

Dr. Rácz István

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, I. sz. Belgyógyászat-gasztroenterológia
Győr

A gyomor gasztroenterológiája

Összefoglaló

A *Helicobacter pylori* kutatás diagnosztika és terápia továbbra is központi kérdése a gasztroduodenális kórképeknek. Hypochlorhydriás gyomorban ugyanakkor számos más urea pozitív baktérium megjelenhet, meghamisítva az urease alapú tesztek. A *Helicobacter pylori* szekvenciális eradikációja több mint 10%-al növeli az eradikációs rátát. A kis dózisú aszpirin kezelés kb. 5-6%-os fekélykockázatát a proton-pumpa gátló kezelés szignifikánsan csökkenti, ugyanakkor az NSAID indukálta fekélyek és erosiok kockázatát a PPI prevenció szintén jelentősen, csupán 5-9%-ra redukálja. A gasztroduodenális fekélyvérzők korai endoszkópiája csökkenti az újrávérzési kockázatot és a kezelést költséghatékonyá teszi. Az urgens endoszkópia előtt bevezetett proton-pumpa gátló terápia szignifikánsan csökkenti az endoszkópos vérzéscsillapítást igénylő fekélyek arányát. Stressz ulcus profilaxist csak a legsúlyosabb, gépi lélegeztetést igénylő esetekben indokolt alkalmazni, az amerikai ajánlások szerint. A funkcionális dyspepsia tünetegyüttes predomináns tünetei és a pathomechanizmus között nem tudtak világos összefüggést kimutatni. A "test and treat" stratégiát továbbra is ajánlják, elsősorban költséghatékony jellege miatt. A nem cardia típusú gyomorrák incidenciája ugyan csökkenőben van, de az ún. lokalizált forma gyakorisága változatlan, elsősorban az idős korúakban. Kínai szerzők elsőként mutatták ki a cyclooxygenaz-2 gén polymorphismusát gyomorrákos betegekben.

Helicobacter pylori

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) a leggyakrabban előforduló urease pozitív baktérium a gyomorban. A diagnosztika alapja az urease pozitivitás (RUT), gyomorbiopsziás szövetten, továbbá a kilégzési teszt (UBT). Olasz szerzők azt vizsgálták, hogy mennyire befolyásolja az egyéb, nem *Helicobacter* típusú urease pozitív baktériumok jelenléte a fenti tesztek érzékenységét. Munkájukban 25 hypochlorhydriás és 10 nem hypochlorhydriás beteg adatait analizálták, vizsgálták a *Helicobacter* státuszt és a gyomorszekréumban megjelenő bakteriális túlnövekedést (overgrowth). Endoszkópia során gyomorszekréum mintát nyertek az antrumból és a corpusból vett biopsziás mintavétel mellett. A szekréum mintákat tenyésztették és összesen 6 hypochlorhydriás betegben 10 féle nem *Helicobacter* típusú urease pozitív baktériumot találtak, közülük a *Staphylococcus capitis urealiticum* mutatta a legerősebb urease aktivitást. A vizsgálat konklúziója szerint a hypochlorhydriás betegekben több urease enzim pozitív baktérium jelenhet meg, a *H. pylori* mellett. Az így megjelenő egyéb baktériumok erős urease aktivitása számottevően befolyásolhatja mind a RUT, mind az UBT tesztet feltételezett *H. pylori* infectio esetén (1).

Koreai szerzők pepticus fekélyvérzőkben azt vizsgálták, hogy vajon a *H. pylori* tesztet hogyan befolyásolja az aktív vérzés, a gyomorban felgyülemelő vérmennyiség. Ismert, hogy vérző betegekben magas a *H. pylori* tesztek fals negativitásának aránya. A szerzők 119 vérző beteget vizsgáltak, minden betegben elvégezték a RUT vizsgálatot, a hisztológiát az első endoszkópia során, majd a zajló PPI kezelés mellett UBT-t és szerológiát is végeztek. A második RUT és hisztológiai vizsgálatra a second look endoszkópia kapcsán került sor. A betegeket *H. pylori* pozitívnak tekintették akkor, ha két vagy több teszt bizonyította a *Helicobacter* jelenlétét. A betegek 78.2%-a bizonyult *H. pylori* pozitívnak. Az első RUT teszt 87.1%-os szenzitivitást, a második vizsgálat csupán 50.5%-os szenzitivitást mutatott. A szerzők konklúziója szerint a PPI kezelés sokkal jobban növelte a fals negatív esetek arányát, mint a gyomorban lévő vér megjelenése és az első RUT teszt volt a legszenzitívebb vizsgálati módszer gyomorvérzőkben. A szerzők a vérző betegekben a RUT teszt és az UBT kombinációját javasolják (2).

A *Helicobacter pylori* folyóirat főszerkesztője David Graham kínai munkatársával, Hong Luval kommentár formájú írásban reagált Francavilla és munkatársai 2005-ös közleményére, melyben a

H. pylori szekvenciális eradikációs kezeléséről adnak hírt az olasz szerzők. A kommentárban felteszik a kérdést, hogy vajon újdonság-e a szekvenciális eradikációs eljárás? Graham és Hong rámutatnak, hogy a gyomor mucosa felszínén igen nagyszámú, 10^7 - 10^{11} H. pylori fordul elő pozitivitás esetén és valószínűleg számos rezisztens mutáns is jelen van. Az úgynevezett hagyományos hármas kezelések, melyek 7-10 napig tartanak, a klinikai gyakorlatban rendszerint 80%-nál alacsonyabb eradikációs sikerrel járnak, mely 12%-al javítható, ha a kezelés 14 napra kiterjed. Ha a hármas kúrákat szekvenciálisan, egymást követően alkalmazzák (amoxicillin, clarithromicin vagy metronidazol + PPI kombináció), akkor a szerzők szerint tulajdonképpen nem szekvenciális gyógyszerelésről van szó, hanem egy négyes kezelésnek a kétszer egyhetes alkalmazásáról. A magyarázat alapja az, hogy az egyes kombinációkban tipikusan a clarithromicint metronidazzal cserélik a proton-pumpa gátló meghagyása mellett, így tulajdonképpen négy fajta gyógyszernek az elhúzódó, két hetes adása történik. Ezáltal az eradikációs ráta akár 89-96%-ra is növelhető. Graham és munkatársának érdekes fejtegetése tulajdonképpen a máig sem teljesen megoldott H. pylori eradikáció probléma egy újabb aspektusára világít rá (3).

