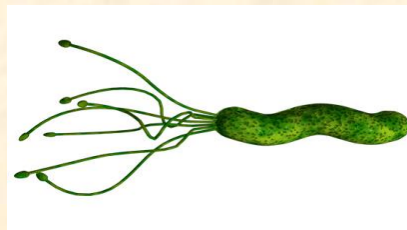


**Ο ρόλος του Ελικοβακτηριδίου
του πυλωρού στις γαστρικές και
εξωγαστρικές παθήσεις σήμερα:
Τι πρέπει να γνωρίζει ο μη
γαστρεντερολόγος**

Καθηγητής Ιωάννης Κ. Τριανταφυλλίδης
MD, PhD, MACG, FEBG





European Helicobacter and Microbiota Study Group - EHMSG

XXIXth International Workshop on
Helicobacter & Microbiota in Inflammation
& Cancer

in conjunction with the EAGEN Postgraduate
Course "Gastrointestinal Microbiota in Health
and Disease. What is the current evidence?"

Magdeburg, Germany
September 15 - 17, 2016

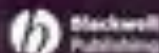
VOLUME 8 SUPPLEMENT 1 2001

Helicobacter

EXEMPTIONS: ELIGIBLE TO CLAIM AVOIDANCE OF TAX.

The Year in Helicobacter 2003

Guest Editors: **Price Mollenhauer**
Francis Mignard
Pierre Marbet
Anthony Price
on behalf of the European Mollenhauer Study Group



Helicobacter Research

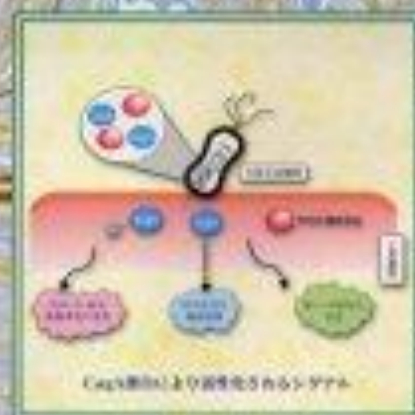
Journal of Helicobacter Research

2

and 1

Figure 1

● *Helicobacter pylori* の virulence factor
—cag PAI をめぐる議論の経緯—



● 尖端豪華版



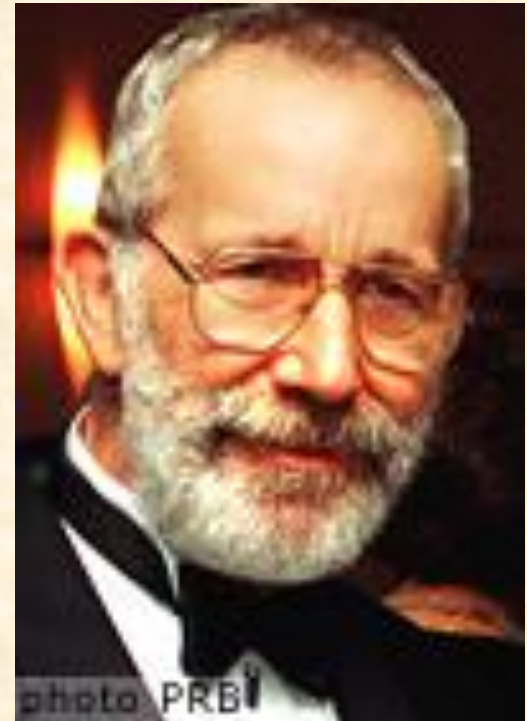
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005

"for their discovery of the bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and peptic ulcer disease"



Barry J. Marshall
Australia

b. 1951



J. Robin Warren
Australia

b. 1937

Famous people with *Hp*

- ◆ **Ayatollah Khomeini;** (died from intestinal bleeding, most Iranians have *Hp*).
- ◆ **Lorne Green;** (Of Bonanza fame. Died from peptic ulcers and pneumonia complication).
- ◆ **James Joyce;** (Family history of stomach cancer and died of a perforated ulcer). Most people born before 1940 would have had *Hp* as adults, especially in Ireland.
- ◆ **George Bush;** (At one time in the 60's had a duodenal ulcer; lots of men in the CIA have *Hp* because they have lived overseas, particularly Latin America)
- ◆ **Pope John Paul II;** (Had gastric bleeding in the 1980's. Most Popes have *Hp*).

**Το Ελικοβακτηρίδιο του
πυλωρού συνδέεται με:**

**Γαστρικές και
εξωγαστρικές παθήσεις**

H. pylori infection is directly associated with:

- **PUD**
 - lifetime risk 3% in US, 25% Japan
 - eradication provides long-term cure
- **Gastric carcinoma**
 - strong evidence of increased risk 0.1-3%
 - unclear whether eradication reduces the risk of gastric cancer
- **MALT lymphoma**
 - 72%→ 98% of MALT lymphoma infected with *H. pylori*

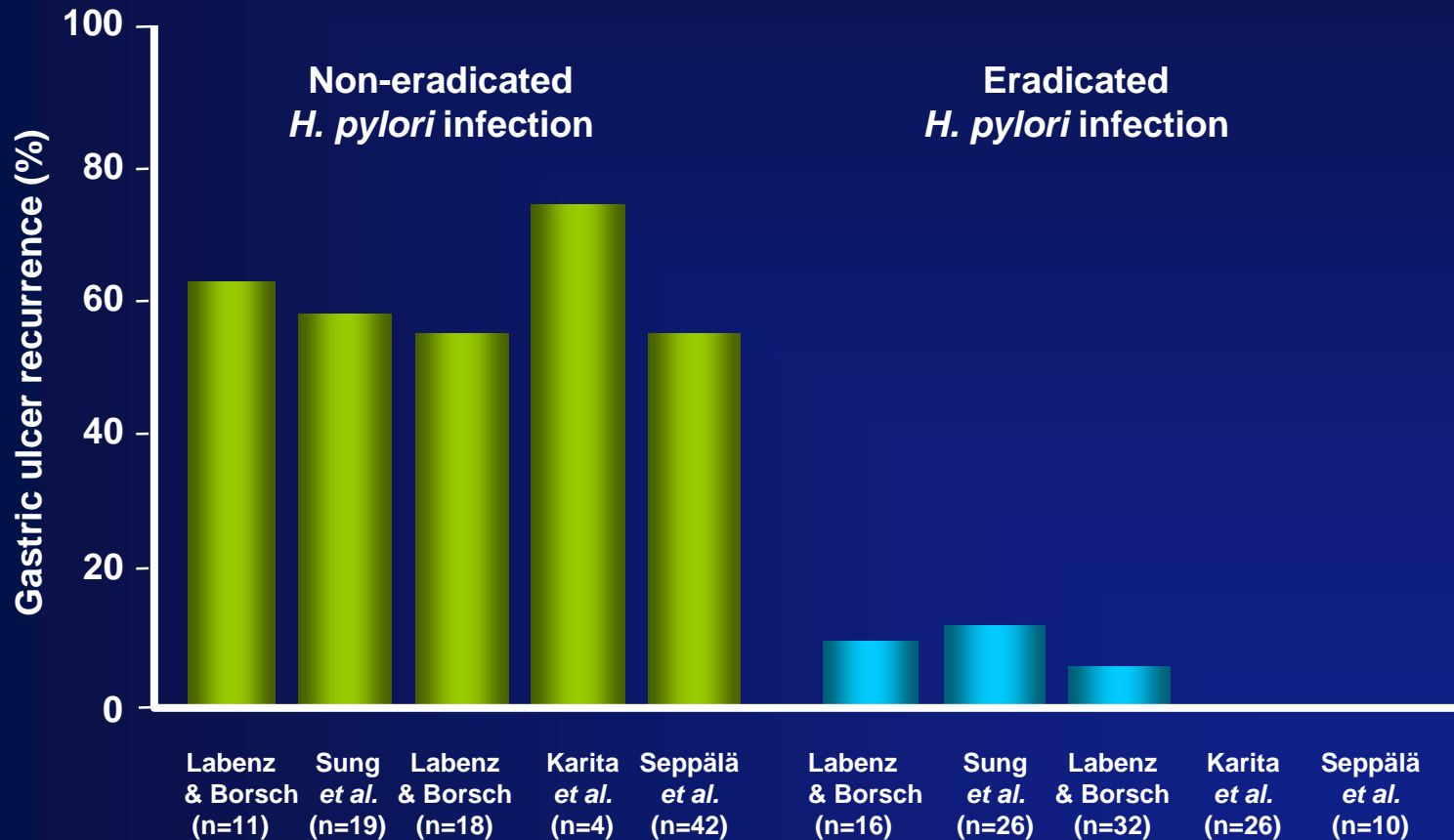
Duodenal Ulcer (DU)



