

Παρουσίαση διαγνωστικών μεθόδων

Βασίλειος Γκοβόσδης

Σημαντική πρόοδος έχει γίνει τα τελευταία χρόνια λόγω της εμφάνισης νέων δοκιμασιών και λόγω της κατανόησης των παραγόντων που επηρεάζουν την ακρίβεια των δοκιμασιών και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών.

Οι δοκιμασίες ανίχνευσης της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Hp*) βασίζονται σε διαφορετικούς τρόπους προσέγγισης και αντιπροσωπεύουν μία κατηγορία εξετάσεων που δεν συναντάται σε άλλες μολυσματικές ασθένειες. Περιλαμβάνουν δε την άμεση επισκόπηση του μικροβίου σε καλλιέργειες και σε βιοπτικό υλικό, τη μέτρηση ειδικών προϊόντων μεταβολισμού του μικροοργανισμού καθώς και την πιθανή ύπαρξη συστηματικής ανοσολογικής αντίδρασης του ξενιστή. Τα βιολογικά δείγματα στα οποία οι μετρήσεις αυτές γίνονται περιλαμβάνουν τμήματα γαστρικού βλεννογόνου, γαστρικού υγρού, δείγματα αναπνοής, δείγματα αίματος, κοπράνων και ούρων. Σημαντική είναι η αποφυγή εσφαλμένων συμπερασμάτων και η προσεκτική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Αν εξασφαλίσει κανείς τη σωστή εκτέλεση των δοκιμασιών παραμένουν πάντα μερικές βασικές προϋποθέσεις που απαιτούνται για την ορθή ερμηνεία των αποτελεσμάτων, π.χ. πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ο επιπολασμός της λοίμωξης από *Hp* στο συγκεκριμένο πληθυσμό, το είδος της φαρμακευτικής

αγωγής που έχει χορηγηθεί στον ασθενή πριν και κατά τη χρονική στιγμή που εκτελείται η δοκιμασία και η επιλογή της καταλληλότερης δοκιμασίας για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Η ειδικότητα και η ευαισθησία των διαγνωστικών δοκιμασιών ποικίλουν από ικανοποιητικές έως και πολύ καλές αλλά η χρησιμότητα όσον αφορά την απόφαση για τη διάγνωση του κλινικού γιατρού εξαρτάται και από άλλους παράγοντες όπως η συχνότητα της λοίμωξης από *Hp* σε διαφορετικές ομάδες πληθυσμού.

Για να έχει κανείς στη διάθεσή του χρήσιμους θετικούς ή αρνητικούς προγνωστικούς δείκτες για τη λοίμωξη από *Hp* σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό, η γνώση για τον επιπολασμό της λοίμωξης σε αυτό το συγκεκριμένο πληθυσμό είναι καθοριστική. Πιο συγκεκριμένα, η αξιοπιστία των ορολογικών δοκιμασιών που διατίθενται στο εμπόριο, τα οποία αναφέρουν μία ευαισθησία 85% και μία ειδικότητα 79%, θα πρέπει να αξιολογηθεί ανάλογα με τη συχνότητα της λοίμωξης στο συγκεκριμένο πληθυσμό.¹ Έτσι ένα αρνητικό τεστ για *Hp* λοίμωξη που αναφέρεται σε πληθυσμό στον οποίο η λοίμωξη από *Hp* αφορά το 10% θα γίνει αποδεκτό κατά 98%. Το ίδιο αρνητικό αποτέλεσμα σε έναν πληθυσμό στον οποίο η συχνότητα της λοίμωξης είναι 90% θα το αξιολογήσουμε με ένα ποσοστό της τάξης του 63%. Τα αντίθετα ισχύουν όσον αφορά ένα θετικό τεστ του οποίου η αξία ανταποκρίνεται σε ένα ποσοστό 98% όταν η συχνότητα επιπολασμού της *Hp* λοίμωξης στο συγκεκριμένο πληθυσμό είναι 90%, αλλά θα είναι πολύ μικρότερη αν η συχνότης επιπολασμού είναι 10% σε έναν άλλο πληθυσμό.

