

Σχετίζεται η βαρύτητα της γαστρορραγίας με το *Helicobacter pylori* ή με την προηγούμενη λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών;

ΣΚΟΠΟΣ Η διερεύνηση της επίδρασης της λοίμωξης από *Helicobacter pylori*, καθώς και της προηγούμενης λήψης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs), στη βαρύτητα και την έκβαση της γαστρορραγίας. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Το δείγμα αποτέλεσαν όλες οι περιπτώσεις με γαστρορραγία που νοσηλεύτηκαν στην 3η Παθολογική Κλινική του Τζάνειου Νοσοκομείου κατά την περίοδο Ιουνίου-Δεκεμβρίου 1997. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες (Α και Β), ανάλογα με το αν έγινε μετάγγιση αίματος ή όχι, και υποβλήθηκαν σε γαστροσκόπηση. Για τη διάγνωση της λοίμωξης από *H. pylori* χρησιμοποιήθηκαν ορολογικές δοκιμασίες. Στις δύο ομάδες μελετήθηκαν η λοίμωξη από *H. pylori* και η λήψη NSAIDs ως δυνητικοί παράγοντες βαρύτητας της αιμορραγίας. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Από το σύνολο των 58 ασθενών, 22 ανήκαν στην ομάδα Α και 36 στην ομάδα Β. Η συχνότητα λοίμωξης από *H. pylori* και η λήψη NSAIDs δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων Α και Β (19/22 έναντι 29/36, P=NS για το *H. pylori*) και (13/22 έναντι 24/36, P=NS για τη λήψη NSAIDs). Περιπτώσεις με πολλαπλές ενδοσκοπικές βλάβες δεν είχαν συχνότερα τους παράγοντες αυτούς, συγκρινόμενοι με ασθενείς με μονήρεις βλάβες. Οι ασθενείς της ομάδας Α είχαν ενδοσκοπικά ευρήματα υψηλού κινδύνου για επανεμφάνιση αιμορραγίας (ορατό αγγείο, θρόμβος) συχνότερα από τους αρρώστους της ομάδας Β (8/18 έναντι 3/35, P=0,0042). Στο σύνολό τους, οι ασθενείς με τα προαναφερθέντα ενδοσκοπικά ευρήματα δεν είχαν λοίμωξη από *H. pylori* και δεν ανέφεραν λήψη NSAIDs συχνότερα από ασθενείς χωρίς τέτοια ευρήματα. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η λοίμωξη από *H. pylori* και η προηγούμενη λήψη NSAIDs δεν σχετίζονται με τη βαρύτητα της γαστρορραγίας. Αντιθέτως, τα ενδοσκοπικά ευρήματα βαρύτητας αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες έκβασης της αιμορραγίας από πεπτικό έλκος.

Σήμερα είναι πλέον αναμφισβήτητο ότι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*) συμμετέχει στην αιτιοπαθογένεια του πεπτικού έλκους, του γαστρικού καρκίνου και του MALT-λεμφώματος του στομάχου. Είναι γνωστό ότι η επίπτωση της λοίμωξης αυξάνει με την ηλικία και ανέρχεται σε ποσοστό 76-100% σε έλκη δωδεκαδακτύλου (στην Ελλάδα υπολογίζεται περίπου 90%), ενώ κυμαίνεται χαμηλότερα, σε ποσοστό 42-95% στα έλκη στομάχου.¹

Παρόλα αυτά, εξακολουθεί να παραμένει αβέβαιος ο ρόλος αυτού του παράγοντα, καθώς και η επίδραση της προηγούμενης λήψης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs) στην επιβάρυνση της γαστρορραγίας.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης αυτών των παραγόντων (*H. pylori* και NSAIDs) στη βαρύτητα της αιμορραγίας της προκαλούμενης από πεπτικό έλκος ή διαβρωτική γαστροδωδεκαδακτυλίτιδα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς

Το δείγμα αποτέλεσαν όλοι οι ασθενείς που προσκομίστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία του Τζάνειου Νοσοκομείου με γαστρορραγία και νοσηλεύτηκαν στην 3η Παθολογική Κλινική κατά τη χρονική περίοδο Ιουνίου-Δεκεμβρίου 1997. Οι ασθε-

