

A peptikus fekély: tények és kérdések – 2010

HAGYMÁSI KRISZTINA DR. ■ TULASSAY ZSOLT DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest
Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

A peptikus fekélybetegség kóroktana és klinikai megjelenési formái átalakulóban vannak. A *H. pylori*-fertőzés mellett a nem szteroid gyulladáscsökkentők és a kis dózisú acetilsalicilsav-kezelés kóroki szerepe ismert. A *H. pylori*-pozitív fekélybetegség a baktérium eradikációjával gyógyítható. Az NSAID-fekély megelőzésére a savszekréció-gátló adását pedig a gyomor-bél rendszeri, valamint szív-ér rendszeri kockázati tényezők határozzák meg. A számos kóroki tényező és az új, hatékony kezelési módok alkalmazása ellenére továbbra is vannak megválaszolatlan kérdések. Előtérbe kerültek az NSAID- és a *H. pylori*-negatív fekélyek, amelyek száma növekszik, kezelésük tisztázásra vár. A *H. pylori*-eradikáció sikertelensége is gyakoribbá vált, az optimális kezelési mód hiányzik.

Kulcsszavak: peptikus fekély, NSAID, *Helicobacter pylori*, eradikáció, NSAID- és *H. pylori*-negatív fekély

Peptic ulcer: facts and questions – 2010

Etiology and clinical manifestation of the peptic ulcer keep changes nowadays. *Helicobacter pylori*-infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and small dosage acetic acid treatment are the main etiological factors. *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer can be treated with eradication of the bacterium. Prevention of the NSAID-ulcer and the prescription of the acid suppressive therapy depend on the gastrointestinal and cardiovascular risk factors of patient. Despite of the effective therapies, there are still questions to answer. The number of *Helicobacter pylori* and NSAID negative ulcers is likely to increase, their therapy must be clarified. There's a fall in the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection, the optimal treatment is missing.

Keywords: peptic ulcer, NSAID, *Helicobacter pylori*, eradication, proton pump inhibitor

(Beérkezett: 2010. március 30.; elfogadva: 2010. április 21.)

A peptikus fekély jelentős megbetegedési és halálozási tényező volt a XX. század végéig. Ezt követően gyakorisága mérséklődött. Napjainkban körülbelül 10% az átmeneti vagy tartós fekélyhordozás esélye az élet során. Hazánkban 1,5–1,8% a fekélyhordozók aránya a felnőtt népességben [1, 2, 3].

A *Helicobacter pylori* felfedezése 1982-ben újraértelmezte a peptikus fekély kialakulását, valamint kezelését, s a „savbetegségtől” a „fertőző” betegség felé irányította a figyelmet. A sebészeti beavatkozások időszakát (szubtotális reszekciók, vagotomiák) a savcsökkentő kezelés korszaka váltotta fel. A H₂-receptor-blokkoló (H₂RB) kezeléssel a sebészeti beavatkozások száma 85%-kal csökkent. A protonpompagátlók (PPI) bevezetése tovább javította a savelválasztás-gátlást. A fekélykezelésben jelenleg kiemelt jelentőségű a *H. pylori* eradikációja, PPI-vel kombinált antibiotikus kezeléssel [1, 2, 3].

A kezelésben elért sikerek ellenére a peptikus fekélybetegség jelentősége napjainkban is kiemelkedő a nem

szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) és a kis dózisú acetilsalicilsav-kezelés elterjedtsége miatt. A *Helicobacter pylori*-negatív esetek jelentősége is nő [1, 2, 3].

Több mint 20 évvel a *H. pylori* felfedezése után, a peptikus fekélybetegség megértésével, kórisméjével, valamint kezelésével kapcsolatban is vannak megválaszolatlan kérdések. A *H. pylori*-eradikáció sikertelensége nő, az optimális kezelési mód hiányzik. Az NSAID-fekélyek megelőzése is kevésbé körvonalazott, valamint az NSAID- és *H. pylori*-negatív fekélyek terápiája is tisztázandó [2].

A peptikus fekély előfordulása és megjelenési formái

A peptikus fekély ritka volt a XIX. század előtt. Gyomor-fekélyről először az 1830-as években számoltak be fiatal nőknél. A nyombélfekély gyakorisága 20–30 évvel később hirtelen növekedni kezdett, főleg férfiakban. Mind-

két fekély előfordulása tovább nőtt a XIX. század során, majd a XX. század első felében epidémiás nagyságrendet ért el. Ezt követően mind a gyomor-, mind a nyombél-fekély gyakorisága és előfordulása csökkent [4, 5].

A peptikus fekély okozta halálozás nőtt a XIX. század második felében, majd a századfordulót követően csökkent a legtöbb életkori csoportban, ugyanakkor a fekélyszövődmények okozta halálozás nőtt idős nőkben [4, 5].

A *H. pylori*-fertőzés előfordulásának csökkenése, valamint az eradikáció következtében a peptikus fekély előfordulása mérséklődött a fiatalabb korosztályokban. Ugyanakkor az érrendszeri betegségek megelőzésére alkalmazott vérlemezkeaggregáció-gátló kezelés, az anti-koagulálás és a thrombolysis a szövődményes peptikus fekély gyakoriságát növeli idősebbekben [5, 6]. A peptikus fekély felismerésében, kezelésében elért sikerek ellenére a fekélyvérzés, átfúródás napjainkban is jelentős megbetegedési és halálozási tényező ebben a korosztályban. Gyakran a szövődmény észlelésekor derül fény a fekélybetegsége [5, 6].

A peptikus fekély kóroki tényezői

A peptikus fekély kialakulása bonyolult, többlépcsős folyamat, amelyet az agresszív tényezők (pepszin, gyomorsav), valamint a nyálkahártya védőfolyamata közötti egyensúly felborulása jellemez. A dohányzás, a nagy mennyiségű alkoholfogyasztás, a gyógyszerszedés (legtöbbször NSAID-ok vagy biszfoszfónátok, kálium-klorid, immunszuppresszív kezelés) az agresszív tényezőket erősítik. A stressz önmagában nem elégséges a fekélyképződéshez, de a folyamatot segíti (1. táblázat).