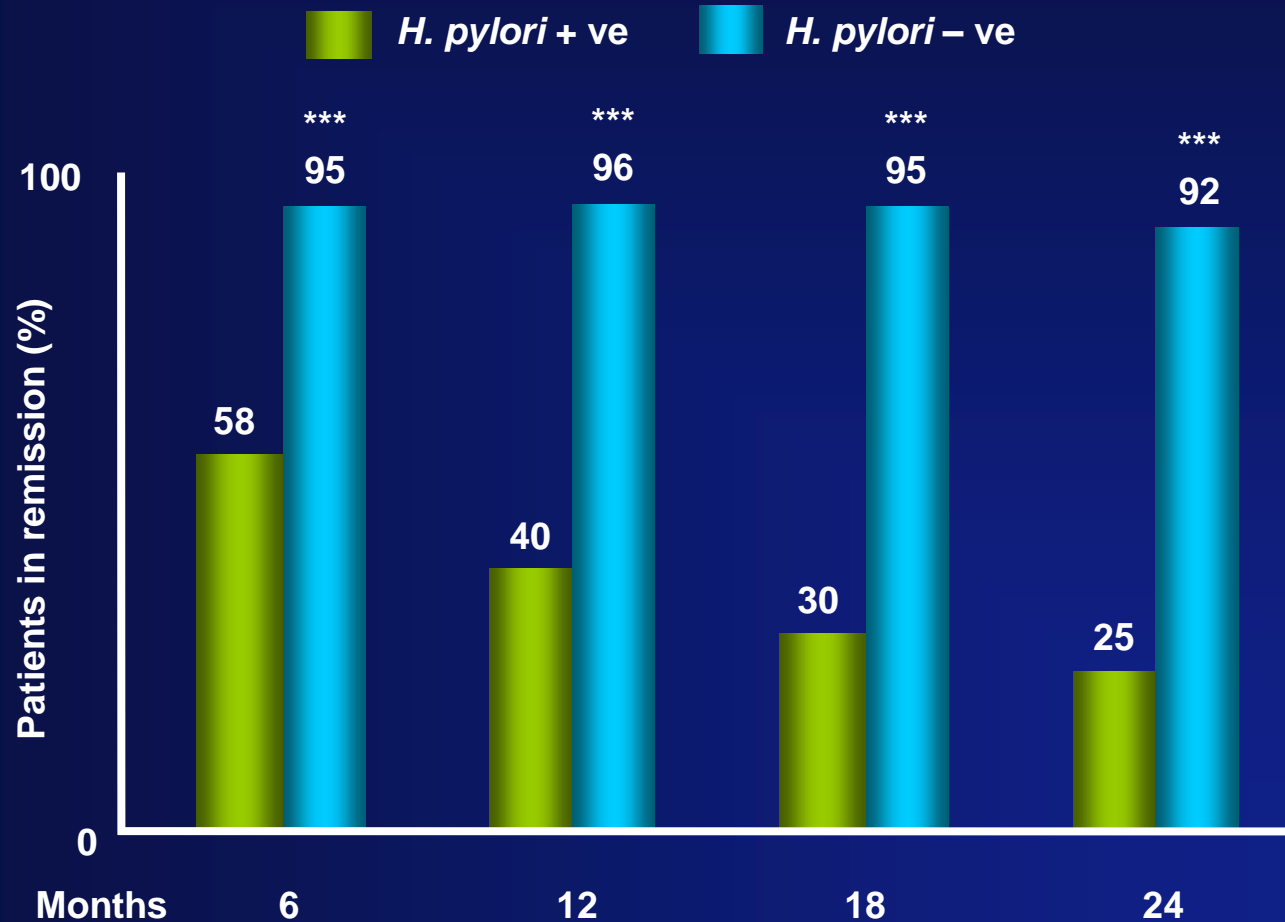
Gastric Ulcer (GU)



H. pylori eradication reduces recurrence in gastric ulcer

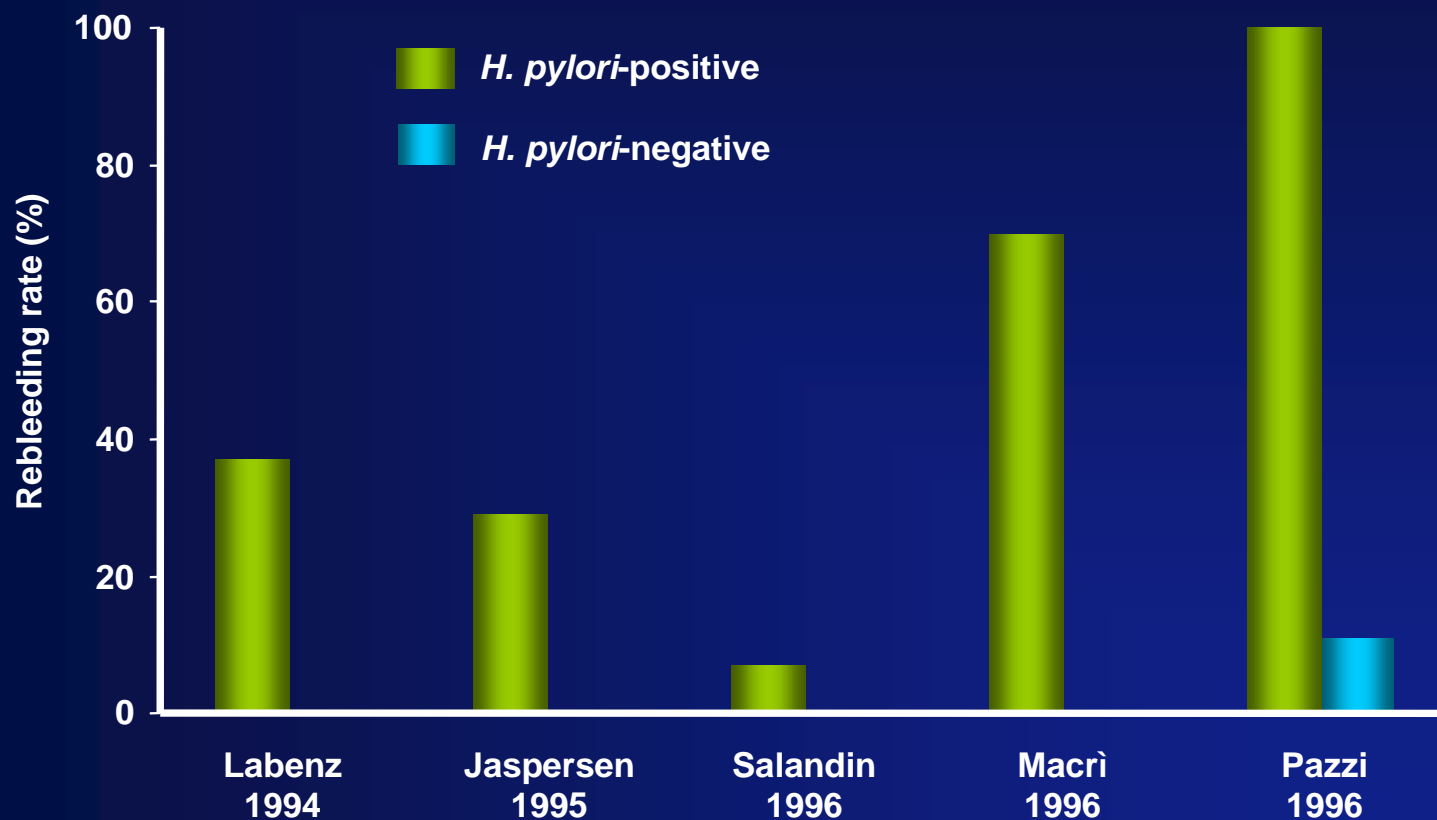


Eradication of *H. pylori* almost eliminates duodenal ulcer recurrence



***p<0.001

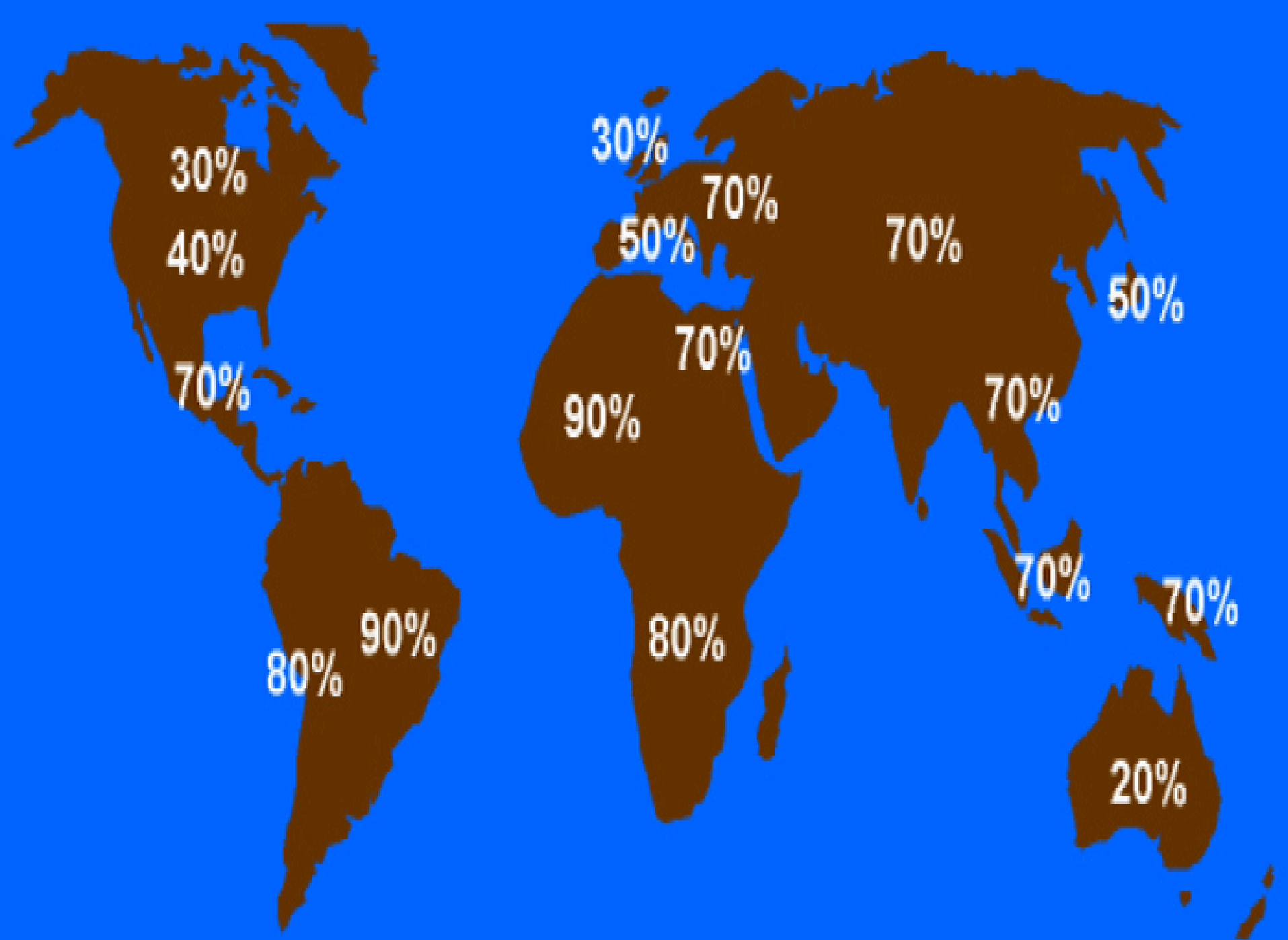
Rebleeding rates of peptic ulcer after treatment for *H. pylori*



Labenz *et al.*, *Digestion* 1994; **55**: 19–23; Jaspersen *et al.*, *Gastrointestinal Endosc* 1995; **41**: 5–7.; Salandin *et al.*, *Gastroenterology* 1996; **110**: A248; Macri *et al.*, *Gut* 1996; **39**(Suppl 3): A143; Pazzi *et al.*, *Gastroenterology* 1996; **110**: A224.