Ι. Κυρπαγκίτσος,¹
Α. Λαζαρίδου,²
Α. Μεληδώνης,³
Σ. Καραγιαννόπουλος³

¹Γ' Παθολογικό Τμήμα,
²Μικροβιολογικό Εργαστήριο,
³Α' Παθολογικό Τμήμα,
«Τζάνειο» Νοσοκομείο, Πειραιάς,

Is there correlation between the severity of upper gastrointestinal bleeding and *Helicobacter pylori* infection or the prior use of NSAIDs?

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ελικοβακτηρίδιο πυλωρού
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Υποβλήθηκε 29.6.1999
Εγκρίθηκε 22.7.2003

νείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες (Α και Β) ανάλογα με το αν υποβλήθηκαν ή όχι σε μετάγγιση αίματος. Κριτήρια μετάγγισης αποτέλεσαν η μεγάλη πτώση της αιμοσφαιρίνης (Hb <7 g/dL) και η αιμοδυναμική αστάθεια (ταχυκαρδία >100/min, πτώση αρτηριακής πίεσης <100 mmHg). Στις ομάδες αυτές μελετήθηκαν η παρουσία του *H. pylori* και η λήψη NSAIDs ως δυνητικοί παράγοντες επιβάρυνσης της αιμορραγίας.

Ταυτοποίηση παραγόντων κινδύνου

Με την είσοδο του ασθενούς και πριν από ενδεχόμενη μετάγγιση λαμβανόταν δείγμα αίματος για ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του *H. pylori* χρησιμοποιώντας την ανοσοχρωματογραφική μέθοδο FlexPack (Abbott Laboratories). Ακολουθούσε η λήψη λεπτομερούς ιστορικού (προηγούμενες παθήσεις, ιδίως από το ανώτερο πεπτικό, συνυπάρχουσες καταστάσεις από άλλα συστήματα, λήψη NSAIDs) από τον ίδιο τον ασθενή ή από το οικείο περιβάλλον.

Ενδοσκοπικά ευρήματα

Οι ασθενείς υποβάλλονταν επειγόντως σε γαστροσκόπηση. Αντενδείξεις για τη διενέργεια γαστροσκόπησης αποτέλεσαν η βαριά αιμοδυναμική αστάθεια, η σοβαρή μορφής χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η παρόξυνση στεφανιαίας νόσου και η μη συγκατάθεση του ασθενούς. Τα ενδοσκοπικά ευρήματα εξετάστηκαν σε συνάρτηση με τη βαρύτητα της γαστρορραγίας και την παρουσία λοίμωξης από *H. pylori* ή τη λήψη NSAIDs.

Στατιστική ανάλυση

Για συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικές (Student t-test) ή μη παραμετρικές δοκιμασίες (Mann-Witney U-test), ανάλογα με την κανονικότητα ή μη της κατανομής του δείγματος. Δυαδικές μεταβλητές εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία χ^2 ή Fisher για αναμενόμενες τιμές <5. Πολυπαραγοντική ανάλυση δεν εκτελέστηκε λόγω του σχετικά μικρού

μεγέθους του δείγματος. Τιμές $P < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το πρόγραμμα SPSS 8.0 για Windows.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ασθενείς

