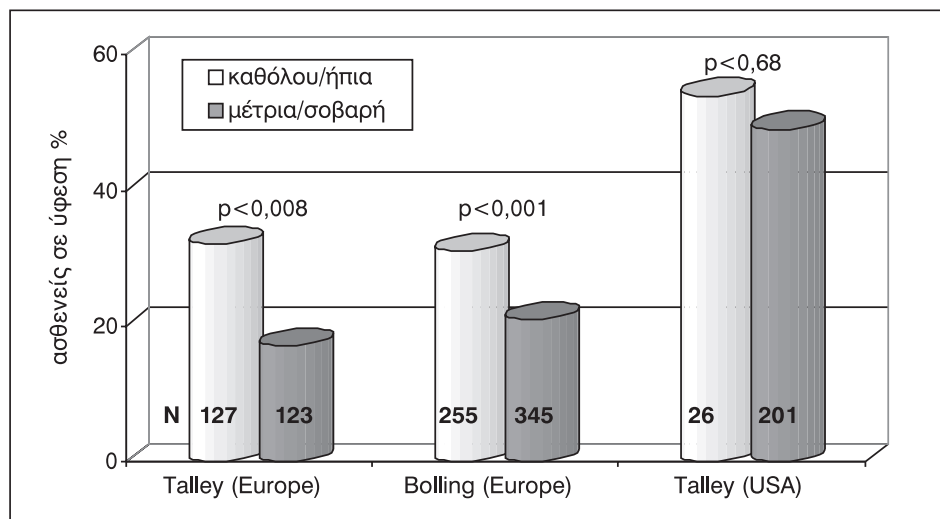
Περισσότερο φως θα ανέμενε κανείς από τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών. Πράγματι, αν το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι η αιτία των δυσπεπτικών ενοχλημάτων τότε η εκρίζωση του μικροβίου θα πρέπει να οδηγήσει σε εξάλειψη των συμπτωμάτων. Όμως οι πρωιμότερες από τις μελέτες χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά αντικρουόμενα αποτελέσματα.¹¹⁻¹¹⁶ Επίσης οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα όπως μικρός αριθμός ασθενών, απουσία τυχαιοποίησης και ομάδος ελέγχου, χρήση αναποτελεσματικών σχημάτων θεραπείας του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, μικρή διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών, χρήση αναξιόπιστων μεθόδων μέτρησης των συμπτωμάτων και μη επαρκής εκτίμηση της έκβασης της θεραπείας.²⁶ Η διχογνωμία συνεχίζεται και στις μεταγενέστερες κλινικές μελέτες παρόλες τις βελτιώσεις που διαπιστώνονται στο σχεδιασμό τους και κυρίως στη μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών.^{27,117-126} Σοβαρές αδυναμίες στο σχεδιασμό δεν παρατηρούνται στις πιο πρόσφατες τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές και ελεγχόμενες μελέτες.²⁸⁻³⁵ Παρόλαυτα τέσσερις μελέτες²⁹⁻³² διαπιστώνουν απουσία σημαντικής επίδρασης της θεραπείας εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στην ύφεση των συμπτωμάτων της λειτουργικής δυσπεψίας και τέσσερις το αντίθετο.^{28,33-35}

Δύο από τις τελευταίες μελέτες αφορούν πληθυσμό με υψηλό επιπολασμό πεπτικού έλκους και πιθανά περιλαμβάνουν ασθενείς με προδιάθεση για έλκος ή και ελκοπαθείς χωρίς όμως ενεργό νόσο στην αρχική ενδοσκόπηση.^{28,33} Το γεγονός αυτό μειώνει ουσιαδώς τα ποσοστά απάντησης στην ομάδα του placebo²⁸ (Σχήμα 1). Στις μελέτες που δεν διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική υπεροχή της θεραπείας εκρίζωσης έναντι του placebo η διαφορά αυτή γίνεται σημαντική όταν ληφθεί υπόψη η επούλωση της χρονίας γαστρίτιδας που ακολουθεί την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού^{30,32} (Σχήμα 2). Ανεξάρτητα πάντως από το γεγονός ότι μια υποομάδα ασθενών με λειτουργική δυσπεψία, που δεν μπορούμε ακόμη να προσδιορίσουμε με ακρίβεια, πιθανά ωφελείται από τη θεραπεία του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, εκείνο που προκύπτει από το σύνολο των μελετών είναι ότι οι συντριπτικά περισσότεροι ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία δεν παρουσιάζουν μόνιμη ύφεση των συμπτωμάτων τους μετά την εκρίζωση του μικροβίου.³⁶