Az NSAID és aszpirin kezelés mellékhatásai

Dán szerzők egy 470.000 lakosú megyében statisztikai adatbázis felhasználásával felmérték, hogy miképpen változott a szövődménymentes és szövődményes gasztroduodenális fekélyek epidemiológiája egy 10 éves időszakban. Az 1993 és 2002 közötti évtized adatait elemezték. Adataik szerint az ezer főre számított szövődménymentes nyombélfekély incidenciája a 10 éves időszakban 0.55-ről 0.37-re csökkent, a gyomorfekély incidenciájának csökkenése kisebb mértékű, 10 év alatt 0.56-ról 0.4-re csökkent csupán. A vérző pepticus gasztroduodenális fekélyek incidenciája az 1993-as 0.55/1000 főről 0.57/1000 főre emelkedett, tehát a vérző fekélyek aránya nem csökkent, szemben a szövődménymentes fekélyek gyakoriságával. Az NSAID indukálta fekélyek aránya 10 év alatt 39%-ról 53%-ra növekedett. A szövődményes fekélyek egy hónapos mortalitása igen magas volt az anyagban, 37.1%-osnak bizonyult, a következő 11 hónapban további 5.1%-os volt a mortalitás. A szerzők konklúziója szerint, bár a pepticus fekélyek incidenciája csökken, az NSAID indukálta fekélyek aránya azonban növekszik és a mortalitás változatlanul magas (4).

Ismert, hogy a tartós NSAID szedésben részesülő betegek kb. 15%-ban alakul ki gasztroduodenális fekély, vagy szignifikáns számú nyálkahártya erosio. Az NSAID-val kezelt betegek kb. 2%-ban súlyos szövődmény, így akut gasztrointesztinális vérzés vagy perforáció is felléphet. Emiatt a megfelelően hatásos gasztroduodenális prevenció az NSAID szedő betegek esetében fontos klinikai kérdés mindmáig. Nemzetközi munkacsoport rheumatikus panaszok miatt tartósan NSAID szedő, 55 évnél idősebb betegek körében 6 hónapos vizsgálatot végzett. A bevont betegek legalább két rizikófaktor alapján fokozott kockázatúnak bizonyultak NSAID laesio szempontjából. A randomizált, prospektív vizsgálatban 196 beteg naponta 20 mg pantoprazolt, 199 beteg 40 mg pantoprazolt, míg 200 beteg 20 mg omeprazolt kapott az NSAID kezelés megtartása mellett. COX-2 gátlókat szedőket nem vontak a tanulmányba. A bevonási endoszkópia során észlelt fekély kizáró oknak minősült, és olyan betegeket sem vontak be, akiknél több mint öt erósiót észleltek endoszkóppal, továbbá reflux oesophagitis betegek sem kerültek a tanulmányba. Az ellenőrző endoszkópiát 3 és 6 hónap múlva végezték. A vizsgálat során a klinikai hatásosságot és az endoszkópos képet egyaránt külön-külön értékelték. Hat hónapos kezelés során a 20 mg pantoprazolt szedők 90%-ban, a 40 mg pantoprazolt szedők 93%-ban, míg a 20 mg omeprazolt szedők 89%-ban észleltek klinikailag remissziót, azaz panaszmentességet. A 20 mg pantoprazolt szedők 9%-ban, a 40 mg pantoprazolt szedők 5%-ban és a 20 mg omeprazolt szedők 7%-ban észleltek endoszkópos rosszabbodást, azaz erósiók és/vagy fekélyek kialakulását a kezelés során. A szerzők konklúziója szerint a három vizsgált proton-pumpa gátló kezelés egyaránt alkalmas az NSAID okozta gasztroduodenális szövődmények kivédésére, a kezeléseket mindegyike megfelelő profilaxist biztosított (5).

Ismert, hogy az NSAID készítmények a pepticus ulcus perforáció rizikó faktorai, ugyanakkor kevés adat áll rendelkezésre arról, hogy az NSAID szedőkben bekövetkező fekélyperforáció milyen klinikai lefolyású. A szerzők a pepticus fekély perforáció utáni 30 napos mortalitást hasonlították össze

hagyományos NSAID szedők és COX-2 gátlót szedők között. Az adatbázisban összesen 2061 pepticus fekély perforáció miatt kezelt beteg volt, közülük 38% volt állandó NSAID szedő. Az átlagos 30 napos mortalitás 25%-os volt, azonban ez 35%-ra növekedett az NSAID szedő perforáltak körében. Az NSAID kezelés tehát 1.8-ra (95% CI:1.8-2.3) növelte a perforációk mortalitását. Hasonló módon a COX-2 szedőkben is magasabb volt a mortalitás, 2.0 (1.3-3.1), az NSAID mentes betegekhez képest.

A szerzők tehát az NSAID szedést mortalitást növelő tényezőnek találták a fekélyperforált betegekben. A hagyományos NSAID és a COX-2 gátlók egyaránt mortalitást rontó tényezőnek minősültek (6).

