

Az akut gastroduodenalis fekélyvérzés gyógyszeres és endoszkópos kezelésének újabb szempontjai

Rácz István dr.^{1, 2}

¹Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, I. Belgyógyászat-Gasztroenterológiai Osztály, Győr

²Széchenyi István Egyetem, Egészségtudományi Kar, Győr

Az Orvosi Hetilap alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

Az akut gastroduodenalis fekélyvérzés kórházi ellátást és több szakma összefogását igénylő életveszélyes állapot. A kezelési program felöleli a keringést stabilizáló sürgősségi ellátást, a szakszerű transfundálást, a savszekréció-gátló terápiát, az endoszkópos diagnosztikát és kezelést, továbbá esetenként az invazív radiológiai és a sebészeti beavatkozást is. Az újabb ajánlások csupán megfontolásra ajánlják, de nem javasolják a preendoszkópos nagy dózisu parenterális protonpumpagátló kezelést. A sürgős (≤ 12 óra) endoszkópia klinikailag nem előnyösebb a korai (≤ 24 óra) endoszkópiánál. Nagy újravérzési kockázatú, a 2 cm-es átmérőt elérő fibroticus alapú és 2 mm-nél nagyobb ércsonkos vérző fekélyek „over-the-scope clip” kezelése már első vonalbeli kezelésként is ajánlott. Új terápiás lehetőség az endoszkópos vérzéscsillapítás utáni, intermittálóan adagolt parenterális protonpumpagátló kezelés. A tervezett ellenőrző endoszkópiák programszerűen nem ajánlottak, de magas újravérzési kockázatú fekélyvérzőkben egyéni mérlegelés után tanácsosak. Gastroduodenalis fekélyvérzőkben a primer cardiovascularis profilaxis célú, kis dózisu aspirin elhagyása indokolt, de a szekunder megelőzésként végzett aspirinkezelés folytatható. Orv Hetil. 2023; 164(23): 883–890.

Kulcsszavak: gastroduodenalis fekélyvérzés, protonpumpagátló kezelés, endoszkópos vérzéscsillapítás

Recent aspects of pharmaceutical and endoscopic treatment of acute gastroduodenal ulcer bleeding

Acute gastroduodenal ulcer bleeding is a life-threatening condition. Management of the acute gastroduodenal ulcer bleeding requires the cooperation of different specialists. The complex management program includes the immediate control of the hemodynamic status, transfusion and gastric acid inhibition therapy, endoscopic diagnosis, treatment and occasionally the invasive radiological interventions and surgery. According to the recent guidelines, pre-endoscopic parenteral proton-pump inhibitor therapy is recommended only for consideration. Urgent endoscopy (≤ 12 hours after admission) has no advantage to the early endoscopic (≤ 24 hours after admission) strategy. For ulcers with high rebleeding risk due to more than 2 cm in diameter, fibrotic base or wide visible vessel, the use of the “over-the-scope clip” is advisable even as a first-line endoscopic hemostatic therapy. Intermittent high-dose parenteral proton-pump inhibitor therapy is a new therapeutical option after endoscopic hemostasis. In patients with acute gastroduodenal bleeding who are taking low dose aspirin for secondary cardiovascular prophylaxis, aspirin should not be interrupted, while low dose aspirin administered for primary prophylaxis may be stopped.

Keywords: gastroduodenal ulcer bleeding, proton-pump inhibitor, endoscopic hemostasis

Rácz I. [Recent aspects of pharmaceutical and endoscopic treatment of acute gastroduodenal ulcer bleeding]. Orv Hetil. 2023; 164(23): 883–890.

(Beérkezett: 2023. március 23.; elfogadva: 2023. április 6.)

Rövidítések

APC = (argon plasma coagulation) argon-plazma koaguláció; BSG = (British Society of Gastroenterology) Brit Gasztroenterológiai Társaság; DOAC = (direct oral anticoagulant) direkt hatású orális antikoaguláns; ESGE = (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) Európai Gastrointestinalis Endoszkópiai Társaság; FFP = friss fagyasztott plazma; GBS = (Glasgow–Blatchford Score) Glasgow–Blatchford-pontszám; INR = (international normalized ratio) nemzetközi normalizált ráta; NaCl = nátrium-klorid; NSAID = (non-steroidal anti-inflammatory drug) nemszteroid gyulladásgátló gyógyszer; OTSC = „over-the-scope clip”; PCC = (prothrombin complex concentrate) protrombinkomplex-koncentrátum; PPI = (proton-pump inhibitor) protonpumpagátló; SBO = Sürgősségi Betegellátó Osztály; TAE = transzkatéteres angiográfiás embolisatio; TAG = trombocytáaggregáció-gátló

A felső gastroduodenalis traktusból származó akut vérzés kórházi ellátást igénylő, életet veszélyeztető állapot. A kórkép halálozása napjainkban is 5–20% közötti. A mortalitást számos körülmény befolyásolja, így a vérzés oka, a vérzésforrás helye, mérete, jellege, a vérzés üteme, a beteg életkora, társbetegségei és alvadási paraméterei. A prognózist befolyásolja az akut vérzés fennállásának időtartama, a beteg keringési és cardialis állapota, valamint az, hogy otthon vagy kórházban kezdődött a vérzés.

Az akut gastrointestinalis vérzés incidenciája hazánkban kb. 55–85/100 000 lakos/év, amely meghaladja a Nyugat-Európában észlelt gyakoriságot [1]. A hirtelen fellépő felső gastrointestinalis vérzések mintegy 45–50%-a gastroduodenalis fekélyekből, míg 15–20%-a oesophagus- és/vagy gyomorvarixból származik. Az akut felső gastroduodenalis vérzések 20–30%-a kórházban kezelt betegekben lép fel. A nem fekélyből eredő vérzések kb. 15%-a Mallory–Weiss típusú mucosarepedésekből származik, az erosiv gastritis és duodenitis 8–15%-ban tehető felelőssé a vérzések kialakulásáért. Ritkán előforduló, de súlyos vérzést okozhatnak a Dieulafoy-laesiók, az aortoenteralis fistulák, valamint a haemobilia és a haemosuccus pancreaticus is oka lehet az akut vérzésnek.

