

MTA DOKTORI PÁLYÁZAT

**ÚJ LEHETŐSÉGEK A GYOMOR–BÉLRENDSZER
BETEGSÉGEINEK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN ÉS
KEZELÉSÉBEN**

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Dr. Rác István

**Győr-Moson-Sopron Vármegyei
Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház**

**Győr
2023**

TARTALOM

1. ELŐSZÓ.....	4
2. RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK.....	5
3. BEVEZETÉS	7
4. CÉLKITŰZÉSEK	9
5. AZ AKUT GASZTRODUODENALIS FEKÉLYVÉRZÉS GYÓGYSZERES ÉS ENDOSZKÓPOS KEZELÉSE	11
5.1 ELŐZMÉNYEK	11
5.1.1 Feladatok a vérző beteg ellátása során	12
5.1.2 Terminológiai és szervezési alapok.....	13
5.1.3 A sürgősségi endoszkópia	14
5.1.4 Endoszkópos vérzéscsillapító módszerek.....	15
5.1.5 Az endoszkópos vérzéscsillapítás eredményeinek optimalizálása	16
5.1.6 Programozott ellenőrző endoszkópiák, megismételt endoszkópos vérzéscsillapítás.....	17
5.1.7 Teendők újravérzés esetén.....	17
5.2 AZ ENDOSZKÓPIA ELŐTTI PARENTERALIS PANTOPRAZOL KEZELÉS HATÁSA AZ AKUT GASZTRODUODENALIS FEKÉLYVÉRZÉSRE	18
5.2.1 Bevezetés.....	18
5.2.2 Betegek és módszerek	19
5.2.3 Eredmények.....	21
5.2.4 Megbeszélés és következtetések.....	26
5.3 AZ ENDOSZKÓPIA UTÁNI INTRAVÉNÁS PANTOPRAZOL ÉS RANITIDIN KEZELÉS ÚJRAVÉRZÉST MEGELŐZŐ HATÁSÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA GASZTRODUODENALIS FEKÉLYVÉRZŐKBEN	29
5.3.1 Bevezetés.....	29
5.3.2 Betegek és módszerek	29
5.3.3 Eredmények.....	31
5.3.4 Megbeszélés és következtetések.....	34
5.4 ÚJ ENDOSZKÓPOS VÉRZÉSCSILLAPÍTÓ MÓDSZEREK	36
5.4.1 Bevezetés.....	36
5.4.2 Hemospray kezelés; eredmények és következtetések	37

5.4.3	Vérzéscsillapítás hemoklipp és endo-loop kombinációval refrakter gyomorfekélyvérzésben.....	40
5.5	A TERVEZETT ELLENŐRZŐ ENDOSZKÓPIA SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA AZ AKUT GASZTRODUODENALIS FEKÉLYVÉRZÉS ELLÁTÁSBAN.....	42
5.5.1	Előzmények	42
5.5.2	Betegek és módszer	42
5.5.3	Eredmények.....	44
5.5.4	Megbeszélés és következtetések.....	46
5.6	AZ AKUT FEKÉLYVÉRZŐK ELLÁTÁSA KÜLÖNBÖZŐ BETEGFORGALMÚ MUNKAHELYEKEN; ORSZÁGOS KÉRDŐÍVES FELMÉRÉS	47
5.6.1	Bevezetés	47
5.6.2	Módszer	48
5.6.3	Eredmények.....	49
5.6.4	Megbeszélés és következtetések.....	52
6.	KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIA A VÉKONYBÉLBEN.....	54
6.1	ELŐZMÉNYEK ÉS MÓDSZER	54
6.1.1	Video kapszulás endoszkópos rendszerek.....	55
6.1.2	Előkészítés vékonybél CE-hez	55
6.1.3	A vizsgálóeszköz és a vizsgálat menete	56
6.1.4	Kapszula tranzit idő.....	57
6.1.5	A vékonybél kapszulás endoszkópia indikációi	58
6.1.6	A vékonybél CE kockázatai, ellenjavallatai	61
6.1.7	Biztonsági kapszula	62
6.1.8	A CE képanyag értékelése.....	62
6.1.9	Vékonybélvérzés	64
6.1.10	A kapszulás endoszkópia klinikai értéke.....	65
6.2	DIAGNOSZTIKUS HOZAMOT FELMÉRŐ VÉKONYBÉL CE VIZSGÁLAT.....	66
6.2.1	Betegek és vizsgáló módszer.....	66
6.2.2	Eredmények.....	67
6.2.3	Megbeszélés és következtetések.....	68
6.3	PORTÁLIS HYPERTONIÁS BETEGEK VÉKONYBÉL KAPSZULÁS ENDOSZKÓPOS VIZSGÁLATA	69
6.3.1	Bevezetés	69
6.3.2	Betegek és módszerek	70

6.3.3	Eredmények.....	71
6.3.4	Megbeszélés és következtetések.....	73
6.4	A VÉKONYBÉL KAPSZULÁS ENDOSZKÓPOS VIZSGÁLATA NAPROXENT, MAJD MESALAZINT IS SZEDŐ BETEGEKBEN	75
6.4.1	Bevezetés.....	75
6.4.2	Betegek és módszer.....	76
6.4.3	Eredmények.....	78
6.4.4	Megbeszélés és következtetések.....	83
7.	A COLORECTALIS POLYPOK DIAGNOSZTIKÁJA MESTERSÉGES INTELLIGENCIÁVAL, ÉS A COLORECTALIS ADENOMÁK KEMOPREVENCIÓJA.....	86
7.1	BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK.....	86
7.2	A COLORECTALIS POLYPOK SZÖVETTANI EREDMÉNYÉNEK ELŐJELZÉSE MESTERSÉGES INTELLIGENCIÁVAL.	91
7.2.1	Előzmények.....	91
7.2.2	Betegek és a vizsgáló módszer.....	93
7.2.3	Mesterséges intelligencia-vizsgáló módszer; Artificial Intelligence Polyp Histology Prediction (AIPHP) szoftver.....	96
7.2.4	Eredmények.....	99
7.2.5	Megbeszélés és következtetések.....	102
7.3	A COLORECTALIS ADENOMÁK KEMOPREVENCIÓS VIZSGÁLATAI (PRESAP I. ÉS II. VIZSGÁLAT).....	106
7.3.1	Betegek és módszerek; vizsgálati végpontok.....	106
7.3.2	Eredmények; PRESAP I. vizsgálat.....	109
7.3.3	Biztonságosság, adverz események; PRESAP I. vizsgálat.....	112
7.3.4	Eredmények; kiterjesztett PRESAP II. vizsgálat.....	114
7.3.5	Biztonságosság, adverz események a kiterjesztett PRESAP II. vizsgálatban.....	116
7.3.6	Megbeszélés és következtetések PRESAP I. vizsgálat.....	116
7.3.7	Megbeszélés és következtetések; kiterjesztett PRESAP II. vizsgálat.....	118
8.	ÖSSZEFOGLALÁS	120
9.	AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ EREDMÉNYEI.....	128
10.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	130
11.	IRODALOMJEGYZÉK	131

1. ELŐSZÓ

Gasztroenterológiai témájú kutatásaimat az 1980-as évek közepén levelező tudományos ösztöndíjasként Dr. Jávor Tibor Professor Úr irányításával kezdtem. Kutatási témám a gyomornyálkahártya barrier vizsgálata volt. Kandidátusi értekezésem a gyomor mucosa potenciál differenciájával foglalkozott („A gyomornyálkahártya potenciál differenciájának vizsgálata” MTA 1990). Az ezt követő időszakban kutatásaim már a gasztrointesztinális traktus mindhárom területére kiterjedtek. Vizsgálataimat a klinikai gyakorlat új és az adott időszakban megoldatlan kérdései vezérelték. Közülük két témakör szervesen összefügg. Vizsgáltuk az akut gasztroduodenalis fekélyvérzés endoszkópos diagnosztikájának és kezelésének, valamint gyógyszeres terápiájának lehetőségeit.

Az obskurus gasztrointesztinális vérzések új vizsgálati módszere, a vékonybél kapszulás endoszkópia lehetősége a 2000-es évek elején jelent meg. A vékonybél kapszulás endoszkópiát hazánkban elsőként végeztük, majd az eszközt és az eljárást több vizsgálatunkban is használtuk.

A gasztrointesztinális vérzések vizsgálataival párhuzamosan klinikai kutatásaim a gasztrointesztinális traktus alsó szakaszára is kiterjedtek. A colorectalis polypok kemoprevenციójának vizsgálatát Dr. Nadir Arber Professor Úr vezetésével nemzetközi munkacsoportban végeztem. A colorectalis polypok mesterséges intelligenciával kiegészített diagnosztikájának lehetőségét a győri Széchenyi István Egyetem Informatikai és Fizikai Tanszékének munkatársaival összefogva tanulmányoztuk 2010 és 2022 között. Az együttműködésre alapozva új kutatási programot indítottunk a Petz Aladár Megyei Oktató Kórház I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztályán.

A doktori pályázatban összefoglalt vizsgálatok összekötő eleme maga a gyomor-bélrendszer és a vizsgáló endoszkóp, amely egyúttal a kutatás eszköze is volt. Vizsgálatainkban a fejlett technológiájú flexibilis endoszkópokat és a kapszulás endoszkópot is használtuk. Pályázatomban pályám elmúlt két évtizedének munkásságát foglaltam össze.

2. RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

AE: adverse event

AIPHP: Artificial Intelligence-Based Polyp Histology Prediction

APC: adenoma prevention in celecoxib

APC: argon plazma coagulatio

APPROVe: Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx

CE: kapszulás endoszkópia

COX: cyclooxygenase

CRC: colorectalis carcinoma

ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy

FDA: Food and Drug Administration

FFP: friss fagyasztott plazma

FGVB: felső gasztrointesztinális vérző betegek

FOBT: fecal occult blood test

FVB: fekélyvérző beteg

GBS: Glasgow-Blatchford Score

GIST: gasztrointesztinális stromalis tumor

GIV: gasztrointesztinális vérzés

H₂RA: histamin-2 receptor antagonist

H. pylori: Helicobacter pylori

HD: high definition

HP: hyperplasticus polyp

HPU: heat probe unit

INR: international normalized ratio

KEM: kis esetszámú vérzőfekély ellátó munkahely

LIS: Lewis Index Score

LMWH: low molecule weight heparin

NBI: Narrow Band Image

NEM: nagy esetszámú vérzőfekély ellátó munkahely

NICE: NBI International-Colorectal-Endoscopic

NSAID: non-steroidal antiinflammatory drug

OGIV: obskurus gasztrointesztinális vérzés

OTSC: over the scope clip

PAEOK: Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház

PH: portalis hypertensio

PHC: portalis hypertensiv colonopathia

PHE: portalis hypertensiv enteropathia

PHG: portalis hypertensiv gastropathia

PIVI: Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovation

PPI: proton pump inhibitor

PRESAP: Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps

SAE: serious adverse event

SBO: Sürgősségi Betegellátó Osztály

SLE: second look endoscopy

SSA: sessilis serrated adenoma

TAE: transzkatóéteres angiográfiás embolizáció

TSA: tradicionális serrated adenoma

WHO: World Health Organisation

3. BEVEZETÉS

Értekezésemben a gasztrointesztinális (GI) traktus felső, középső és alsó harmadában is végzett vizsgálataink eredményeiről számolok be. A vizsgálatok sorát összekötő és egységesítő kapocs a gyomor- bélsatorna anatómiai folytonossága mellett az is, hogy vizsgáló eszközünk minden esetben az endoszkóp volt. Használtuk a hagyományos száloptikás eszközöket, az elmúlt évtizedek egyik újdonságának számító kapszulás endoszkópiát (CE) és az endoszkópos leképezés speciális technikáját, a Narrow Band Imaging (NBI) módszert.

Megkíséreltük az endoszkópos információkat számítógépes technikával feldolgozni, így jutottunk el a mesterséges intelligencia gyakorlati felhasználási lehetőségeit kutató vizsgálatainkhoz.

A pályázatban szereplő munkáinkban az egyes tápcsatorna szakaszok klinikailag fontos kórképeit vizsgáltuk és a gyakorlatban is hasznosítható új adatokat kerestük. A felső GI-ben (gyomor és duodenum) az akut fekélyvérzés diagnosztikáját és terápiás lehetőségeit elemeztük. Munkánkkal párhuzamosan a hazai és nemzetközi szakmai szervezetek kidolgozták az eljárási protokollokat. Vizsgálataink bemutatásakor célkitűzéseinket és eredményeinket a nemzetközileg jegyzett ajánlások tükrében is mérlegre tettem.

A GI kanális középső részének morfológiai diagnosztikája egészen a 2000-es évek elejéig nehezen feltárható régiónak, „black box”-nak bizonyult. A CE megjelenése után a vizsgálatok száma és információ tartalma robbanásszerű fejlődést hozott a vékonybél diagnosztikában. Megragadva a lehetőségeket, részt vehettünk a CE hazai úttörő munkáiban, majd eredményeink egy részét külföldön is közzöltük.

A béltraktus alsó szakaszának mindmáig legsúlyosabb diagnosztikai és terápiás kihívása a colorectalis carcinoma (CRC). A CRC előfutárának tekintett colorectalis polypok endoszkópos diagnosztikájának és kemoprevenციójának vizsgálatával igyekeztünk ezen a területen is klinikai kutatásainkkal jelen lenni.

A pályázatomban bemutatott vizsgálatok közül kettőt saját tervezésű protokollal munkahelyemen végeztünk. Két vizsgálatban egy hazai és egy külföldi (Esztergom és Malmö) munkahely adatait saját anyagunkkal egyesítettük és retrospektív adatelemzést

végeztünk. További négy vizsgálatban saját munkahelyünk adatait dolgoztuk fel és egy országos kérdőíves felmérést is végeztünk.

Értekezésemben a fentiek mellett három nemzetközi, prospektív, multicentrikus vizsgálat eredményeit is ismertetem. Ezekben a vizsgálatokban szerzőtársaim által igazoltan a betegadatok gyűjtésében, az adatok elemzésében és a közlemény készítésében is szerzőként vettem részt.

A pályázati munkában törekedtem klinikai kutatásaink eredményeinek egységbe foglalására, ugyanakkor anatómiai alapon a munka három részre oszlik. Az első fejezetben a felső GI traktussal, ezen belül a gasztroduodenalis fekélyvérzéssel foglalkozom. A második fejezet a középső traktus, a vékonybelek CE vizsgálatait tárgyalja. A harmadik fejezet az alsó GI traktus, a colorectalis régió polypjainak diagnosztikájával és kemoprevenációjával foglalkozik.

Az egymástól eltérő témák miatt vizsgálataink előzményeit és a vizsgáló módszereket külön-külön, a fejezetek elején mutatom be. Az értekezés alapjául szolgáló 9 angol nyelvű és 3 magyar nyelvű közlemény mellett az értekezés összeállításakor további saját, összefoglaló és esetelemző közleményeket is felhasználtam. Ezek a munkák az egyes fejezetek bevezetésében, az előzmények kibontásában szerepelnek.

4. CÉLKITŰZÉSEK

A pályázatban szereplő munkáinkban az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

I. Akut gasztroduodenalis fekélyvérzés

1. Akut gasztroduodenalis fekélyvérző betegekben a korai endoszkópia előtt bevezetett nagy dózisú parenteralis proton-pumpa-inhibitor (PPI) kezelés befolyásolja-e az endoszkópia eredményeit, az endoszkópos vérzéscsillapítás igényét és a kórlefolyást?
2. A pre-endoszkópos PPI kezelés időtartama hatással van-e a korai endoszkópia eredményeire és a kórlefolyásra nyombél- és gyomorfekélyből vérzőkben?
3. Akut gasztroduodenalis fekélyvérzők sikeres endoszkópos vérzéscsillapítása után bevezetett parenteralis pantoprazol és ranitidin kezelés eredményeit összehasonlítva van-e különbség az újravérzés gyakoriságában és a kórlefolyást mérő paraméterekben?
4. Az új endoszkópos vérzéscsillapító eljárások közül a Hemospray kezeléssel valamint az általunk kidolgozott kombinált klipp és endoloop kezeléssel milyen vérzéscsillapító hatás érhető el?
5. Az akut fekélyvérzők tervezett ellenőrző („second look”) endoszkópiájának van-e kihatása a vérző betegek endoszkópos eredményeire és a kórlefolyásra?
6. Országos kérdőíves felmérés adatainak elemzése alapján kimutatható-e különbség a kis és nagy vérzőbeteg-forgalmú munkahelyek ellátási gyakorlatában és a klinikai eredményekben?

II. Vékonybél CE vizsgálatainkban választ kerestünk az alábbiakra:

1. Az új módszerként bevezetett vékonybél CE vizsgálat milyen diagnosztikus eredményű két munkahely - Győr és Malmö - összesített eredményei szerint?
2. Milyen vérzést okozó vékonybél elváltozások mutathatók ki CE-vel obskurus vérző, portalis hipertóniás májcirrhosisos betegekben?

3. Tartósan naproxent szedő betegekben a CE-vel észlelt enteropathiás elváltozásokat Lewis Index Score módszerrel értékeltük és felmértük, hogy a mesalazin granulátum kezelés befolyásolja-e az NSAID okozta vékonybél léziók súlyosságát?

III. A colorectalis polypok diagnosztikájára és kemopreveníójára vonatkozóan az alábbi kérdéseket vizsgáltuk:

1. A munkacsoportunk által kifejlesztett mesterséges intelligencia alapú módszer milyen pontossággal képes előjelezni a colorectalis polypok szövettani jellegét?
2. Befolyásolja-e a polypok mérete a mesterséges intelligencia alapú szövettani predikciót?
3. A napi 400 mg adagú szelektív COX-2 gátló celecoxib befolyásolja-e a colonoscopos polypectomiával eltávolított colorectalis adenomák recidíva arányát és az új adenomák kialakulási hajlamát?
4. A colorectalis adenoma prevenció célú szelektív COX-2 gátló celecoxib kezelés kivált-e kardiovasculáris mellékhatásokat a 3 éves, majd 5 évre kiterjesztett vizsgálatban?

5. AZ AKUT GASZTRODUODENALIS FEKÉLYVÉRZÉS GYÓGYSZERES ÉS ENDOSZKÓPOS KEZELÉSE

5.1 ELŐZMÉNYEK

A felső gasztrointesztinális 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, alvadási paraméterei. A prognózist befolyásolja az akut vérzés fennállásának időtartama, a beteg keringési és kardiális állapota, valamint az, hogy otthon, vagy kórházban kezdődött a vérzés.