Yeomans és munkatársai korábbi vizsgálatai alapján ismert, hogy a kis dózisú (75-325 mg/nap) aszpirin, elsősorban a rizikóbetegekben, így idősekben és *Helicobacter pylori* hordozókban 8-10%-os gasztroduodenális fekély kockázattal jár, akár egyhónapos kezelés során is. A szerzők 26 hetes prospektív, randomizált vizsgálatban napi 20 mg esomeprazol fekélyprevenciós hatását tanulmányozták kis dózisú aszpirint szedőkben. Összesen 991 beteget vontak be a tanulmányba, a betegek átlagosan napi 100 mg aszpirint szedtek. Az aszpirin + placebo csoportban 5.4%-os fekélygyakoriságot észleltek az endoszkópos kontrollok során, az esomeprazol szedőkben csupán 1.6%-ban alakult ki fekély. A különbség szignifikáns. Az esomeprazol prevenció 70%-os fekélykockázat csökkentéssel járt. Az esomeprazol prevenció nem csak a fekélyképződést, hanem a felső gasztrointesztinális tüneteket is kedvezően befolyásolta. A vizsgálat konklúziója szerint az aszpirin szedőkben kialakuló fekélykockázat a korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan számottevő és a 20 mg esomeprazol alkalmas fekélyprevenciós kezelésnek bizonyult a tartósan aszpirint szedők körében (7).

Gasztroduodenális fekélyvérzés és ischaemiás kórképek

A felső gasztrointesztinális vérzésben perdöntő a korai endoszkópia diagnosztikus és terápiás sikere. Összefoglaló közleményében John G Lee azt elemezte, hogy vajon a beteg észlelését követő 24 órán belül végzett korai endoszkópia csökkenti-e a mortalitást, illetve az újrávérzés gyakoriságát. Évtizedekkel ezelőtt, az endoszkópia korai érájában, számos szerző úgy ítélte meg, hogy a korai endoszkópia nem javít az életkilátásokon. Manapság, amikor az urgens endoszkópia szerves része a vérzéscsillapító eljárások változatos sora, a korai endoszkópia a haemostasis elérésével az újrávérzési kockázat csökkenését, továbbá az életkilátások javítását biztosítja. Mindazonáltal a különböző tanulmányok azt mutatják – szögezi le a szerző –, hogy a vérző betegeknek csak egy része nyer a korai endoszkópiával, elsősorban azon betegek, akikben endoszkópos vérzéscsillapítás is szükséges. Mindazonáltal a klinikai faktorok és scorok, így a Rockall score sem nyújt biztonságot arra nézve, hogy kik a várható kedvezményezettjei a korai endoszkópiának. Ezért az urgens endoszkópiát minden felső vérző betegben el kell végezni az intézeti felvétel után. A korai endoszkópia másik előnye, hogy a betegek egy jó része, mintegy 46%-a, aktív vérzésforrás hiányában korán hazabocsátható az intézetből, azaz a diagnosztika és kezelés költséghatékonyá válik. Az alacsony újrávérzés kockázatú betegek a korai endoszkópiát követően hamarosan elbocsáthatók. A szerző hozzáteszi, hogy az urgens endoszkópia optimális helye nem a sürgősségi osztály, hanem inkább a gasztroenterológiai endoszkópos egység, ahol a vérzéscsillapító eljárások teljes spektruma rendelkezésre áll (8).

A gyomorban felgyülemelő vér vagy véralvadék a felső gasztrointesztinális vérző betegek sürgősségi endoszkópiáját jelentősen megnehezíti. Francia szerzők azt vizsgálták, hogy az urgens endoszkópia előtt adott erythromycin infúzió javítja-e az endoszkópia körülményeit. Száz felső gasztrointesztinális vérző beteget vizsgáltak és két módszert hasonlítottak össze: az első eljárás szerint gyomorszondán keresztül 100 ml-es izotóniás oldattal gyomoröblítést végeztek + a betegek 250 mg erythromycin infúziót kaptak, a második kezelési csoportban csak a gyomoröblítést végezték el. A betegek 66%-ban portális hipertónia jeleit észlelték. Az erythromycines csoportban 65%-ban tudták a gyomor teljes üregét és nyálkahártya felszínét megfelelően észlelni, a kontroll csoportban – a gyomoröblítéses csoportban – csupán 44%-ban volt megfelelő endoszkópos kép. A vizsgálok szubjektív véleményét vizuális analóg skálán értékelték, mely szerint az erythromycines csoportban 4.2, a kontroll csoportban 3.3 volt a score, azaz a különbség szignifikánsnak bizonyult. Az erythromycines csoport-

ban 30%-ban, míg a szondás csoportban 52%-ban észleltek a gyomorban coagulumot. Mindennek ellenére a vérzésforrás kimutatásának pontossága mindkét csoportban azonos volt és nem észleltek különbséget a second look endoszkópia iránti indok és igény gyakoriságában sem. Az erythromycin infúzió jól tolerálható volt, mellékhatást nem észleltek. A szerzők konklúziója szerint az urgens endoszkópia előtt adott intravénás erythromycin javítja a gyomor tisztulást és kedvezően befolyásolja az urgens endoszkópia technikai körülményeit, habár a közvetlen klinikai haszon nem bizonyítható (9).

A szerzők a Cochrane típusú szisztematikus irodalmi elemzés módszerével azt vizsgálták, hogy a felső gasztrointesztinális vérző betegekben az urgens endoszkópia előtt alkalmazott intravénás és/vagy orális proton-pumpa gátló kezelés hogyan befolyásolja a vérzés kimenetelét és az újrávérzési gyakoriságot, valamint a mortalitást. Az irodalom elemzése során összesen öt randomizált, kontrollált vizsgálat adatait használták fel, melyek közül négy vizsgálatot közlemény formájában, egyet absztrakt formájában publikáltak. Összesen 1512 beteg adatainak elemzése nyomán azt mutatták ki, hogy azok a betegek, akik az urgens endoszkópia előtt proton-pumpa gátló kezelésben részesültek szignifikánsan kisebb arányban igényeltek endoszkópos vérzéscsillapító eljárást, azaz ritkábban észleltek köztük vérzéses stigmákat. Ez a jelenség az endoszkópos vérző ellátás esélyeit kedvezően befolyásolta. Ugyanakkor a klinikai lefolyásban, így az újrávérzés gyakoriságában, a sebészeti beavatkozás igényében és a mortalitásban nem tudták kimutatni az urgens endoszkópia előtt alkalmazott proton-pumpa gátló kezelés előnyét (10).