1. táblázat | A peptikus fekély osztályozása a kóroki tényezők alapján

<i>Helicobacter pylori</i> -fertőzés.
Gyógyszer (NSAID-ok).
<i>H. pylori</i> - és NSAID-pozitív.
<i>H. pylori</i> - és NSAID-negatív.
Savtúlermeléssel járó állapotok (például Zollinger–Ellison-szindróma).
Anastomosisfekély (szubtotális gyomorreszekció után).
Daganat (például lymphoma).
Ritka kórokok:
– Crohn-betegség, gyomor- vagy nyombélfekély megjelenése.
– Eosinophil gastrroduodenitis.
– Szisztémás mastocytosis.
– Irradiáció okozta károsodás.
– Vírusfertőzés (cytomegalovírus, herpes simplex, főleg immunszupprimált egyéneknél).
– <i>H. heilmanii</i> -kolonizáció a gyomorban.
– Súlyos szisztémás betegség.
Cameron-fekély (gyomorfekély hiatusherniában).
Idiopathiás fekély.

NSAID = nem szteroid gyulladáscsökkentő

A *Helicobacter pylori*-pozitív fekély

A *H. pylori* kóroki szerepe a nyombélfekélyek 90%-ában, valamint a gyomorfekélyek 80%-ában bizonyított [1, 7]. A fejlődő országok lakosságának több mint 80%-a, a fejlett országok népességének kevesebb mint 40%-a fertőzött *H. pylori*-val [8]. Hazánkban a fertőzöttség 52–63%, 60 éves életkor körül 60–80% [9]. A fertőzött egyének 10–20%-ában alakul ki az élet során fekélybetegség és 1–2% a distalis gyomorrák kialakulásának veszélye [8, 10].

A *H. pylori*-pozitív duodenalis fekély Japánban a leggyakoribb (94%). Európában nagyobb prevalenciaadatokról számolnak be, mint az Amerikai Egyesült Államokban (84% vs. 72%), míg más amerikai országokban (Brazília, Kolumbia, Peru) közepes gyakoriságot mérnek. A *H. pylori*-pozitív duodenalis fekély előfordulása csökken. 1993-ig 95%-os, míg 1999–2008 között 81% volt a *H. pylori*-pozitív peptikus fekély előfordulása. 2003–2008 között még tovább csökkent gyakorisága (77%) [11].

Az NSAID-fekély

A gyomor-bél rendszeri súlyos szövődmények előfordulása 1–4% évente az NSAID-szedőkben [12]. A szövődmények a dyspepsiától a különböző fekélyszövődményekig (átfúródás, elzáródás, vérzés) terjednek. Peptikus fekély az NSAID-szedők 15–30%-ánál alakul ki [7]. Hazánkban a fekélybetegségek 20%-ának hátterében áll NSAID-szedés [9]. Az NSAID okozta fekély csaknem 40%-ban tünetmentes. Hányingerről, émelygésről, retrosternalis égő érzésről és hasi fájdalomról a betegek 40%-ban számolnak be, vérzés 3–4,5%-ban alakul ki, a súlyos szövődmények ritkák (1–2%) [7]. Az idült NSAID-szedés a fekélyszövődmények valószínűségét 3–5-szörösré növeli. A fekélyszövődmények 15–35%-a NSAID-szedésre vezethető vissza. Az alsó tápcsatornai súlyos szövődmények az NSAID-szedés okozta megbetegedések 20%-a. A NSAID-szedés és a gyomor-bél rendszeri nem kívánt hatások közötti kapcsolat dóziszfüggő, egyenes [12].

A nem kívánt hatások gyakoribbak idősebbekben, NSAID-ot nagy dózisban szedőkben vagy más NSAID-kezelésben, például acetilsalicilsav-, szteroid- vagy vér-alvadásgátló kezelésben részesülőkben, illetve ha a kórelőzményben fekélybetegség van (2. táblázat) [12, 13, 14, 15]. A gyomor-bél nyálkahártya károsodásának veszélye nagyobb dohányzás, alkoholfogyasztás, az NSAID-ok lebontását megváltoztató kísérő betegségek (súlyos máj- és veseártalmak) esetén is [16]. Cirrhosisban (Child B, C), vesebetegségekben (interstitialis nephritis, kóros veseműködés), terhességben, vérzékenység esetén, ACE-gátlók, citosztatikumok, orális anti-diabetikumok alkalmazásakor, illetve gyulladásos vastagbél-megbetegedés aktív szakában megfontolandó alkalmazásuk [16].

2. táblázat | Az NSAID-szedés okozta fekélyképződés veszélyét növelő tényezők

Kockázati tényező	Kockázat
Korábbi peptikus fekély a kórelőzményben	OR=13,5
Többszörös (≥2) NSAID-szedés	OR=9
NSAID és acetilszalicilsav együttes alkalmazása	SIR=5,6
Nagy dózisú NSAID	OR=7
NSAID és antikoaguláns együttes alkalmazása	OR=6,4
Szövődményes peptikus fekély a kórelőzményben	OR=6,1
Életkor>70 év	OR=5,6
NSAID és kortikoszteroidok együttes alkalmazása	OR=2,2

NSAID = nem szteroid gyulladáscsökkentő; OR= odds ratio; SIR= standardizált incidenciarány

A nem szelektív NSAID-ok közül az ibuprofen gyomor-bél rendszeri mellékhatásai a legritkábbak (RR=1,0), a diclofenac és a naproxen közepes veszélyű (RR=1,8, 2,2), míg a piroxicam és a ketoprofen gyomor-bél rendszeri káros hatásai gyakoriak (RR=3,8, 4,2) [17].