Az akut gasztrointesztinális vérzés (GIV) incidenciája hazánkban kb. 55-85/100 000 lakos/év, amely meghaladja a Nyugat-Európában észlelt gyakoriságot (1). A hirtelen fellépő felső GIV-ek mintegy 45-50%-a gasztroduodenalis fekélyekből, míg 15-20%-a oesophagus és/vagy gyomor varixből származik. Az akut felső GIV-ek 20-30% kórházakban kezelt betegekben lép fel. A nem fekélyből eredő vérzések kb. 15%-a Mallory-Weiss típusú mucosa repedésekből származik, az erosiv gastritis és duodenitis 8-15%-ban tehető felelőssé a vérzések kialakulásáért. Ritkán előforduló, de súlyos vérzést okozhatnak a Dieulafoy léziók, az aorto-enteralis fistulák, valamint a haemobilia és haemosuccus pancreaticus is oka lehet az akut vérzésnek.

A nem-varix eredetű vérzések közül a gasztroduodenalis fekélyek vérzése, endoszkópos és gyógyszeres kezelése önálló, speciális terület. Az akut vérzést okozó elváltozások között az aszpirin, NSAID és alvadásgátlók által kiváltott vérzések aránya növekvőben van (2,3,4), ugyanakkor a H. pylori csökkenő prevalenciája miatt a peptikus fekélyből származó akut vérzések ritkábbak (1). A H. pylori patogenetikai szerepe a fekélybetegségben az elmúlt évtizedekben tisztázódott (5,6,7,8,9,10). A Helicobacter Pylori Study Group ajánlásai és a hazai közlemények az iránymutató kutatásokat és eredményeket az eradikációs kezelésre vonatkozóan is érintették (11,12,13,14,15,16). A hatékony eradikációs terápia kutatása nemzetközi összefogással jelenleg is zajlik (17). A vérzésselátással kapcsolatban a nemzetközi és hazai szakirodalomban szintén részletes iránymutató ajánlások jelentek meg az elmúlt években (18,19,20).

Pályázatomban az akut gasztroduodenalis fekélyvérzők gyógyszeres és endoszkópos kezelésének néhány speciális kérdésével foglalkozom korábbi klinikai vizsgálataink eredményeire támaszkodva (21,22,23,24,25,26).

5.1.1 Feladatok a vérző beteg ellátása során

Az akut felső gasztrointesztinális vérzésben szenvedő betegek vizsgálatának és kezelésének céljai:

1. a hemodinamikai stabilizálás,
2. a vérzés okának, helyének és ütemének tisztázása,
3. az aktív vérzés megállítása,
4. az újravérzés 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 sürgősségi betegellátó osztályra (SBO) érkező vérző betegeknél a hemodinamikai státusz azonnali felmérése szükséges és fontos a rizikóbecslés is. A kockázatfelmérés alapján eldönthető az endoszkópia időzítése és egyúttal prognosztizálható az esetleges hazabocsátás lehetősége. A számos validált rizikóbecslési módszer közül az Európai Gasztroenterológiai Endoszkópos Társaság (ESGE) és a hazai útmutatók egyaránt a Glasgow-Blatchford Score (GBS) használatát ajánlják (18,20,27). A GBS csak klinikai tünetek (vérnyomás, pulzus, melaena, eszméletvesztés, máj és szívbetegség) és labor paraméterek (karbamid nitrogén, hemoglobín) értékelésén alapul. A GBS az SBO-kon endoszkópia nélkül, vagy azelőtt is könnyen meghatározható. Elsősorban az endoszkópos intervenció szükségessége és az újravérzési 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 reszuszcitáció során masszív vérzőkben azonnali intravasalis volumenpótlás indítása szükséges, kezdetben krisztalloid oldatokkal. Az ESGE és a hazai ajánlások is a nem-varix eredetű, és a varix eredetű akut vérzésekben az ún. restriktív transzfúziós politikát javasolják: cél a 7-9 g/dL közötti hemoglobín érték. Magasabb

hemoglobin célérték ajánlott jelentős társbetegségek (pl. ischaemiás szívbetegség) fennállásakor (18,20,28).

Klinikailag súlyos, vagy folyamatos vérzés esetén az intravénás eritromicin (250 mg iv. egyszeri dózisa) javasolt fél-egy órával a sürgősségi endoszkópia előtt. Az eritromicin a gyomor motilitás fokozása révén szignifikánsan gyorsítja a vér ürülését, javítja az endoszkópia közben a látási viszonyokat és növeli az endoszkópos vérzéscsillapítás sikerességi arányát is(18,20).

Az akut felső gasztrointesztinális vérzőknek- amennyiben nem varix ruptura a vérzés oka- már az endoszkópia előtt megfontolható a nagy dózisú intravénás protonpumpagátló (PPI) bolus adása, ezután folyamatos infúzióval folytatva (80 mg bolus, majd 8mg/ 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 urgens endoszkópia során. A pre-emptív parenteralis iv. PPI kezelés mindazonáltal nem helyettesíti és nem is késleltetheti a korai endoszkópia elvégzését (18,20,29). Pályázatomban a kérdéssel saját vizsgálatunk eredményeire alapozva foglalkozom.

5.1.2 Terminológiai és szervezési alapok

Az akut gasztrointesztinális vérzés korai (24 órán belül) endoszkópos vizsgálat javallatát képezi. A sürgős (urgens) - azaz - 12 órán belüli endoszkópia során legnagyobb a vérzés eredetének kimutatási lehetősége. A vérzést okozó gasztroduodenalis fekélyek endoszkópos leírására a Forrest klasszifikáció ajánlott (1. táblázat).

1. táblázat
A vérző fekélyek endoszkópos képe a 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 savhaematinos beivódással	10%
Forrest III	Nem vérző, tiszta alapú fibrines fekély	<5%

Primer haemostasis megjelölés használatos, ha az endoszkópos vérzéscsillapítással a vérzés azonnal megszüntethető, illetve az endoszkópos vizsgálat idejére a vérzés már spontán megszűnt. Definitív vagy másodlagos haemostasisról beszélünk, ha a korábban vérző lézió vérzése tartósan megállt és a keringési paraméterek tartósan rendeződtek. Újra vérzés esetén a primer haemostasist már korábban elérő vérzésforrás aktivizálódik. A masszívan vagy manifesztan vérző beteget mielőbb olyan intézetbe kell szállítani, ahol a keringés stabilizálása és az urgens vagy korai oesophago-gastro-duodenoscopy elvégezhető. A sürgős, vagy korai endoszkópiát olyan endoszkópos munkahelyen kell végezni, ahol képzett endoszkópos szakember, gasztroenterológiai szakasszisztensek és a megfelelő műszerpark adott (30,31,32). Nem előnyös, ha az urgens endoszkópia az SBO-n, vagy a kórteremben történik. Ilyen esetekben a teljes vérzéscsillapító eszköztár és a korszerű endoszkópia feltételei hiányozhatnak (33,34). Az akut vérzőbeteg ellátásához folyamatos endoszkópos szakorvosi és szakasszisztensi készenlét szükséges (20,27). Az akut gasztrointesztinális vérző betegellátás multidiszciplináris művelet, melynek résztvevői: SBO, gasztroenterológiai endoszkópia és szakmaspecifikus őrző, esetenként intenzív terápiás osztály, invazív radiológia és sebészet (35).

5.1.3 A sürgősségi endoszkópia

A korai (24 órán belüli) és a sürgős (12 órán belüli, urgens) endoszkópia során a vizsgáló kb. 50%-os valószínűséggel találkozik a vérzés forrásaként peptikus fekélyvel. Ez esetekben a fekély Forrest szerinti besorolása a feladat. Az észlelt fekély képe alapján dönteni lehet az endoszkópos vérzéscsillapítás indikációjáról. Az elváltozás megjelenése prognosztikus tényező is (36).

Aktív vérzés (Forrest Ia, Ib) esetén az endoszkópos vérzéscsillapítás elvégzése kötelező. Látható ércsonk (Forrest IIa) észlelésekor is erősen ajánlott az endoszkópos vérzéscsillapítás, a vérzés kiújulását megelőzendő (18,20,37,38,39). A látható ércsonkban zajló aktív keringés kimutatására kedvező szenzitivitással Doppler-ultrahangfejes, ún. miniszondákat is gyártanak, azonban a legtöbb munkahelyen ez nem érhető el. A vérzést okozó fekélyek endoszkópos Doppler szondás vizsgálataiban saját tapasztalatokat is szereztünk (40). Célszerű minden Forrest IIa képletet potenciálisan aktív keringésű, nem trombotizált képletnek tekinteni. Egyes szerzők szerint az újra vérzés kockázata látható ércsonk esetén eléri az 50%-ot. Forrest IIb típusú thrombussal fedett fekély esetén első

lépésként az erős vízsugaras endoszkópos irrigáció szükséges. A vízsugárral le nem mosható alvadék esetén a biopsziás kanállal vagy hurokkal végzett thrombus eltávolítást egyénileg kell mérlegelni (18,20). Az érvényes ajánlások alapján az idős, több társbetegségben is szenvedő, nagy kockázatú betegekben az endoszkópos vérzéscsillapítást Forrest IIB fekélyeknél is célszerű elvégezni, az erőteljes savtermelés gátló kezelés PPI-vel nem elégséges az újravérzés megelőzésére. Nem szükséges az endoszkópos vérzéscsillapítás végzése savhaematinos beivódású fekély (Forrest IIC) vagy tiszta, fibrines alapú (Forrest III) fekély észlelése esetén (18,20,29,33,39).

5.1.4 Endoszkópos vérzéscsillapító módszerek

Jellegük és felhasznált eszközök alapján az endoszkópos vérzéscsillapító módszerek, injekciós, mechanikus és termikus csoportba sorolhatók (33) (2. táblázat).