A gasztroduodenális vérzőkben végzett, úgynevezett second look endoszkópia jelentősége és értéke mindmáig vitatott. Koreai szerzők a second look endoszkópia klinikai hasznát a tartós intravénás proton pumpa gátló kezeléssel hasonlították össze pepticus fekélyvérzőkben. A randomizált vizsgálatban az egyik betegcsoport 16-24 órával az index endoszkópiát követően second look endoszkópián esett át, míg a másik betegcsoport tartósan intravénás proton-pumpa gátló kezelésben részesült. Mindkét betegcsoportban vizsgálták az újrávérzés gyakoriságát, a transzfúziós igényt, továbbá a mortalitást is. Összesen 335 beteget vontak be a vizsgálatba, majd az endoszkópos haemostasis követően 164 beteget randomizáltak. A PPI kezelési csoportban 9.4%-os, az ellenőrző endoszkópia csoportban 6.3%-os újrávérzési gyakoriságot tapasztalatak 30 napos követés során. A különbség nem volt szignifikáns, ugyanakkor a sürgős sebészi beavatkozási igény a second look endoszkópiás csoportban alacsonyabbnak bizonyult, mint a proton-pumpa gátló kezelési csoportban (1.3% v.s. 4.8%). A két kezelési csoport mortalitása hasonló volt. A szerzők konklúziója szerint mint a tartós proton-pumpa gátló kezelés, mind a tervezett módon végzett második endoszkópia hasonló értékű kezelési módszer az újrávérzés megelőzése szempontjából (11).

Francia szerzők fatálisán végződő esetük kapcsán a krónikus ischaemiás gastritis klinikai tünettanáról, endoszkópos képéről, pathogeneziséről és a kórlefolyásról számolnak be. A krónikus ischaemiás, intestinális folyamatok, így a gyomor érintettség gyakran felismeretlenül marad. A bemutatott esetben az 56 éves nőbeteg súlyos hasi fájdalmakat panaszott étkezések után. Több mint 20 kg-ot fogyott és a visszatérően alkalmazott proton-pumpa gátló kezelés hatástalan volt. Az endoszkópos kép számos fibrines fekélyt és erosiv gastritis képét mutatta a gyomorban. Az atípusos endoszkópos kép alapján merült fel a vascularis etiológia lehetősége. CT angiographiát végeztek és a truncus coeliacus elzáródását, továbbá az arteria mesenterica superior stenosisát mutatták ki. Az endovascularis terápia sikertelen volt, így a beteg műtetre került, de a postoperatív szakban a másodlagosan kialakult súlyos, ischaemiás bélelváltozások miatt elvesztették betegüket. A szomorú eset kapcsán felhívják a figyelmet a krónikus gastricus ischaemia lehetőségére is, elsősorban azokban az esetekben, ha a szokványos fekély-terápia sikertelen. A vezető tünet a krónikus abdominális fájdalom, melyet az étkezés provokál és jelentős a fogyás. Fizikális vizsgálattal rendszerint zörej nem hallható, azonban a kóroki hátteret a vascularis rendszer vizsgálata mutathatja be. A korszerű diagnosztika eszköze a truncus coeliacusnak és a mesenterialis arteriáknak háromdimenziós computertomographiás ábrázolása. A prognózis elsősorban a revascularizációs eljárás sikerétől, továbbá a társbetegségek súlyosságától függ (12).

Amerikai szerzők azt vizsgálták, hogy milyen arányban alkalmaznak stressz ulcus profilaxist intézményekben a nem intenzív osztályon kezelt betegek körében. Megállapításuk szerint elsősorban a

családorvosok javaslatára a betegek kórházi felvételekor 22%-ban részesülnek úgynevezett stressz ulcus profilaxisban, azaz savszekréció gátló kezelésben. Az ilyen betegek több mint felében, 54%-ban, az elbocsátáskor is tovább javasolták az savszekréció-gátló kezelést. A szerzők megállapítása szerint a jelenlegi kórházi gyakorlatban a szükségesnél sokkal gyakrabban alkalmaznak stressz fekély profilaxist, mely jelentős költségnövekedéssel jár. Megállapításuk szerint a jelenlegi stressz ulcus profilaxis nem az evidencia alapú javaslatok alapján áll és a vizsgált kórházakban a négy hónapos időszak alatt 28 ezer dollár többletkiadást mutattak ki (1769 beteg négy hónapos adata). Meglepő, hogy a szerzők szerint "A típusú" evidenciával csupán az intenzív osztályokon respirátorral kezelt betegek körében indokolt a stressz ulcus profilaxis és az ajánlott szer H₂-receptor antagonistá ("A evidencia", vagy sucralfát "B evidencia"). Meglepetésre az amerikai ajánlások stressz ulcus profilaxisra semmilyen indikációval nem ajánlanak proton-pumpa gátlókat (13).

A stressz ulcus profilaxis kérdésével gastroenterológus szakértők szerkesztőségi cikkben foglalkoztak. Már a cikk címe is sugallja a konklúziót, azaz a "kevesebb lehet több". A szerzők is egyetértenek azzal, hogy szükségtelen gyakrabban alkalmazni savszekréció gátlókat stressz ulcus profilaxisra, mint az szakmailag indokolt lenne. Felhívják a figyelmet néhány veszélyre, így például a PPI kezelés által kiváltott aspirációs pneumoniákra, intersticiális nephritisre és Clostridium difficile colitisre is. Bár ez a szokatlan megközelítés vitát válthat ki, mégis a cikk elgondolkasztató. A szerkesztőségi cikk véleménye szerint a stressz ulcus profilaxist, így a parenterális antiszekretoros kezelést csak a legsúlyosabb állapotú, intenzív osztályon kezelt és lélegeztetésben részesülő betegek számára kell fenntartani (14).