A nem varixeredetű vérzések közül a gastroduodenalis fekélyvérzés endoszkópos és gyógyszeres kezelése önálló, speciális terület. Az akut vérzést okozó elváltozások között az aszpirin, NSAID és alvadásgátlók által kiváltott vérzések aránya növekedőben van [2, 3], ugyanakkor a *Helicobacter pylori* csökkenő prevalenciája miatt a peptikus fekélyből származó akut vérzések ritkábbak [1]. A *H. pylori* patogenetikai szerepe a fekélybetegségben az elmúlt évtizedekben tisztázódott [4–7]. A Helicobacter Pylori Study Group által jegyzett ajánlások és a hazai közlemények az iránymutató kutatásokat és összefoglaló ajánlásokat az eradikációs kezelés jelentőségére vonatkozóan is érintették [8, 9]. A hatékony eradikációs terápia kutatása nemzetközi összefogással jelenleg is zajlik [9]. A vérzésselátással kapcsolatban a nemzetközi és a hazai

szakirodalomban szintén részletes iránymutató ajánlások jelentek meg az elmúlt években [10–12].

A jelen aktualizált, összefoglaló közlemény az akut fekélyvérzők gyógyszeres és endoszkópos kezelésének néhány kiemelt kérdésével foglalkozik az újabb nemzetközi és hazai ajánlások figyelembevételével. A fekélyvérzők ellátása időrendi sorrend alapján három fő szakaszra osztható: 1. preendoszkópos diagnosztika és kezelés, 2. diagnosztikus és terápiás endoszkópia, 3. posztendoszkópos kezelés.

Terminológiai és szervezési alapok

Az akut gastrointestinalis vérzés korai – a felvétel után 24 órán belül végzett – endoszkópos vizsgálat javallatát képezi. A sürgős – a felvétel után 12 órán belül végzett – endoszkópia során a legnagyobb a vérzés eredetének kimutatási lehetősége. A vérzést okozó gastroduodenalis fekélyek endoszkópos leírására a Forrest-klasszifikáció ajánlott (1. táblázat).

Primer haemostasis megjelölés használatos, ha az endoszkópos vérzéscsillapítással a vérzés azonnal megszűnik, vagy az endoszkópos vizsgálat idejére a vérzés már spontán megszűnt. Definitív, avagy másodlagos haemostasisról beszélünk, ha a korábban vérző laesio vérzése tartósan megállt, és a keringési paraméterek tartósan rendeződtek. Újrávérzés esetén a primer haemostasis már korábban elért vérzésforrás aktivizálódik.

A masszívan vagy manifeszten vérző beteget mielőbb olyan intézetbe kell szállítani, ahol a keringés stabilizálása és a sürgős vagy korai oesophagogastroduodenoscopy elvégezhető. A sürgős és korai endoszkópiát olyan endoszkópos munkahelyen kell végezni, ahol képzett endoszkópos szakember, endoszkópos szakasszisztensek és a megfelelő műszerpark adott [13, 14]. Nem előnyös, ha az endoszkópia a Sürgősségi Betegellátó Osztályon (SBO) vagy a kórteremben történik. Ilyen esetekben a teljes vérzéscsillapító eszköztár és a korszerű endoszkópia feltételei hiányozhatnak. Az akut vérző beteg ellá-

1. táblázat | A vérző fekélyek endoszkópos képe a módosított Forrest-beosztás szerint

Forrest-beosztás	Endoszkópos észlelés	Újrávérzési kockázat endoszkópos terápia nélkül
Forrest Ia	Spriccelő vérzés	90%
Forrest Ib	Csordogáló vérzés	30%
Forrest IIa	Aktuálisan nem vérző ércsonk	50%
Forrest IIb	Koagulummal fedett fekély	20–30%
Forrest IIc	Nem vérző fekély savhematinos beivódással	10%
Forrest III.	Nem vérző, tiszta alapú fibrines fekély	<5%

tásához folyamatos endoszkópos szakorvosi és szakasszisztensi készenlét szükséges [11].

A nasogastricus szonda rutinszerű levezetése nem ajánlatos a korai endoszkópia előtti időszakban. A korai endoszkópia utáni szondalevezetés javallata a korai endoszkópia eredményétől is függ. Gyomorfekélyből vérzők esetén a nasogastricus szonda az újrávérzés fellépéséről megbízhatóbban informál, mint nyombélfekélyből vérzőkben [11].

Az Exacyl (tranexámsav) adását a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) ajánlása nem javasolja, a szer a mortalitást nem javítja, és alkalmazásakor a thromboemboliás események száma nőtt [11].

Az akut gastrointestinalis vérző beteg ellátása multidiszciplináris művelet, melynek résztvevői: SBO, gasztroenterológiai endoszkópia és szakmaspecifikus őrző, esetenként intenzív terápiás osztály, invazív radiológia és sebészet [12].

Az ESGE 2021. évi ajánlása újradefiniálja az akut felső gastrointestinalis vérző betegek endoszkópiájának időzítését. Az ESGE a „sürgős endoszkópia” megjelölést a vérző beteg megjelenése után 12 órán belül elvégzett endoszkópia esetén ajánlja. A beteg megjelenése után 12 órán túl, de 24 órán belül végzett endoszkópos vizsgálatot „korai endoszkópiának” minősíti. A vérző betegek jelentkezése után 24 órán túl végzett endoszkópiát „halasztott endoszkópia” néven jelöli az ajánlás.