2. táblázat
Az endoszkópos vérzéscsillapító módszerek alkalmazási területei

Módszer	Fekély	Tumor	Varix
Injekció (adrenalin-NaCl)	+	-	-
Termoszonda (HPU)	+	-	-
Hemoklipp	+	-	-
Endo-loop	-	-	+
Etoxiszklerol	-	-	+
Gumigyűrű-ligáció	-	-	+
APC	+	+	-
Cianoakrilát (Histoacryl)	-	-	+
Szövetragasztó injekció (ibrinogén + trombin)	+	-	-
Öntáguló fedett fém stent	-	+	-
„Over the scope” klipp (OTSC)	+	-	-
Topikus kezelés	+	+	-

Korábban legelterjedtebben a fiziológiás NaCl-dal hígított adrenalin tartalmú injekciós módszert alkalmazták elsősorban egyszerűsége, gyorsasága és csekély anyagigénye miatt. Napjainkban a hígított adrenalin injekciós 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 érösszehúzó hatást. Általában 0,5-1 ml oldatot injektálnak a vérző lézió 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 thrombotizálja. A magas, 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 (18,20,37,39).

A hemoklippek, más néven endoklippek endoszkópon levezethető acélkapcsok, amelyekkel a vérzést okozó érképletek és a környező szövetek mechanikusan összepréselhetők. A klippekkel 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 hemoklipp kezelés 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 fekély érkepletei (Forrest Ia,b) és az aktuálisan nem vérző fekélyfelszíni ér (Forrest IIa) biztonsággal felismerhető, egy-két jól pozícionált klippel a primer haemostasis elérhető. A forgalmazott hemoklippek nyitott pozíciójú, kapocs átmérője 9,5-12 mm közötti. Egyes klipp típusok az összezárás előtt forgathatók és zárás után is újra nyithatók (20,38). Antralis vascularis ectasia endoszkópos kezelésére az APC és a gumigyűrű ligáció egyaránt alkalmazható (41).

A jelenleg érvényes ESGE és hazai ajánlások is egyértelműen a kombinációban alkalmazott injekciós és klipp vagy termoterápiát javasolják (18,20). Kimutatták, hogy a kombinációban alkalmazott mechanikus és termikus vérzéscsillapító módszerek között nincs különbség sem a primer haemostasis sikere, sem az újravérzési gyakoriság tekintetében (18).

5.1.5 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 prevenciója 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 transfúziós és a műtéti igényt (18,20).

Pályázatomban a post-endoszkópos PPI kezeléssel prospektív randomizált multicentrikus vizsgálatunk eredményeire alapozva külön foglalkozom. Munkánk eredményeit a legújabb kezelési irányelvek tükrében is elemzem.

A *H. pylori* pozitívitas a peptikus fekélyből vérzőkben rontja a haemostasis esélyét és növeli az újravérzés kockázatát. Emiatt a sürgős endoszkópia során vett biopsziás mintákban igazolt *H. pylori* pozitívitas esetén az eradikációs kezelés megindítása már az akut szakban is mérlegelhető (18,29,42).

5.1.6 Programozott ellenőrző endoszkópiák, megismételt endoszkópos vérzéscsillapítás

Vitatott kérdés a rutinszerű, 24-72 órán belüli programozott ellenőrző endoszkópiák indokoltsága (18,20,33). A programozott „second-look” elsődleges célja, hogy az újravérzést már a klinikai tünetek megjelenése előtt észleljék, és szükség esetén időben megismételjék az endoszkópos vérzéscsillapítást. A programozott ellenőrző endoszkópiák eredményességét munkahelyem endoszkópos és klinikai adataira alapozott retrospektív vizsgálat alapján értékelem pályázatomban.

5.1.7 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 (18,19,20).

Sikertelen második endoszkópos vérzéscsillapítást követően további beavatkozások ajánlottak:

1. Topikus kezelés haemostaticus spray adásával. Eddig a Hemospray adásával gyűlt össze a legtöbb klinikai tapasztalat. Hasonló topikus, haemostaticus hatású szerek az EndoClot és az Ankaferd Blood Stopper (19).
2. Az „over the scope clip” (OTSC) nagyméretű, nagy erejű körkörös klipp alkalmazása. Főbb javallata: sikertelen vérzéscsillapítás standard ellátásokkal, nagy kaliberű artériából származó vérzés, aktív vérzés fibroticus fekélyalappal (18,19,20).

Sikertelen második vérzéscsillapítás után a transzkatéteres angiográfiás embolizáció (TAE) vagy sürgős sebészi műtét az ajánlott eljárás (19,20).

A felső gasztrointestinalis traktusból refrakteren vérző esetek „salvage” kezelésével szerzett tapasztalatokról, így a Hemospray kezelésről saját adatokat mutatok be (24). Az általunk új vérzéscsillapító eljárásként alkalmazó hemoklipp-endo-loop módszerről is beszámolok (23).

5.2 AZ ENDOSZKÓPIA ELŐTTI PARENTERALIS PANTOPRAZOL KEZELÉS HATÁSA AZ AKUT GASZTRODUODENALIS FEKÉLYVÉRZÉSRE

5.2.1 Bevezetés

Az akut fekélyvérzők endoszkópos vérzéscsillapítást követően adott nagy dóziséjú parenteralis PPI kezelés kedvezően befolyásolja a kórlefolyást és csökkenti az újravérzés esélyét (43,44,45,46,47,48). A nagy dóziséjú intravénás PPI kezelés az intragastricus pH-t emeli és tartósan a pH 6 felett tartja. Az intragastricus pH emelése kedvezően befolyásolja a thrombocytá aggregációt és az intravasalis thrombus képződést is. (49,50,51).

Több tanulmány szerint a korai endoszkópia előtt adott nagy dóziséjú iv. PPI kezelés is kedvező hatású. Az úgynevezett pre-endoszkópos iv. PPI kezelés csökkenti az akut fekélyvérzők korai endoszkópiája során talált magas vérzési rizikójú fekélyek (aktívan vérző, ércsonkos, thrombussal fedett) arányát és az endoszkópos haemostasis igényt is (52,53). A pre-endoszkópos iv. PPI kezeléssel foglalkozó közlemények nem adtak támpontot arra nézve, hogy mennyi ideig tartó pre-emptív parenteralis PPI kezelés szükséges és elégséges ahhoz, hogy a fekélyvérzést kedvezően befolyásolja (53,54).

Retrospektív tanulmányunkban az akut gasztroduodenalis fekélyvérzők pre-endoszkópos iv. pantoprazol kezelését követő endoszkópos és klinikai eredményeit értékeltük. Vizsgáltuk a pre-endoszkópos parenteralis PPI kezelés időtartama és az első endoszkópiával észlelt Forrest stádiumok összefüggését. A pre-endoszkópos PPI kezelés eredményeit duodenalis és gastricus fekélyvérzőkben külön is elemeztük (21).

5.2.2 Betegek és módszerek

Retrospektív, összehasonlító kohort vizsgálatunkat a Győri Petz Aladár Oktató Kórházban gyógyszeripari támogatás nélkül végeztük.

A betegadatokat és endoszkópos eredményeket azon betegek kórlapjaiból gyűjtöttük, akiket akut felső gasztrointesztinális vérzés tüneteivel (melaena vagy haematemesis, hypotoniával, vagy anélkül) a kórház gasztroenterológiai osztályának ügyeleti részlegére szállították az esti vagy éjszakai órákban (18 óra és másnap 8 óra között). Az osztályra került betegeket az ügyeletesek az intézmény aktuálisan érvényes vérző beteg ellátási protokollja szerint kezelték. A keringési elégtelenséggel, hypovolaemias shockkal érkező betegek keringés stabilizációját azonnal megkezdték. Amennyiben a keringés stabilizáció nem sikerült vagy a keringés az ügyeleti időszakban ismét instabillá vált a telefonon értesített sürgősségi endoszkópos csoport ügyeleti urgens endoszkópiát végzett.

Az aktívan vérző betegek aszpirin és NSAID kezelését a felvételkor felfüggesztettük. Az orális anticoagulans kezelésre szoruló kardiovaszkularis betegeknél a per os kezelést leállítottuk és a vérzés stabilizálódásáig LMWH kezelésre tértünk át, az aktuális INR értéktől függően (INR > 1,5) friss fagyasztott plazma készítményt (FFP) adtunk.

Osztályunkra 2007 áprilisa és 2011 júliusa között 1369 akut felső gasztrointestinalis vérző beteget vettünk fel. A betegeket az ekkori időszakban érvényes ellátási protokoll szerint kezeltük. Kivételt képezett a korai endoszkópia előtti infúziós kezelési eljárás rend. A felső gasztrointesztinális akut vérzők pre-endoszkópos, nagy dózisú parenteralis pantoprazol kezelését 2009 januárjában vezettük be. Eszerint, az akut felső vérzés tüneteivel délután (18 óra után) és éjjel érkező stabil keringésű betegeknek 80 mg iv. pantoprazol bolus injekció után 8 mg/óra pantoprazol folyamatos infúziós kezelését indítottuk a másnap reggeli endoszkópos beavatkozásig. Az ezt megelőző vizsgálati időszakban, tehát 2007-ben és 2008-ban az akut felső vérzés tüneteivel érkezők pre-endoszkópos kezelési szakaszában fiziológiás NaCl infúziót kaptak és a fekélyvérzők PPI infúziós kezelését az

endoszkópiát követően indítottuk. Ellátási protokollunk szerint a 80 mg bolus adagú iv. pantoprazol adása után folyamatosan 8 mg/óra pantoprazol infúziós kezelés zajlott 72 órán át.