A kis dózisú acetilszalicilsav 2–3-szorosra emeli a vérzés veszélyét. Tünetmentes egyének 47,83%-ában írnak le endoszkópia során fekélyt vagy eróziót [2]. A kockázat dózisfüggő (300 mg acetilszalicilsavnál OR=3,3, 1,2 g acetilszalicilsavnál 6,4). Az életkor nem befolyásolja a vérzéskockázatot. Kis dózisú acetilszalicilsav-kezelés a *H. pylori*-pozitív fekélyek vérzését okozhatja.

Helicobacter pylori és az NSAID-szedés kapcsolata

A *H. pylori*-fertőzés és az NSAID-szedés a peptikus fekély önálló kockázati tényezői. Az NSAID-szedők 22–63%-ában számolnak be *H. pylori*-fertőzésről [7]. Kapcsolatuk a peptikus fekély kialakulásában nem egyértelmű. Együttműködésükről több tanulmány számolt be. A *H. pylori*-fertőzés 1,79-szorosra, az NSAID-szedés 4,85-szorosra, ugyanakkor együttesen 6,13-szorosra emelik a fekélyképződés veszélyét [2, 7]. A *H. pylori*-pozitív NSAID-szedőkben gyakoribb a szövődményes peptikus fekély (41,7% vs. 25,9%) [7, 18]. Más szerzők nem tudták megerősíteni együttműködésüket [1, 15]. A baktérium a kis dózisú acetilszalicilsav okozta fekélyvérzés veszélyét is növeli [2]. Eradikációja nem előzi meg a fekélyvérzést korábbi fekélyvérzőkben.

Helicobacter pylori-negatív és NSAID-negatív fekélyek

Gyomor-, valamint nyombélfekély kialakulása *H. pylori*-fertőzés nélkül, illetve megelőző NSAID- vagy acetilszalicilsav-kezelés nélkül ritka.

A *H. pylori*-negatív fekélyek előfordulása a lakosság át-fertőzöttségétől is függ. A fertőzés ritkább előfordulása

a *H. pylori*-negatív duodenalis fekélyek arányát növeli. Például 65%-os *H. pylori*-fertőzöttségnél a *H. pylori*-negatív fekélyek aránya 5%, míg 20%-os fertőzésgyakoriságnál ez az érték 44%. Ez magyarázza meg a *H. pylori*-negatív duodenalis fekély gyakoribb előfordulását az Amerikai Egyesült Államokban, ahol a lakosság fertőzöttsége az európai és ázsiai országokhoz képest kisebb. A nagyobb *H. pylori*-fertőzöttségű területeken, ahol a *H. pylori*-negatív fekélyek ritkábbak, a fertőzés és a fekély együttes fennállása véletlen, és más tényezők kóroki szerepe is felmerül [11].

Helicobacter pylori-negativitás

H. pylori-negativitás esetén először a teszt megbízhatóságát kell ellenőriznünk. A *H. pylori*-fertőzést kimutató tesztek érzékenysége 100% alatt van, így a fertőzés nem mindig ismerhető fel [19]. A *H. pylori*-negatív fekély kórisméjének a felállításához endoszkópia során szövettani vizsgálatra kell mintát venni az antrumából és a corpusból, valamint ureáztesztet kell végezni (szerológia, ureakilégzési teszt). A szövettani vizsgálat fajlagossága 95%. A körülbelül 95%-os érzékenységet nagyban befolyásolja a vizsgáló gyakorlottsága, kisszámú baktérium esetén az érzékenység csökken. Az ureázteszt gyors, egyszerű, olcsó, de az érzékenység 90%. A vér jelenléte mind a fajlagosságot, mind az érzékenységet rontja. Az ureakilégzési teszt 95-95%-os fajlagossággal, érzékenységgel elsősorban az eradikáció sikerességének ellenőrzésére javasolt. A leginkább fajlagos (100%) módszer a baktérium tenyésztése mikrobiológiai mintából, de az érzékenység függ a mintavételtől (biopsziák száma, helye), a tárolástól, a szállítás és a tenyésztés körülményeitől. (Hazánkban csak néhány helyen végeznek tenyésztést [20].)

Helicobacter pylori- és NSAID-negatív fekélyeket okozó kórképek

Számos, ritka kórkép állhat a *H. pylori*- és NSAID-negatív fekélyek hátterében. A Zollinger–Ellison-szindrómát hasmenés, felszívódási zavar és számos, a distalis duodenumot vagy a proximális jejunumot is érintő, gyakran szövődményes (vérzés, átfúródás) fekélyek jellemzik [1].

Nagy dózisú felső hasi besugárzás is okozhat gyomor-fekélyt. A Crohn-betegség, az amyloidosis, a sarcoidosis, az eosinophil gastroenteritis, a lymphoma, a Schönlein–Henoch-purpura és néhány fertőzés, mint a cytomegalovírus, illetve a herpes simplex is a nyombélnyálkahártya fekélyét okozhatja [11].

Helicobacter heilmanii-fertőzésről kevesebb mint 1%-ban számolnak be a *H. pylori*-negatív fekélyeknél. A *H. heilmanii* kevésbé súlyos gastritist okoz, mint a *H. pylori* [11, 21].

Májzsugorban és végstádiumú vesebetegségben is nagyobb a *H. pylori*-negatív fekélyek aránya [11] (3. táblázat).

3. táblázat | A *H. pylori* és NSAID-negatív peptikus fekély kórisméje

A kórelőzmény alapos felvétele (dohányzás, alkoholfogyasztás, más betegség).
Legalább még egy <i>H. pylori</i> diagnosztikus teszt alkalmazása.
Szövettani mintavétel a gyomorból több helyről (antrum és corpus).
<i>H. pylori</i> -fertőzés ismételt vizsgálata PPI és antibiotikum elhagyását követően.
NSAID vagy egyéb fekélyképző gyógyszer kizárása.
Nyombél szövettani vizsgálata (izolált <i>H. pylori</i> -kolonizáció és a nyombél betegségeinek kizárására).
Szérumgasztrinszint meghatározása (Zollinger–Ellison-szindróma kizárására).