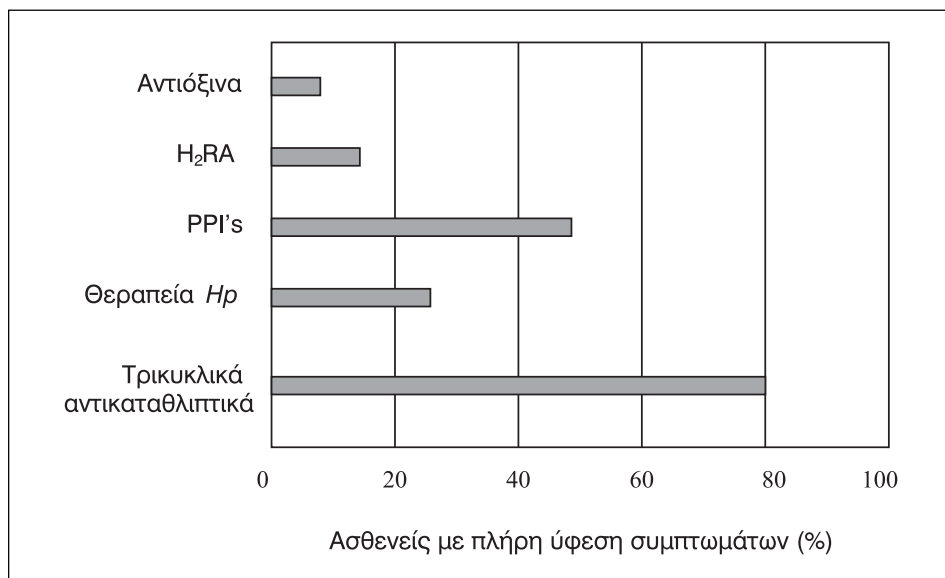
Δυστυχώς μικρή είναι η ωφέλεια που προκύπτει και από τη θεραπεία των



Σχήμα 1.



Σχήμα 2. Απάντηση στη θεραπεία ανάλογα με το βαθμό επούλωσης της γαστρίτιδας.



Σχήμα 3. Συγκριτική εκτίμηση θεραπειών της λειτουργικής δυσπεψίας.

ασθενών αυτών με ευκινητικά ή αντιεκκριτικά φάρμακα.^{37,38} Αντίθετα πολύ ενθαρρυντικά είναι τα προκαταρκτικά αποτελέσματα από την κλινική εφαρμογή ψυχοτρόπων φαρμάκων, όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, που εκτός από την ψυχική σφαίρα δρουν και στο αισθητικό σκέλος του άξονα νευρικού-πεπτικού συστήματος (brain-gut axis)^{39,40} (Σχήμα 3). Τα δεδομένα αυτά απαιτούν επιβεβαίωση αλλά ταυτόχρονα προοιωνίζονται ριζική αναθεώρηση των ερευνητικών προτεραιοτήτων, στο πεδίο αυτό.

Θεραπεία του *H. pylori* στην κλινική πράξη

Πέρα όμως από τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών, στη διαμόρφωση της τελικής απόφασης στην κλινική πράξη (clinical decision making) για τη θεραπεία ή όχι της λοίμωξης από Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία πρέπει κανείς να λάβει υπόψη του και άλλες παραμέτρους. Αυτές είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου στους *H. pylori* θετικούς ασθενείς, η πιθανότητα παρενεργειών και η διασπορά μικροβιακής αντοχής στην κοινότητα από την ευρεία χρήση αντιβιοτικών, η πιθανή ανάπτυξη παλινδρομικής νόσου μετά τη θεραπεία του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, η συγκριτική αποτελεσματικότητα άλλων θεραπευτικών προσεγγί-