A vizsgált időszakban alkalmazott két különböző pre-endoszkópos infúziós ellátási rend utólag lehetőséget adott annak összehasonlító vizsgálatára, hogy a nagy dózisú pre-endoszkópos pantoprazol kezelés befolyásolja-e a fekélyvérző betegek kórlefolyását, az endoszkópiával észlelt fekélyek rizikó stádiumát és az endoszkópos vérzéscsillapító kezelés szükségességét?

A pre-endoszkóposan elkezdett pantoprazol vagy NaCl infúziót a korai és urgens endoszkópia alatt is folytattuk. A stabil keringésű, de folyamatosan vérző (ismételt haematemesis, friss vérürülés a nasogastricus szondán át) betegeknél a készenléti endoszkóposok urgens endoszkópiát végeztek, minden más stabil keringésű esetben az endoszkópia másnap reggel történt meg.

A vérző fekélyek endoszkópos értékelését a Forrest klasszifikációval (19) végeztük.

A Forrest Ia, Ib és IIa fekélyek endoszkópos vérzéscsillapító kezelését 1:10 000-es hígítású adrenalin injekciós bolusokkal kombinált thermocoagulatioval vagy hemoklipp felhelyezéssel végeztük.

Sikeres endoszkópos haemostasis esetén a vérzés azonnal megállt. A tapadó thrombussal fedett fekélyekről a vérrögöt erős vízszugárral igyekeztünk eltávolítani a hígított adrenalin injekciók után. Az endoszkópiák során vett antrum biopsziás minták gyors-ureáz teszt vizsgálataival a H. pylori státuszt értékeltük.

Újravérzőnek minősítettük azokat, akik a sikeres endoszkópos haemostasis és keringésileg stabil állapot után újból friss vért hánytak vagy shock tünetek alakultak ki ismételt melaenával, illetve 20 g/L-nél nagyobb haemoglobin csökkenést mutattak a transzfúzió után 24 órán belül. Az újravérzés klinikai tünetei, jelei esetén megismételtük az endoszkópiát. Az újravérzést alátámasztó endoszkópos észlelésnek minősítettük a Forrest Ia,b eseteket és azt is, ha a gasztroduodenumban friss vért találtunk. Szükség szerint megismételtük az endoszkópos vérzéscsillapító beavatkozást. Sikertelen endoszkópos haemostasis és a második újravérzés eseteiben műtét céljából sebészi konzultációt kértünk. A 72 órás pantoprazol infúziós kezelés után per os PPI kezelésre térünk át. A klinikai állapotot a betegek távozása után is követtük.

Retrospektív vizsgálatunk elsődleges végpontja az első endoszkópiával észlelt aktív vérzés (Forrest Ia,b) volt. Másodlagos végpontként értékeltük az endoszkópos vérzéscsillapítás

szükségességét az első endoszkópia során, az ügyeleti urgens endoszkópiák igényét, az újravérzés miatti műtétek szükségességét és a 30 napon belüli mortalitást.

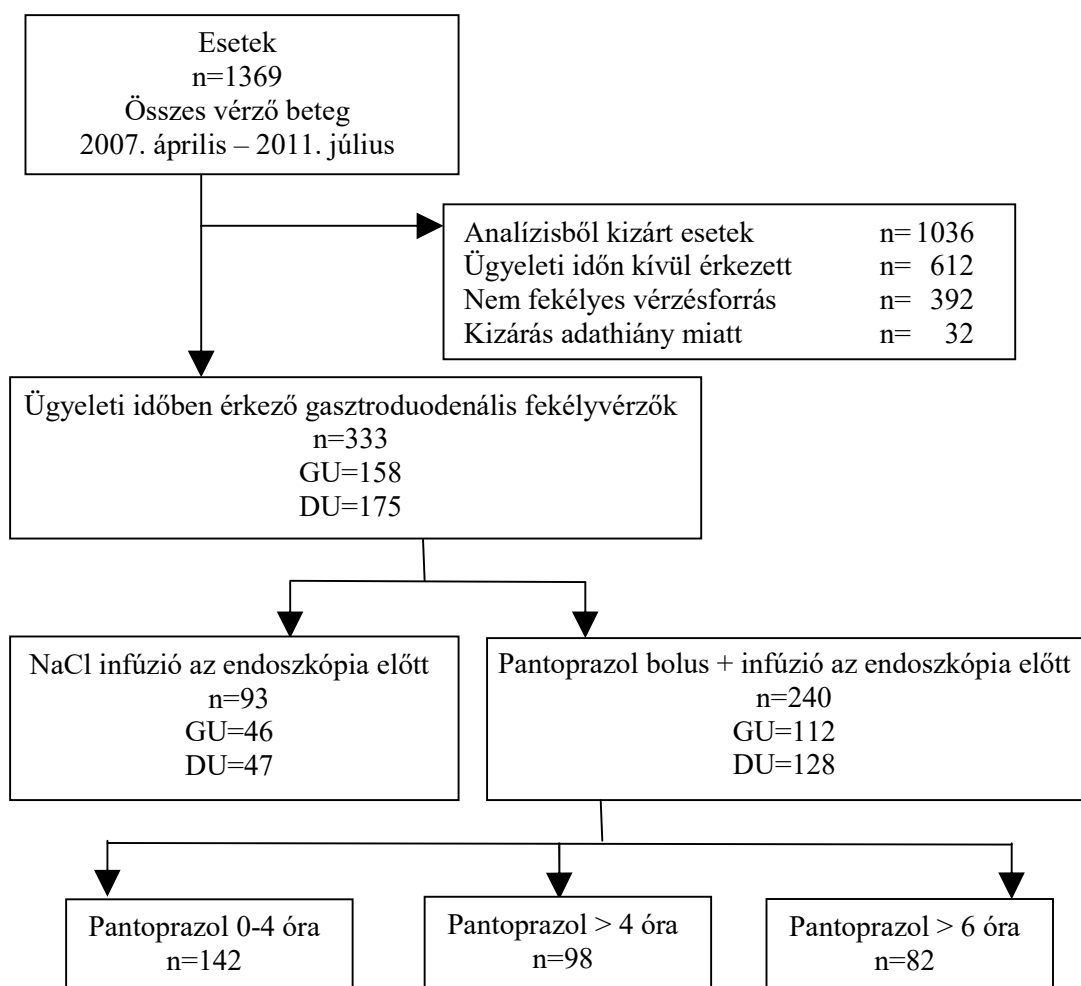
Az elsődleges és másodlagos végpontokat különböző időtartamú pre-endoszkópos iv. pantoprazol alcsoportokban önállóan is elemeztük. A végpont analíziseket a nyombélfekélyből és a gyomorfekélyből vérzőkben külön is elemeztük.

Student t teszttel végeztük a kor, haemoglobin és shock tünetek statisztikai analízisét. Minden paramétert elsődlegesen a Chi-négyzet teszttel elemeztük, kis esetszámú csoportoknál a Fisher's exact tesztet használtuk. A szignifikancia határt 0,05 p értéknél vettük fel.

5.2.3 Eredmények

Összesen 1369 beteg érkezett osztályunkra felső gasztrointesztinális vérzés tüneteivel 2007. július és 2011 júliusa között. Retrospektív vizsgálatunk protokollja szerint 1036 esetet kizártunk az analízisből. A nem ügyeleti időben érkező 612 eset és a nem fekélyből vérző 392 eset adatait nem vettük figyelembe. Végül, a bevonási kritériumoknak megfelelő, ügyeleti időben érkező 333 gasztroduodenalis fekélyvérző beteg adatait elemeztük tanulmányunkban.

A korai vagy urgens endoszkópia előtt 93 beteg NaCl infúziós kezelést, míg 240 beteg bolus adagú, majd pantoprazol infúziót kapott (1. ábra).



1. ábra)
A retrospektív vizsgálat betegcsoportjai

A demográfiai és klinikai előzményi adatok két csoportban hasonlóak voltak. A NaCl infúziós csoportban 50,5%-ben (47/93), míg a pantoprazol infúziós csoportban 53,3% (128/240) származott nyombélfekélyből az akut vérzés. A pantoprazol infúziós csoportban $5,45 \pm 12,9$ óra, a NaCl infúziós csoportban $6,9 \pm 13,2$ óra volt a pre-endoszkópos infúziós kezelés átlagos időtartama (3. táblázat).

3. táblázat
A retrospektív vizsgálat 333 gasztroduodenális vérző betegének felvételi adatai

Betegadat	Pantoprazol (n=240)	NaCl (n=93)	p érték
Életkor	63,4 ± 15,2	66,0 ± 13,4	0,12
Férfi- n (%)	175 (72,9%)	59 (63,4%)	0,08
Haemoglobin - g/L	95,3 ± 30,1	96,8 ± 30,4	0,68
Shock tünetek- n (%)	22 (9,2%)	3 (3,2%)	0,06
Társbetegségek- n (%)			
Cirrhosis	40 (16,6%)	16 (17,2%)	0.90
Kardiovasculáris	146 (60,8%)	58 (62,3%)	0.79
Helicobacter pylori infekció- n (%)	73 (30,4%)	33 (35,4%)	0.37
Rizikó faktor- n (%)			
NSAID és/vagy aszpirin	120 (50,0%)	42 (45,2%)	0.42
Anticoagulans	19 (7,9%)	8 (8,6%)	0.83
Korábbi gasztroduodenális fekély	74 (30,8%)	28 (30,1%)	0.89
Vérzésforrás			
Duodenális ulcus	128 (53,3%)	47 (50,5%)	0.64
Gastricus ulcus	112 (46,7%)	46 (49,5%)	0.64
Klinikai tünetek			
Melaena	177 (73,7%)	65 (69,9%)	0.47
Haematemesis	111 (46,2%)	36 (38,7%)	0.21
Mindkettő	60 (25,0%)	16 (17,2%)	0,12
Az endoszkópia előtti infúzió időtartama	6,9 ± 13,2	5,45 ± 12,9	0,29

Az első endoszkópiával a pantoprazol infúziós csoportban a betegek 19,2%-ban (46/240), a NaCl infúziós csoportban 24,7%-ban (23/93) észleltünk aktívan vérző fekélyt (p=0,26). Az endoszkópos vérzéscsillapításra az első endoszkópia során a pantoprazol infúziós csoportban 61,3%-ban (140/240), a NaCl infúziós csoportban 56,9%-ban (53/93) volt szükség (p=0,82).