NSAID = nem szteroid gyulladáscsökkentő; PPI= protonpumpagátló.

A Cushing által leírt stresszfekély agyi traumán átesett, súlyos égettek, többszervi elégtelenségben szenvedő vagy lélegeztetett betegekben alakul ki a stresszhez kapcsolódó nyálkahártya-betegség (stress-related mucosal disease) részeként [1].

Idiopathiás fekély

Kevés a tényleg ismeretlen eredetű, idiopathiás fekélybetegségben szenvedő beteg. Az idiopathiás fekély kialakulásának folyamata, természetes lefolyása, a kórkép ritkása miatt, nem teljesen ismert [11].

Az esetek többségét a PPI-kezelés befejezése utáni savtermelés-fokozódás következményének tartják. Az idiopathiás fekélyes betegek körülbelül felénél nagy a szérumgasztrinszint, valamint fokozott savelválasztás igazolható (BAO: basal acid output, PAO: peak acid output), amelyek az antralis G-sejtek hyperplasiájával vagy genetikailag meghatározott nagy parietalis sejttömeggel hozhatók összefüggésbe. Az idiopathiás fekély-betegek egy részénél jellegzetes a gyorsult gyomorürülés, amely a duodenum fokozott savterheléséhez vezet [22].

A *H. pylori*-, NSAID-negatív fekélybetegek gyakran idősebbek, rosszabb általános állapotúak. A szövödmények gyakoribbak, a visszatérő fekélyvérzés és a halálozás nagyobb a *H. pylori*-pozitív fekélyekhez viszonyítva [1, 22, 23]. Többszörös fekélyképződés, gyakoribb kiújulás, súlyosabb dyspepsia jellemzi [11].

A peptikus fekély kezelése

Karl Schwarz „nincs sav-nincs fekély” elmélete óta a peptikus fekély kezelése részben a savszekréció-gátlást, részben a nyálkahártya védőfolyamatainak erősítését célozza meg. A H₂RB-k forradalmasították a peptikus fekélybetegség kezelését, s későbbiekben a megelőzését. 1989 óta helyüket a parietalis sejtek H/K-ATP-ázát gátló protonpumpagátlók vették át. A nyálkahártya-védelmet erősítő hatóanyagok közül a prosztaglandinanalóg misoprostol a legelterjedtebb (hazánkban nem kapható), alkalmazását a nagyobb dózisban megjelenő gyomorbél rendszeri mellékhatások korlátozzák. A szukralfát

és a bizmutsók is segítik a nyálkahártya-gyógyulást. A szukralfát nemcsak a savelválasztást csökkenti, hanem *H. pylori*-ellenes hatása is. A bizmutsók *H. pylori*-ellenes aktivitását antibiotikumokkal kombinációkban történő alkalmazásával aknázzák ki. A fekélybetegség kezelése *H. pylori*-pozitív esetekben a baktérium eradikációját, negatív esetekben protonpumpagátló kezelést jelenti [1].

Helicobacter pylori-pozitív fekélyek kezelése

A *H. pylori*-pozitív peptikus fekély kezelése a baktérium eradikációját jelenti, savcsökkentő és két antibiotikum kombinációjának alkalmazásával. A Maastricht III konszenzuskonferencia ajánlása alapján PPI (kétszer standard dózis), clarithromycin (2×500 mg), valamint amoxicillin (2×1000 mg) vagy metronidazol (2×500 mg) 7 napig az első vonalbeli kezelés a 15–20%-nál kisebb clarithromycinrezisztenciájú területeken. Kis metronidarezisztenciájú (<40%) területeken PPI, clarithromycin és metronidazol együttese javasolt [24]. A PPI, tetracyclin, metronidazol és bizmut négyes terápiát a nagy antibiotikumrezisztenciájú területeken alkalmazzák az első vonalban [25].

A *H. pylori*-fertőzés kezelése mind nyombél-, mind gyomorfekélynél hatékony. Eradikáció után az éves visszaesés aránya nyombélfekélynél 80%-ról, gyomorfekélynél 60%-ról kevesebb mint 5%-ra csökken [26]. Nyombélfekélynél a gyógyulást nem invazív vizsgálatok igazolják (ureakilégzési teszt), míg gyomorfekélynél endoszkópos megerősítés, illetve a malignitás kizárására szövettani vizsgálat szükséges. Szövödménymentes nyombélfekélynél a 7–14 napos eradikáció után nem szükséges protonpumpagátló kezelés, míg gyomorfekélynél a savelválasztás-gátlást még 4–8 hétig kell fenntartani. Szövödmény (vérzés) esetén a PPI-kezelést az endoszkóposan megerősített gyógyulásig kell folytatni. Ebben az esetben a kezelés sikerét az antrumból és a corpusból vett szövettani vizsgálattal kell megerősíteni, mert a protonpumpagátló kezelés hamisan pozitív ureáztesztet eredményezhet [27, 28].

A Helicobacter pylori-fertőzés kezelésének időtartama

Az első vonalbeli kezelés időtartamáról nem egységesek az ajánlások. Európában hétnapos kezelést javasolnak. Egy metaanalízis a 14 napos eradikációt hatékonyabbnak találta, ezért az Amerikai Egyesült Államokban az irányelvek 10, illetve 14 napos kezelést ajánlanak.

A kezelés sikertelenségének okai

Ureakilégzési teszt alapján az első vonalbeli kezelés 78%-ban sikeres hazánkban [1, 26]. A bizmutalapú hétnapos négyes kezeléssel (PPI, bizmut-szubszalicilát-szubcitrát, metronidazol, tetracyclin) 57–95%-os sikert lehet elérni a második vonalban, ha az első vonalban nem használták

a hatóanyagokat. A legeredményesebb kezelés esetén is 10–20%-ban jelentkezik visszaesés [26].