Το δείγμα αποτελείται από 58 ασθενείς, 22 στην ομάδα Α (μεταγγισθέντες) και 36 στην ομάδα Β (μη μεταγγισθέντες). Οι δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμες όσον αφορά στη μέση ηλικία και την κατανομή ανδρών/γυναικών (πίν. 1). Έντεκα ασθενείς από την ομάδα Α είχαν ιστορικό από το πεπτικό σύστημα (8 είχαν ένα ή περισσότερα επεισόδια γαστρορραγίας, 2 γνωστό έλκος δωδεκαδακτύλου και ένας ιστορικό γαστρίτιδας). Από την ομάδα Β, 21 ασθενείς είχαν στο παρελθόν προβλήματα από το πεπτικό (6 μία ή περισσότερες γαστρορραγίες, 10 γνωστό έλκος δωδεκαδακτύλου, 3 γαστρίτιδα, 1 γαστρεκτομή, 1 βαγοτομή-γαστροεντεροαναστόμωση λόγω διάτρησης γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους και 1 μη ελκωτική δυσπεψία). Η αναλογία ασθενών με ιστορικό από το πεπτικό δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων ($P=NS$). Η συχνότητα λοίμωξης από *H. pylori* και η λήψη NSAIDs, καθώς και ο συνδυασμός των δύο παραγόντων μεταξύ των ομάδων Α και Β, ήταν στατιστικώς μη σημαντικά (πίν. 1). Από το σύνολο των ασθενών, ένας μόνο (ομάδα Β) δεν ανέφερε λήψη NSAIDs και δεν είχε λοίμωξη από *H. pylori*. Η διάρκεια νοσηλείας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα Α από ό,τι στη Β ($P=0,001$, πίν. 1). Από την ομάδα Α, ένας ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο λόγω συνεχιζόμενης αιμορραγίας πέραν των 48 ωρών, 2 εμφάνισαν ενδοσκοπική υποτροπή της αιμορραγίας και 1 (82 ετών) απεβίωσε (συμπαρομαρτούσα βαριά καρδιακή ανεπάρκεια).

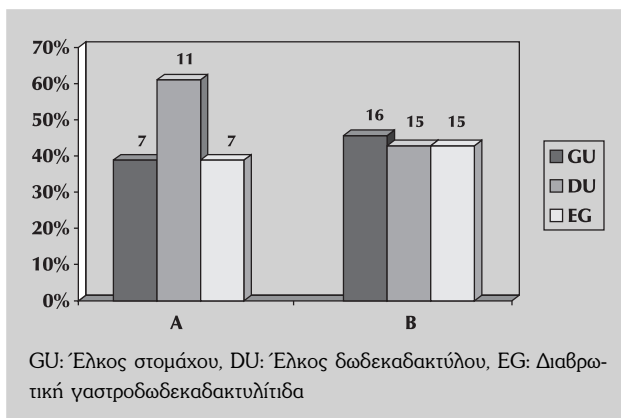
Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία και συχνότητα παραγόντων κινδύνου στις ομάδες Α και Β.

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	P	Σύνολο
N	22	36	-	58
Ηλικία (εύρος)	61,1±15,2 (27-87)	60,7±13,4 (22-85)	NS	60,9±14 (22-85)
Φύλο (Α/Γ)	19/3	28/8	NS	47/11
Ημέρες νοσηλείας (μέσος, εύρος)	5 (2-12)	2 (2-7)	0,001	5 (2-12)
Μονάδες αίματος (μέσος, εύρος)	2 (2-6)	0	-	2 (2-6)
Λοίμωξη από <i>H. pylori</i>	19 (86,4%)	29 (80,6%)	NS	48 (82,8%)
Λήψη NSAIDs	13 (59,1%)	24 (66,6%)	NS	37 (63,8%)
Συνδυασμός παραγόντων	11 (50%)	18 (50%)	NS	29 (50%)

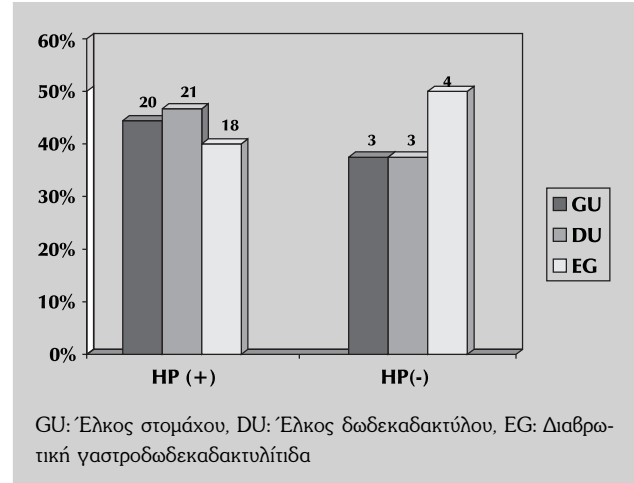
NS: Στατιστικά μη σημαντικό, Α: Άνδρες, Γ: Γυναίκες, NSAIDs: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Ενδοσκοπικά ευρήματα