A 2021-es ESGE-ajánlás az akut felső gastrointestinalis vérző betegek ellátása során a sürgős endoszkópia helyett a korai endoszkópia elvégzését javasolja [11]. A korai endoszkópia csökkenti a fekélyvérző betegek kórházi mortalitását, kórházi tartózkodási idejét, és alacsonyabbak a kórházi költségek is. Ezzel szemben a sürgős endoszkópia fekélyvérzőkben a súlyos kórlefolyás egyik prediktorának bizonyult [15]. Nem találtak szignifikáns különbséget akut vérzők kórlefolyásában a sürgős és a korai endoszkópos eljárás összehasonlításakor [16]. A sürgős (9,9 ± 6,1 óra) és a korai endoszkópia (24,7 ± 9,0 óra) eredményeinek összehasonlításakor nem találtak különbséget sem az újrávérzési arány, sem a mortalitási adatok között [17]. Nagy prospektív dán kohorszvizsgálatban 12 601 fekélyvérző beteget vizsgáltak. A felvételt követő 6 órán belül végzett sürgős endoszkópiás csoportban magasabb 30 napos mortalitást találtak, mint a később endoszkopizáltakban [18]. A 2021-ben felújított ESGE-ajánlás a fent részletezett vizsgálatok eredményein alapul.

Preendoszkópos diagnosztika

Az akut gastrointestinalis vérző betegek vizsgálatának és kezelésének céljai: 1) hemodinamikai stabilizálás, 2) a vérzés okának, helyének és ütemének tisztázása, 3) az akut vérzés megállítása, 4) az újrávérzés megelőzése.

Az akut vérzés tényének megállapítása után a keringés stabilizálása, a vitális paraméterek vizsgálata, a vérkép, a vércsoport, az alvadási paraméterek és további releváns

laboratóriumi adatok vizsgálata a legfontosabb azonnali teendő.

A vérzés súlyosságának megítélésére az SBO-ra érkező vérző betegeknél a hemodinamikai status azonnali felmérése szükséges, és fontos a rizikóbecslés is. A kockázatfelmérés alapján eldönthető az endoszkópia időzítése, és prognosztizálható az esetleges hazabocsátás lehetősége. A számos validált rizikóbecslési módszer közül az ESGE-ajánlás és a hazai útmutatók egyaránt a Glasgow-Blatchford Score (GBS) használatát javasolják [11, 12, 19]. A GBS csak klinikai tünetek (vényomás, pulzus, melaena, eszméletvesztés, máj- és szívbetege) és laborparaméterek (karbamid-nitrogén, hemoglobín) értékelésén alapul. A GBS az SBO-kon endoszkópia nélkül vagy az előtt is könnyen meghatározható. Elsősorban az endoszkópos intervenció szükségessége és az újrávérzési kockázat szempontjából hasznos a GBS prediktív értéke. A mortalitási kockázat vonatkozásában egy másik ismert módszer, a Rockall Score pontosabbnak bizonyult. Alacsony (0–1) GBS-érték 98%-os pontossággal képes kiválasztani azokat a betegeket, akik nem igényelnek sürgős vagy korai endoszkópiát.

A hemodinamikai resuscitatio során masszív vérzőkben azonnali intravasalis volumenpótlás indítása szükséges, kezdetben krisztalloid oldatokkal. Az ESGE- és a hazai ajánlások a nem varixeredetű és a varixeredetű akut vérzésekben is az ún. restriktív transzfúziós taktikát javasolják: a cél a 7–9 g/dl közötti hemoglobínérték. Magasabb hemoglobín-célérték ajánlott jelentős társbetegségek (például ischaemiás szívbetege) fennállásakor [10, 12, 20].

Klinikailag súlyos vagy folyamatos vérzés esetén az intravenás eritromicin (250 mg iv. egyszeri dózisa) javasolt fél-egy órával a sürgősségi endoszkópia előtt. Az eritromicin a gyomormotilitás fokozása révén gyorsítja a vér ürülését, javítja az endoszkópia közben a látási viszonyokat, és növeli az endoszkópos vérzéscsillapítás sikerességének arányát is [10, 12].

Az antikoaguláns szer hatásának felfüggesztése javasolt súlyos, életet veszélyeztető felső gastrointestinalis vérzés esetén, ha az INR >2,5. A legtöbb irányelv protrombinkomplex-koncentrátum (PCC) adását javasolja az első helyen, és csak másodvonalban az FFP vagy K-vitamin adását. A PCC gyorsan bevethető, 30 percen belüli hatás kezdete, és nem okoz volumenterhelést, az FFP-vel ellentétben. A direkt orális antikoagulánsok (DOAC) esetén az antikoaguláns hatás ellenőrzése nehézkes. Gastrointestinalis vérzés esetén elégséges lehet a DOAC-kezelés megszakítása, a szerek elhagyása után 12–24 órán belül megszűnik a hatásuk [21].

Parenteralis PPI-kezelés az endoszkópia előtt

Az akut felső gastrointestinalis vérzés tüneteinek esetén – amennyiben a tünetek nem utalnak varixrupturára – már az endoszkópia előtt nagy dózisu intravenás PPI-bolus, majd folyamatos infúzió adása kezdhető (80 mg

bolus, majd 8 mg/óra adagban). Az úgynevezett pre-emptív, azaz iniciális PPI-kezelés egyes klinikai adatok szerint csökkenti az aktív vérzés esélyét és az endoszkópos vérzéscsillapítási igényt a korai vagy sürgős endoszkópia során.

Lau és mtsai [22] placebokontrollált, randomizált vizsgálatukban nagy dóziszú intravénás omeprazol-előkezelés után gastroduodenalis fekélyvérzésekben kisebb arányban észleltek korai endoszkópiával aktív vérzést, mint a placebo csoportban. Vizsgálatukban a pre-emptív parenterális omeprazolkezelés az endoszkópos haemostasisra szoruló arányát is csökkentette, de nem befolyásolta a vérzők klinikai állapotának kimenetelét. Egy 2010-ben végzett Cochrane-metaanalízisben 6 randomizált vizsgálat alapján kimutatták a preendoszkópos PPI-kezelés hasonló hatását [23].