Epidemiology

- *H. pylori* infection occurs worldwide
- Prevalence varies greatly among countries and population groups
- 20 – 50% prevalence in middle age adults in industrialised countries
- >80% prevalence in middle age adults in developing countries
 - (may reflect poorer living conditions)



Transmission

- **Oral** ingestion of bacterium
 - *within families (esp children)*
 - *person-person contact*
 - *faecal-oral transmission*
 - *?role of waterborne transmission*
- Usually contracted in the first **2 years** of life

Site of infection

- Highly **adapted** organism that lives only on gastric mucosa
- Gastric **antrum** is the most favoured site
- Present in the **mucus** that overlies the mucosa

Course of infection

- After several days **incubation period**, patients suffer mild attack of acute gastritis
 - abdominal pain
 - nausea
 - flatulence
 - bad breath
- Symptoms last **about 2/52** but hypochlorhydria can last up to one year

Possible risk factors for infection with *H. pylori*

● Age

- Rapid acquisition in childhood in developing countries

● Country of exposure

- Higher rates of seropositivity in developing countries

● Income

- Income inversely related to seropositivity

● Gender

- Similar incidence of infection

● Family

- Intrafamilial clustering? Spouse–spouse/ gastro-oral transmission?

● Alcohol

- No increased risk

● Blood group

- Most studies indicate no association

● Smoking

- No increased risk

Μορφολογικά χαρακτηριστικά του Ελικοβακτηριδίου



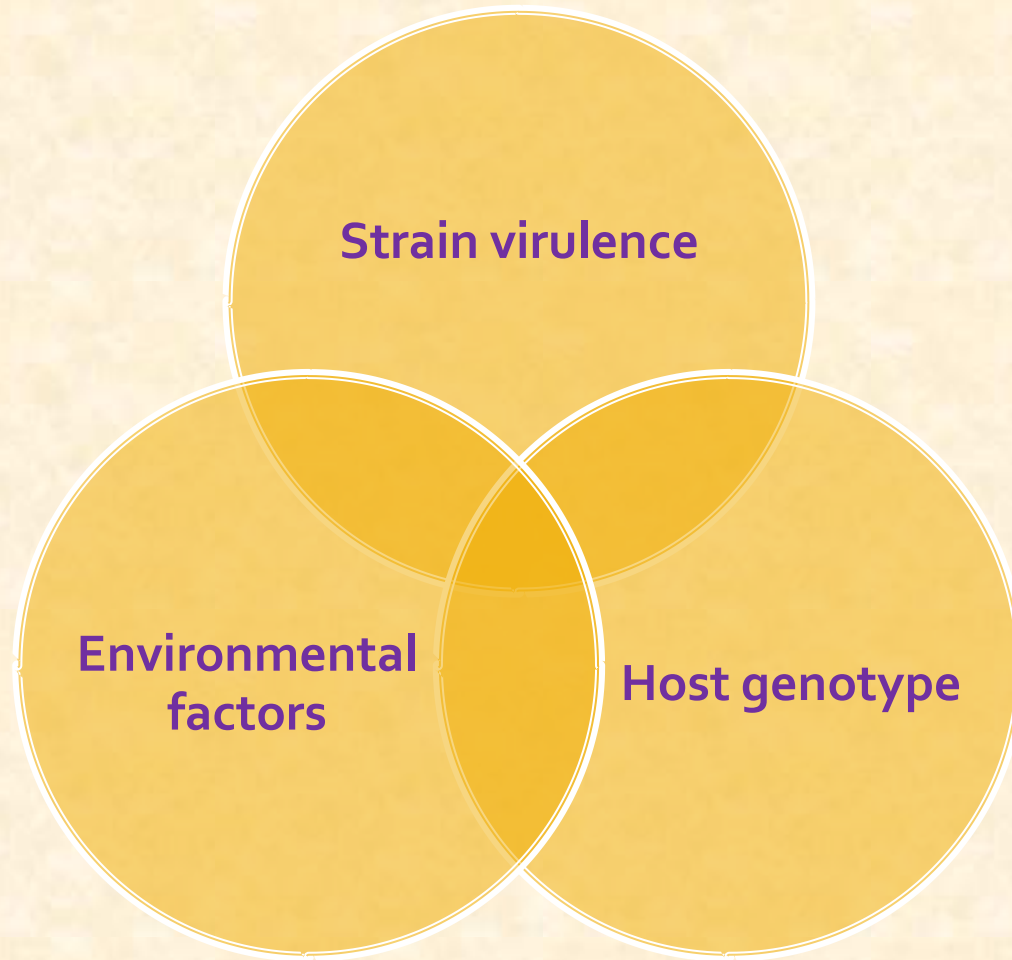
1979

- Gram-negative **spiral** bacillus
- Fastidious in terms of **growth requirements**
 - :strictly micro-aerophilic
 - :require CO₂ for growth
 - :on charcoal medium
- Has a tuft of sheathed unipolar **flagella**;
specially adapted to colonise mucous
membranes

- Hallmark of the species is production of **urease** enzyme
 - urease breaks urea down to $\text{CO}_2 + \text{NH}_3$
 - ammonia is a strong base
 - process helps *H. pylori* survive strongly acidic stomach conditions
- Very **fragile** (a point of importance when referring samples to the lab)

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

The outcome of infection by *H. pylori* reflects an interaction between:



Flagella

bacterial mobility & chemotaxis
to colonize under mucosa

Urease

neutralize gastric acid
gastric mucosal injury (by ammonia)

Lipopolysaccharides

adhere to host cells
inflammation

Outer proteins

adhere to host cells

Exotoxin(s)

- vacuolating toxin (vacA)
gastric mucosal injury

Type IV secretion system

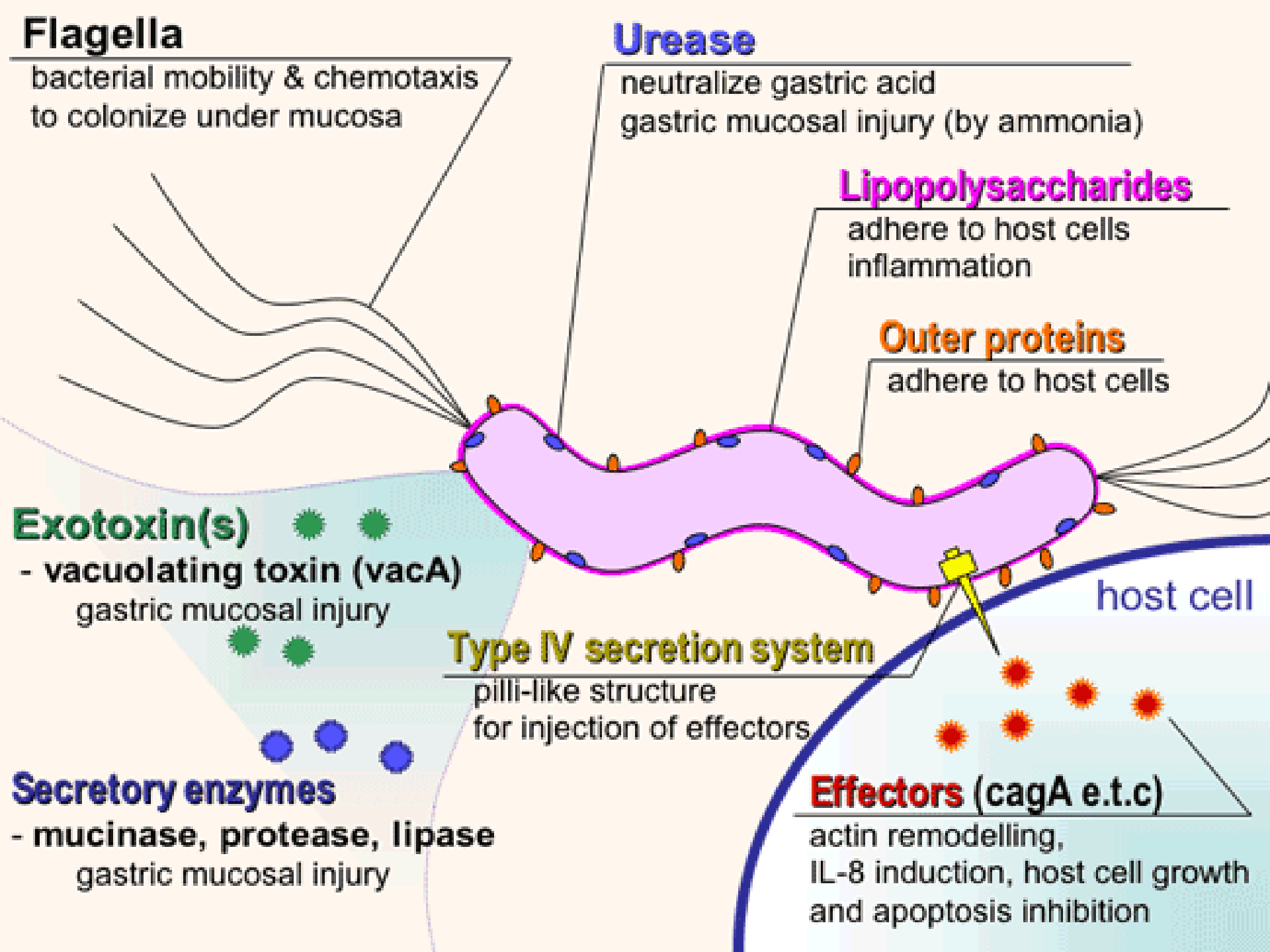
pilli-like structure
for injection of effectors

Secretory enzymes

- mucinase, protease, lipase
gastric mucosal injury

Effectors (cagA e.t.c)