A *H. pylori*-ellenes kezelések elterjedésével a sikertelenség aránya nő. A fertőzés kezelésének sikeressége az alkalmazott gyógyszer-kombinációtól, a beteg együttműködésétől, a fegyelmezettségtől, a kezelés időtartamától, a gyógyszerlebontó enzimrendszerek (például a PPI-t bontó CYP2C19), illetve a gyulladásos citokinek polimorfizmusától, valamint az antibakteriális rezisztencia genetikai és biokémiai hátterétől (antibiotikumot bontó enzim termelése, antibiotikum-kötődés elmaradása, az antibiotikumot a sejtből kiszállító fehérjék termelése) függ [26]. A dohányzás és az elhízás bizonyítottan rontja a kezelés sikerét [26].

Egyéb terápiás lehetőségek

Számos egyéb hármas kombinációt vizsgáltak, mint második vonalbeli kezelést, mivel a bizmut nem minden országban elérhető mérgező hatása miatt. PPI+amoxicillin+metronidazol, PPI+tetracyclin+metronidazol, PPI+metronidazol+clarythromycin [26].

A második kezelésre sem reagáló betegeknél egyszeres vagy kettős antibiotikum-rezisztencia áll fenn. A harmadik vonalbeli kezelésre vonatkozóan az útmutatások nem foglalnak állást. A következő kezelés megkezdése előtt tenyésztést és érzékenységi vizsgálatokat javasolnak Európában. A levofloxacin-, illetve rifabutintartalmú harmadik vonalbeli hármas (+PPI+amoxicillin) kezelés hatékony (63–94%, illetve 45%). A rifabutín hátránya, hogy a rezisztens mycobacteriumok terjedésének kedvez. Metronidazolrezisztencia esetén furazolidonnal helyettesíthető (+PPI+amoxicillin). Amoxifloxacin+metronidazol+omeprazol hármas kezelés is hatékony volt előzetes vizsgálatokban [25, 26, 29, 30, 31].

A tíznapos szekvenciális kezelés (PPI+amoxicillin, majd PPI+clarythromycin+tinidazol) számos olasz vizsgálatban hatékonyabbnak bizonyult a hagyományos hét- vagy tíznapos hármas kezelésnél. A kisebb clarithromycinrezisztenciájú területeken a két kezelési mód hatékonysága megegyezik. A szekvenciális kezelés hátránya, hogy penicillinallergiásokban nem alkalmazható [26, 29].

Az NSAID-fekély kezelése

Az NSAID okozta fekély kezelésének alapja a hatékony savelválasztás-gátlás, 1–3 hónapon keresztül alap dózisú vagy emelt dózisú (kétszerese az átlagos dózisnak) protonpumpagátló alkalmazásával. A protonpumpagátlók (omeprazol) hatékonyabbak a H_2 -receptor-blokkolóknál és a misoprostolnál (ASTRONAUT, OMNIUM vizsgálatok) [1, 13, 18].

Az NSAID okozta fekélynél az NSAID-kezelés lehetőség szerinti elhagyására kell törekednünk. Ha az NSAID-kezelés nem hagyható el, a már kialakult peptikus fekély kezelésére a protonpumpagátló javasolt, s a bete-

get folyamatos PPI-védelemben kell részesítenünk az NSAID-szedés teljes időszakában [16].

Az NSAID-fekély megelőzése

Az NSAID nemkívánatos gyomor-bél rendszerei hatásai racionálisabb NSAID gyógyszereléssel előzhető meg. A fontosabb szempontokat a 4. táblázat ismerteti.

Szelektív COX-2-gátlók

A szelektív COX-2-gátlók kevesebb gyomor-bél rendszeri fekélyt (relatív kockázat 0,26), fekélyszövődményt (relatív kockázat: 0,39) okoznak, és több beteg folytatja a kezelést, mint a nem szelektív NSAID-ok esetében. Acetilsalicilsav egyidejű alkalmazása a szelektív COX-2-gátlók előnyös gyomor-bél rendszeri hatásait csökkenti [1, 13]. A COX-2-gátlók és a nem szelektív NSAID-ok hátránya, a naproxen kivételével, hogy a thromboembóliás (szívizominfarktus, stroke) szövődmények gyakoriságát növelik. A kis dózisú acetilsalicilsav a COX-2-gátlók és a NSAID-ok szív-ér rendszeri mellékhatásait kivédi. Nincs bizonyíték arra, hogy a „burkolattal” ellátott acetilsalicilsav csökkentené a gyomor-bél rendszeri nem kívánt hatások megjelenését [1, 12, 17, 32].

Melyik nem szteroid gyulladáscsökkentőt rendeljük?

Gyulladáscsökkentő felírását a beteg gyomor-bél, valamint szív-ér rendszeri kockázati tényezői határozzák meg.

Kis szív-ér rendszeri veszély esetén (nincs koszorúér betegség a kórelőzményben) az NSAID a fennálló gyomor-bél rendszeri kockázat alapján rendelhető (5. táblázat). Egy-két gyomor-bél rendszeri kockázati tényező jelenléte esetén COX-2-gátló vagy nem szelektív NSAID és PPI javasolható. A szelektív COX-2-gátlóknak hasonló hatásuk van a visszatérő fekélyvérzésre, mint az NSAID és PPI együttes adásának (colecixib: 24% vs. doclofenac+omeprazol: 32%) [33]. A COX-2-gátló és PPI együttese javasolt, ha a beteg kórelőzményében

4. táblázat | Konszenzusajavaslat az NSAID-ok alkalmazásával kapcsolatban (Amerikai Gasztroenterológiai Társaság, gasztroenterológusok, reumatológusok, kardiológusok, belgyógyászok bevonásával)

1. Fontos a kezelés javallatának és a kockázati tényezőknek a feltérképezése.
2. A nem gyógyszeres kezelés előnyben részesítendő. Helyi készítmények vagy intraarticularis sztreoidinjekciók alkalmazása előnyösebb.
3. Mindig a kisebb kockázatú hatóanyagot írjuk fel!
4. A gyógyszeres kezelés időtartamát és dózisát mérlegeljük!
5. NSAID-kombinációk alkalmazása kerülendő.
6. *H. pylori*-status vizsgálata és szükség szerint kezelése is kiemelt jelentőségű.
7. Nem szelektív NSAID-ot és coxibokat szedőknél a szív-ér rendszeri szövődmények monitorozása fontos.