A fekélyvérző betegek pre- és posztendoszkópos PPI-kezelésének elméleti alapja az, hogy az intragastricus savszekréció-gátlás elősegíti a thrombus képződését és rögzülését a vérző érkepleteken [24, 25].

A preendoszkópos iv. PPI-kezelés egyik kulcskérdésére, azaz a PPI-kezelés szükséges időtartamára nézve az említett tanulmányok nem adnak támpontot [23, 26]. *Lau és mtsai* vizsgálatában [22] a preendoszkópos iv. omeprazolkezelés átlagos időtartama $14,7 \pm 6,3$ óra volt. Saját korábbi retrospektív vizsgálatunkban átlagosan $6,9 \pm 13,2$ óra, endoszkópia előtti iv. pantoprazolkezelés hatását tanulmányoztuk. Adataink szerint legalább 4 órás parenterális PPI-kezelés volt szükséges a korai endoszkópia alatt észlelt fekélyvérzés súlyosságának csökkentésére és az újvérzési gyakoriság mérséklésére [13]. Az irodalomban elérhető adatok alapján azok a vérző betegek, akik csupán néhány órás PPI-kezelést kaptak, vagy közvetlenül a PPI-kezelés után kerültek endoszkópiára, nem élvezik a pre-emptív PPI-kezelés előnyeit, így a hosszabb időtartamú pre-emptív PPI-kezelés klinikailag előnyösebb lehet.

Az ESGE 2015-ben összeállított irányelve magas evidenciával, erősen javasolta az akut gastroduodenalis fekélyvérzők preendoszkópos, nagy dóziszú parenterális PPI-kezelését [10]. Hangsúlyozták ugyanakkor, hogy a pre-emptív parenterális iv. PPI-kezelés nem helyettesíti és nem is késleltetheti a korai endoszkópia elvégzését [10, 12]. Egy hazai munkacsoport által 2021-ben közzétett ajánlás átvette a preendoszkópos kezelésre vonatkozó ESGE-irányelveket [12].

Az első ESGE-javaslatot követően számos tanulmányban tapasztalt szignifikáns klinikai eredményesség híján több későbbi konszenzusajánlás már csak megfontolásra ajánlotta a preendoszkópos PPI-kezelést, sőt a British Society of Gastroenterology (BSG) 2020-ban már nem is javasolta a pre-emptív kezelést [27–29]. Az ESGE is revideálta korábbi álláspontját 2021-ben, csak legfeljebb megfontolásra ajánlotta a pre-emptív parenterális PPI-terápiát [11].

Az ESGE 2021-es ajánlása nem javasolja a szomatostatin és a szomatostatin-analógok használatát akut, felső nem varixeredetű vérzésekben.

Endoszkópos diagnózis és terápia

A korai (24 órán belüli) és a sürgősségi (12 órán belüli, sürgős) endoszkópia során a vizsgáló kb. 50%-os valószínűséggel találkozik a vérzés forrásaként peptikus fekélylyel, ekkor a fekély Forrest szerinti besorolása a feladat. Az észlelt fekély képe alapján dönteni lehet az endoszkópos vérzéscsillapítás indikációjáról. Az elváltozás megjelenése prognosztikus tényező is [10, 11].

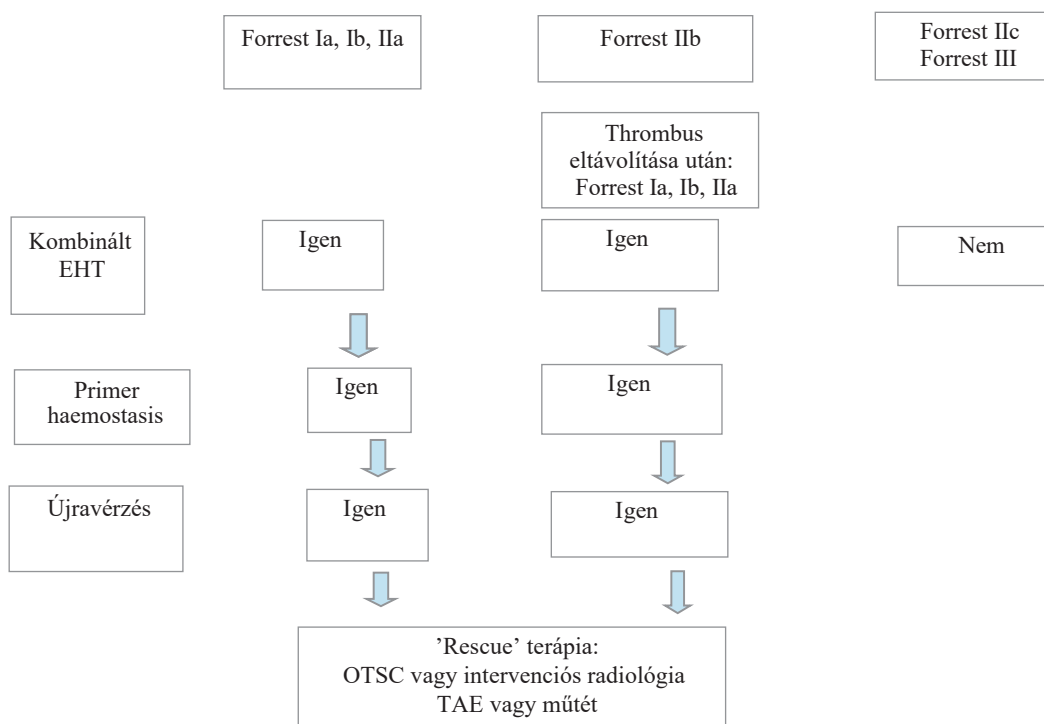
Aktív vérzés (Forrest Ia,b) észlelése esetén az endoszkópos vérzéscsillapítás elvégzése kötelező. Látható ércsonk (Forrest IIa) megjelenésekor is erősen ajánlott az endoszkópos vérzéscsillapítás, a vérzés kiújulásának megelőzésére [10, 12, 30, 31]. A látható ércsonkban zajló aktív keringés kimutatására kedvező szenzitivitással Doppler-ultrahangfejes miniszondák használhatók, a legtöbb munkahelyen azonban ez nem érhető el. *Jensen és mtsai* [32, 33] Forrest Ib típusú fekélyekben az endoszkópos vérzéscsillapító kezelést követően alacsonyabb arányban tapasztaltak újvérzést, mint Forrest IIB és Forrest Ia típusú fekélyekben. Doppler-szondás vizsgálatuk kimutatta, hogy a Forrest IIa fekélytípusban gyakoribb az aktív keringési jel a fekélyalapon, mint a Forrest Ib típusú fekélyekben.