σεων και τέλος η σχέση κόστους-ωφέλειας στις διαφορετικές αυτές προσεγγίσεις. Τα περισσότερα από τα ερωτήματα αυτά δεν έχουν επαρκώς διερευνηθεί μέχρι σήμερα και δεν υπάρχουν στη διάθεσή μας ακριβείς απαντήσεις.⁴¹⁻⁴⁴ Επί του παρόντος πάντως η πιο πρακτική από κλινική άποψη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία που θεωρείται είναι αυτή που έχει προταθεί από την ομάδα εργασίας του πρόσφατου Παγκόσμιου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας.⁴⁵ Σύμφωνα με την προσέγγιση αυτή στον ασθενή με λειτουργική δυσπεψία που έχει χρόνια λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, αφού εξηγηθούν λεπτομερώς τα πιθανά πλεονεκτήματα και οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι, πρέπει να χορηγείται θεραπεία εκρίζωσης του μικροβίου, ιδιαίτερα σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό πεπτικού έλκους ή γαστρικού καρκίνου. Σε περίπτωση άρνησης του ασθενούς ή αποτυχίας της θεραπείας, θεραπεύεται όπως και οι *H. pylori* αρνητικοί ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, με έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων ή με ένα ευκίνητικό φάρμακο. Όταν και αυτές οι θεραπείες αποτύχουν, όπως είναι πολύ πιθανό να συμβεί σε μια σημαντική αναλογία των ασθενών, τότε αφού γίνει πλήρης κλινική επανεκτίμηση του ασθενούς, της ψυχιατρικής εξέτασης συμπεριλαμβανομένης, θα πρέπει να ακολουθούνται εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (ψυχοθεραπεία, θεραπεία συμπεριφοράς, αντικαταθλιπτικά, σπασμολυτικά) των οποίων η αποτελεσματικότητα μένει να επιβεβαιωθεί στην κλινική πράξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Talley NJ, Hunt RH. What role does *Helicobacter pylori* play in dyspepsia and non-ulcer dyspepsia? Arguments for and against *H. pylori* being associated with dyspeptic symptoms. *Gastroenterology* 1997;113(Suppl):S67-S77.
2. Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L, Nyren O, Sonnenberg A, Holtmann G. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;114:582-95.
3. Talley NJ, Phillips SF. Non-ulcer dyspepsia: potential causes and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1988;108:865-79.
4. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(Suppl 2):1137-42.
5. Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muchadell OB, et al. Predicting endoscopic diagnosis in dyspeptic patients. The value of predictive score models. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:118-25.
6. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, et al. Dyspepsia and dyspepsia subgroups. A population based study. *Gastroenterology* 1992;102:1259-68.
7. Agreus L, Svarsdudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia

- in the general population: Overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995;109:671-80.
8. Talley NJ, Weaver AL, Tesmer DL, et al. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. *Gastroenterology* 1993;105:1378-86.
 9. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia. Double-blind, randomized placebo controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1055-65.
 10. Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, Malagelada J-R. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1991;101:999-1006.
 11. Talley NJ, Fung LH, Gilligan IJ, et al. Association of anxiety, neuroticism, and depression with dyspepsia of unknown cause. A case-control study. *Gastroenterology* 1986;90:886-92.
 12. Kane F Jr, Strohlein J, Harper RG. Non-ulcer dyspepsia associated with psychiatric disorder. *South Med J* 1993;86:641-46.
 13. Haug TT, Svebak S, et al. Psychological factors and somatic symptoms in functional dyspepsia: a comparison with duodenal ulcer and healthy controls. *J Psychosom Res* 1994;38:281-91.
 14. Talley NJ. Functional dyspepsia - should treatment be targeted on disturbed physiology? *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:107-15.
 15. Xia HH-X, Talley NJ. *Helicobacter pylori* eradication in patients with non-ulcer dyspepsia. *Drugs* 1999;58:785-92.
 16. Marshall BJ. *Helicobacter pylori* [review]. *Am J Gastroenterol* 1994;89:S116-S128.
 17. Berbersen B, Johnsen R, Bostad L, et al. Is *Helicobacter pylori* the cause of dyspepsia? *BMJ* 1992;304:1276-9.
 18. Schlemper RJ, van der Werf S, Vandembroucke JP, et al. Non-ulcer dyspepsia in a Dutch working population and *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1995;155:82-7.
 19. Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F. Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ* 1999;319:1040-4.
 20. Holtmann G, Goebell H, Holtmann M, et al. Dyspepsia in healthy blood donors: pattern of symptoms and association with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1994;39:1090-8.
 21. El-Omar E, Penman I, Ardill JE, McColl KE. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. *Gut* 1995;26:534-8.
 22. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996;110:1036-42.
 23. Mearin F, de Ribot X, Balboa A, et al. Does *Helicobacter pylori* infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia? *Gut* 1995;37:47-51.
 24. Qvist N, Rasmussen L, Axellson CK. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and dys-