Ügyeleti urgens endoszkópiát a pantoprazol csoportban 19 esetben (7,91%), a NaCl csoportban 8 esetben (8,6%) végeztünk (p=0,89).

Nem volt szignifikáns különbség sem a sürgős műtét gyakoriság (pantoprazol csoport 8,8%; NaCl csoport 10,7%, $p=0,57$) sem az újravérzési arányok (pantoprazol csoport 16,7%; NaCl csoport 13,9%, $p=0,55$) között (4. táblázat).

4. táblázat
Vizsgálati végpont adatok az endoszkópia előtti,
különböző időtartamú, pantoprazol és NaCl infúziós kezelés mellett

	NaCl	Pantoprazol mind		Pantoprazol 0-4 óra		Pantoprazol >4 óra		Pantoprazol >6 óra	
Vizsgálati végpontok és klinikai kimenetel (összes fekélyvérző)	(n=93) Esetszám (%)	(n=240) Esetszám (%)	p érték	(n=142) Esetszám (%)	p érték	(n=98) Esetszám (%)	p érték	(n=82) Esetszám (%)	p érték
Endoszkópos kép									
Aktív vérzés	23 (24,7%)	46 (19,2%)	0,26	32 (22,5%)	0,69	14 (14,3%)	0,07	12 (14,6%)	0,09
Ércsonk	18 (19,3%)	49 (20,4%)	0,83	29 (20,4%)	0,84	20 (20,4%)	0,86	19 (23,2%)	0,54
Thrombus	12 (12,9%)*	52 (21,7%)	0,50	36 (25,3%)*	0,02	16 (16,3%)	0,50	14 (27,1%)	0,44
Pigmentált vagy tiszta fekélyalap	40 (43,0%)	93 (38,8%)	0,48	45 (31,6%)	0,08	48 (48,9%)	0,41	37 (45,1%)	0,78
Urgens ügyeleti endoszkópia	8 (8,6%)	19 (7,9%)	0,89	12 (8,4%)	0,91	7 (7,1%)	0,84	5 (6,1%)	0,64
Újravérzés	13 (13,9%)	40 (16,7%)	0,55	21 (14,8%)	0,86	19 (19,4%)	0,32	17 (20,1%)	0,24
Sebészeti ellátás	10 (10,7%)	21 (8,8%)	0,57	13 (9,2%)	0,68	8 (8,2%)	0,54	7 (8,5%)	0,62
Halálozás	4 (4,3%)	15 (6,3%)	0,49	8 (5,6%)	0,65	7 (7,1%)	0,39	5 (6,1%)	0,59

* $p=0,02$

A pre-endoszkópos pantoprazol infúzió a vizsgálati végpont paraméterek közül csupán egy pontban mutatott szignifikáns eltérést a NaCl infúzióval történő kezeléshez képest. A 0-4 órán át adagolt pre-endoszkópos pantoprazol csoportban a thrombussal fedett Forrest IIb fekélyek aránya közel kétszeres volt, mint a NaCl infúziós csoportban (25,3% vs. 12,9%; $p=0,02$).

A bolus + pantoprazol infúziós pre-endoszkópos kezelés a duodenalis fekélyvérzőkben egy vizsgálati paraméterben sem mutatott szignifikáns eltérést a NaCl csoporttal összehasonlítva.

A pantoprazol infúzió időtartama (0-4 óra, > 4 óra, > 6 óra) a nyombélfekély vérzőkben nem befolyásolta sem az endoszkópos képet, sem a klinikai kimenetelt (5. táblázat).

5. táblázat
Vizsgálati végpont adatok a 175 duodenalis fekélyvérző beteg,
különböző időtartamú, pantoprazol és NaCl infúziós kezelése mellett

	NaCl	Pantoprazol mind		Pantoprazol 0-4 óra		Pantoprazol >4 óra		Pantoprazol >6 óra	
Vizsgálati végpontok és klinikai kimenetel	(n=47) Esetszám (%)	(n=128) Esetszám (%)	p érték	(n=77) Esetszám (%)	p érték	(n=51) Esetszám (%)	p érték	(n=42) Esetszám (%)	p érték
Endoszkópos kép									
Aktív vérzés	14 (29,8%)	31 (24,2%)	0,46	19 (24,6%)	0,53	12 (23,5%)	0,48	10 (23,8%)	0,53
Ércsonk	7 (14,8%)	27 (21,1%)	0,36	17 (22,0%)	0,33	10 (19,6%)	0,54	9 (21,4%)	0,42
Thrombus	7 (14,8%)	24 (18,7%)	0,55	16 (20,8%)	0,41	8 (15,7%)	0,91	8 (19,0%)	0,60
Pigmentált vagy tiszta fekélyalap	19 (40,4%)	46 (35,9%)	0,59	25 (32,5%)	0,36	21 (41,1%)	0,94	15 (35,7%)	0,65
Urgens ügyeleti endoszkópia	5 (10,6%)	11 (8,5%)	0,64	6 (7,8%)	0,52	5 (9,8%)	0,82	3 (7,1%)	0,54
Újrávérzés	9 (19,1%)	22 (17,2%)	0,76	11 (14,2%)	0,47	11 (21,5%)	0,77	10 (23,8%)	0,59
Sebészeti ellátás	8 (17,0%)	15 (12,3%)	0,36	8 (10,4%)	0,28	7 (13,7%)	0,81	6 (14,3%)	0,72
Halálozás	3 (6,3%)	7 (5,7%)	0,76	5 (6,4%)	0,98	2 (3,9%)	0,58	1 (2,3%)	0,36

A nyombélfekélyesektől eltérően a gyomorfekélyből vérzőkben a 4 óránál és 6 óránál hosszabb idejű pantoprazol kezelés után az első endoszkópiával talált aktív vérzők aránya szignifikánsan kisebb volt a NaCl csoporthoz viszonyítva (4,3% és 5,0% vs. 19,5%; $p=0,02$ és $p=0,04$). A pantoprazol infúzióval előkezelt gyomorfekélyekben az első endoszkópiával szignifikánsan nagyobb arányban észleltünk thrombussal fedett fekélyt, mint a NaCl infúziós csoportban (25,0% vs. 10,9%; $p=0,04$) (6. táblázat).

6. táblázat
Vizsgálati végpont adatok a 158 gyomorfekélyből vérző beteg,
különböző időtartamú, pantoprazol és NaCl infúziós kezelése mellett

	NaCl	Pantoprazol mind		Pantoprazol 0-4 óra		Pantoprazol >4 óra		Pantoprazol >6 óra	
Vizsgálati végpontok és klinikai kimenetel	(n=46)	(n=112)		(n=65)		(n=47)		(n=40)	
	Esetszám (%)	Esetszám (%)	p érték	Esetszám (%)	p érték	Esetszám (%)	p érték	Esetszám (%)	p érték
Endoszkópos kép									
Aktív vérzés	9 (19,5%)*+	15 (13,4%)	0,32	13 (20,0%)	0,95	2 (4,3%)*	0,02	2 (5,0%)*	0,04
Ércsonk	11 (23,9%)	22 (19,6%)	0,55	12 (18,5%)	0,48	10 (21,3%)	0,76	10 (25,0%)	0,91
Thrombus	5 (10,9%)***+	28 (25,0%)*	0,04	20 (30,8%)*	0,01	8 (17,0%)	0,39	6 (15,0%)	0,57
Pigmentált vagy tiszta fekélyalap	21 (45,6%)	47 (41,9%)	0,67	20 (30,8%)	0,11	27 (57,4%)	0,26	22 (55,0%)	0,39
Urgens ügyeleti endoszkópia	3 (6,5%)	8 (7,1%)	0,82	3 (4,6%)	0,54	5 (10,6%)	0,75	3 (7,5%)	0,65
Újra vérzés	4 (8,7%)	18 (16,1%)	0,22	10 (15,4%)	0,29	8 (17,0%)	0,23	7 (17,5%)	0,22
Sebészeti ellátás	2 (4,3%)	6 (5,3%)	0,79	5 (7,7%)	0,48	1 (2,1%)	0,54	1 (2,5%)	0,64
Halálozás	1 (2,2%)	8 (7,1%)	0,22	3 (4,6%)	0,49	5 (10,6%)	0,09	4 (10,0%)	0,12

*p=0,02 ; **p=0,04 ; +p=0,04 ; ++p=0,01

5.2.4 Megbeszélés és következtetések

Retrospektív összehasonlító kohort vizsgálatunkban csak részben találtuk hatásosnak az akut gasztroduodenalis fekélyvérzők endoszkópia előtti parenteralis PPI kezelését. Vizsgálatunk teljes beteganyagában a korai nagy dózisú parenteralis pantoprazol kezelés nem csökkentette az aktívan vérzők és az endoszkópos vérzéscsillapító kezelésre szoruló arányát a NaCl csoportban találtakhoz képest. A két kezelési csoport klinikai lefolyási végpontjaiban sem találtunk szignifikáns különbséget.