Az amerikai munkacsoport Doppler-szondás vizsgálatára alapozva három fekélytípust különített el az újvérzési kockázat alapján: 1) magas újvérzési rizikójú fekély (Forrest Ia, IIa, IIB), 2) közepes újvérzési rizikójú fekély (Forrest Ib, Forrest IIc), alacsony újvérzési rizikójú fekély (Forrest III.). A napi gyakorlat során célszerű minden Forrest IIa képletet potenciálisan aktív keringésű, nem trombotizált képletnek tekinteni. Egyes szerzők szerint az újvérzés kockázata látható ércsonk esetén eléri az 50%-ot.

Forrest IIB típusú thrombusszal fedett fekély esetén első lépésként az erős vízsugaras endoszkópos irrigáció szükséges. A vízsugárral le nem mosható alvadék esetén a biopsziás kanállal vagy hurokkal végzett thrombuseltávolítást egyénileg kell mérlegelni [10, 12]. Az érvényes ajánlások alapján az idős, több társbetegségben is szenvedő, nagy kockázatú betegekben az endoszkópos vérzéscsillapítást Forrest IIB fekélyeknél is célszerű elvégezni, az erőteljes savgátló kezelés PPI-vel nem elégséges az újvérzés megelőzésére. Nem szükséges az endoszkópos vérzéscsillapítás savhematinos beivódású fekély (Forrest IIc) vagy tiszta, fibrines alapú (Forrest III.) fekély észlelésekor [10, 12, 31, 34] (1. ábra).

Endoszkópos vérzéscsillapító módszerek

Jellegük és a felhasznált eszközök alapján az endoszkópos vérzéscsillapító módszerek injekciós, mechanikus és termikus csoportba sorolhatók [34] (2. táblázat).



1. ábra | Az akut gastroduodenalis fekélyvérzés ellátásának algoritmus
EHT = endoszkópos haemostaticus terápia; OTSC = „over-the-scope clip”; TAE = transzkatéteres angiográfiás embolisatio

Korábban a legelterjedtebben a fiziológiai NaCl-dal hígított adrenalin tartalmú injekciós módszert alkalmazták, elsősorban az egyszerűsége, gyorsasága és csekély anyagigénye miatt. Napjainkban a hígított adrenalin injekcióval végzett monoterápia elégtelen, két vagy több vérzéscsillapító módszer egyidejű alkalmazása a javasolt ellátás. Az 1 : 10 000 hígítású adrenalin injekció egyesíti a vérző ér körüli kompressziós és az érsűzést okozó hatást. Általában 0,5–1 ml oldatot injektálnak a vérző

laesio köré, 4–6 pontban. A hígított adrenalin injekció gyorsan csökkenti az aktív vérzést. Hátránya, hogy nem vált ki stabil haemostasist, és a vérző artériákat nem trombotizálja. A nagy, legalább 10–20%-os újravérzési kockázat miatt az adrenalin vérzéscsillapítást csupán bevezető, előkészítő endoszkópos terápiának tekintjük, amely megteremti a jobb látási környezetet, és lehetővé teszi a további endoszkópos vérzéscsillapító lépéseket [10, 12, 30, 31]. A termikus endoszkópos vérzéscsillapítás kontakt és nonkontakt módszerrel is végezhető. A nonkontakt argon-plazma koagulációs (APC) terápia leginkább a csordogáló ütemű vérzésekben hatásos [11].

2. táblázat | Az endoszkópos vérzéscsillapító módszerek alkalmazási területei

Módszer	Fekély	Tumor	Varix
Injekció (adrenalin-NaCl)	+	-	-
Termoszonda (HPU)	+	-	-
Hemoklip	+	-	-
Endo-loop	-	-	+
Etoxiszklerol	-	-	+
Gumigyűrű-ligatio	-	-	+
Argon-plazma koaguláció (APC)	+	+	-
Cianoakrilát (Histoacryl)	-	-	+
Szövetragasztó injekció (fibrinogén + trombin)	+	-	-
Öntágló fedett fémsztent	-	+	-
„Over-the-scope clip” (OTSC)	+	-	-
Topikus kezelés	+	+	-

NaCl = nátrium-klorid

A hemoklipen endoszkópon levezethető acélkapcsok, amelyekkel a vérzést okozó érkepletek és a környező szövetek mechanikusan összehúzóhatók. A klipekkel végzett mechanikus vérzéscsillapítás elsősorban akután vérző fekélyek és a Mallory–Weiss típusú repedések esetén sikeres. A krónikus, fibroticus alapú fekélyek klippel történő kezelése sokkal nehezebb, akár 20–30%-ban is sikertelen. Sikeres hemoklipkezelés csak jó látási viszonyok esetén végezhető, amit a vérző képlet vízszögletes lemosása, aktív vérzés esetén a bevezető adrenalin injekciós kezelés biztosíthat. Amennyiben az aktívan vérző fekélyérkepletei (Forrest Ia, Ib) és az aktuálisan nem vérző fekélyfelszíni ér (Forrest IIa) biztonsággal felismerhető, néhány darab jól pozicionált klippel a primer haemostasis elérhető.