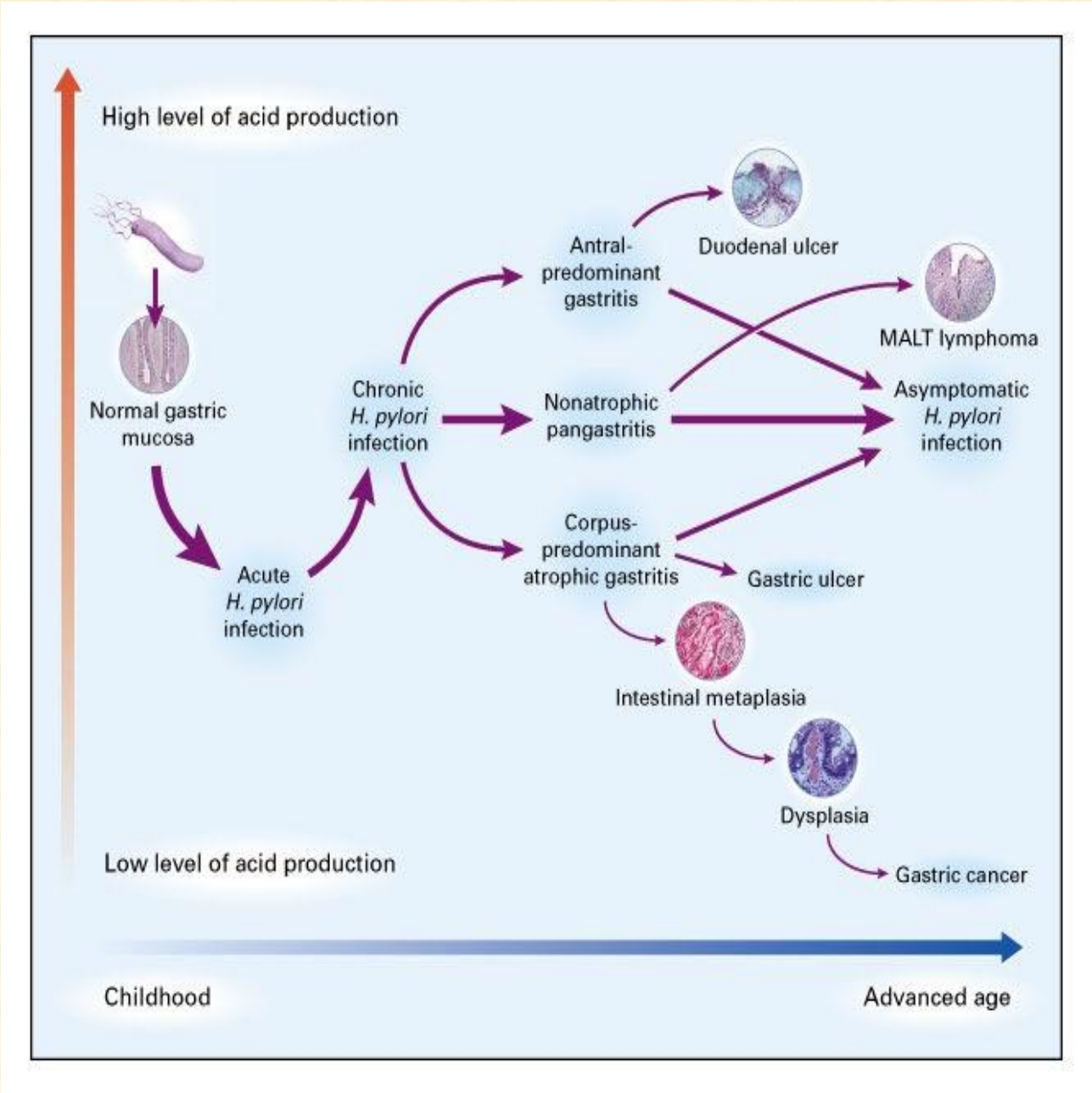
actin remodelling,
IL-8 induction, host cell growth
and apoptosis inhibition

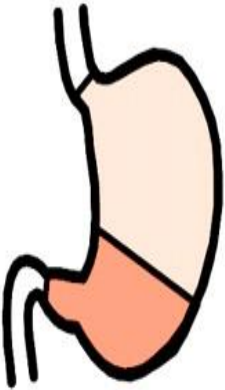



Pathogenetic properties of Hp

- Adheres to gastric epithelium
- Lives within mucous gel layer overlying gastric epithelium
- Penetrates intercellular junctions
- Invades gastric glands and canaliculi of parietal cells
- Produces cytotoxins that play role in pathogenicity
- Induces epithelial cytolysis and disrupts intercellular junctions
- Increases permeability of mucous layer to hydrogen ions and pepsin
- Enables gastric acid and pepsin to create ulcer craters
- Evades host immune defenses
- Damages tissue
- **Secretes urease to produce ammonia, which protects it from gastric acid**

- Despite a substantial ab response, infxn and chronic gastritis persist
- After decades there *may* be progression to atrophic gastritis (conditions which are inhospitable for the bacteria) and numbers reduce



<i>Pattern of gastritis</i>	<i>Gastric histology</i>	<i>Duodenal histology</i>	<i>Acid secretion</i>	<i>Clinical condition</i>
 <p>Pan-gastritis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Chronic inflammation • Atrophy • Intestinal metaplasia 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduced 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastric ulcer • Gastric cancer
 <p>Antral-predominant</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Chronic inflammation • Polymorph activity 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastric metaplasia • Active chronic inflammation 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased 	<ul style="list-style-type: none"> • Duodenal ulcer



Diagnostic tests for *H. pylori*

Laboratory diagnosis

Non-invasive tests

- **Serology** : detect an immune response by examining a blood sample for abs to the organism (ELISA)
- **Urea breath test** : a urea solution labelled with C₁₄ isotope is given to pt. The Co₂ subsequently exhaled by the pt contains the C₁₄ isotope and this is measured. A high reading indicates presence of *H. pylori*.

Conditions that can reduce the sensitivity of ^{13}C -urea UBT and SAT

- Use of antibiotics during the previous month
- Inability to stop proton pump inhibitors for at least 2 weeks
 - Bleeding ulcer
 - Atrophic gastritis
 - Gastric malignancies

Statement

- ^{13}C -UBT is the best test for the non-invasive Hp diagnosis with a 96% sensitivity and a 93% specificity.
- Both ^{13}C -UBT and monoclonal SAT have shown high diagnostic accuracy in both the pre- and post-*Hp* treatment setting.

- **Faecal antigen test** : detect *Hp* antigens in faecal specimens
- **Polymerase chain reaction**: can detect *Hp* within a few hours. Not routine in clinical use.

Invasive testing

- **Histological examination** of biopsy specimens of gastric/duodenal mucosa take at endoscopy
- **CLO-test** [®] : based again on urease-production by the organism->NH₃ production->rise in pH=>change in the colour indicator of the kit
 - High sensitivity and specificity
 - Prompt result

Detects the urease enzyme of
Helicobacter pylori

● = Positive

● = Negative

U.S. Patent No. 4,748,113
U.S. Distributor Tri-Med Specialties Inc.
9531 Alden, Lenexa KS 66215

CLOtest™

Manufactured by
Delta West Limited
15 Brodie Hall Drive
Bentley, 6102
Western Australia

© Current Medicine

Invasive testing

■ Culture :

- no more sensitive than skilled microscopy of histological sections
- used for antibiotic resistance testing
- requires selective agars and incubation periods

Statements

- Culture with antimicrobial susceptibility testing is limited to few centres. Therefore, it cannot be considered a routine investigation.
- Molecular tests may be a valid alternative for detecting clarithromycin and/or fluoroquinolone resistance on gastric biopsies.

Gastric-biopsy specimen showing *Hp* adhering to gastric epithelium and underlying inflammation

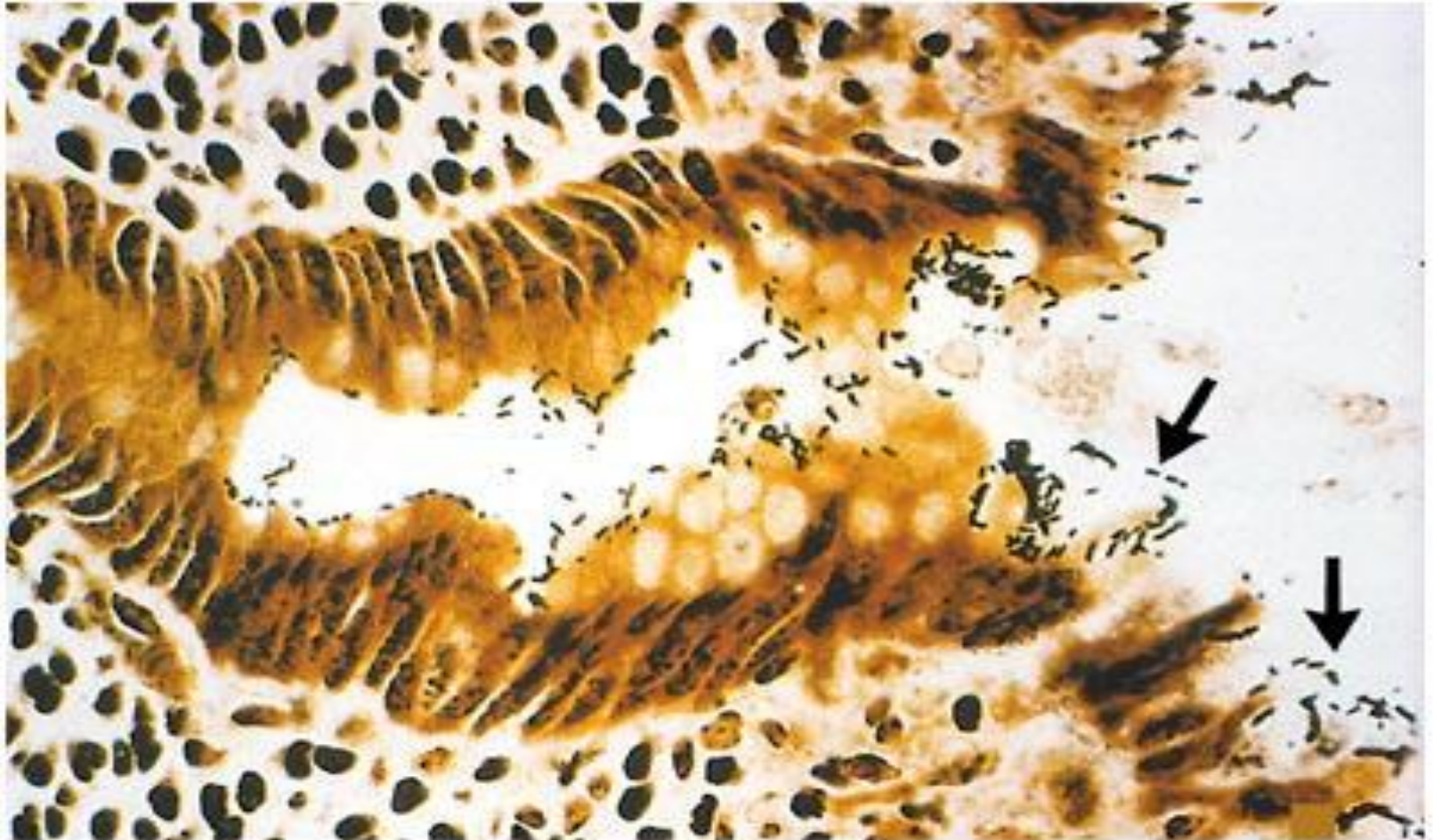


Table 1. Tests for *Helicobacter pylori* Infection.*

Test	Advantages	Disadvantages
Nonendoscopic		
Serologic test	Widely available; the least expensive of available tests	Positive result may reflect previous rather than current infection; not recommended for confirming eradication
Urea breath test	High negative and positive predictive values; useful before and after treatment	False negative results possible in the presence of PPIs or with recent use of antibiotics or bismuth preparations; considerable resources and personnel required to perform test
Fecal antigen test	High negative and positive predictive values with monoclonal-antibody test; useful before and after treatment	Process of stool collection may be distasteful to patient; false negative results possible in the presence of PPIs or with recent use of antibiotics or bismuth preparations
Endoscopic		
Urease-based tests	Rapid, inexpensive, and accurate in selected patients	False negative results possible in the presence of PPIs or with recent use of antibiotics or bismuth preparations
Histologic assessment	Good sensitivity and specificity	Requires trained personnel
Culture	Excellent specificity; provides opportunity to test for antibiotic sensitivity	Variable sensitivity; requires trained staff and properly equipped facilities