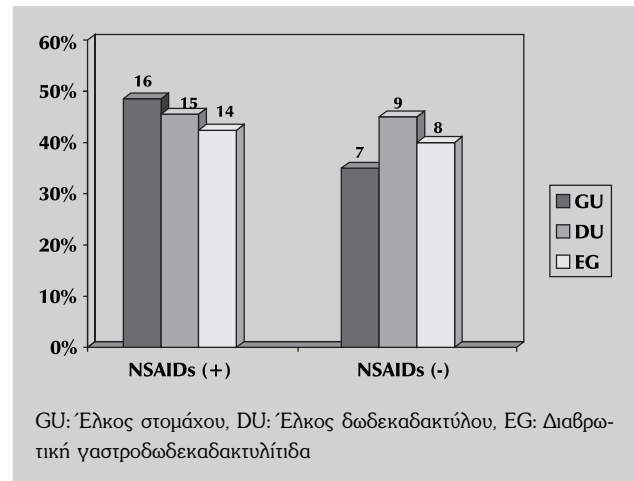
Συνολικά ενδοσκοπήθηκαν 53 ασθενείς, 18 στην ομάδα Α και 35 στην ομάδα Β. Πολλαπλές βλάβες (συνδυασμός ευρημάτων έλκους στομάχου, δωδεκαδακτύλου και διαβρωτικής γαστροδωδεκαδακτυλίτιδας) διαπιστώθηκαν σε 6 άτομα στην ομάδα Α και σε 11 στην ομάδα Β (P=NS). Ασθενείς με λοίμωξη από *H. pylori*, ανεξαρτήτως ομάδας, δεν είχαν πολλαπλές ενδοσκοπικές βλάβες συχνότερα από ασθενείς χωρίς λοίμωξη (13/45 έναντι 4/8, P=NS). Δεκατρείς από τους 33 χρήστες NSAIDs (39,4%) εμφάνιζαν πολλαπλές βλάβες σε σχέση με 4 από τους 20 ασθενείς (20%) χωρίς αυτόν τον παράγοντα κινδύνου (P=NS). Τέλος, 10 από τους 26 ασθενείς (38,5%) που είχαν και τους 2 παράγοντες κινδύνου (*H. pylori* και NSAIDs) εμφάνιζαν πολλαπλές ενδοσκοπικές βλάβες, συγκρινόμενοι με 7 από τους 32 (21,9%) που είχαν μόνο έναν παράγοντα κινδύνου (P=NS). Το είδος των βλαβών δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (εικ. 1), μεταξύ *H. pylori* (+) και *H. pylori* (-) ασθενών (εικ. 2), καθώς και μεταξύ χρηστών ή μη NSAIDs (εικ. 3). Η επίπτωση της *H. pylori*-λοίμωξης ήταν 86,9% για τα έλκη στομάχου (20 στους 23 ασθενείς) και 92,3% για τα έλκη δωδεκαδακτύλου (24 στους 26 ασθενείς). Από τους 18 ασθενείς που ενδοσκοπήθηκαν στην ομάδα Α, 8 (44,4%) είχαν ευρήματα συμβατά με αυξημένο κίνδυνο για επανεμφάνιση αιμορραγίας (θρόμβος ή ορατό αγγείο), συγκριτικά με 3 στους 35 (8,6%) ασθενείς της ομάδας Β (P=0,0042). Η συχνότητα της *H. pylori*-λοίμωξης και η λήψη NSAIDs στους 11 ασθενείς με τα προαναφερθέντα ενδοσκοπικά ευρήματα δεν διέφερε από αυτή των ασθενών χωρίς τέτοια ευρήματα (9/11 έναντι 36/42, P=NS για το *H. pylori* και 5/11 έναντι 28/42, P=NS για τη χρήση NSAIDs, αντίστοιχα).