NSAID = nem szteroid gyulladáscsökkentő

több gyomor-bél rendszeri kockázati tényező vagy szövődményes fekély szerepel [2, 34].

Nagy szív-ér rendszeri kockázatú, folyamatosan kis dózisú acetilszalicilsavat szedő egyének számára a nem szelektív NSAID naproxen a legelőnyösebb. PPI (vagy misoprostol) alkalmazása is javasolt, mivel a szövődményes fekély veszélye nő, még más gyomor-bél rendszeri kockázati tényező hiányában is. Nagy szív-ér és gyomor-bél rendszeri kockázatú betegeknek NSAID vagy COX-2-gátló alkalmazása kerülendő. Ha a beteg szív-ér rendszeri kockázata nagyobb (például szívinfarktus), mint a gyomor-bél rendszeri kockázat (például peptikus fekély a kórelőzményben) PPI (vagy misoprostol), kis dózisú acetilszalicilsav és naproxen kombinációja ajánlott. Ha a gyomor-bél rendszeri veszély kifejezettebb (például fekélyvérzés vs. jelenleg gyógyszeresen egyensúlyban tartott koszorúér-betegség), PPI (vagy misoprostol), kis dózisú acetilszalicilsav és – mivel a COX-2-gátlók szív- és érrendszeri kockázata dóziszfüggő – kis dózisú COX-2-gátló javasolt. Kis dózisú acetilszalicilsavat szedőknél a COX-2-gátlók kisebb gyomor-bél rendszeri vérzéskockázatot eredményeznek, mint az NSAID-ok.

Clopidrogel vs. acetilszalicilsav?

Korábban az American Heart Association és az American College of Cardiology a clopidrogelt javasolta azoknak a betegeknek, akiknél az aszpirin nemkívánatos gyomor-bél rendszeri hatásokat okozott [35]. Fokozott gyomor-bél rendszeri kockázatú egyéneknél az acetilszalicilsav +PPI (2×20 mg esomperazol) jobbnak bizonyult, mint a clopidrogel önmagában a fekélyvérzés megelőzésében (kumulatív egyéves incidencia 0,7% vs. 8,6%) [36]. Ezért az amerikai kardiológus és gasztroenterológus társaságok egyetértése az acetilszalicilsav PPI-vel történő kiegészítését javasolja a clopidrogelre váltás helyett. Kettős thrombocitaaggregáció-gátlásban részesülőknél PPI adását ajánlja megelőzőként [1, 12].

Clopidrogel és a PPI-k

Kettős vérlemezkeaggregáció-gátlásban részesülőknél PPI-megelőzést javasolnak, ugyanakkor a clopidrogel és a leggyakrabban alkalmazott PPI-k között kölcsönhatás van. A CYP2C19 mikroszomális enzim vetélkedő gátlása a clopidrogel vérlemezke-aggregációt gátló hatását csök-

kenti, s így a nemkívánatos szív-ér rendszeri események veszélyét növeli. A PPI-k közül az omeprazolnak a clopidrogel hatékonyságát csökkentő hatása egyértelmű. További vizsgálatok eredményéig clopidrogel mellett csak a pantoprazol alkalmazását [37], illetve a gyógyszer-hatóanyagok 12–20 órás időbeli elcsúsztatással történő bevitelét javasolják [38].

Helicobacter pylori-status meghatározása NSAID-kezelés bevezetése előtt

A *H. pylori*-status meghatározása az NSAID-kezelés bevezetése előtt a fennálló kockázati tényezők, illetve az NSAID-szedés tervezett időtartama (átmeneti vagy tartós) alapján dönthető el. Gyomor-bél rendszeri panaszok hiányában tartós NSAID-szedés előtt sem szükséges a fertőzés vizsgálata [7]. Míg a kórelőzményben szereplő korábbi fekélybetegség vagy fekélyszövődmény esetén fontos a *H. pylori*-fertőzés vizsgálata és szükség szerint kezelése. A baktérium eradikációja önmagában nem elégséges, és gyomorvédő hatóanyag alkalmazása javasolt a fekélyszövődmény megelőzésére [2, 12].

Új NSAID-ok

A szív-ér betegek kezelésében az acetilszalicilsav mellett alkalmazott nitrátok és a NO-felszabadító gyógyszerek a COX-1-gátlás nem kívánt következményeit védhetik ki a nyálkahártya-véráramlás fenntartásával, s így a felső tápcsatornai vérzés kockázatát csökkenthetik [13]. Az NSAID-ok új csoportjai a COX-gátló nitrit-oxid-donor vegyületek (AZD3582, NCX-4016), valamint az 5-lipoxigenáz/COX gátlók (licofelon) gyomor-bél rendszeri nemkívánatos hatásai kevésbé jelentősek [2, 17, 18, 39, 40].