Ο κλινικός ιατρός χρειάζεται δοκιμασίες με υψηλή διαγνωστική ακρίβεια, οι οποίες συσχετιζόμενες με τον τοπικό επιπολασμό της λοίμωξης του προσφέρουν αξιόπιστους θετικούς και αρνητικούς προγνωστικούς δείκτες.

Με τις ορολογικές δοκιμασίες που διατίθενται στο εμπόριο οι ασθενείς που έχουν δωδεκαδακτυλικό έλκος θα διαγνωσθούν σωστά ως θετικοί στη λοίμωξη από *Hp*. Αντιθέτως, ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία στους οποίους η συχνότης της λοίμωξης κυμαίνεται μεταξύ 20-40% κινδυνεύουν να χαρακτηρισθούν ως ψευδώς θετικοί ή αρνητικοί στο *Hp* και να ακολουθήσουν εσφαλμένη θεραπευτική αγωγή.

Διάφορα φάρμακα όπως οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, το βισμούθιο και διάφορα αντιβιοτικά είναι είτε βακτηριοκτόνα, είτε καταστολείς της ανάπτυξης του *Hp* στο εργαστήριο, είτε μπορεί να επηρεάσουν τη δραστηριότητα της ουρεάσης η οποία χρησιμεύει ως δείκτης της ανίχνευσης του *Hp*. Η χορήγηση αυτών των φαρμάκων θα πρέπει να διακοπεί για αρκετό χρονικό διάστημα πριν την εκτέλεση της δοκιμασίας ανίχνευσης. Ωστόσο το χρονικό διάστημα της διακοπής εξαρτάται από το είδος και τη δόση του

φαρμάκου καθώς επίσης και από τη διάρκεια της θεραπείας. Κάθε δοκιμασία επηρεάζεται διαφορετικά από τη χορήγηση των προαναφερθεισών ουσιών. Στις περιπτώσεις ελέγχου της εκρίζωσης του *Hp* μετά τη θεραπεία συνιστάται η μεσολάβηση ενός χρονικού διαστήματος τεσσάρων εβδομάδων πριν τη διενέργεια διαγνωστικών δοκιμασιών. Η μέχρι τούδε εμπειρία έχει επιβεβαιώσει ότι όλες οι δοκιμασίες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να δώσουν ένα ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα αν εκτελεστούν προ της παρέλευσης τεσσάρων εβδομάδων μετά το πέρας της θεραπείας. Εφόσον έχει γίνει θεραπεία μόνο με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, προτείνεται η παρέλευση χρονικού διαστήματος πέντε έως δέκα ημερών μετά το τέλος της θεραπευτικής αγωγής πριν εκτελεσθεί η επαναληπτική δοκιμασία ανίχνευσης του *Hp*.

Οι δοκιμασίες που βασίζονται στην ενδοσκόπηση, όπως η ιστολογική εξέταση, επιτρέπουν ακριβή διάγνωση ακόμη και κατά τη διάρκεια θεραπείας με PPI, εάν τα σημεία απ' όπου ελήφθη το βιοψτικό υλικό επελέγησαν προσεκτικά και αν ληφθεί υπ' όψιν η πιθανή εξαφάνιση του μικροβίου από το άντρο και η μεγαλύτερη πυκνότητα αυτού στο θόλο του στομάχου.^{2,3}

Η επιλογή του κατάλληλου τεστ σε σχέση με το κλινικό πρόβλημα είναι σημαντική για την επιλογή της ενδεδειγμένης θεραπείας. Σε νέα άτομα με λειτουργική δυσπεψία με μη σοβαρή συμπτωματολογία στα οποία δεν υπάρχει κληρονομικό ιστορικό κακοήθειας μερικές κατευθυντήριες γραμμές σήμερα συνιστούν μη επεμβατικές δοκιμασίες και θεραπεία. Για το σκοπό αυτό διατίθενται οι ορολογικές δοκιμασίες, η δοκιμασία αναπνοής της ουρίας και η ανίχνευση αντιγόνου έναντι του *Hp* στα κόπρανα.