A szklerotizáló hatású etoxiszklerol a varixterápia mellett választott esetekben kis méretű gastroduodenalis

fekélyek vérzése esetén is alkalmazható másodvonalbeli kezelésként [11, 34].

A jelenlegi ajánlások a kombinációban alkalmazott injekciós és klip- vagy termoterápiát javasolják endoszkópos vérzéscsillapításra [10, 12]. Kimutatták, hogy a kombinációban alkalmazott egyes mechanikus és termikus vérzéscsillapító módszerek között nincs különbség sem a primer haemostasis sikere, sem az újravérzési gyakoriság tekintetében [10].

Teendők újravérzés esetén

Amennyiben a megfelelő ellátás ellenére is masszív vagy manifeszt újravérzés lép fel, megismételt endoszkópos vérzéscsillapítás szükséges. A megismételt vérzéscsillapítás módszertana azonos az első haemostaticus beavatkozással, tehát a kombinált endoszkópos eljárás ajánlott [10–12].

Sikertelen második endoszkópos vérzéscsillapítást követően további beavatkozások ajánlottak:

1) Topikus kezelés haemostaticus spray adásával. Ed-dig a Hemospray adásával gyűlt össze a legtöbb klinikai tapasztalat. Hasonló topikus, haemostaticus hatású szer az EndoClot és az Ankaferd Blood Stopper [11].

2) Az „over-the-scope clip” (OTSC), más néven „medvecsapda”, nagy méretű, nagy erejű körkörös klip alkalmazása. Főbb javallatai: sikertelen vérzéscsillapítás standard ellátásokkal, nagy kaliberű artériából származó vérzés, aktív vérzés fibroticus fekélyalappal [10–12].

3) A topikus vérzéscsillapító módszerek közül hazánkban már a PuraStat vérzéscsillapító peptidgel is alkalmazható. Nem varixeredetű gastrointestinalis vérzésekben elsődleges alkalmazással 94%-os azonnali vérzéscsillapító hatást értek el, 87%-os definitív haemostasissal [35].

Sikertelen második vérzéscsillapítás után a transzkatéteres angiográfiás embolisatio (TAE) vagy sürgős sebészeti műtét az ajánlott eljárás [11, 12].

Endoszkópos vérzéscsillapítás OTSC-vel

Az aktívan vérző fekélyek egyes szelektált eseteiben, különösen, ha nagy a fekély (>2 cm), és a látható ércsonk átmérője meghaladja a 2 mm-t, továbbá ha a vérző fekély rossz pozíciójú, akár már első ellátásként is az OTSC-technika alkalmazása javasolt [11].

Egy metaanalízis adatai szerint az OTSC-t első lépcsős beavatkozásként a vérző esetek 75,8%-ában alkalmazták, és 86,6%-ban értek el végleges haemostasist [36]. Újravérzést az esetek 12,7%-ában tapasztaltak.

Vérzéscsillapítás Hemospray-vel

A nem varixeredetű felső gastrointestinalis vérzések endoszkópos kezelésére egyre gyakrabban használják a topikus készítményeket. A nonkontakt, spray-katéteres kezelés könnyen alkalmazható, nem szükséges a vérző

elváltozás pontos célzása, endoszkóposan rossz pozíciójú vérző elváltozásoknál is bevethető, és nagy kiterjedésű vérző felszín kezelésére is alkalmas.

A legtöbb tapasztalat a 2010. évi bemutatása óta a TC-325 topikus szerrel gyűlt össze [37–39]. A szert Hemospray kereskedelmi néven forgalmazzák (Cook Medical, Winston-Salem, NC, USA). A Hemospray egy inorganikus, folyadékot magába szívó por, amely gyorsan koncentrálna az alvadási faktorokat, és a vérző felületen barriert képez. Az eddigi adatok szerint szisztémás toxicitást nem okoz. A megmerevedő, agyagszerű anyag a nyálkahártyafelszínen azonnali vérzésmegállást ér el [37, 38].

A Hemospray-t nagy nyomású CO₂-gáztartállyal ellátott, kézi irányítású kezelőpisztolyból az endoszkóp munkacsatornáján keresztül bevezetett 7–10 F katéteren keresztül a portartályból fűjják a vérző felületre, 2–3 másodperces lépésekben, a haemostasis eléréséig.

Az egy kezeléssel adható TC-325 por maximális mennyiségét nem írták le pontosan, de az első irodalmi adatok alapján 150 g pornál több alkalmazása nem javasolt [40]. A Hemospray porral indukált koagulum tipikusan 3 nap alatt elsodródik és eliminálódik.

Multicentrikus betegadat-regisztráció szerint a Hemospray-kezelés akut (a legtöbbször Forrest Ib) fekélyvérzésben 86%-os arányban ér el primer haemostasist, újravérzést átlagosan 12,7%-ban tapasztaltak [39–41].

Az endoszkópos vérzéscsillapítás eredményeinek optimalizálása

A peptikus fekélyből vérző betegek intragastricus aciditásának csökkentése rendkívül előnyös, mivel a thrombocyták aggregációja savi környezetben (pH<3) megszűnik. A fibrinolyticus folyamatok megelőzése szempontjából is kedvező az intragastricus pH emelése. A savszekréció-gátló kezelés célja a primer haemostasis biztosítása után a pH 6 feletti vegyhatás gyors elérése, ezáltal megszűnik a peptikus aktivitás is. Ezt a célt csupán a parenteralisan adott PPI-k érik el. Sikeres endoszkópos haemostasist követően is célszerű folytatni a parenteralis PPI-kezelést 8 mg/óra folyamatos infúzióval. Az endoszkópia előtti bolus-PPI-kezelés elmaradása az endoszkópia után pótolható. Fekélyvérzőkben az endoszkópos vérzéscsillapítással kombinálva adott PPI-kezelés csökkenti az újravérzési arányt, a transzfúziós és a műtéti igényt [10, 12].