Lau és mtsai (52) placebo kontrollált randomizált vizsgálatukban nagy dózisú intravénás omeprazol előkezelés után gasztroduodenalis fekélyvérzőkben kisebb arányban észleltek korai endoszkópiával aktív vérzést, mint a placebo csoportban. Vizsgálatukban a pre-emptív parenteralis omeprazol kezelés az endoszkópos haemostasisra szoruló arányát is csökkentette, de nem befolyásolta a vérzők klinikai állapotának kimenetelét. A Cochrane meta-analízisben 6 randomizált vizsgálat alapján kimutatták a pre-endoszkópos PPI kezelés hasonló hatását (53).

A fekélyvérző betegek pre- és post-endoszkópos PPI kezelésének elméleti alapja az, hogy az intragastricus savszekréció gátlás elősegíti a thrombus képződését és rögzülését a vérző érképleteken (50,55).

A pre-endoszkópos iv. PPI kezelés egyik kulcskérdésére, azaz a PPI kezelés szükséges időtartamára nézve, az említett tanulmányok nem adnak támpontot (53,54). Lau és mtsai. vizsgálatában (52) pre-endoszkópos iv. omeprazol kezelés átlagos időtartama $14,7 \pm 6,3$ óra volt, ami több mint kétszerese a mi vizsgálatunk $6,9 \pm 13,2$ óra iv. pantoprazol kezelési időtartamának. Az adatok alapján feltételezhető, hogy 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.

Retrospektív vizsgálataink alapján megkíséreltük megállapítani a pre-emptív iv. pantoprazol kezelés hatékonyságának határidő minimum értékét. A pantoprazol infúzió időtartama (0-4 óra, > 4 óra, > 6 óra) az összes fekélyesben (gastricus és duodenalis) nem befolyásolta szignifikánsan a klinikai és endoszkópos vizsgálati paramétereket, kivéve a nagyobb arányú korai fekélyfelszíni thrombus képződési hajlamot a pantoprazollal előkezeltekben. Ugyanakkor az aktív vérzés csökkenésének nem szignifikáns tendenciájának találtuk a több mint 4 órán át pantoprazol infúzióval kezeltekben. A Lau és mtsai. által közöltek (52) és saját adataink közötti eltérés összefüggésbe hozható a pre-emptív PPI kezelések különböző időtartamával. Az adatok továbbelemzése alapján 4-14 óra közötti időszakra tehető a pre-emptív iv. PPI kezelés hatásosságának alsó határértéke.

Avgerinos és mtsai. (56) intragastricus pH vizsgálatukban 80 mg bolus + 8 mg/ óra folyamatos pantoprazol infúziós kezeléssel elérhető pH 6 feletti intragastricus elérésének idejét elemezték. Adataik szerint a 4 óránál rövidebb PPI kezelés mellett az intragastricus fundus pH értékek a kontroll csoporthoz hasonlóak voltak és a kezelés első 12 órájának csak 43,3%-os időtartamában érték el a thrombus stabilizációhoz szükséges pH 6 feletti értéket. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a pre-emptív parenteralis PPI kezelés hatásossága nem csak pH függő, de a kezelés időtartamától is függ.

Munkánk közlésének idején ismereteink szerint elsőként vizsgáltuk szeparáltan a pre-emptív PPI kezelés hatásosságát nyombélfekélyből és gyomorfekélyből vérzőkben. Nyombélfekély vérzőkben a pantoprazol előkezelés nem befolyásolta szignifikánsan a vizsgálati végpont adatokat a NaCl-dal kezeltekhez képest. Ezzel szemben gyomorfekélyből vérzőkben a pre-emptív pantoprazol terápia szignifikánsan csökkentette

az első endoszkópiával talált aktív vérzők arányát. Ez az eredmény arra utal, hogy a pantoprazol kezeléssel indukált fekélyfelszíni thrombus képződés eltérő ütemű és eredményű a gyomorban és duodenumban.

Munkánkat és eredményeinket több tényező is limitálta: 1. A retrospektív kohort tanulmány eredményei kritikusan értékelhetők. 2. Tanulmányunkból nem vontuk ki az aszpirinnel és anticoagulánsokkal kezelteteket, ami a fekélyvérzési rizikót befolyásolhatta. Kérdéses, hogy a nagy dóziszú iv. pantoprazol kezelés thrombus képződését serkentő hatása érvényesül-e az aszpirin és az NSAID kezeltekben? 3. Munkánkban csak az ügyleti időben érkező gasztroduodenalis fekélyvérzők adatait elemeztük. Ez a körülmény ugyanakkor abból a szempontból előnyös, hogy egyfajta rálátást ad az ügyleti időben alkalmazott iv. PPI kezelés értékére a mielőbbi, urgens endoszkópos metodikával összehasonlítva.

Retrospektív tanulmányunk eredményei szerint az endoszkópia előtti nagy dóziszú parenteralis pantoprazol kezelés összességében nem csökkentette szignifikánsan az akut fekélyvérzés aktivitását, az endoszkópos haemostaticus kezelés szükségességét, csupán tendencia jelleggel mérsékelte az aktív vérzés arányát. A 4 óránál hosszabb ideig adagolt nagy dóziszú pre-emptív pantoprazol terápia csak gyomorfekély vérzőkben mérsékelte a vérzés súlyosságát, nyombélfekélyből vérzőkben ezt nem észleltük.

Vizsgálatunk befejezése és publikálása után az European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) 2015-ben először, majd 2021-ben felújított irányelvet állított össze az akut fekélyvérzés ellátásra vonatkozóan (18,19). Az első guideline magas evidenciával erősen javasolta az akut gasztrointesztinális fekélyvérzők pre-endoszkópos, nagy dóziszú parenteralis PPI kezelését. Hangsúlyozták ugyanakkor, hogy a pre-emptív kezelés nem kiegészítheti a korai endoszkópiát. Hazai munkacsoport által 2021-ben közölt ajánlás a pre-endoszkópos kezelésre vonatkozó ESGE irányelveket átvette (20).

Az első ESGE javaslatot követően számos tanulmányban tapasztalt szignifikáns klinikai eredményesség híján több későbbi konszenzusajánlás már csak megfontolásra ajánlotta a pre-endoszkópos PPI kezelést, sőt a British Society of Gastroenterology (BSG) 2020-ban már nem is javasolta a pre-emptív kezelést (57,58,59). Az ESGE is revidálta korábbi álláspontját 2021-ben, csak megfontolásra ajánlotta a pre-emptív parenteralis PPI terápiát. Saját vizsgálatunkból levont következtetések az újabb nemzetközi ajánlásokhoz állnak közelebb.

5.3 AZ ENDOSZKÓPIA UTÁNI INTRAVÉNÁS PANTOPRAZOL ÉS RANITIDIN KEZELÉS ÚJRAVÉRZÉST MEGELŐZŐ HATÁSÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA GASZTRODUODENALIS FEKÉLYVÉRZŐKBEN

5.3.1 Bevezetés

Az akut nem varix eredetű felső gasztrointesztinális vérzések kb. 50-70%-ban gasztroduodenalis fekélyből származik a vérzés (60). A korai endoszkópia és vérzéscsillapító beavatkozás bizonyítottan kedvező hatású az aktívan vérző és ércsonkos, thrombussal fedett fekélyek esetén (60,61). Az endoszkópos eljárások hatásossága ellenére a fekélyvérzők kb. 20%-ban a vérzés folyamatos vagy kiújuló és az esetek 5-10%-ban műtét szükséges (62,63).

Az iv. H₂ receptor-antagonista (H₂RA) kezelés korábbi adatok szerint csak kissé mérsékelte az újravérzési arányokat és csupán gyomorfekélyből vérzőkben (64,65). Meta-analízisek szerint a hatékonyabb savszekréció gátló kezeléstől alacsonyabb újravérzési arány és műtéti igény várható fekélyvérzőkben, mindazonáltal vizsgálatunk indítása előtt az adatok heterogénusak és az optimális dózis tekintetében is ellentmondóak voltak (66,67,68,69).

Az ajánlások fekélyvérzők endoszkópos vérzéscsillapítását követően nagy dózisu iv. PPI kezelés indítását javasolják (69). Fekélyvérzőkben az endoszkópiát követően alkalmazott iv. H₂RA kezelések eredményeiről saját munkánk indítása előtt csak két randomizált, kontrollált összehasonlító vizsgálat számolt be, és csak az egyikben bizonyult hatásosabbak a PPI terápia (70,71).

Randomizált, kontrollált, dupla vak, paralel csoportos multicentrikus vizsgálatunkban nagy dózisu iv. pantoprazol és iv. ranitidin újravérzést megelőző hatását és biztonságosságát értékeltük a gasztroduodenalis fekélyek sikeres endoszkópos haemostasisa után (22).

5.3.2 Betegek és módszerek

Vizsgálatunkban 137 vizsgálóhelyről gyűjtöttünk betegadatokat. Bevonásra azok az akut gasztroduodenalis fekélyvérzők kerültek, akiknél az endoszkópos vérzéscsillapítás sikeresen zajlott (Intézeti Kutatásetikai Bizottság - engedélyszám: 76-1-74/1999).