Σε περιοχές όμως με υψηλή συχνότητα γαστρικού καρκίνου απαιτείται διενέργεια ενδοσκόπησης με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση του πρώιμου καρκίνου. Σε ασθενείς άνω των 45 ετών μία διάγνωση που θα βασίζεται στην ενδοσκόπηση θεωρείται πλέον ενδεδειγμένη λόγω της δυνατότητας εκτίμησης του τύπου και του βαθμού της βλάβης του βλεννογόνου ειδικότερα όσον αφορά τις προκαρκινικές και καρκινικές καταστάσεις.⁴

Γενικώς, για κάθε συγκεκριμένη κλινική οντότητα οι διαγνωστικές δοκιμασίες απαιτούν προσεκτική επιλογή ώστε να αποφευχθούν λάθη και να εφαρμοστεί η καλύτερη δυνατή θεραπευτική αγωγή.

Οι δοκιμασίες που βασίζονται στη λήψη βιοψίας περιλαμβάνουν:

- α. Τη δοκιμασία ουρεάσης (CLO test).
- β. Την ιστολογική εξέταση
- γ. Την καλλιέργεια του βιοψτικού υλικού

Όλες βασίζονται σε βιοψίες που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης. Συνιστάται η λήψη 4-5 βιοψιών για ιστολογική εξέταση, 2 βιοψιών για το τεστ ουρεάσης και 2 για καλλιέργειες, οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται

από συγκεκριμένες περιοχές του στομάχου (άντρο και σώμα).^{2,3}

Οι δοκιμασίες μπορεί να επηρεασθούν από διάφορες θεραπείες που επιδρούν στην ανάπτυξη του μικροοργανισμού και το μεταβολισμό του. Όλα τα τεστ παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη ευαισθησία σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία. Η ανάγνωση του CLO test πρέπει να γίνει πριν περάσουν 24 ώρες από τη λήψη της βιοψίας, διαφορετικά, η ειδικότης είναι χαμηλή.⁵ Συχνά, η αλλαγή του χρώματος του CLO test γίνεται λόγω αύξησης του pH η οποία μπορεί να συμβεί λόγω ύπαρξης ξυλοκαΐνης ή αίματος. Ψευδή θετικά αποτελέσματα μπορεί να εμφανισθούν λόγω επιμόλυνσης από βακτηρίδια που παράγουν ουρεάση από τη στοματική κοιλότητα.

Στην ιστολογική εξέταση η χρώση πρέπει να γίνεται κατά Giemsa ή Warthin-Starry. Επίσης, πολλές φορές υπάρχει δυσκολία ανεύρεσης του *Hp* από τους παθολογοανατόμους λόγω της ύπαρξης εντερικής μεταπλασίας όπου ως γνωστόν το ελικοβακτηρίδιο δε δημιουργεί αποικίες.

Όσον αφορά την καλλιέργεια οι ουσιώδεις προϋποθέσεις είναι οι άριστες συνθήκες απομόνωσης, μεταφοράς και μέσου καλλιέργειας ως και η στενή συνεργασία μεταξύ γαστρεντερολόγου και μικροβιολόγου. Τα προβλήματα εμφανίζονται λόγω του μακρού χρονικού διαστήματος που απαιτεί η καλλιέργεια.