A Helicobacter pylori- és NSAID-negatív (idiopathiás) fekélyek kezelése

Ezek a fekélyek nehezebben gyógyulnak és gyakrabban kiújulnak, ezért az idiopathiás fekélyek kezelése és a kiújulás megelőzése rendszerint nehezebb feladat, mint a *H. pylori*-pozitív fekélyek esetében. A *H. pylori*-negatív fekélyek esetében a hatékony savszekréció-gátlás nehezebben érhető el, ezért a szokásosnál nagyobb dózisú

5. táblázat | Javaslat az NSAID-ok használatára a gyomor-bél rendszeri, valamint a szív- és érrendszeri kockázat alapján

	Gyomor-bél rendszeri kockázati tényező		
	Nincs	1–2	Több vagy korábbi fekélyvérzés
Szív-ér rendszeri kockázat			
Kicsi (kis dózisú ASA nem szükséges)	NSAID	NSAID+PPI (vagy misoprostol), vagy COX-2-gátló önmagában	COX-2-gátló+PPI (vagy misoprostol)
Nagy (kis dózisú ASA szükséges)	Naproxen+PPI (vagy misoprostol)	Naproxen+PPI (vagy misoprostol)	NSAID-ok, COX-2-gátlók használata kerülendő*

*Kis dózisú acetilszalicilsav, PPI (vagy misoprostol) és naproxen vagy COX-2-gátló bizonyos csoportokban.

ASA = acetilszalicilsav; COX-2-gátló = ciklooxygenáz-2-gátló; NSAID = nem szteroid gyulladáscsökkentő; PPI = protonpumpagátló

(gyakran maximális dóziszú) és hosszabb ideig alkalmazott kezelésre van szükség. A betegek egy része fenn tartó, folyamatos savszekréció-gátló kezelést is igényel [22].

A stresszfékély megelőzése

Az American Society of Health System Pharmacists (ASHP) legalább egy független (vérzékenység, légzési elégtelenség, 48 órán túl tartó gépi lélegeztetés) vagy legalább két másik kockázati tényező (gerincvelő-sérülés, többszörös trauma, májelégtelenség, hőártalom, részleges hepatectomia, fejsérülés, Glasgow-kómaskála ≤ 10 , máj- vagy veseátültetés, gyomorfekély vagy -vérzés a kórelőzményben a felvételt megelőző egy évben, szepszis, szepikus sokk, >1 hét intenzív osztályon tartózkodás, kortikoszteroidkezelés) fennállása esetén stresszfékély-megelőzést javasol az intenzív osztályokon. A protonpompagátlók (PPI-k) a gyomor-bél rendszeri vérzés gyakoriságát hatékonyabban csökkentik a H_2RB -khez, antacidákhoz, szukralfáthoz viszonyítva. Halálozáscsökkentő hatásukat eddig még nem igazolták, ezért az alkalmazásukkal kapcsolatos egyetértés hiányzik. A felesleges gyógyszerhasználat viszont a nemkívánatos mellékhatások megjelenésének esélyét, valamint az ellátás költségét növeli [41, 42].

Következtetések

A peptikus fekély kóroktanával kapcsolatos ismeretek fő vonala változott. A *H. pylori*-fertőzés oki szerepe mellett előtérbe került a gyógyszer okozta károsodás fontossága, és ismét hangsúlyossá vált az úgynevezett nem ismert okú (idiopathiás) fekély jelentősége. A kóroki tényezők gyakorisága is változott. A különböző eredetű fekélyek kezelésében nincs változás, ezért a kezelési lehetőségek változatlanul sok kérdést vetnek fel. Nem ismert továbbra sem a baktériumeradikáció optimális módja, az eradikáció sikertelenségének megoldása, valamint a gyógyszer okozta és az idiopathiás fekélyek kezelésében sem jelent meg új szempont. Az úgynevezett idiopathiás fekélyek természetes lefolyásának megítélése további vizsgálatokat igényelhet. Felvetődik, hogy ez a fekélyfajta a gyakran visszatérő, korábban úgynevezett klasszikus fekélybetegségnek tartott forma megfelelője lenne. A savelválasztás-csökkentés gátlásán kívül egyéb lehetőség e fekélyek kezelésében nem alakult ki.

A további évek kutatási eredményei a fekélybetegséggel kapcsolatos ismereteinket tovább gyarapíthatják.

Irodalom

- [1] Maltfertheimer, P., Chan, F. K. L., McColl, K. E. L.: Peptic ulcer disease. *Lancet*, 2009, 374, 1449–1461.
- [2] Yuan, Y., Padol, I. T., Hunt, R. H.: Peptic ulcer today. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, 3, 80–89.