A *H. pylori* pozitívitás a peptikus fekélyből vérzőkben rontja a haemostasis esélyét, és növeli az újravérzés kockázatát. Emiatt a sürgős endoszkópia során vett biopsziás mintákban igazolt *H. pylori* pozitívitás esetén az eradiációs kezelés megindítása már az akut szakban is mérlegelhető [10].

Az ESGE-irányelvbe [10, 11] és a hazai szakmai ajánlásokba is beépült az intravenás bolus-, majd 8 mg/óra 72 órás posztendoszkópos PPI-kezelési javaslat [12]. A javaslatot a Forrest Ia, Ib és IIa és az endoszkóposan

nem kezelhető Forrest IIb fekélyvérzők endoszkópos haemostasisa utáni időszakra állították össze. A javaslatok szerint a posztendoszkópos PPI-kezeléstől a magas újrávérzési rizikójú esetekben várható az újrávérzési arány és mortalitás csökkenése. A posztendoszkópos PPI-kezelés eredményeinek tanulmányozása során újabb adatokra derült fény. *Sachar és mtsai* [42] 13 randomizált, kontrollált vizsgálat metaanalízisével megállapították, hogy nincs különbség a klinikai eredményekben a tradicionális (PPI-bolus, majd 72 órás PPI-infúzió) és az intermittáló (napi 2× PPI iv. bolus vagy 2× *per os* PPI) PPI-kezelés eredményeiben. Nem találtak különbséget a két kezelési csoport 7 napos újrávérzési, radiológiai intervenciós és sebészeti beavatkozásának igényei között, és a mortalitás is hasonló volt. A legutóbbi ESGE-irányelv az intermittáló iv. vagy napi kétszeri nagy dóziszú *per os* PPI lehetőségét is megfogalmazza magas evidenciájú, erős ajánlásként [11].

Programozott ellenőrző endoszkópiák

A jelenleg érvényes ajánlások nem javasolják a rutinszerű, 24–48 órán belüli programozott ellenőrző endoszkópiákat. A programozott „second-look” elsődleges célja, hogy az újrávérzést már a klinikai tünetek megjelenése előtt észleljék, és szükség esetén időben megismételjék az endoszkópos vérzéscsillapítást. Az eddigi adatok alapján a programozott endoszkópiák nem igazolták a várt eredményt. Eseti megítélés szerint ugyanakkor az újrávérzés szempontjából nagy kockázatú (Forrest Ia, Ib) és a nagy méretű, ércsonkos (Forrest IIa) fekélyvérzésekben a 48 órán belül ütemezett endoszkópia hasznos lehet. A megismételt endoszkópiát igénylő betegcsoportba tartoznak a nagy méretű gyomorfekélyesek (több mint 2 cm átmérőjű) és a duodenum hátsó falán ülő vérző nyombélfekélyesek is [11].

Akut nem varixeredetű felső gastrointestinalis vérzőknél a thromboemboliás szövődmények megelőzésére adagolt antikoaguláns kezelés a vérzésmegállást követő 7–15 nap múlva már visszaállítható, de az esetenkénti kardiológiai konzultáció feltétlenül tanácsos. A primer profilaxis céljából adott aspirinkezelés fekélyvérzőkben elhagyandó, a szekunder profilaxis célú, kis dóziszú aspirinkezelés folytatható. A kettős trombocitaaggregációgátló (TAG) kezelésben részesülő vérző betegek feltétlenül PPI-védelmet igényelnek. Kettős TAG-kezelés melletti felső gastrointestinalis vérzés esetén az aspirin szedésének folytatása javasolt, a második gyógyszer szedését átmenetileg fel kell függeszteni. Endoszkópos vérzéscsillapítás után kardiológiai konzultáció szükséges az antithromboticus kezelés folytatásáról [21].

Következtetés

Az akut gastroduodenalis fekélyvérzés ellátása multidiszciplináris feladat. A nemzetközi és a hazai ajánlások az elmúlt fél évtizedben néhány ponton számottevően

megváltoztak. A fekélyvérző betegeknek primer profilaxis céljából adott, kis dóziszú aspirinkezelés felfüggeszthető, a szekunder profilaxis célú aspirinkezelés vérző betegekben is folytatható. A korai endoszkópia előtt adott bolusadagú és nagy dóziszú parenteralis PPI-kezelés mellőzhető. A vérző betegek 12 órán belüli sürgős endoszkópiája helyett az újabb ajánlások a korai, a beteg jelentkezése után 24 órán belül végzett endoszkópiát javasolják. Nagy méretű fibroticus alapú és artériás ércsonkos fekélyek endoszkópos észlelésekor az OTSC-kezelés első modalitásként is ajánlott. Az endoszkópos vérzéscsillapítást követően a parenteralis PPI-terápia intermittálóan is alkalmazható, vagy akár emelt adagú *per os* kezelésként végezhető.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Lakatos L, Gönczi L, Lontai L, et al. Incidence, predictive factors, clinical characteristics and outcome of non-variceal upper gastrointestinal bleeding – a prospective population-based study from Hungary. *J Gastrointest Liver* 2021; 30: 327–333.
- [2] Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1998; 338: 719–726.
- [3] Yeomans ND, Lanas A, Labenz J, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 2465–2473.
- [4] Rác I. *Helicobacter pylori* and the peptic ulcer disease. [A *Helicobacter pylori* és a fekélybetegség.] *Orv Hetil*. 1996; 137: 1459–1467. [Hungarian]
- [5] Rác I, Szabó A, Csöndes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* has no effect on gastric acidity in duodenal ulcer patients – evaluation of 24-h pH monitoring. *J Physiol. (Paris)* 2000; 95: 469–475.
- [6] Gisbert JP, Pajares JM, Rác I. Therapy: the year on *Helicobacter pylori* 2001. *Curr Opin Gastroenterol*. 2001; 17(Suppl 1): S47–S54.
- [7] Talley NJ, Janssen J, Lauritsen K, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double-blind placebo controlled trial with 12 months’ follow up. *Br Med J*. 1999; 318(7187): 833–837.
- [8] McLoughlin R, Rác I, Buckley M, et al. Therapy of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2004; 9(Suppl 1): 42–48.
- [9] Buzás GyM. *Helicobacter pylori* – 2021. [*Helicobacter pylori* – 2021.] *Orv Hetil*. 2021; 162: 1275–1282. [Hungarian]
- [10] Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2015; 47: a1–a46.
- [11] Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline – update 2021. *Endoscopy* 2021; 53: 300–332.