Στα μέσα του 1980 εμφανίστηκαν οι πρώτες ορολογικές δοκιμασίες ανίχνευσης της λοίμωξης από *Hp* οι οποίες έγιναν δημοφιλείς λόγω της ακρίβειας του αποτελέσματος, του χαμηλού κόστους, της ταχύτητάς τους και της εύκολης εκτέλεσής τους.^{6,7} Συνιστώνται λοιπόν, ως μη επεμβατικές δοκιμασίες μαζί με τη δοκιμασία αναπνοής της ουρίας και του τεστ αντιγόνου των κοπράνων στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας και για ασθενείς νεότερους των 45 ετών χωρίς ανησυχητικά συμπτώματα και οικογενειακό ιστορικό κακοήθειας. Οι ορολογικές δοκιμασίες συνιστώνται για τη διάγνωση απλώς της λοίμωξης ενώ για την αποτελεσματική ή μη εκρίζωση χρησιμοποιούνται άλλες μέθοδοι.^{7,8}

Υπάρχουν διαφόρων ειδών ορολογικές δοκιμασίες όπως ELISA και γρήγορες ορολογικές δοκιμασίες ιατρείου. Οι δοκιμασίες ELISA δίνουν ποσοτικό προσδιορισμό της λοίμωξης ενώ τα γρήγορα τεστ ιατρείου δίνουν μόνο ποιοτικό προσδιορισμό. Οι ορολογικές δοκιμασίες επιτρέπουν την ανίχνευση μιας λοίμωξης που υπάρχει ήδη από μακρού χρόνου.⁹

Όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος που απαιτείται για την ανάγνωση του τεστ τόσο και η ευαισθησία είναι μεγαλύτερη. Πράγματι, το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων μειώνεται όταν η διάρκεια του τεστ είναι μεγαλύτερη.¹⁰ Η υποκειμενικότητα κατά την ανάγνωση του αποτελέσματος του τεστ αποτελεί πρόβλημα. Ένα ποσοστό 10% από τις ορολογικές δοκιμασίες ιατρείου δύσκολα αναγνώστηκαν σύμφωνα με τη μελέτη του Stone και συν.¹¹

Μία αμυδρά αλλαγή του χρώματος του τεστ σε μια δοκιμασία ιατρείου πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσοχή. Υπάρχει η άποψη ότι όσο πιο μεγάλος είναι ο τίτλος των αντισωμάτων στο δείγμα που εξετάζεται κατά την ορολογική δοκιμασία, τόσο πιο σαφές και αξιόπιστο θα είναι το ορατό αποτέλεσμα του τεστ.¹²

Τα τεστ αντισωμάτων σιέλου παρουσιάζουν χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα και έχουν τα ίδια προβλήματα ανάγνωσης.^{13,14}

Τα αποτελέσματα μιας ορολογικής δοκιμασίας πρέπει να συνδυάζονται με την κλινική εικόνα.¹⁵ Μπορεί να επηρεασθούν από την ιδιαιτερότητα του ασθενούς, το πλήθος των ασθενών που εξετάζονται, την ηλικία και την εθνικότητα, τον επιπολασμό της λοίμωξης στον υπό εξέταση πληθυσμό, τις συνυπάρχουσες ασθένειες των εξεταζομένων και τη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν, ως και τον τίτλο κάθε ασθενούς μετά την εκρίζωση.

Υπάρχει μία ειδική σχέση των ασθενών με θετικό ορολογικό τεστ για *Hp* και το γαστρικό καρκίνο και σε πολλές μελέτες δείγματα αίματος έχουν ληφθεί αρκετό χρονικό διάστημα πριν εκδηλωθεί ο καρκίνος. Πάντως οι ορολογικές δοκιμασίες για *Hp* είναι αρνητικές τις περισσότερες φορές που υπάρχει καρκίνος του στομάχου λόγω της συνυπάρχουσας γαστρικής ατροφίας η οποία δεν ευνοεί ως περιβάλλον τον αποικισμό από ελικοβακτηρίδιο. Το φάσμα των αντισωμάτων πάντως διαφέρει μεταξύ των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο και των θετικών στο *Hp* μαρτύρων. Μία υψηλή θετική ανοσολογική αντίδραση έναντι των χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών (< 28 kDa) και στην περιοχή των 33-66 kDa πρωτεϊνών έχει παρατηρηθεί σε μάρτυρες συγκριτικά με θετικούς έναντι του *Hp* πάσχοντες από καρκίνο. Σε ασθενείς με νεοπλασία του στομάχου, η αναγνώριση των αντισωμάτων έναντι των αντιγόνων υψηλού μοριακού βάρους, αντιγόνων όπως το CagA ή το VacA είναι πιο έκδηλη.¹⁶