* PPI denotes proton-pump inhibitor.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

„Medical care must be provided with the utmost efficiency.

To do less is a disservice to those we treat, and an injustice to those we might have treated”

William Osler, MD

Απόλυτες ενδείξεις εφαρμογής θεραπείας εκρίζωσης *H. pylori*

- πεπτικό έλκος (δωδεκαδακτυλικό ή γαστρικό)
 - MALT λέμφωμα
 - ατροφική γαστρίτιδα
 - μετεγχειρητικά σε καρκίνο στομάχου
- πρώτου βαθμού συγγένεια με ασθενείς με καρκίνο στομάχου
 - σε περίπτωση επιθυμίας του ίδιου ασθενούς

HP and dyspepsia

- ***Hp* test-and-treat** for the initial management of uninvestigated **dyspepsia** in young patients **without alarm signs** or symptoms (i.e. unintentional weight loss, iron-deficiency anaemia, gastrointestinal bleeding, dysphagia).
- European guidelines recommend this strategy in countries where ***Hp* prevalence is higher** than 20%. In Greece the *Hp* prevalence in adults is around 40-50%. Thus, a test-and-treat strategy is recommended.

Hp & GERD

- **Protective role** of *Hp* against GORD (*gastric acid reduction*)
- **Lower prevalence** of *Hp* in GORD patients including those with Barrett's esophagus or esophageal adenoCa.
- **Increased prevalence** of reflux oesophagitis after *Hp* eradication in contrast with a previous meta-analysis showing no association between *Hp* eradication and development of new cases of GORD.
- *Hp* eradication **does not seem to exacerbate** the disease in patients with GORD.
- **Long-term PPI therapy** seems to be associated with an increased risk of developing gastric **precancerous** conditions, such as corpus atrophic gastritis.

HP & NSAIDs/ASA

- *Hp* infection is associated with an **increased risk** of gastroduodenal ulcers in NSAID and ASA users.
- *Hp* should be searched and eradicated in all NSAID or ASA users with a **history of peptic ulcer** disease.
- An *Hp* test-and-treat may be considered in NSAID/ASA users with **multiple risk factors** for upper gastrointestinal bleeding (*e.g. combined NSAIDs and ASA, or concomitant anticoagulant therapy clopidogrel or use of CS*)

Long-term NSAIDs/ASA use

- *Hp* eradication seems to be more beneficial **before starting** long-term NSAIDs/ASA treatment. After *Hp* eradication these patients **still require** continuous PPI treatment.
- There are no studies on subjects who **chronically use CS** (i.e., patients with IBD or rheumatologic diseases). The problem whether this subgroup of patients could benefit from *Hp* eradication remains open.

Most frequently used agents in anti-*H. pylori* regimens

- PPIs
- Ranitidine bismuth citrate (RBC)
- Amoxicillin
- Macrolides (e.g. clarithromycin)
- Nitroimidazoles (e.g. metronidazole)
- Tetracycline
- Bismuth

Causes of treatment failure



- Antibiotic resistance
- Lack of patient compliance
- Inadequate eradication regimen
- Disease entity
- Smoking
- Geographical area

Pilotto & O'Morain, *Curr Opin Gastroenterol* 2000; **16**(Suppl 1): S11–18.

Harris & Misiewicz, *BMJ* 2001; **323**: 1047–50.

Perri *et al.*, *Aliment Pharmacol Ther* 2001; **15**: 1023–9.

Pilotto, *Drugs Aging* 2001; **18**: 487–94.

Drug Resistance

- **Tetracycline and amoxicillin resistance** are less than 1% for tetracycline and 1%-3% for amoxicillin, and thus they remain incredibly good drugs.
 - Resistance is up to 67%-82% for **clarithromycin** and 52%-77% for **metronidazole**. Thus, the effectiveness of these drugs has been drastically reduced.

Basic principles of treatment

Dose of PPI

- High dose PPI (twice a day) is more effective than standard dose (*antibiotic minimum inhibitory concentration is affected by intragastric pH*).

Retreatment after a previously failed regimen

- Retreatment is required when treatment failure is demonstrated, and cannot be performed on the sole basis of symptoms persistence. The failure of a clarithromycin-containing first-line therapy is very likely to be associated with a primary or acquired clarithromycin resistance. Therefore, in these cases the use of clarithromycin in a second-line treatment **is strongly discouraged** for the high probability of failure.

Use of other antibiotics

- Cephalosporins, quinolones other than levofloxacin (i.e. moxifloxacin), some tetracyclines (doxycycline) should not be used in *Hp* treatment for their poor effectiveness (<80%).

Therapeutic regimen	Duration	Drugs and doses
First-line therapy		
Clarithromycin-containing triple therapy	14 days	<ul style="list-style-type: none">- PPI, standard dose twice a day- Clarithromycin, 500 mg twice a day- Amoxicillin, 1000 mg twice a day, or- Metronidazole or tinidazole, 500 mg twice a day

Therapeutic regimen

Duration

Drugs and doses

Sequential therapy	10 days:	- PPI, standard dose twice a day
	First 5 days	- Amoxicillin, 1000 mg twice a day,
	Followed by 5 days	- PPI, standard dose twice a day - Clarithromycin, 500 mg twice a day - Metronidazole or tinidazole, 500 mg twice a day

Therapeutic regimen	Duration	Drugs and doses
Concomitant therapy (non-bismuth quadruple)	10 days	<ul style="list-style-type: none">- PPI, standard dose twice a day- Clarithromycin, 500 mg twice a day- Amoxicillin, 1000 mg twice a day- Metronidazole or tinidazole, 500 mg twice a day

Statements

One of the following regimens should be used as first-line treatment:

- Standard 14-day PPI-based clarithromycin-containing triple therapy.
- 10-day sequential therapy
- 10-day concomitant therapy (non-bismuth quadruple).

Statements

First-line treatment

- Over the last decade the efficacy of standard 7-day PPI-based triple therapy (PPI + clarithromycin + amoxicillin or metronidazole) has fallen to unacceptably low rates due to the increased prevalence of clarithromycin resistance.
- A systematic review and meta-analysis of 45 studies showed that a **14-day** clarithromycin-containing triple therapy was more effective than 10- and 7-day regimens yielding an overall eradication rate >80%.

- The standard **10-day sequential therapy** has shown high efficacy in first-line Hp treatment yielding eradication rates of about 90%. This regimen seems to be able to overcome the issue of clarithromycin resistance.
- A recent systematic review and meta-analysis of 46 RCTs showed that **sequential therapy was superior to 7- and 10-day triple therapy, but similar to 14-day triple therapy**. The efficacy of sequential therapy was also similar to 10-day concomitant (non-bismuth quadruple) therapy.
- A high eradication rate with the so-called “**hybrid” therapy**, which includes a 14-day treatment with PPI and amoxicillin and the addition of clarithromycin and metronidazole during the second week.

Therapeutic regimen Duration

Drugs and doses

Second-line therapy		
Levofloxacin-containing triple therapy	10 days	<ul style="list-style-type: none">- PPI, standard dose twice a day- Levofloxacin, 500 mg once a day or 250 mg twice a day- Amoxicillin, 1000 mg twice a day
Bismuth-containing quadruple therapy (when bismuth is available)	7–14 days	<ul style="list-style-type: none">- PPI, standard dose twice a day- Bismuth salts, four times a day- Tetracycline, 500 mg three times a day- Metronidazole, 500 mg three times a day

Use of levofloxacin

- The use of levofloxacin in first-line therapy should be discouraged, due to its important role in second-line regimens.
- Indeed, the strategy using a clarithromycin-containing therapy as initial treatment and a **levofloxacin-containing therapy as rescue regimen** achieved higher eradication rates than the opposite sequence.

Second-line treatment

- Current European guidelines recommend as second-line treatment either bismuth-containing **quadruple therapy** or 10-d levofloxacin-containing **triple therapy**.
- A recent meta-analysis of RCTs supports the use of a 10-d levofloxacin-containing **triple therapy** as a simple second-line therapy for Hp eradication.
- Triple therapy with PPI + levofloxacin + amoxicillin is **not inferior** in terms of efficacy to the more complex bismuth-containing quadruple therapy, providing cure rates of 88%.
- The incidence of **side effects** is lower with levofloxacin-containing triple therapy than with bismuth-containing quadruple therapy.

Second-line treatment

- When considering **levofloxacin dosage**, a sub-group analysis showed no significant difference in effectiveness between 500 mg (either once a day or 250 mg twice a day) and 1000 mg (500 mg twice a day) regimens, so that the low-dose regimen should be preferred.
- Approaches to improve Hp eradication may include extending therapy duration. When available, bismuth-containing quadruple therapy represents a valid alternative second-line treatment for Hp infection .
- With respect to duration, 14-day treatment seems to provide higher eradication rates than 7-day treatment.

Statement

- After failure of first-line therapy, 10-day levofloxacin-amoxicillin triple therapy should be used as second-line treatment.
- Bismuth-containing quadruple therapy is an alternative, if available.