- pepsia: the influence on migrating motor complexes. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:133-7.
25. Miyaji H, Azuma T, Ito S, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on gastric antral myoelectrical activity and gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1473-80.
 26. Talley NJ. A critique of therapeutic trials in *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994;106:1174-83.
 27. Veldhuyzen van Zanten SJO, Cleary C, Talley NJ, et al. Drug treatment of functional dyspepsia. A systematic analysis of trial methodology with recommendations for the design of future trials. Report of an international working party. *Am J Gastroenterol* 1996;91:660-7.
 28. McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1869-74.
 29. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1875-81.
 30. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling-Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. *BMJ* 1999;318:833-37.
 31. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999;341:1106-11.
 32. Bolling Sternevald E, Talley NJ, Blum AL, et al. Does cure of *Helicobacter pylori* (*Hp*) improve symptoms in patients with functional dyspepsia? *Am J Gastroenterol* 1998;93:1650 (abstract).
 33. McNamara D, Gilvarry J, Buckley M, O'Morain C. Does *H.p.* eradication affect symptoms in non-ulcer dyspepsia: A five year follow up study. *Gut* 1999;45(Suppl V):A33.
 34. Malfertheiner P, Fischbach W, Layer P, et al. Elan Study proves symptomatic benefit of *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2000;118:A2421 [abstract].
 35. Bryleydes Varannes S, Flojou J-F, Colin R, et al. *Helicobacter pylori* (*Hp*) eradication in non-ulcer dyspepsia: A randomised, double-blind, placebo-controlled study with 12-month follow-up. *Gastroenterology* 2000;118:A2545 [abstract].
 36. Friedman LS. *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia [editorial]. *N Engl J Med* 1998;339:1928-30.
 37. Finney JS, Kinnersley N, Hughes M, et al. Meta-analysis of antisecretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:312-20.
 38. Champion MC, MacCannell KL, Thomson AB, et al. A double-blind randomized study of cisapride in the treatment of nonulcer dyspepsia. The Canadian Cisapride Nud Study Group. *Can J Gastroenterol* 1997;11:127-34.
 39. Clouse RE. Psychotropic medications for the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Clin Perspect Gastroenterol* 1999;2:348-56.

40. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: A meta-analysis. *Am J Med* 2000;108:65-72.
41. Axon A, Forman D. *Helicobacter* gastroduodenitis - a serious infectious disease: antibiotic treatment may prevent deaths in decades ahead. *BMJ* 1997;314:1430-1.
42. Veldhuyzen van Zanten SJO, Talley NJ. Should antibiotic treatment of *Helicobacter*-positive patients with non-ulcer dyspepsia now be recommended? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:367-70.
43. Xia HH-X, Talley NJ. *Helicobacter pylori* infection, atrophic gastritis and reflux esophagitis: an unexplored triangle. *Am J Gastroenterol* 1998;93:394-400.
44. Danesh J, Pounder RE. Eradication of *Helicobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. *Lancet* 2000;355:766.
45. Talley NJ, Axon A, Bytzer P, et al. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: a working party report for the World Congresses of Gastroenterology 1998. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1135-48.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

- Π1. McNulty CAM, Gearty JC, Crump B, et al. *Campylobacter pyloridis* and associated gastritis: investigator blind placebo-controlled trial of bismuth salicylate and erythromycin ethyl-succinate. *BJM* 1986;293:645-9.
- Π2. Glupczynski Y, Burette A, Labbe M, Deprez C, De Reuck M, Deltenre M. *Campylobacter pylori* associated gastritis: a double-blind placebo-controlled trial with amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 1988;83:365-72.
- Π3. The Gastrointestinal Physiology Working Group of Cayetano Heredia and the Johns Hopkins University, Morgan D, Kraft W, Bender M, Pearson A. Nitrofurans in the treatment of gastritis associated with *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology* 1988;95:1178-84.
- Π4. Rokkas T, Pursey C, Uzeochina E, et al. Non-ulcer dyspepsia and short-term De-Nol therapy: a placebo controlled trial with particular reference to the role of *Campylobacter pylori*. *Gut* 1988;29:1386-91.
- Π5. Lambert JR, Dunn K, Borroneo M, Korman MG, Hansky J. *Campylobacter pylori* - a role in non-ulcer dyspepsia? *Scand J Gastroenterol* 1989;24(Suppl 160):7-13.
- Π6. Loffeld RJLF, Potters HVJP, Stobberingh E, Flendrig JA, Van Spreuel JP, Arends JW. *Campylobacter* associated gastritis in patients with non-ulcer dyspepsia: a double blind placebo-controlled trial with colloidal bismuth subcitrate. *Gut* 1989;30:1206-12.
- Π7. Kang JY, Tay HH, Wee A, Guan R, Math MV, Yap I. Effect of colloidal bismuth subcitrate on symptoms and gastric histology in non-ulcer dyspepsia. A double-blind placebo controlled study. *Gut* 1990;31:476-80.