- [12] Gyökeres T, Schäfer E, Szepes A, et al. Management of acute gastrointestinal bleeding. Multidisciplinary guideline proposal. [Heveny gastrointestinalis vérzések ellátása. Multidiszciplináris útmutató javaslat.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 1231–1242. [Hungarian]
- [13] Rácz I, Szalai M, Dancs M, et al. Pantoprazole before endoscopy in patients with gastroduodenal ulcer bleeding: does the duration of infusion and ulcer location influence the effects? *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012: 561207.
- [14] Dumonceau JM, Riphaut A, Schreiber F, et al. Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates guideline – updated June 2015. *Endoscopy* 2015; 47: 1175–1189.
- [15] Alexandrino G, Domingues TD, Carvalho E, et al. Endoscopy timing in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Clin Endosc.* 2019; 52: 47–52.
- [16] Ahn DW, Park YS, Lee SH, et al. Clinical outcome of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding after hours: the role of urgent endoscopy. *Korean J Intern Med.* 2016; 31: 470–478.
- [17] Lau JY, Yu Y, Tang RS, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1299–1308.
- [18] Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, et al. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointest Endosc.* 2017; 85: 936–944.e3.
- [19] Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356(9238): 1318–1321.
- [20] Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013; 368: 11–21. Erratum: *N Engl J Med.* 2013; 368: 2341.
- [21] Csanádi Z. Risk of thromboembolism in atrial fibrillation. [Thromboemboliás kockázat pitvarfibrillációban.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1511–1515.
- [22] Lau JY, Leung WK, Wu JC, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1631–1640.
- [23] Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 2010(7): CD005415.
- [24] Berstad A. Does profound acid inhibition improve haemostasis in peptic ulcer bleeding? *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32: 396–398.
- [25] Van Rensburg CJ, Hartmann M, Thorpe A, et al. Intra-gastric pH during continuous infusion with pantoprazole in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 2635–2641.
- [26] Barkun AN. Should every patient with suspected upper GI bleeding receive a proton pump inhibitor while awaiting endoscopy? *Gastrointest Endosc.* 2008; 67: 1064–1066.
- [27] Sung JJ, Chiu PW, Chan FK, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut* 2018; 67: 1757–1768. Erratum: *Gut* 2019; 68: 380.
- [28] Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Guideline recommendations from the international consensus group. *Ann Intern Med.* 2019; 171: 805–822.
- [29] Siau K, Hearnshaw S, Stanley AJ, et al. British Society of Gastroenterology (BSG)-led multisociety consensus care bundle for the early clinical management of acute upper gastrointestinal bleeding. *Frontline Gastroenterol.* 2020; 11: 311–323.
- [30] Altörjay I. Management of acute gastrointestinal bleedings. Practical overview. [A tápcsatornai vérzések ellátásának aktuális kérdései.] *Gasztroenterol Hepatol Szle.* 2018; 4: 109–119. [Hungarian]
- [31] Varga M. Local endoscopic haemostasis modality in gastrointestinal bleedings. [Tápcsatornai vérzések lokális csillapításának lehetőségei.] *Gasztroenterol Hepatol Szle.* 2019; 5: 12–17. [Hungarian]
- [32] Jensen DM, Eklund S, Persson T, et al. Reassessment of rebleeding risk of Forrest IB (oozing) peptic ulcer bleeding in a large international randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112: 441–466.
- [33] Jensen DM, Ohning CV, Kovacs TO, et al. Doppler endoscopic probe as a guide to risk stratification and definitive haemostasis of peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2016; 83: 129–136.
- [34] Rácz I. Diagnosis and therapy of acute gastroduodenal ulcer bleeding; stress ulcer profilaxis. [A gastroduodenalis fekélyek akut vérzéseinek diagnosztikája és terápiája; a stresszfekély profilaxisa.] *Lege Artis Med.* 2004; 14: 19–25. [Hungarian]
- [35] Branchi F, Klingenberg-Noftz R, Friedrich K, et al. PuraStat in gastrointestinal bleeding: results of a prospective multicentre observational pilot study. *Surg Endosc.* 2022; 36: 2954–2961.
- [36] Chandrasekar VT, Desai M, Aziz M, et al. Efficacy and safety of over-the-scope clips for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2019; 51: 941–949.
- [37] Sung JJ, Luo D, Wu JC, et al. Early clinical experience of the safety and effectiveness of Hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy* 2011; 43: 291–295.
- [38] Morris AJ, Smith LA, Stanley A, et al. Hemospray for non-variceal upper gastrointestinal bleeding: results of the seal dataset (survey to evaluate the application of Hemospray in the luminal tract). *Gastrointest Endosc.* 2012; 75(Suppl 4): AB133–AB134.
- [39] Park JS, Kim HK, Shin YW, et al. Novel hemostatic adhesive powder for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open* 2019; 7: E1763–E1767.
- [40] Alzoubaidi D, Hussein M, Rusu R, et al. Outcomes from an international multicenter registry of patients with acute gastrointestinal bleeding undergoing endoscopic treatment with Hemospray. *Dig Endosc.* 2020; 32: 96–105.
- [41] Baracat FI, de Moura DT, Brunaldi VO, et al. Randomized controlled trial of hemostatic powder versus endoscopic clipping for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Surg Endosc.* 2020; 34: 317–324.
- [42] Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers; a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014; 174: 1755–1762.

(Rácz István dr.,
Győr, Árpád út 41., 9021
e-mail: anka.bt@t-online.hu)