Εικόνα 1. Κατανομή ενδοσκοπικών βλαβών μεταξύ των ομάδων Α και Β.



Εικόνα 2. Κατανομή των ενδοσκοπικών βλαβών μεταξύ ασθενών με και χωρίς λοίμωξη από *H. pylori* (HP).



Εικόνα 3. Κατανομή ενδοσκοπικών βλαβών μεταξύ χρηστών και μη χρηστών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι η λοίμωξη από *H. pylori*, καθώς και η προηγηθείσα λήψη NSAIDs, δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Αντιθέτως, ενδοσκοπικά στίγματα βαρύτητας της αιμορραγίας ήταν συχνότερα στην ομάδα των μεταγγισθέντων ασθενών, οι οποίοι θεωρήθηκαν και οι βαρύτερα πάσχοντες. Παρελθόν ιστορικό από το πεπτικό καθώς και ο τύπος του έλκους δεν αποτέλεσαν παράγοντες επιβάρυνσης της γαστρορραγίας. Δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένου τύπου έλκους ή πολλαπλότητας βλαβών και λοίμωξης από *H. pylori* ή λήψης NSAIDs.

Σημαντικοί παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να υπεισέρχονται στην έκβαση μιας αιμορραγίας από το πεπτικό (όπως και από κάθε άλλο σύστημα), είναι οι μηχανισμοί αιμόστασης και πήξης-ινωδόλυσης, καθώς και η ταχύτητα επούλωσης της αιμορραγούσας βλάβης. Αν και τα NSAIDs και κατεξοχήν η ασπιρίνη είναι φάρμακα με αντιαιμοπεταλιακή δράση και θεωρητικά θα έπρεπε η προκαλούμενη αιμορραγία να είναι βαρύτερη, τέτοιο εύρημα δεν επιβεβαιώθηκε από την παρούσα εργασία. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη,² κατά την οξεία φάση της γαστρορραγίας επισυμβαίνει διαταραχή της ισορροπίας πήξης-ινωδόλυσης σε ιστικό επίπεδο (αύξηση του τύπου ουροκινάσης ενεργοποιητή του πλασμινογόνου), αν και δεν φαίνεται να επηρεάζεται η έκβαση της αιμορραγίας.³

Η συμμετοχή του *H. pylori* στην πρόκληση αιμορραγικών επιπλοκών του πεπτικού έλκους παραμένει σημείο διαφωνίας μεταξύ των διαφόρων ερευνητών.⁴⁻¹¹ Το *H. pylori* δρα βλαπτικά στο γαστρικό βλεννογόνο και συνεπώς στην επούλωση με ποικίλους μηχανισμούς: (α) Άμεση κυτταροτοξική επίδραση μέσω των πρωτεϊνών Cag A και Vac A, (β) πρόκληση υπεργαστριναιμίας, (γ) παραγωγή μεθυλ-ιστιδίνης, η οποία επιδρά αφενός στους H₂ υποδοχείς διεγείροντας την έκκριση HCl και αφετέρου στους H₃ υποδοχείς των D κυττάρων αναστέλλοντας την έκκριση της σωματοστατίνης, (δ) αύξηση της μάζας των τοιχωματικών κυττάρων και πιθανώς επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης.¹ Από την άλλη πλευρά, πρόσφατα στοιχεία υπαινίσσονται υπέρ ενός προστατευτικού ρόλου του *H. pylori* έναντι της βλαπτικής επίδρασης των NSAIDs, πιθανώς μέσω παραγωγής κυτταροπροστατευτικών προσταγλανδινών, η σύνθεση των οποίων αναστέλλεται από τα NSAIDs.^{8,9} Υποτίθεται ότι η επίδραση του *H. pylori* είναι συνισταμένη διαφόρων παραγόντων-χαρακτηριστικών του μικροβίου, όπως περισσότερο ή λιγότερο λοιμογόνα στελέχη ή ακόμα και

«κυτταροπροστατευτικά» στελέχη, τα οποία μπορεί να αποικίζουν το γαστρικό βλεννογόνο σε διαφορετική αναλογία κατά περίπτωση. Συνεπώς, η παρουσία και μόνο του *H. pylori* δεν αποτελεί καθοριστικό παράγοντα έκβασης της αιμορραγίας.