- [3] Gasztroenterológiai Útmutató 2007. (Szerk.: Tulassay Zs.): A fekélybetegség (a nyombél- és gyomorfekély) ellátási protokollja. Budapest, 2007, 76–83.
- [4] Sonneberg, A.: Time trends of ulcer mortality in Europe. *Gastroenterology*, 2007, 132, 2320–2327.
- [5] Kang, J. Y., Majeed, A.: Peptic ulcer-time trends at the turn of the millennium. *Dig. Liver Dis.*, 2004, 36, 570–571.
- [6] Bardhan, K. D., Royston, C.: Time, change and peptic ulcer disease in Rotherham, UK. *Dig. Liver Dis.*, 2008, 40, 540–546.
- [7] Zapata-Colindres, J. C., Zepeda-Gomez, S., Montano-Loza, A. és mtsai: The association of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease. *Can. J. Gastroenterol.*, 2006, 20, 277–280.
- [8] Kusters, J. G., van Vliet, A. H. M., Kuipers, E. J.: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2006, 19, 449–490.
- [9] Gasztroenterológiai Útmutató 2007. (Szerk.: Tulassay Zs.): A *Helicobacter pylori*-fertőzés epidemiológiája és a diagnosztika irányelvei. A *Helicobacter pylori* fertőzés kezelésének időszéri kérdései. Budapest, 2007, 54–63.
- [10] Suzuki, H., Hibi, T., Marshall, B. J.: *Helicobacter pylori*: present status and future prospects in Japan. *J. Gastroenterol.*, 2007, 42, 1–15.
- [11] Gisbert, J. P., Calvet, X.: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, 30, 791–815.
- [12] Wilcox, C. M., Allison, J., Benzuly, K. és mtsai: Consensus development conference on the use of nonsteroidal antiinflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, 4, 1082–1089.
- [13] Frech, E. J., Go, M. F.: Treatment and chemoprevention of NSAID-associated gastrointestinal complications. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2009, 5, 65–73.
- [14] Moore, R. A., Derry, S., Phillips, C. J. és mtsai: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase-2-selective inhibitors (coxibs) and gastrointestinal harm: review of clinical trials and clinical practice. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2006, 7, 79–91.
- [15] Hawkey, C. J., Langman, M. J. S.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risk and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut*, 2003, 52, 600–608.
- [16] Gasztroenterológiai Útmutató 2007. (Szerk.: Tulassay Zs.): A nem szteroid gyulladáscsökkentők gastrointestinalis mellékhatásainak megelőzése és kezelése. Klinikai Irányelvek Kézikönyve. Budapest, 2007, 68–70.
- [17] Ong, C. K. S., Lirk, P., Tan, C. H. és mtsai: An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Med. Res.*, 2007, 5, 19–34.
- [18] Becker, J. C., Domschke, W., Poble, T.: Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy-COX selectivity and beyond. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2004, 58, 587–600.
- [19] Mégraud, F., Lehours, P.: *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2007, 20, 280–322.
- [20] Gasztroenterológiai Útmutató 2009. (Szerk.: Tulassay Zs.): A *Helicobacter pylori* fertőzés epidemiológiája és diagnosztikai irányelvei. Budapest, 2009, 35–37.
- [21] Joo, M., Kwak, J. E., Chang, S. H. és mtsai: *Helicobacter heilmannii*-associated gastritis: Clinicopathologic findings and comparison with *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *J. Korean Med. Sci.*, 2007, 22, 63–69.
- [22] Hersényi L.: *Helicobacter pylori* negatív fekélyek. *Hippocrates*, 2003, 5, 13–17.
- [23] Chow, D. K., Sung, J. J.: Non-NSAID non-H. pylori ulcer disease. *Best. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2009, 23, 3–9.
- [24] Maltfertheimer, P., Mégraud, F., O'Morain, C. és mtsai, The European *Helicobacter pylori* Study Group: Current concepts in the

- management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 2007, 56, 772–781.
- [25] Wolle, K., Malfertheiner, P.: Treatment of *Helicobacter pylori*. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2007, 21, 315–324.
- [26] Hagymási K., Tulassay Zs.: A *Helicobacter pylori* eradikációjának legújabb szempontjai és a bakteriális rezisztencia jelentősége. *Orv. Hetil.*, 2008, 149, 2029–2035.
- [27] Tulassay, Zs., Kryszewski, A., Dite, P. és mtsai: One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001, 13, 1457–1465.
- [28] Tulassay, Zs., Stolte, M., Sjölund, M. és mtsai: Effect of esomeprazole triple therapy on eradication rates of *Helicobacter pylori*, gastric ulcer healing and prevention of relapse in gastric ulcer patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, 6, 526–535.
- [29] Zullo, A., De Francesco, V., Hassan, C. és mtsai: The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut*, 2007, 56, 1353–1357.
- [30] Vakil, N., Megraud, F.: Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 2007, 133, 985–1001.
- [31] Gisbert, J. P.: “Rescue” regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *W. J. Gastroenterol.*, 2008, 14, 5385–5402.
- [32] Cairns, J. A.: The coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A current perspective on cardiovascular risks. *Can. J. Cardiol.*, 2007, 23, 125–131.
- [33] Chan, F. K., Hung, L. C., T., Suen, B. Y. és mtsai: Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology*, 2004, 127, 1038–1043.
- [34] Targownik, L. E., Thomson, P. A.: Gastroprotective strategies among NSAID users. Guidelines for appropriate use in chronic illnesses. *Can. Pharm. Phys.*, 2006, 52, 1100–1105.
- [35] Braunwald, E., Antman, E. M., Beasley, J. W. és mtsai: ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction – 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation*, 2002, 106, 1893–1900.
- [36] Chan, F. K. L., Ching, J. Y. L., Hung, L. C. T. és mtsai: Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 238–244.
- [37] Norgard, N. B., Mathews, K. D., Wall, G. C.: Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann. Pharmacother.*, 2009, 43, 1266–1274.
- [38] Laine, L., Hennekens, C.: Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am. J. Gastroenterol.*, 2010, 105, 34–41.
- [39] Keeble, J. E., Moore, P. K.: Pharmacology and potential therapeutic applications of nitric oxide-releasing non-steroidal anti-inflammatory and related nitric oxide-donating drugs. *Br. J. Pharmacol.*, 2002, 137, 295–310.
- [40] Arrigo, F. G., Laghi, L.: Activity and potential role of licofelone in the management of osteoarthritis. *Clin. Interv. Aging*, 2007, 2, 73–79.
- [41] Barletta, J. F., Erstad, B. L., Fortune, J. B.: Stress ulcer prophylaxis in trauma patients. *Crit. Care*, 2002, 6, 526–530.
- [42] Mohebbi, L., Hesch, K.: Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Proc. Bayl. Univ. Med. Cent.*, 2009, 22, 373–376.

(Hagymási Krisztina dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 48., 1088
e-mail: hagymasikriszti@freemail.hu)

Osteoporosissal foglalkozó Szakemberek!

A balatonfüredi „DRC” Kft. felajánlja **átvételtre** a pápai Osteoporosis Centrumban használt
GE LUNAR DPX-MD+ S/N 73516 típusú csontsűrűségmérő készüléket
(a telepítés időpontja: 2001. 08. 01. Balatonfüred, áthelyezve Pápra 2005. 06. 27-én).
A gép működőképes, de jelenleg javításra szorul, új röntgencső kell bele.

A leszerelés és a szállítás költségei a megajándékozottat terhelik.
Érdeklődni a 06-87-481-616-os telefonszámon vagy a drc@drc.hu e-mail címen lehet.