Dyspepsia és funkcionális kórképek

A funkcionális dyspepsia heterogén tünetegyüttes és különböző pathophysiológiai mechanizmusok útján alakul ki a tünettől. A Róma II beosztás a funkcionális dyspepsiát a predomináns tünetek alapján osztályozza és két fő alcsoportot különböztet meg, úgy mint a predominánsan fájdalommal és diszkomforttal járó funkcionális dyspepsiát. Belga szerzők összesen 720 funkcionális dyspepsiás betegben azt vizsgálták, hogy van-e összefüggés a funkcionális dyspepsia predomináns tünetei és a pathofiziológiai mechanizmus között. A betegek dyspepsiás tüneteit kérdőívvel mérték fel és igyekeztek a legkellemetlenebb tünetet kiszűrni. Vizsgálták a betegek klinikai, demográfiai adatait, H. pylori státuszát, továbbá a gyomorürülést és a gyomor szenzitivitását is. A felmérés szerint a betegek 22%-ban predominánsan fájdalommal járó funkcionális dyspepsiáról volt szó és 78%-ában az úgynevezett diszkomfort típusú panaszok voltak előtérben. Azokban a betegekben, ahol a fájdalom panasz dominált 44%-ban, míg a diszkomfort típusú panaszok esetén csupán 25%-ban észlelték a gyomor hyperszenzitivitását. Az elhúzó gyomorürülés a fájdalommal járó tünetek esetén 16%-ban, a diszkomforttal járó esetekben 26%-ban volt kimutatható. A kérdőíves módszerrel nyolcféle dyspepsiás tünetet tudtak predominánsnak minősíteni. A korai teltségérzés és hányás szignifikánsan gyakrabban csatlakozott fogáshoz mint a fájdalom típusú panaszcsoport esetén (89% v.s. 75%). Ha a predomináns tünet teltségérzés volt, akkor az esetek 38%-ban tudtak lassult gyomorürülést kimutatni. Ha a fájdalom típusú predomináns tünet uralkodott, akkor a gyomor hyperszenzitivitását 48%-ban észlelték. A szerzők konklúziója szerint a predomináns tünettől alapján történő funkcionális dyspepsia osztályozás nem párosítható homogén módon a pathophysiológiai mechanizmusok egyikével sem (15).

A dyspepsiás betegek kezelésének módszertana máig sem teljesen kidolgozott. Dán szerzők a dyspepsiás betegek kezelésének három különböző stratégiáját hasonlították össze: empirikus, savszekréció-gátló terápiát, H. pylori tesztelést és eradikációt, illetve az előző két módszer kombinációját. A randomizált, prospektív vizsgálatokat háziiorvosi praxisokban folytatták le. Összesen 222 beteget kezeltek proton-pumpa gátlóval, 250 betegben a "test and treat" stratégiát alkalmazták és további 250 betegben a H. pylori eradikációt követően, amennyiben a tünetek ismét felléptek proton-pumpa gátló kezelést alkalmaztak. A betegeket és tüneteiket egy évig követték. A vizsgált populációban a H. pylori fertőzés prevalenciája 24%-os volt. A dyspepsiás tünetek megszüntetésére vonatkozólag egyik kezelési módszertan sem volt hatékonyabb a másikinál, habár az egy éves követés során mindhárom kezelési

csoportban szignifikánsan javultak a tünetek és az életminőségi mutatók is. Az endoszkópia iránti igény a követés egy éve során a PPI kezelési csoportban volt a legmagasabb, azaz a betegek 36%-ban volt szükség endoszkópiára, míg a "test and treat" illetve a kombinációs kezelési csoportban 28-22%-ban volt szükség endoszkópiára. A sikeresen eradikáltak között szignifikánsan kevesebb dyspepsiás tünetnapot tapasztaltak és kevesebb szekréciógátlót kellett adni az egy év során, mint az eleve *H. pylori* negatív betegek eseteiben. A szerzők összegzése szerint a három kezelési kombináció azonos klinikai eredményt adott, de az endoszkópia iránti igény az eradikációs csoportban kisebb volt, ezáltal ez a kezelési módszer költséghatékonyabbnak bizonyult (16).

A referált közlemény kapcsán Peter Bytzer szerkesztőségi kommentárt fogalmazott meg. Véleménye szerint a dyspepsiás betegek "test and treat" stratégiája továbbra is megfontolandó. Álláspontja szerint a "test and treat" stratégia előnye hosszabb távon jelentkezik, elsősorban a carcinoma prevenció szempontjából. Rövid távon az endoszkópia iránti igény csökkenése a "test and treat" stratégiát költséghatékonyra teszi (17).

A funkcionális dyspepsiás betegekben gyakorta végeznek felső endoszkópiát azért, hogy megnyugtassák a betegeket arról, hogy nincs komoly betegségük. A holland szerzők azt vizsgálták, hogy vajon csökkent-e a betegek szorongása, depressziója és javult-e az életminőségük az ilyen célból végzett felső endoszkópiákat követően. Összesen 420 beteget vontak be a vizsgálatba és különböző anxiétást és depressziót vizsgáló kérdőíveket, valamint életminőség teszteket végeztek az endoszkópos vizsgálat előtt, majd két héttel és egy hónappal később. A betegek 42%-ban organikus eltéréseket találtak az endoszkópia során. Megállapították, hogy sem az anxiétás, sem pedig a depresszió foka nem csökkent szignifikánsan az endoszkópiákat követően a funkcionális dyspepsiás betegekben. Amennyiben organikus eltéréseket találtak, a betegek mérsékelt életminőség javulásról számoltak be. A szerzők véleménye szerint a funkcionális dyspepsiás betegekben végzett felső endoszkópia nem csökkenti a szorongást és nem javítja az életminőséget, tehát megfontolásra ajánlják az ilyen indikációjú vizsgálatokat, figyelembe véve a beavatkozások invanzív jellegét, árát és szövődmény kockázatát is (18).