Third-line treatment

- After two treatment failures, the European guidelines recommend *Hp* culture and susceptibility testing to allow a better choice of rescue treatment based on the antimicrobial resistance pattern of the specific *Hp* strain.
- A **rifabutin-based regimen** should be used in the treatment of refractory *Hp* infection, namely in patients in whom all previous treatments failed.
- In most studies rifabutin was prescribed at a dose of 300 mg daily (either 150 mg twice a day or 300 mg once a day) for 10 days, providing eradication rates of about 70%.

Statement

- After failure of a second-line regimen, treatment should be guided by antimicrobial susceptibility testing.
- Nonetheless, referral to specialist setting is strongly advised.

Statement

- Recent studies confirmed the beneficial effect of **probiotics** in reducing side effects even when added to 14-day triple therapy or to sequential therapy, but no benefit on eradication rate was shown with these regimens.

Hp and prevention of gastric cancer

- Two recent meta-analyses confirmed HP as a **strong risk factor** for gastric cancer, reporting that Hp eradication significantly reduced the risk of developing gastric cancer.
- There is strong evidence that HP exerts a **direct mutagenic effects** in animal models and cell lines
- The bacterium has developed strategies to **damage the DNA** of gastric epithelium cells.

- The genotoxic properties of HP are the result of **inflammatory cells chronically infiltrating** the gastric mucosa generating reactive oxygen and nitrogen species that may damage cell DNA, involving the activation of bacterial virulent factors, such as urease, CagA and VacA.
- The gastric tumourigenic pathway is similar to that of other tumours caused by **chronic inflammation**.

- **A multifactorial view of the diversity in gastric cancer aetiology (*Hp*, host genetic factors and environment) should be accepted, further analyzed and used for an adequate prevention of this malignancy.**

Statements

- *Hp* infection is the most consistent **risk factor** for gastric cancer.
- The risk of gastric cancer is associated with long-standing gastritis and severity of **gastric atrophy / intestinal metaplasia**.
- *Hp* eradication is the most **promising strategy** to reduce the incidence of gastric cancer, particularly in high-incidence countries.

Statement

Hp testing and eradication should be considered in the following groups to prevent gastric cancer

- Patients with **previous gastric neoplasia** after endoscopic or surgical therapy.
- **First-degree relatives** of patients with gastric cancer.
- Patients with **chronic gastric acid inhibition** for more than one year.
- Patients with strong **environmental risk factors** for gastric cancer (heavy smoking, high exposure to dust, coal, quartz, cement).

Statement

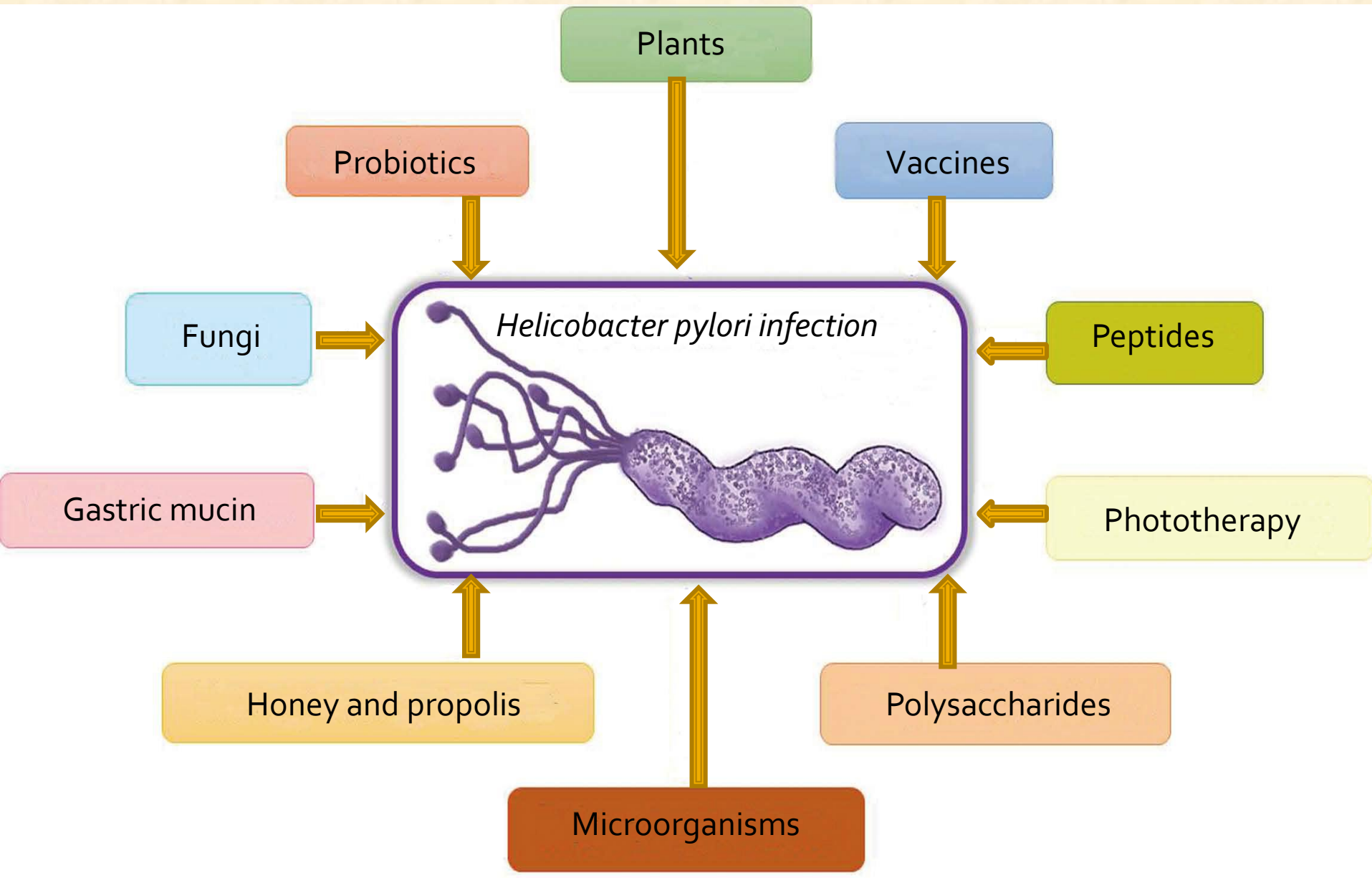
- **Gastric precancerous conditions (atrophic gastritis and / or intestinal metaplasia) require endoscopic surveillance.**

Alternative therapies

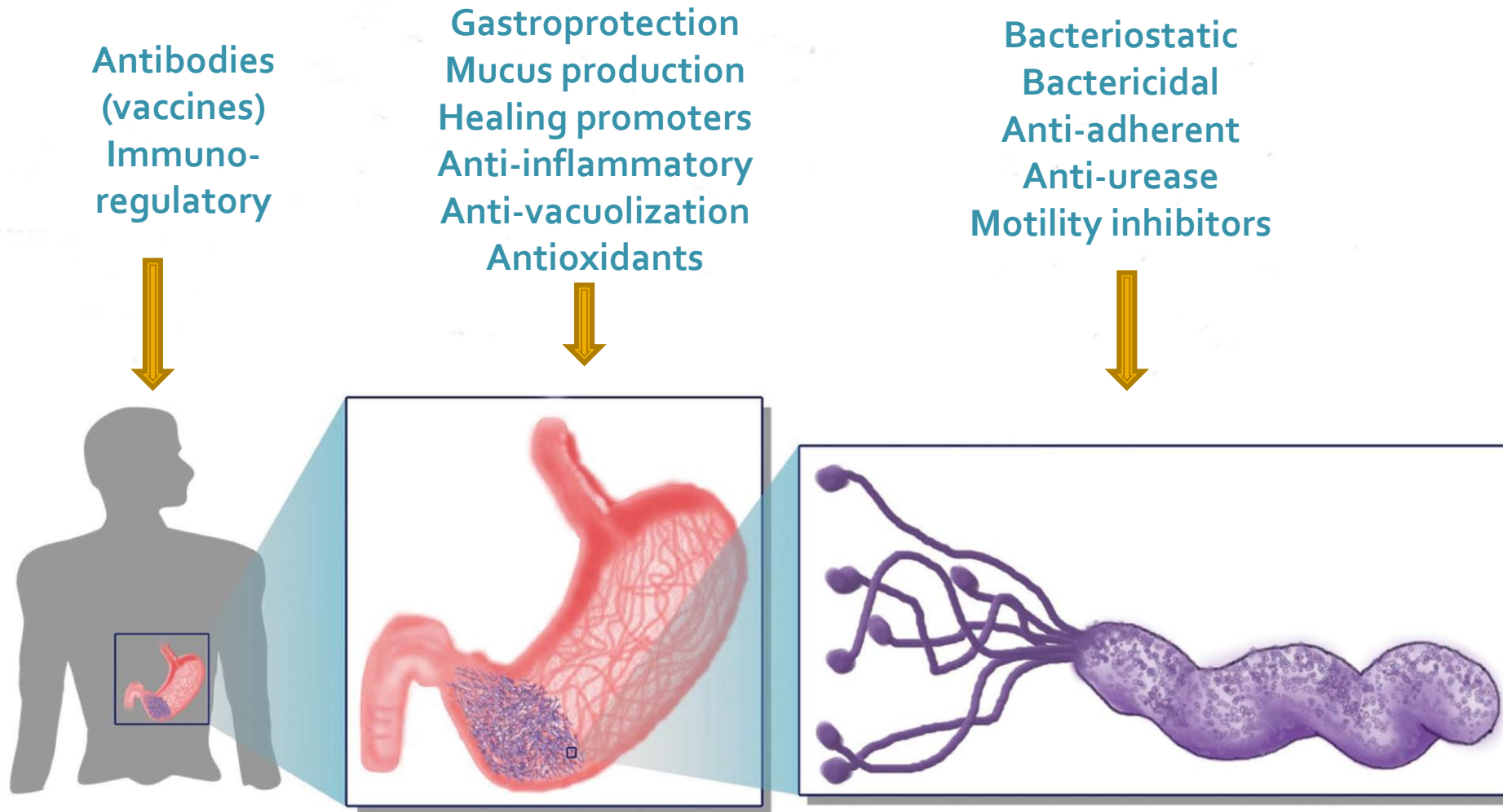
- Alternative therapies **have not been effective** in eradicating the bacteria but have been shown to maintain low bacterial levels.
- Some of them are useful in **preventing the adverse effects** of antibiotics, modulating the immune response, gastroprotection, and the general promotion of health.
- Therefore, those agents can be used **as adjuvants** of allopathic anti-Hp eradication therapy.