- Π8. Kazi JI, Jafarey NA, Alam SM. A placebo controlled trial of bismuth salicylate in *Helicobacter pylori* associated gastritis. JPMA 1990;40:154-6.
- Π9. Goh KL, Parasakthi N, Peh SC, Wong NW, Lo YL, Puthuchearu SD. *Helicobacter pylori* infection and non-ulcer dyspepsia: the effect of treatment with colloidal bismuth subcitrate. Scand J Gastroenterol 1991;26:1123-31.
- Π10. Patchett S, Beattie S, Leen E, Keane C, O'Morain C. Eradicating *Helicobacter pylori* and symptoms of non-ulcer dyspepsia. BMJ 1991;303:1238-40.
- Π11. Westblom TU, Maden E, Subik MA, Duriex DE, Midkiff BR. Double-blind randomized trial of bismuth subsalicylate and clindamycin for treatment of *Helicobacter pylori* infection. Scand J Gastroenterol 1992;27:249-52.
- Π12. Holcombe C, Thom C, Kaluba J, Lucas SB. *Helicobacter pylori* clearance in the treatment of non-ulcer dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 1992;6:119-23.
- Π13. Nafeeza MI, Shahimi MM, Kudva MV, et al. Evaluation of therapies in the treatment of *Helicobacter pylori* associated non-ulcer dyspepsia. Singapore Med J 1992;33:570-4.
- Π14. Vaira D, Holton J, Ainley C, et al. Double blind trial of colloidal bismuth subcitrate versus placebo in *Helicobacter pylori* positive patients with non-ulcer dyspepsia. Ital J Gastroenterol 1992;24:400-4.
- Π15. Frazzoni M, Lonardo A, Grisendi A, et al. Are routine duodenal and antral biopsies useful in the management of "functional" dyspepsia? A diagnostic and therapeutic study. J Clin Gastroenterol 1993;17:101-8.
- Π16. Marshall BJ, Valenzuela JE, McCallum RW, et al. Bismuth subsalicylate suppression of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia: a double-blind placebo-controlled trial. Dig Dis Sci 1993;38:1674-80.
- Π17. Trespi E, Broglia F, Villani L, Luinetti O, Fiocca R, Solcia E. Distinct profiles of gastritis in dyspepsia subgroups. Their different clinical responses to gastritis after *Helicobacter pylori* eradication. Scand J Gastroenterol 1994;29:884-8.
- Π18. Pretolani S, Bonvicini F, Brocchi, Baldine M, Cilla D, Baidinelli S. Non-ulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori*: effect of eradication on symptoms and gastritis. In: Gasbarrini G, Pretolani S, eds. Basic and clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection. Berlin: Springer-Verlag, 1994;11-18.
- Π19. Vedhuyzen van Zanten S, Malatjalian D, Tanton R, et al. The effect of eradication of *Helicobacter pylori* (*Hp*) in symptoms of non-ulcer dyspepsia (NUD): a randomised double-blind placebo-controlled trial. Gastroenterology 1995;108:A250 [abstract].
- Π20. McCarthy C, Patchett S, Collins RM, O'Morain C. Long-term prospective study of *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia. Dig Dis Sci 1995;40:114-9.
- Π21. Elta GH, Scheiman JM, Barnett JL, et al. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* treatment in non-ulcer dyspepsia patients. Am J Gastroenterol 1995;90:1089-93.
- Π22. Lazzaroni M, Bargiggia S, Sangaletti O, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and long-term outcome of functional dyspepsia: a clinical endoscopic study. Dig Dis Sci 1996;41:1589-94.

- Π23. Sheu B-S, Lin C-Y, Lin X-Z, et al. Long-term outcome of triple therapy in *Helicobacter pylori*-related nonulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment. *Am J Gastroenterol* 1996;91:441-7.
- Π24. Gilvarry J, Buckley MJM, Beattie S, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* affects symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:535-40.
- Π25. Greenberg PD, Cello JP. Lack of effect of treatment for *Helicobacter pylori* on symptoms of nonulcer dyspepsia. *Arch Intern Med* 1999;159:2283-8.
- Π26. Miwa H, Hirai S, Nagahara A, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection does not improve symptoms in non-ulcer dyspepsia patients - a double blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:317-24.
- Π27. Froehlich F, Convers J-J, Wietlisbach V, et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment does not benefit patients with non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 2000;118:A2553 [abstract].