Koreai és amerikai szerzőpáros átfogó tanulmányukban elemezték a gastroparesis pathophysológiáját, diagnosztikáját és a lehetséges terápiás megoldásokat. A gastroparesis a gyomormotilitás krónikusan fennálló abnormalitásának következménye, amelynek tünettana a lassult gyomorürüléstől a mechanikus gyomorürülési zavarig ívelhet. A kórkép idiopathiás formájú is lehet, mely a neuropathiás és idiopathiás eltérések következménye, de leggyakrabban a diabetes mellitus szövődményeként fordul elő, ritkábban postvagotomiális valamint vírus infekciót követő állapotok eredménye, de sclerodermában is előfordulhat. A diagnózis eszközei közül a szerzők a gyomorürülés szcintigráfias vizsgálatát, továbbá a C13 octanoate kilégzési tesztet említik, az antro-duodenális manometria és elektrogastrographia mellett. A kórkép kezelésében a diétás tanácsokon kívül az glycaemia kontrollját hangsúlyozzák. A gyógyszeres kezelés eszközei elsősorban a prokinetikus szerek, melyek közül az 5 HT3 receptor antagonisták, az 5 HT4 agonista cisaprid, az erythromycin, az újabb szerek közül az 5 HT4 agonista tegaserod, továbbá a phosphodiesterase 5 gátló sildenafil említhető. Az újabb eljárások egyike az intrapyloricus botulinum toxin injekció, melyből 4x25 egység pyloricus injekció egy klinikai vizsgálatban 43%-ban hozott eredményt és a hatás kb. 5 hónapig tartott. Sebészi megoldások is lehetségesek, így például a gastrostoma és jejunostoma felhelyezés. A betegek 2-5%-ban szorulnak sebészi beavatkozásra, sőt a más módszerrel nem befolyásolható gastroparesisek esetén a subtotalis gastrectomia is szóba jön. Újabb vizsgálatok a gyomor elektromos stimulációját tesztelték, melyet microprocessorokkal kontrollált frekvenciális aktivációval érnek el, a gyomor alsó kétharmadát stimulálják. A magas frekvenciás gastricus elektromos stimuláció diabeteses gastroparesisben biztató módszernek látszik egy prospektív, öt éves tanulmány tapasztalatai alapján (19).

Gyomorrák

Az úgynevezett noncardia típusú gyomor adenocarcinoma gyakorisága ismert módon csökken az Egyesült Államokban, bár kevés közlemény foglalkozik a változások részleteivel. A szerzők az epidemiológiai, gondozási és kórlefolyási regisztereket elemezték. Megállapították, hogy 1973 és 2002 között

az USA öt különböző államában összesen 24.103 nem cardia típusú gyomor adenocarcinomás beteget észleltek. A kórkép incidenciája 23%-al csökkent a vizsgált időszakban, 100.000 lakosra vonatkoztatva 4.3-ról 3.3-ra csökkent az incidencia. A részletes analízis azonban kimutatta, hogy az úgynevezett lokalizált formájú, nem cardia típusú gastricus adenocarcinoma (melyben az invazív neoplasma a szerv határain belül maradt) gyakorisága változatlan volt a vizsgált időszakban, azaz 0.9-ről 1.0-ra növekedett csupán. A kórkép a férfiakat, a színesbőrűeket nagyobb arányban érintette és azt is kimutatták, hogy a műtétet követően kemoterápiában és radiotherápiában részesültek 22%-al alacsonyabb mortalitási rizikóval számolhattak. A szerzők konklúziója szerint, bár a nem cardia típusú gyomorrákok incidenciája csökken, az úgynevezett lokális stádiumú kórkép gyakorisága nem változik és elsősorban idősek, 70-80 évesek körében kell ezzel változatlanul számolni. A kórkép túlélésében az elmúlt 20 évben nincs szignifikáns javulás (20).

Gyűlnek a vizsgálati adatok arra nézve, hogy a *Helicobacter* meghatározó oka a nem cardia típusú gyomorrákoknak. Korábban Kínában és Kolumbiában randomizált, kontrollált vizsgálatokat végeztek a kérdés feltárására, de a vizsgálatok konklúziói nem voltak egyértelműek. You és munkatársai újabb randomizált, kontrollált vizsgálatot végeztek, *H. pylori* eradikációt, vitamin kezelést, illetve garlic terápiát hasonlítottak össze 3365, 35 és 64 év közötti egyénben. Az eradikációt omeprazol, amoxicillin kettős módszerrel végezték (összesen 2258 *Helicobacter pylori* pozitív beteg volt az anyagban). A vitamin terápia A vitamint, E vitamint és szeléniumot tartalmazott. A *H. pylori* eradikációs ráta 62%-os volt, a betegeket átlagosan 7.3 évig követték. A szerzők megállapították, hogy az eradikáció szignifikánsan csökkentette a súlyos atrophias gastritis, intestinális metaplasia, dysplasia és a gyomorrák együttes kockázatát (OR:0.77). Az eradikált csoportban kevesebb betegben alakult ki gyomorrák (1.7%), mint a kontroll csoportban (2.4%), de ez a különbség statisztikailag nem szignifikáns ($p=0.14$). A jelenlegi nagy beteganyagot felölelő kínai vizsgálat azt mutatja, hogy az eradikáció kedvezően csökkenti a rákmegelőző állapotnak számító szövettani eltérések súlyosságát és arányát, de a gyomorrák előfordulási gyakoriságát a vizsgált időszakban a *H. pylori* eradikáció még nem csökkenti szignifikáns módon (21).