Alternative approaches to the current allopathic therapy against Hp.

Different preventive, healing and adjuvant strategies proposed



Mechanism used in the alternative strategies described for the treatment of *Hp*. Three levels are considered as targets. The 1st involves the host, where vaccines and immune response modulators could act. The 2nd is the stomach, where many mechanisms could have different types of action to restore homeostasis (*i.e.*, *gastroprotection*, *anti-inflammatory*). Finally, *Hp* is the central target, where alternative treatments are intended to eradicate or prevent the infection, acting upon growth or colonization factors.



**ΚΡΙΤΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ ΤΩΝ
ΕΞΩΓΑΣΤΡΙΚΩΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΩΝ ΤΗΣ
ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ
ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ**

Εξωγαστρικές συσχετίσεις

Αιματολογικές καταστάσεις

- ✓ *Iron-deficiency anemia*
- ✓ *Idiopathic thrombocytopenic purpura*

Αγγειακά νοσήματα

- ✓ *Ischemic heart disease*
- ✓ *Cerebral stroke*
- ✓ *Primary Raynaud phenomenon*
- ✓ *Primary headache*

Δερματικές καταστάσεις

- ✓ *Rosacea*
- ✓ *Chronic idiopathic urticaria*
- ✓ *Alopecia areata*

Νεφρική ανεπάρκεια

Σακχαρώδης διαβήτης

Αναπνευστικά νοσήματα

Γλαύκωμα

Καθυστερημένη εμμηναρχή

Ανορεξία ηλικίας

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Αυτοάνοσα νοσήματα

- ✓ *Sjogren's syndrome*
- ✓ *Henoch-Schonlein purpura*
- ✓ *Autoimmune thyroiditis*
- ✓ *Idiopathic arrhythmias*
- ✓ *Parkinson's disease*
- ✓ *Nonarterial anterior optic ischemic neuropathy*

Παιδιατρικά νοσήματα

- ✓ *Growth retardation*
- ✓ *Sudden infant death syndrome*

Ι.Θ.Π. Γενικά

- Η ΙΘΠ είναι μια αυτοάνοση νόσος στην οποία αυτοαντισώματα συνδέονται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, γεγονός που οδηγεί σε καταστροφή τους
- Η συχνότητα εκτιμάται στα παιδιά σε 5/100000 /έτος και στους ενήλικες 2.7/100.00/έτος
- Αναλογία ανδρών προς γυναίκες 1:7
- Φυσική ιστορία: ήπια έως θανατηφόρος

Idiopathic thrombocytopenic purpura

- A meta-analysis and two systematic reviews demonstrated that Hp eradication induced a significant increase in platelet count.
- An increase in platelet count in 51% of eradicated patients vs. 8.8% of non-eradicated patients with ITP was observed

I.Θ.Π. & *Hp*

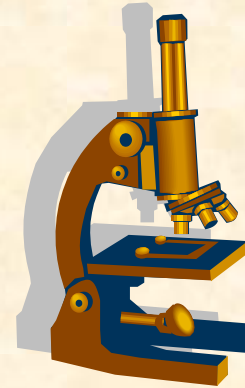
Η σύνδεση της λοίμωξης από *Hp* με την εμφάνιση ΙΘΠ αποτέλεσε μια ενδιαφέρουσα αν και αμφιλεγόμενη περιοχή επιστημονικού ενδιαφέροντος τα τελευταία χρόνια.

Hp infection and idiopathic thrombocytopenic purpura: Review of the published data

Σύνολο ασθενών (16 μελέτες)	Θετικότητα στο <i>Hp</i>	Εκρίζωση <i>Hp</i>	Ανταπόκριση (αύξηση ΑΜΠ)	Παρακολούθηση (μήνες)
1126 (18-435)	723 (64%) (21-100)	470/577 (81%) (43-100)	250 (53%) (0-100)	4-24

Επίκριση δεδομένων

- Η παθογένεση δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως.
- Θετική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από *Hr* & ορισμένου ποσοστού περιπτώσεων ΙΘΠ
- Διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ Igs σχετιζόμενων με τα PLT και πρωτεΐνης CagA του *Hr*.



Επίκριση δεδομένων

- Η εκκρίζωση του *Hr* βελτιώνει >50% των ενηλίκων ασθενών με ΙΘΠ.
- Γενετικοί παράγοντες του ξενιστού (HLA class II system) και παράγοντες του *Hr* (variability of strains) ευθύνονται για τα διαφορετικά αποτελέσματα που περιγράφηκαν.
- Απαραίτητες ελεγχόμενες με placebo μελέτες σε μεγάλο αριθμό ασθενών.

Ένδεια Βιταμίνης B₁₂

B₁₂ deficiency

- A recent systematic review of 17 studies, including 2454 subjects, addressed the association between Hp and cobalamin levels in patients with unexplained vitamin B₁₂ deficiency.
- Hp-positive subjects showed significantly lower cobalamin levels than Hp-negative ones. Moreover, a sub-group analysis on the effect of eradication on cobalamin levels showed significantly lower levels before eradication.

Ένδεια Βιταμίνης B12

- Το *Hr* συνδέεται με μειωμένη απορρόφηση B12 και αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης και εξ αιτίας αυτού η λοίμωξη από *Hr* μπορεί να συνδυάζεται με στεφανιαία νόσο.

B_{12} & Hr (Επίκριση)

- Χρόνιοι νεφροπαθείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν χαμηλότερα επίπεδα B_{12} συγκριτικώς με τους Hr αρνητικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση
- Κριτική ανάλυση των μελετών αποδεικνύει ότι διαφέρουν στον ορισμό της λοίμωξης από Hr , στον ορθό προσδιορισμό των επιπέδων B_{12} , στην ορθή επιλογή των ατόμων των μελετών και στην ορθή γεωγραφική κατανομή.

Σιδηροπενική αναιμία

- The association of *Hp* with otherwise unexplained **iron-deficiency anaemia**, after endoscopic exclusion of the most common bleeding, i.e. Ca, peptic ulcer and non-bleeding, i.e. celiac disease, previous gastric surgery, GI diseases, has been well demonstrated.
- Two further meta-analyses showed that ***Hp* eradication** combined with **oral iron supplementation** is superior to iron supplementation alone for unexplained iron-deficiency anaemia.
- However, it should be noted that **only corpus mucosa involvement** and development of corpus gastritis links *Hp* infection to iron-deficiency anaemia.

Σιδηροπενική αναιμία & *Hp*

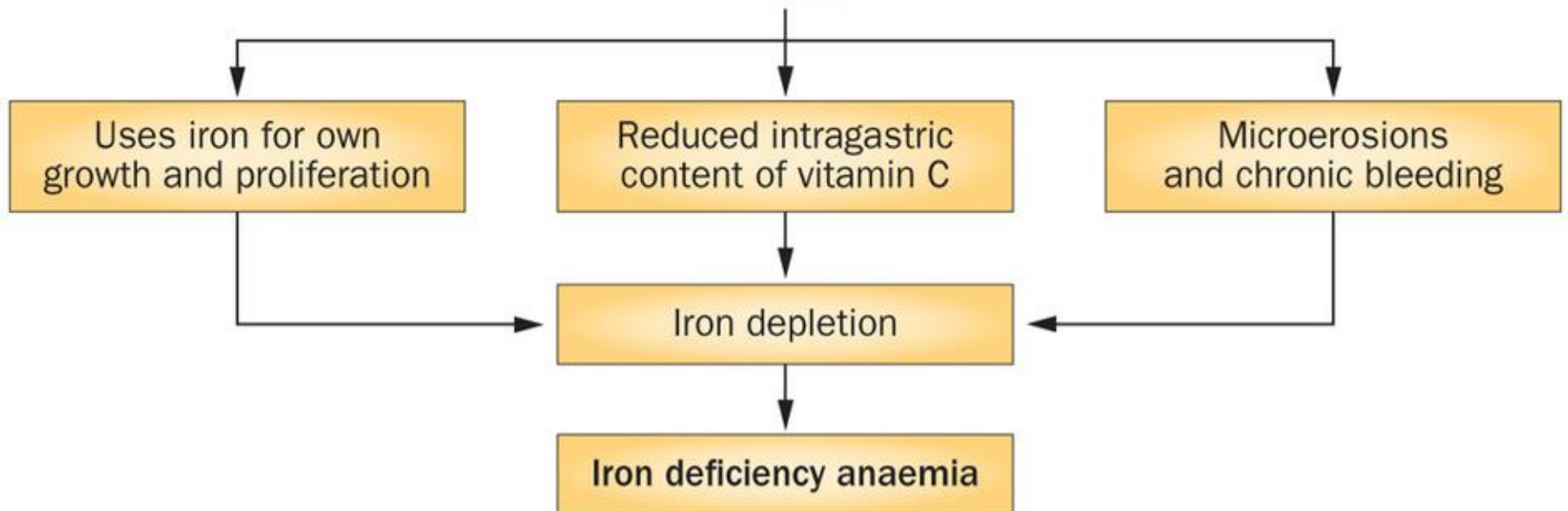
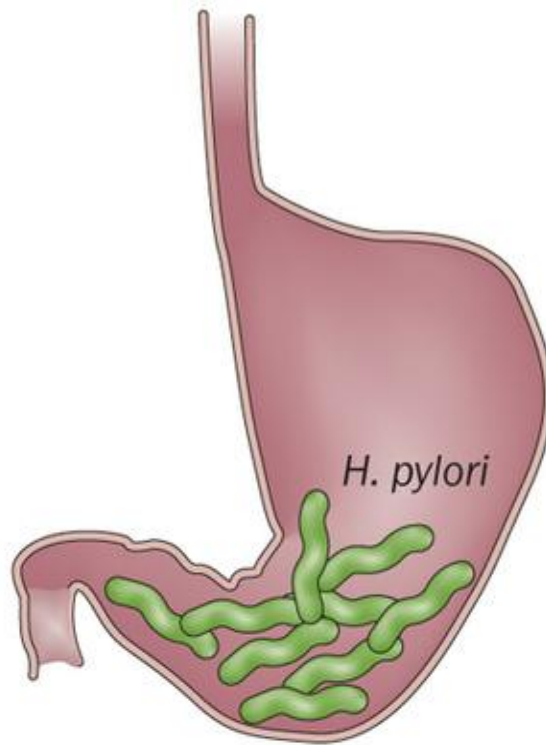
- Η λοίμωξη από *Hp* μπορεί να συνοδεύεται από έλλειψη Fe με συνοδό ή όχι σιδηροπενική αναιμία, ανεξάρτητα από ύπαρξη ή μη πεπτικού έλκους.
- Η λοίμωξη από *Hp* συνοδεύεται από μειωμένα επίπεδα φερριτίνης και από 40% αύξηση στην επίπτωση σιδηροπενίας

Hepcidin

- Η παρατηρηθείσα σχέση μεταξύ αύξησης της δραστηριότητας της hepcidin (ενός νέου αντιμικροβιακό πεπτιδίου) και ευόδωσης φλεγμονής και αναιμίας, τόσο στους ανθρώπους όσο και στα ζώα, υποστηρίζει ότι το πεπτίδιο αυτό αποτελεί σημαντικότατο μεσολαβητή για την εμφάνιση αναιμίας ή φλεγμονής.