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν την ειδικότητα μερικών ορολογικών δοκιμασιών. Επίσης οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή τα αντιβιοτικά φάρμακα μπορούν και αυτά να επηρεάσουν την ειδικότητα των ορολογικών δοκιμασιών διότι επιδρούν σε μεθόδους μέτρησης της ουρέασης του Ελικοβακτηριδίου ή σε μεθόδους απ' ευθείας ανίχνευσής του.¹⁵

Σε αρκετές μελέτες οι ορολογικές δοκιμασίες ανίχνευσης του *Hp* έχουν χρησιμοποιηθεί για την πιστοποίηση της επιτυχούς εκρίζωσης του μικροβίου μετά θεραπεία. Το κριτήριο είναι κυρίως η πτώση του τίτλου των αντισωμάτων που μετράται μετά την παρέλευση ορισμένου χρονικού διαστήματος παρά η αρνητικότης του τεστ αυτή καθεαυτή. Μετά έξι μήνες από το πέρας της θεραπείας εκρίζωσης πολλοί συγγραφείς αναφέρουν μείωση του τίτλου

στο 90% των περιπτώσεων.^{8,17,19} Πάντως το τεστ αναπνοής της ουρίας και το τεστ ανίχνευσης αντιγόνου των κοπράνων είναι οι μέθοδοι εκλογής επιτυχούς ή μη εκκρίωσης καθ' όσον δίνουν αξιόπιστα αποτελέσματα εντός διαστήματος 4-6 εβδομάδων μετά τη θεραπεία.^{8,20,21}

Το τεστ αναπνοής της ουρίας είναι μία μη επεμβατική μέθοδος ανίχνευσης της λοίμωξης από *Hp* με τη μεγαλύτερη ακρίβεια για μετρήσεις πριν και μετά τη θεραπεία εκκρίωσης. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων του τεστ αναπνοής της ουρίας πρέπει να γίνει αφού ληφθούν υπ' όψιν: α) η διαδικασία για την εκτέλεση της δοκιμασίας, β) η φυσιολογία του στομάχου, γ) η επίδραση φαρμάκων που έχουν ληφθεί.

Η σωστή εκτέλεση του τεστ είναι σημαντική και πρέπει να εγγυάται τη συλλογή των δειγμάτων αναπνοής σε ένα ορισμένο χρόνο πριν και μετά τη λήψη της σεσημασμένης με ¹³C ουρίας. Αλλάζοντας τη δόση της σεσημασμένης ουρίας ή τον χρόνο λήψης του δεύτερου δείγματος αναπνοής οδηγούμαστε σε διαφορετικές φυσιολογικές τιμές και αυτό πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν.²²

Κατά το τεστ αναπνοής της ουρίας συνήθως χορηγείται ένα γεύμα ή ένα ποτό πριν τη λήψη της σεσημασμένης ουρίας. Σε περιπτώσεις όπου η δραστηριότητα της ουρεάσης είναι μικρή η χορήγηση κιτρικού οξέος φαίνεται να παρέχει μία μεγαλύτερη ευαισθησία. Η σημασία της χορήγησης ενός γεύματος ή ποτού πριν τη λήψη της ουρίας συνίσταται στο να προσφέρει μεγαλύτερο χρόνο για αντίδραση μεταξύ της σεσημασμένης ουρίας και της ουρεάσης του *Hp*. Η γρήγορη κένωση του στομάχου επιτρέπει μόνο σύντομη επαφή της σεσημασμένης ουρίας με το *Hp* και οδηγεί σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, όπως συμβαίνει μετά γαστρεκτομή.²³ Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν αν στον εντερικό σωλήνα υπάρχει αποικισμός και από άλλα βακτηρίδια που παράγουν ουρεάση. Τέτοια βακτηρίδια υπάρχουν και στον οροφάρυγγα. Η πληρότης του στομάχου από ένα κανονικό γεύμα μειώνει την επαφή της ουσίας με το *Hp* και έτσι την αξιοπιστία του τεστ.

Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σημειώνονται όταν ο ασθενής λαμβάνει αντιβιοτικά, άλατα βισμούθιου ή υψηλές δόσεις PPI. Σε βραχείας διάρκειας θεραπείες η δόση της ομεπραζόλης παίζει σημαντικό ρόλο. Η δραστηριότητα της ουρεάσης μειώνεται σημαντικά μετά χορήγηση 80 mg ομεπραζόλης την ημέρα για πέντε ημέρες ενώ 20 ή 40 mg ομεπραζόλης την ημέρα για πέντε ημέρες δεν την επηρεάζουν.²⁴ Μακράς διάρκειας θεραπεία με ομεπραζόλη ακόμη και σε χορήγηση μικρής ποσότητας οδηγεί σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι και το τεστ ανίχνευσης αντιγόνου των κοπράνων επηρεάζεται παρομοίως από τη χορήγηση PPI. Στην καθ' ημέρα πράξη πρέπει όταν εκτελείται η δοκιμασία αναπνοής της ουρίας να είναι γνω-

στά το είδος, η δόση και η διάρκεια της θεραπείας με τα φάρμακα που λαμβάνονται ώστε να αποφεύγεται η λήψη ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.

Θεραπεία με φάρμακα που επηρεάζουν τη δοκιμασία αναπνοής της ουρίας ως και το τεστ αντιγόνου των κοπράνων, πρέπει να διακόπτεται όσο το δυνατόν νωρίτερα πριν την εκτέλεση της δοκιμασίας. Στην κλινική πράξη πρέπει να τηρείται μία αναμονή τεσσάρων εβδομάδων μετά το τέλος της θεραπείας εκκρίωσης. Με άλλα φάρμακα που πιθανώς επηρεάζουν τη δραστηριότητα της ουρεάσης αλλά δε δίδονται για θεραπεία εκκρίωσης, ο χρόνος διακοπής μπορεί να είναι μόνον 5 ημέρες.²⁵

Συμπερασματικά, οι δοκιμασίες ανίχνευσης της λοίμωξης από *Hp* είναι επεμβατικές και μη επεμβατικές. Η ακρίβεια των διαφόρων μεθόδων ανίχνευσης επηρεάζεται από παράγοντες όπως η συχνότητα της λοίμωξης στο συγκεκριμένο πληθυσμό και από ατομικούς, τεχνικούς, ή μεθοδολογικούς παράγοντες. Επιπλέον η λήψη φαρμάκων διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην αξιοπιστία των δοκιμασιών ανίχνευσης. Έτσι οι αναστολές της αντλίας πρωτονίων επηρεάζουν την κατανομή του μικροβίου εντός του στομάχου και αναστέλλουν τη δράση της ουρεάσης. Πολυάριθμες μελέτες έχουν γίνει για να διαπιστώσουν το ρόλο που παίζει ο κάθε παράγοντας στην αξιοπιστία των δοκιμασιών αλλά χρειάζεται ακόμη πολύς δρόμος για να επιτευχθεί αυτός ο σκοπός.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter pylori* Study Group. Gut 1997;41:8-13.
2. Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ, Gummert PA, Karim QN, Baron JH. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. Gut 1995;36:12-6.
3. Stolte M, Bethke B. Elimination of *Helicobacter pylori* under treatment with omeprazole. Z Gastroenterol. 1990;28:271-4.
4. Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. Am J Gastroenterol 2000;91:1138-44.
5. Malfertheiner P, Enrique Dominguez-Munoz J, Heckenmuller H, Neubrand M, Fischer HP, Sauerbruch T. Modified rapid urease test for detection of *Helicobacter pylori* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:53-6.
6. Megraud F. How should *Helicobacter pylori* infection be diagnosed? Gastroenterology 1997;113 (Suppl. 6):S93-8.