Az atrophias gastritis, az intestinális metaplasia és a pylorus típusú metaplasia gyakori prekursorai a nem cardia lokalizációjú intestinális típusú gyomor adenocarcinomáknak olyan populációkban, amelyekben mind a gyomorrák, mind a *Helicobacter pylori* fertőzés gyakori. A szerzők 1997 és 2004 között gastrectomián átesett betegek szövettani metszeteit tekintették át. A tumorokat intestinális vagy diffúz típusúként jellemezték. A daganatmentes gyomornyálkahártyát az atrophias gastritis, intestinális metaplasia vagy pylorus metaplasia szempontjából vizsgálták. Összesen 81 beteg leleteit értékelték, közülük 17 olasz és 16 ibériai beteg fordult elő. A daganatok közül 12 a corpusban volt (köztük 6 intestinális típusú) és 57 az antrumban helyezkedett el (köztük 30 volt intestinális típusú). A diffúz gyomorrákok fiatalabb betegek körében fordultak elő, mint az intestinális típusúak. *Helicobacter pylori* fertőzéshez társult gastritis a betegek 58%-ban fordult elő. Az intestinális metaplasia jelenléte szignifikáns összefüggést mutatott a *Helicobacter pylori* gastritis előfordulásával. A pylorus típusú metaplasia ritkán és kevés, kicsiny gócban fordult csupán elő. A szerzők konklúziója szerint a pylorus típusú metaplasia igen ritka jelenségnek bizonyult. A gyomorrák megelőzését vagy szűrését célzó azon biopsziás és szerológiai módszerek, melyek az atrophiat vagy a metaplasiat képesek kimutatni csak kis arányban, a betegek mindössze 25%-ban utaltak fokozott kockázatra. Ezért ezek az adatok a klinikai gyakorlatban érdemben nem használhatók (22).

A tartós gyomorsavszekréció-gátlás H2RA vagy PPI készítményekkel feltételezések szerint befolyásolhatja az oesophagealis és gyomor adenocarcinoma rizikóját. Mindazonáltal csak kevés vizsgálat áll jelenleg rendelkezésre. Garcia Rodríguez és munkatársai 1994-2001 közötti brit adatbázist vizsgálták át és 40-80 év közötti betegek adatait elemezték. Összesen 287 oesophagealis adenocarcinomában, 195 cardia típusú adenocarcinomában, továbbá 327 nem cardia típusú gyomor adenocarcinomában szenvedő beteg adatait elemezték és 10.000 kontroll beteg adataival hasonlították össze. Az oesophagealis javallat (reflux tünetek, oesophagitis, Barrett, hiatus hernia) miatt szedett savszekréció-gátlás ötszörösére emelte az oesophagealis adenocarcinoma kockázatát

(OR:5.42), amíg az egyéb indikációk miatt alkalmazott tartós savszekréció-gátlás (gastritis, dyspepsia, epigastriális fájdalom) csupán kis mértékben növelte az oesophagealis rák gyakoriságát (OR:1.74). Ha a betegek úgynevezett pepticus ulcer típusú panaszok és tünetek (gyomor és nyombélfekély) miatt szedték a savszekréció-gátlókat, akkor a gyomorrák gyakorisága több mint négyeszeresére emelkedett (OR:4.66). Ha a betegek oesophagealis tünetek miatt szedték a gátló szereket, akkor a gyomorrák kockázata alig növekedett (OR:1.18). A szerzők konklúziójukban leszögezik, hogy a tartós savszekréció-gátló kezelés mind az oesophagealis, mind a gyomor adenocarcinoma kockázatát növeli, habár véleményük szerint a rákkockázat nem a tartós gyógyszereszedéssel függ össze, hanem a gyógyszereszedés indikációját képező alapbetegség miatt minősül kockázatainak faktornak (23).

Ismert, hogy Japánban a gyomorrák incidenciája négyszer nagyobb, mint az Egyesült Királyságban. A gyomorrák általában a gyomor corpus predomináns gastritise vagy pangastritise talaján alakul ki extensiv atrophia és intestinális metaplasia kifejlődése után. A japán és brit szerzők feltételezték, hogy a japán populációban az említett gastritis típusok súlyosabb formájúak, továbbá az atrophia és intestinális metaplasia is gyakoribb, mint az Egyesült Királyságban és ez lenne a magyarázata az eltérő rák incidenciának. A két szerzőcsoport párhuzamosan összesen 252, korban és nemben párosított beteget vizsgált Leedsben és Tokióban. A betegek 20 és 80 év közöttiek voltak, már kialakult gyomorrákos vagy fekélyes és oesophagitis beteget nem vettek be a tanulmányba. Betegenként 5-5 biopsziát vettek a gyomorból, vizsgálták a Sydney-szisztéma szerinti szövettant, továbbá a *H. pylori* infekciót. Megállapították, hogy Leedsben 47%-ban, Tokióban 60%-ban volt kimutatható chronicus gastritis a betegekben, a különbség szignifikáns ($p=0.004$). A corpus predomináns gastritis és pangastritis lényegesen gyakoribb volt Japánban mint Angliában (60% v.s. 36%, $p=0.003$). Az egyéb markerek, így az atrophia, az intesztinális metaplasia és a polymorf sejtes aktivitással járó gyulladás is gyakrabban és súlyosabb formában fordult elő a japán populációban. Az angol betegek 90%-a, a japán betegek 88%-a volt *H. pylori* pozitív. Összesítve adataikat, az úgynevezett "gyomorrák rizikó index" a *H. pylori* pozitív betegek körében lényegesen súlyosabbnak mutatkozott Japánban, mint Leedsben. A szerzők mind ezen szövettani markerek különbözőségében látják az eltérő gyomorrák incidenciát a két földrész betegek között (24).