Πιθανή ερμηνεία

- Άτομα με γαστρίτιδα θετική στο *Hp* παρουσιάζουν διαταραχές στο ενδογαστρικό pH και στα επίπεδα ασκορβικού οξέος, με αποτέλεσμα μειωμένη απορρόφηση Fe και εμφάνιση αναιμίας.
- Το *Hp* αυξάνει την γαστρική λακτοφερρίνη η οποία προσλαμβάνει τον σίδηρο από την τρανσφερρίνη.
- Ο συνδεδεμένος με την λακτοφερρίνη Fe, προσλαμβάνεται από το *Hp* μέσω υποδοχέων της εξωτερικής μεμβράνης του χρησιμοποιώντας τον για την δική του ανάπτυξη.
- Εν τούτοις το μοντέλο αυτό δεν ερμηνεύει γιατί όλα τα θετικά στο *Hp* άτομα δεν εμφανίζουν σιδηροπενική αναιμία.



Νοσήματα αναπνευστικού

Χρόνια βρογχίτις – Πνευμονική TBC

- Μικρός αριθμός επιδημιολογικών και ορολογικών case-control μελετών υποστηρίζουν ότι η λοίμωξη από *Hp* μπορεί να συνοδεύεται από χρόνια βρογχίτιδα.
- Υποστηρίζεται επίσης ότι η *Hp* λοίμωξη μπορεί να είναι συχνότερη σε ασθενείς με πνευμονική TBC.

Βρογχεκτασία – Καρκίνος πνεύμονος

Ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος ή βρογχεκτασία μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένη οροθετικότητα στο *Hp*.

Αποφρακτική άπνοια ύπνου

Περιγράφηκε θετική συσχέτιση μεταξύ *Hp* λοιμώξεως και αποφρακτικής άπνοιας στη διάρκεια του ύπνου.

Τα αποτελέσματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί.

Επίκριση

- Η σχέση μεταξύ *Hr* λοιμώξεως και αναπνευστικών νοσημάτων στηρίζεται σε case-control studies οι οποίες περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών.
- Δεν υπάρχει μελέτη που να προτείνει συγκεκριμένο παθογενετικό μηχανισμό που να συνδέει τη λοίμωξη από *Hr* με τα πνευμονικά νοσήματα.
- Χρειάζονται προοπτικές μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών με σκοπό την επιβεβαίωση ή απόρριψη της σχέσεως μεταξύ *Hr* λοιμώξεως και πνευμονικών νοσημάτων.

Ισχαιμική καρδιοπάθεια & *Hr*

- *Χρόνιες λοιμώξεις*: Παράγοντες που υπεισέρχονται πρόωρα στις διαδικασίες αθηροσκλήρωσης.
- Η επίδρασή τους μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε περιπτώσεις λοιμωδών παραγόντων με ευρεία διασπορά όπως το *Hr*.

Παθογένεση αγγειακής βλάβης

- Η asymmetric dimethylarginine (ενδογενής αναστολέας της συνθετάσης του NO) αυξάνει σε λοιμώξεις.
- Η ουσία αυτή μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο αφού επηρεάζει αρνητικά τις λειτουργίες του αγγειακού ενδοθηλίου.
- Η *Hp* λοίμωξη αυξάνει τα επίπεδα της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης.

Ισχαιμική καρδιοπάθεια

- Recent data showed an association between CagA-positive Hp strains and ischaemic heart disease.

- Έτσι, θεωρητικώς, η εκρίζωση του *Hr* μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιοαγγειακής νόσου.
- Μελέτες εκρίζωσης του *Hr* δίδουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, όσον αφορά στην πορεία της ισχαιμικής καρδιοπάθειας.
- Όμως, μελέτες σχετικές με μηχανισμούς molecular mimicry που επάγονται από το *Hr* υποστηρίζουν εντόνως την ύπαρξη σχέσεως μεταξύ *Hr* λοίμωξης και καρδιοαγγειακής νόσου.

Ο ρόλος της ομοκυστεΐνης

Μεταξύ των παραγόντων που εμπλέκονται στην παθογένεση της αρτηριοσκλήρωσης η ατροφική γαστρίτις φαίνεται ότι εμπλέκεται και αυτή στην παθογένεια μέσω της ανάπτυξης υπερομοκυστεϊναιμίας, η οποία αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ισχαιμικής καρδιακής νόσου.

Αιτιοπαθογένεια

Η λοίμωξη από *Hp* μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου μέσω απελευθέρωσης φλεγμονωδών κυττοκινών και άλλων μεσολαβητών φλεγμονής.

Οι παράγοντες αυτοί προκαλούν τη γένεση καταρράκτη βιοχημικών αντιδράσεων οι οποίοι προκαλούν ενδοθηλιακή βλάβη και ευόδωση της προσκόλλησης της πλάκας χολεστερόλης στο αγγειακό τοίχωμα.

Περιοδοντική νόσος

Πρόσφατη μεταανάλυση υποστηρίζει ότι η περιοδοντική νόσος (η οποία προκαλείται από πολλούς μικροοργανισμούς συμπεριλαμβανομένου του *Hp*), συμβάλλει στην παθογένεση της καρδιοαγγειακής νόσου τουλάχιστον κατά 20% και του εγκεφαλικού επεισοδίου σε μεγαλύτερο βαθμό.

Επίκριση

Τονίζεται ότι από τις δημοσιευμένες μελέτες καμία δεν έλαβε υπ όψιν της ως συνεργό παράγοντα πιθανή υποκείμενη γενετική προδιάθεση για εμφάνιση ισχαιμικής νόσου ή γενετική προδιάθεση όσον αφορά στο αποτέλεσμα της *Hp* λοίμωξης.

Το γεγονός της εμφάνισης καρδιοαγγειακής νόσου και σε άτομα τα οποία δεν έχουν κανένα παράγοντα κινδύνου, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι καμία κατάσταση ή έκθεση σε περιβαλλοντικό παράγοντα δεν μπορεί να ερμηνεύσει εξ ολοκλήρου την εμφάνιση και εξέλιξη της καρδιοαγγειακής νόσου.

Οφθαλμικά νοσήματα

Γλαύκωμα

- Το 2002, οι Kountouras et al περιέγραψαν αυξημένη συχνότητα λοίμωξης από *Hp* σε ασθενείς με γλαύκωμα.
- Διαπίστωσαν ακόμη ότι η επιτυχής εκρίζωση του μικροβίου μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση και βελτιώνει τις οφθαλμικές παραμέτρους.

Σε μεταγενέστερη μελέτη από τον Καναδά με μεγάλο αριθμό ασθενών δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη συχνότητα λοίμωξης από *Hr* μεταξύ ασθενών και μαρτύρων.

Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ λοίμωξης από *Hr* και γλαυκώματος.

Επίκριση

- Δεν υπάρχει προφανής αιτιολογία για την ύπαρξη αυτών των διαφορών.
- Φαίνεται ότι διαφορές στη συχνότητα λοίμωξης μεταξύ των διαφόρων χωρών επηρεάζουν τα αποτελέσματα, αφού η οροθετικότητα στους ασθενείς με γλαύκωμα στην Ελληνική μελέτη ήταν 88% και στην Καναδική 26%.
- Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες στο ενδιαφέρον αυτό θέμα.

Δερματολογικά νοσήματα

Ροδόχρους ακμή

Η πλέον συχνή δερματοπάθεια.

Άγνωστης αιτιολογίας.

Η λοίμωξη από *Hp* φαίνεται ότι είναι σημαντικός αιτιολογικός παράγων.

Η θεραπεία εκρίζωσης προσφέρει θεραπευτικό όφελος αν και η συχνότητα της *Hp* λοίμωξης στους ασθενείς δεν διαφέρει από αυτήν των φυσιολογικών ατόμων.

Σακχαρώδης διαβήτης

Σακχαρώδης διαβήτης

- Υποστηρίζεται ότι οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη αναλογία λοίμωξης από *Hp*, η οποία συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα δυσπεπτικών ενοχλημάτων.
- Διαβητικοί με νευροπάθεια του αυτονόμου και δυσπεψία φαίνεται ότι έχουν αυξημένη συχνότητα λοίμωξης από *Hp*.
- Συνεπώς είναι αναγκαία η θεραπεία εκρίζωσης?

Παθήσεις ουροποιητικού

Δεδομένα

- Αυξημένα επίπεδα αζώτου ουρίας στο αίμα συνοδεύονται από χαμηλή επίπτωση λοίμωξης από *Hp*.
- Ασθενείς με τελική νεφρική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη συχνότητα λοίμωξης από *Hp* (27.5% συγκριτικώς με 56% των μη αιμοκαθαιρομένων ασθενών)

Δεδομένα

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια προστατεύονται από τη λοίμωξη.

Η μείωση της γαστρικής έκκρισης από το *Hp* λόγω της χρόνιας γαστρίτιδος μπορεί να ενέχεται παθογενετικά.

Συμπέρασμα

Η σχέση της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού με εκδηλώσεις από άλλα όργανα και συστήματα είναι υπαρκτή τουλάχιστον για ορισμένα από αυτά

Οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί διερευνώνται



Iasi University of Medicine & Pharmacy