7. Megraud F. The most important diagnostic modalities for *Helicobacter pylori*, now and in the future. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9(Suppl. 1):S13-15.
8. Atherton JC. Non-endoscopic tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 1997;11(Suppl. 1):11-20.
9. Alleberger F, Oberhumer G, Wrba F, Puspok A, Dejaco C, Dierich MP. Detection of *Helicobacter pylori* infection using single serum specimens: comparison of five commercial serological tests. Hepatogastroenterology 1996;43:1656-9.
10. Wilcox MH, Dent TH, Hunter JO, et al. Accuracy of serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection-a comparison of eight kits. J Clin Pathol 1996;49:373-6.
11. Stone MA, Mayberry JF, Wicks AC, et al. Near patient testing for *Helicobacter pylori*: a detailed evaluation of the Cortecs Helisal Rapid Blood test. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:257-60.
12. Enroth H, Rigo R, Hulthen K, Engstrand L. Diagnostic accuracy of a rapid whole-blood test for detection of *Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol 1997;35:2695-7.
13. Reilly TG, Poxon V, Sanders DS, Elliot TS, Walt RP. Comparison of serum, salivary, and rapid whole blood diagnostic tests for *Helicobacter pylori* and their validation against endoscopy based tests. Gut 1997;40:454-8.
14. Feldman RA, Deeks JJ, Evans SJ. Multi-laboratory comparison of eight commercially available *Helicobacter pylori* serology kits. Helicobacter pylori Serology Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:428-33.
15. Taha AS, Reid J, Boothmann P, et al. Serological diagnosis of *Helicobacter pylori* evaluation of four tests in the presence or absence of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 1993;34:461-5.
16. Klaamas K, Held M, Wadstrom T, Lipping A, Kurtenkov O. IgG immune response to *Helicobacter pylori* antigens in patients with gastric cancer as defined by ELISA and immunoblotting. Int J Cancer 1996;67:1-5.
17. Goossens H, Blupczynski Y, Burette A, et al. Evaluation of commercially available complement fixation test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and for follow-up after antimicrobial therapy. J Clin Microbiol 1992;30:3230-3.
18. Kosunen TU. Antibody titres in *Helicobacter pylori* infection : implications in the follow-up of antimicrobial therapy. Ann Med 1995;27:605-7.
19. Wang WM, Chen CY, Jan CM, et al. Long-term follow-up and serological study after triple therapy of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer. Am J Gastroenterol 1994;89:1793-6.
20. Leodolter A, Dominguez-Munoz JE, Von Arnim U, Kahl S, Peitz U, Malfertheiner P. Validity of a modified ¹³C-urea breath test for pre- and post treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting. Am J Gastroenterol 1999;94:2100-4.
21. Makrithathis A, Pasching E, Schutze K, Wimmer M, Rotter ML, Hirschl AM. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 1998;36:2772-4.

22. Klein PD, Malaty HM, Martin RF, Graham KS, Genta RM, Graham DY. Non invasive detection of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: the ¹³C urea breath test. Am J Gastroenterol 1996;91:690-4.
23. Atherton JC, Washington N, Blackshaw PE, et al. Effect of a test meal on the intragastric distribution of urea in the ¹³C-urea breath test for *Helicobacter pylori*. Gut 1995;36:337-40.
24. Stoschus B, Dominguez-Munoz JE, Kalthori N, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Effect of omeprazole on *Helicobacter pylori* urease activity in vivo. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:811-13.
25. Bravo LE, Realpe JL, Campo C, Mera R, Correa P. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1999;94:2380-3.