Ismert, hogy a cyclooxygenaz 2 (COX-2) gén polymorphizmusa a colorectalis rák, a tüdőrák és a húgyhólyag rák kockázatát növelik. A gyomorrákban a COX-2 polymorphizmusát korábban még nem vizsgálták. A kínai szerzők a COX-2 expressziót, a COX-2 enzim genetikai variációt elemezték gyomorrákosokban és gyomorrák precursor hordozó betegekben. A genotípusokat PCR alapú likvid komatographia analízissel vizsgálták 1523 gyomorrák precancerosus és 248 gyomorrákos betegben. Megállapították, hogy a 1195AA genotípus esetén a gyomorrák kockázata fokozott. A jelenség különösen *H. pylori* pozitív egyéneknél volt jellegzetes. A COX-2 expresszió prevalenciája és a hisztológiai státusz között pozitív összefüggést találtak, a dysplasia és a krónikus atrophias gastritis szignifikánsan gyakoribb volt a genetikusan alterált egyéneknél. A szerzők eredményei a COX-2 polymorfizmus jelentőségét bizonyítják gyomorrák pathogenezisében.

Irodalom:

1. Brandi, G., Biavati, B., Calabrese, C.: Urease-positive bacteria other than *Helicobacter pylori* in human gastric juice and mucosa. *Am Journal of Gastroenterology* 2006; 101: 1756-1761
2. Park, C.K., Lee, M.K., Kim, S.W. et al.: When and how should we test *Helicobacter pylori* infection in patients with active peptic ulcer bleeding? *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63, AB160
3. Graham, D.Y., Hong, L.: Is there a role for sequential in sequential anti-*H. pylori* therapy? *Gastroenterology* 2006; 130: 1930-1931
4. Lassen, A., Hallas, J., Schaffalitzky de Muckadell, O.B.: Complicated and uncomplicated peptic ulcers

- in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study. *Am Journal of Gastroenterology* 2006; 101: 945-953
5. Regula, J., Butruk, E., Dekkers, C.P.M. et al.: Prevention of NSAID-associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole versus omeprazole. *Am Journal of Gastroenterology* 2006; 101: 1747-1755
6. Thomsen, R.W., Riis, A., Munk, E.M., et al.: 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selection COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: a population-based study. *Am Journal of Gastroenterology* 2006; 101: 2704-2710
7. Yeomans, N.D., Lanas, A., Labenz, J. et al.: Prevention of low dose aspirin-associated gastrroduodenal ulcers and upper gastrointestinal symptoms in patients receiving esomeprazole 20 mg per day. *Gastroenterology* 2006; 130: A-81
8. Lee, J.G.: What is the value of early endoscopy in upper gastrointestinal bleeding? *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 2006; 3 (10): 534-535
9. Carbonell, N., Pauwels, A., Serfaty, L. et al.: Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Am Journal of Gastroenterology* 2006; 101: 1211-1215
10. Dorward, S., Sreedharan, A., Leontiadis, G.I. et al.: Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in unselected upper gastrointestinal bleeding. A Cochrane systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 130: A-122
11. Chiu, P.W., Joeng, H., Choi, C. et al.: The effect of scheduled second endoscopy against intravenous high dose omeprazole infusion as an adjunct to therapeutic endoscopy in prevention of peptic ulcer rebleeding – a prospective randomized study. *Gastroenterology* 2006; 130: A-121
12. Quentin, V., Dib, N., Thouveny, F. et al.: Chronic ischemic gastritis: case report of a difficult diagnosis and review of the literature. *Endoscopy* 2006; 38 (5): 529-532
13. Heidelbaugh, J.J., Inadomi, J.M.: Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients. *Am Journal of Gastroenterology* 2006; 101: 2200-2205
14. Gardner T.B., Robertson D.J.: Stress ulcer prophylaxis in non-critically ill patients: Less may be more? *Am Journal of Gastroenterology* 2006; 101: 2206-2208
15. Karamonolis, G., Caenepeel, P., Arts, J. et al.: Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2006; 130: 296-303
16. Jarbol, D.E., Kragstrup, J., Stovring, H. et al.: Proton pump inhibitor or testing for *Helicobacter pylori* as the first step for patients presenting with dyspepsia? A cluster-randomized trial. *Am Journal of Gastroenterology* 2006; 101: 1200-1208
17. Bytzer, P.: Management of the dyspeptic patient: anything goes? *Am Journal of Gastroenterology* 2006; 101: 1209-1210
18. Kerhoven, L.A.S., Rossum, L.G.M., Oijen, M.G.H. et al.: Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia. *Endoscopy* 2006; 38: 879-885
19. Park, M.I., Camilleri, M.: Gastroparesis: clinical update. *Am Journal of Gastroenterology* 2006; 101: 1129-1139
20. Lau, M., Le, A., El-Serag, H.B.: Noncardia gastric adenocarcinoma remains an important and deadly cancer in the United States: secular trends in incidence and survival. *Am Journal of Gastroenterology* 2006; 101: 2485-2492
21. You, W.C., Brown, L.M., Zhang L. et al.: Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 974-983
22. Genta, R.M., Puztaszeri, M.: The gastric mucosa in gastric cancer patients in a low-incidence area. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2006; 18:1085-1093
23. Rodríguez, L.A.G., Lagergren, J., Lindblad, M.: Gastric acid suppression and risk of oesophageal

-
- and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut* 2006; 55: 1538-1544
24. Naylor, G.M., Gotoda, T., Dixon, M. et al.: Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. *Gut* 2006; 55: 1545-1552
25. Liu, F., Pan, K., Zhang, X. et al.: Genetic variants in cyclooxygenase-2: expression and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population. *Gastroenterology* 2006; 130: 1975-1984