Τελικά, αν και οι περισσότεροι ερευνητές^{4,11-16} τείνουν να ενοχοποιήσουν τα NSAIDs για τις αιμορραγικές επιπλοκές του πεπτικού έλκους, το ποσοστό των ασθενών στο δείγμα που ανέφεραν αυτόν τον παράγοντα κινδύνου ήταν περίπου 64%. Εάν ληφθεί υπόψη ότι οι πληροφορίες που δίνονται από τους ασθενείς σχετικά με το φαρμακευτικό ιστορικό πολλές φορές είναι ανακριβείς, τότε αυτό το ποσοστό θα μπορούσε να είναι μεγαλύτερο.

Ένα σημαντικό συμπέρασμα από την εργασία αυτή είναι ότι η ύπαρξη ενδοσκοπικών βλαβών συμβατών με αυξημένο κίνδυνο για επανεμφάνιση αιμορραγίας (ερυθρά κηλίδα/ορατό αγγείο ή ερυθρός θρόμβος επικαλύπτων τον κρατήρα του έλκους) ήταν και ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας βαρύτητας της γαστρορραγίας. Ασθενείς με ενδοσκοπικά ευρήματα αυτού του είδους δεν ανέφεραν χρήση NSAIDs και δεν είχαν λοίμωξη από *H. pylori* συχνότερα από ασθενείς χωρίς τέτοια ευρήματα. Οι αιτίες που πιθανόν να οδηγούν σε αυξημένη διάβρωση του βλεννογόνου –και συνεπώς σε σοβαρότερη αιμορραγία– όπως για παράδειγμα περισσότερο λοιμογόνα στελέχη *H. pylori* ή ελαττωμένη επουλωτική τάση των προσβεβλημένων ιστών, θα μπορούσαν να αποτελέσουν μελλοντικά αντικείμενα έρευνας.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η λοίμωξη από το *H. pylori* και η προληπτική λήψη NSAIDs δεν φαίνεται να επιβαρύνουν την πρόγνωση και έκβαση μιας γαστρορραγίας. Αντιθέτως, το είδος της ενδοσκοπικής βλάβης είναι ο παράγοντας που συνδέεται άμεσα με τη βαρύτητα της αιμορραγίας από πεπτικό έλκος.

ABSTRACT

Is there correlation between the severity of upper gastrointestinal bleeding and *Helicobacter pylori* infection or the prior use of NSAIDs?

I. KYRLAGKITSIS,¹ A. LAZARIDOU,² A. MELIDONIS,³ S. KARAGIANNOPOULOS³

¹3rd Department of Internal Medicine, ²Department of Microbiology, ³1st Department of Internal Medicine, "Tzanio" Hospital, Piraeus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(3):262–266

OBJECTIVE To assess the effects of *Helicobacter pylori* infection and the prior use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the severity and outcome of upper gastrointestinal bleeding. **METHOD** All cases of upper gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer or erosive gastroduodenitis admitted to the 3rd

Department of Internal Medicine of the Tzanio Hospital during the period June–December 1997 were identified and subdivided into 2 groups (A and B) using the criterion of blood transfusion. All patients underwent endoscopy and *H. pylori* infection was diagnosed using serological assay in each of the 2 groups. *H. pylori* infection and the prior use of NSAIDs were analysed as potential factors for severity of the bleeding. **RESULTS** In total 58 patients were identified, 22 in group A (transfused) and 36 in group B (non-transfused). The frequency of *H. pylori* infection and the use of NSAIDs were similar in the 2 groups (19/22 vs 29/36, P=NS and 13/22 vs 24/36, P=NS, respectively). Patients with multiple endoscopic lesions were not reported to have the potential factors more frequently than those with single lesions. Group A patients more often had lesions related with a high risk of re-bleeding (visible vessel, clot) than group B patients (8/18 vs 3/35 respectively, P=0.0042). However, the patients with such lesions did not have a higher incidence of the studied factors than those without. **CONCLUSIONS** *H. pylori* infection and the use of NSAIDs do not correlate with the severity of the upper gastrointestinal bleeding. The presence of “high-risk” endoscopic lesions is the most important predictive factor for severity.

Key words: *Helicobacter pylori*, Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Βιβλιογραφία

1. ΠΟΚΚΑΣ Θ. *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού*. Σύγχρονες απόψεις, Αθήνα, 1998:175–184
2. HERSZENYI L, PLEBANI M, CARRARO P, DE PAOLI M, CARDIN R, DI MARIO F ET AL. Impaired fibrinolysis and increased protease levels in gastric and duodenal mucosa of patients with active duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1997, 92:843–847
3. HENRY DA. Gastrointestinal haemorrhage: Fibrinolysis and upper gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1993, 341:27
4. AL-ASSI MT, GENTA RM, KARTTUNEN TJ, GRAHAM DY. Ulcer site and complications related to *Helicobacter pylori* infection and NSAIDs use. *Endoscopy* 1996, 28:229–233
5. PILOTTO A, LEANDRO G, DI MARIO F, FRANCESCHI M, BOZZOLA L, VALERIO G. Role of *Helicobacter pylori* infection on upper gastrointestinal bleeding in the elderly: A case control study. *Dig Dis Sci* 1997, 42:586–591
6. PILOTTO A, FRANCESCHI M, LEANDRO G, DI MARIO F, VALERIO G. The effect of *Helicobacter pylori* infection on NSAID-related gastroduodenal damage in the elderly. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997, 9:951–956
7. HENRIKSSON AE, EDMAN AC, HELD M, WADSTROM T. *Helicobacter pylori* and acute bleeding peptic ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995, 7:769–771
8. CULLEN DJ, HAWKEY GM, GREENWOOD DC, HUMPHREYS H, SHEPHERD V, LOGAN RF ET AL. Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1997, 41:459–462
9. HAWKEY CJ, TULASSAY Z, SZCZEPANSKI L, VAN RENSBURG CJ, FILIPOWICZ-SOSNOWSKA A. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroid anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention*. *Lancet* 1998, 352:1016–1021
10. ZAITSEV VT, BOIKO VV, PEEV BI, KLIMOVA EM, POTAPOVA NI, DIB FK ET AL. The significance of gastric helicobacteriosis in the genesis of haemorrhage from duodenal peptic ulcer. *Lik Sprava* 1996, 86–89
11. GRAHAM DY. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, *H. pylori*, and ulcers: Where we stand? *Am J Gastroenterol* 1997, 91:2080–2086
12. GUBBINS GP, SCHUBERT TT, ATTANASIO F, LUBETSKY M, PEREZ-PEREZ GI, BLASER MJ ET AL. *H. pylori* seroprevalence patients with rheumatoid arthritis: effect of NSAIDs and gold compounds. *Am J Med* 1992, 93:412–418
13. LANCASTER-SMITH MJ, JADARBERG ME, JACKSON DA. Ranitidine in the treatment of NSAIDs associated gastric and duodenal ulcers. *Gut* 1991, 32:252–255
14. LANGMAN MJS. Ulcer complications and NSAIDs. *Am J Med* 1988, 84(Suppl 2A):15–19
15. LAINE L, COMINELLI F, SLOANE R, CASINI-RAGGI V, MARIN-SORENSEN M, WEINSTEIN WM ET AL. Interactions of NSAIDs and *H. pylori* on gastroduodenal injury and prostaglandin production: a controlled double-blind trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995, 9:127–135
16. LAINE L, MARIN-SORENSEN M, WEINSTEIN WM. NSAIDs-associated gastric ulcers do not require *H. pylori* for their development. *Am J Gastroenterol* 1992, 87:1398–1402

Corresponding author:

I. Kyrlagkitis, 96 Kallistratous street, GR-157 71 Athens, Greece
e-mail: verdi@compulink.gr