A vizsgálat elsődleges végpontja egy összetett klinikai score érték volt. Ennek kiszámításához a következő - 72 órás kezelési és klinikai - adatokat használtuk: 1. A sikeres endoszkópos haemostasist követő újravérzési gyakoriság. 2. Újabb endoszkópos beavatkozás igénye. 3. Műtéti igény. 4. Mortalitás. Az elsődleges végpont adatokat összesített score formájában fejeztük ki, de a két kezelési csoportban külön is értékeltük a score képzésben számításba vett klinikai események gyakoriságát.

Bevonási kritériumok a korai endoszkópos észlelés alapján: Forrest Ia,b és Forrest IIa gasztroduodenalis fekély. A Forrest IIb fekélyeseket is bevontuk, ha a tapadó coagulum eltávolítható volt és alatta Forrest Ia,b és IIa léziókat találtunk.

Kizártuk a vizsgálatból a gastro-oesophagealis varixból vérzőket, a Child C stádiumú cirrhotikus betegeket és a súlyos társbetegségben szenvedőket (pl. malignus gasztrointesztinális kórkép, terminális állapot), és az antikoaguláltakat. A H. pylori pozitív betegeket is bevontuk, de a vizsgálati 72 óra alatt eradikációt nem végeztünk.

Az endoszkópos vérzéscsillapítást 1: 10 000 hígítású adrenalinnal kombinált thermocoagulációval (bipoláris elektróddal vagy „heat probe”-bal), esetenként szövetragasztóval végeztük. A vizsgálat idején a hemoklipp kezelés még nem terjedt el. Az egyes vizsgálók az általuk begyakorolt és rutinszerűen végzett endoszkópos haemostaticus módszert választhatták.

A sikeres primer endoszkópos haemostasist követően a betegeket a következő kezelési csoportokba randomizáltuk: vagy 80 mg iv. bolus pantoprazolt, majd 8 mg/ óra dózisú pantoprazolt adtuk 72 órás folyamatos infúzióban vagy 50 mg iv. bolus ranitidin adása után 13 mg/ óra folyamatos ranitidin infúziót adtunk szintén 72 órán át.

A transzfúziós kezelésről, a műtét szükségességéről és a 72 órát követő további kezelésről a vizsgálók saját intézményük eljárásrendje szerint döntöttek.

Vizsgálatunkban az újravérzést a hasonló tanulmányokban szokásos kritériumok szerint definiáltuk (63). A primer haemostasist követő újabb haematemesis esetén mindig urgens re-endoszkópiát végeztünk. Az újravérzés egyéb definiált tünetei vagy laborjelei esetén vagy endoszkópos ellenőrzés vagy sebészeti beavatkozás történt az adott vizsgálóhely döntése szerint. Amennyiben újravérzést nem észleltünk, akkor a protokoll szerint a 72 órás iv. kezelés végén tervezett ellenőrző endoszkópiát („second-look”) végeztünk.

A vizsgálat elsődleges és másodlagos végpontjait eltérő módon határoztuk meg. Elsődleges végpontként összevont score értéket használtunk, amelyben az alábbi esemény score

értékeket összegeztük: 0=nincs újravérzés; 1=minor újravérzés, nem történt újabb endoszkópos vérzéscsillapítás; 2=maior újravérzés, újabb endoszkópos vérzéscsillapítás szükséges; 3=újravérzés, műtét; 4=halált okozó újravérzés. A score számítást más tanulmányokhoz hasonlóan végeztük (72,73).

Másodlagos végpontként a transfúziós igényt és a 14 napos ösztörtalitást értékeltük. Az elsődleges végpont számításához használt részadatokat a különböző Forrest osztályú fekélyesekben és ulcus típusokban (duodenalis, gastricus) külön is értékeltük.

Az elsődleges és másodlagos végpont adatok értékelése mellett az úgynevezett tradicionális végpont analíziseket is elvégeztük. Eszerint a 72 órán belül klinikailag is tapasztalt újravérzést, a műteti igényt és az újravérzés miatti 72 órás halálozást vizsgáltuk.

A betegcsoportok közötti analíziseket a Fisher's exact teszttel és a kategóriánkénti variabilitást a Mann-Whitney U-teszttel vizsgáltuk. A klinikai kimeneti eredményeket (score 1-4) a Cochran-Mantel-Haenszel módszerrel hasonlítottuk össze. A non-inferiority tesztelésre a relatív effektus 0,45-ös határértékét alkalmaztuk.

5.3.3 Eredmények

A két éves vizsgálati időszakban (2000. március- 2001. október) 3255 beteget screeneltünk és 1256 beteget randomizáltunk, 625 beteg a pantoprazol csoportba, 631 beteg a ranitidin csoportba került.

Az „intention-to-treat” analízist a pantoprazol csoportban 618 esetben, a ranitidin csoportban 626 esetben végeztük el. A bevont betegek adatait a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat
Beteg adatok a bevonáskor

Klinikai jellemzők	Pantoprazol (n=618)	Ranitidin (n=626)
Nő (%)	32	30
Életkor átlag (év, min. - max.)	63 (18-95)	63 (18-97)
H. pylori pozitív (%)	79,1	77,5
Korábbi fekélyvérzés (%)	16,3	18,7
NSAID kezelt (%)	29,5	31,5
Aszpirin kezelt (%)	11,2	8,6
Antikoagulált (%)	28,5	31,8
A fekély lokalizációja		
Gyomor (%)	43,4	41,4
Duodenum (%)	56,1	58,3
Forrest stádium		
Ia (%)	10,5	9,4
Ib (%)	53,4	55,9
IIa (%)	36,1	34,7

A per-protokoll analízis a pantoprazol csoportban 533 esetben, a ranitidin csoportban 525 esetben történt meg.

Az index endoszkópia során az összes beteg 65%-ban aktív vérzést (Forrest Ia 10%, Forrest Ib 55%), 35%-ban ércsonkos fekélyt (Forrest IIa) észleltünk. Az endoszkópos vérzéscsillapító beavatkozást 67%-ban hígított adrenalinval, 23%-ban kombinált módszerrel végeztük.

A pantoprazol csoportbeliek végpont kompozit-score értékei numerikusan jobbnak bizonyultak a ranitidin csoportbeliekhez képest, de nem érték el a szignifikancia határt. (S0: 91,2% vs. 89,3%; S1: 1,5% vs. 2,5%; S2: 5,4% vs. 5,7%; S3: 1,7% vs. 2,1%; S4: 0,19% vs. 0,38%; p=0,083). A pantoprazol kezelés eredményei ugyanakkor teljesítették az előzetesen meghatározott non-inferiority kritériumokat a ranitidin kezeléshez viszonyítva. A 72 órán belül klinikailag detektált újravérzés a pantoprazol csoportban 2,9% (95% CI 1,7; 4,6), a ranitidin csoportban 3,2% (95 % CI 2,0; 4,9) volt (p=0,90).

A másodlagos végpont adatok értékelésekor nem találtunk szignifikáns különbséget a pantoprazol és ranitidin csoport 14 napos mortalitási arányai között 1,5% (95% CI 0,5; 2,4)

vs. 2,6% (95% CI 1,3; 3,8). A két betegcsoport transfúziós igénye (54% vs. 50%, p=0,18) között sem volt szignifikáns különbség.

A klinikai kimeneti (score 1-4) score-ok kumulatív értékét a fekélyek Forrest stádiuma és a fekély lokalizációja (ulcus ventriculi, ulcus duodeni) szerint külön is elemeztük a két kezelési csoportban. A Forrest Ia fekélyvérzőkben (n=124) a pantoprazol kezelés mellett szignifikánsan kevesebb (13,9%; 95% CI 6,6, 24,7) kimeneti eseményt találtunk, mint a ranitidin csoportban (33,9%; 95% CI 22,1, 47,4; p=0,01).

A gyomorfekélyből vérzőkben (n=527) a pantoprazol kezelés a ranitidin kezeléshez képest szintén szignifikánsan csökkentette a kedvezőtlen klinikai események arányát (6,7%; 95% CI 4,0, 10,4 vs. 14,3%; 95% CI 10,3, 19,2; p=0,006). Nyombélfekélyesekben (n=712) a klinikai események arányában nem volt különbség a két kezelési csoportban (14,4% vs. 14,3%).

Az eredményeket az úgynevezett tradicionális végpontok szerint is analizáltuk. Nem találtunk szignifikáns különbséget a két kezelési csoport újravérzési gyakorisága, ismételt endoszkópos vérzéscsillapítás igénye és a három napos mortalitási arányok között (8. táblázat).

8. táblázat
A tradicionális végpontok szerint értékelt 72 órás kezelési eredmények

	Pantoprazol (n=618) (%[95% CI])	Ranitidin (n=626) (%[95% CI])	p érték
Újravérzés; ismételt end. haemostasis	33 (5,3 [3.7, 7.4])	38 (6,1 [4.3, 8.2])	0,87
Műtét újravérzés után	12 (1,9 [1.0, 3.4])	13 (2.1 [1.1, 3.5])	0,97
Mortalitás (3 nap)	1 (0,2 [0.0, 0.9])	2 (0,3 [0.0, 1.1])	0,99

A pantoprazollal kezelt gyomorfekélyből vérzőkben egy esetben sem észleltünk klinikailag típusos újravérzési jeleket (0%; 95% CI 0,0, 2,1), szemben a ranitidin csoport 3,9%-os (10eset) újravérzési arányával (3,9%;95%CI 1,9, 7,0;p=0,01). Hasonló újravérzési gyakorisági különbséget a nyombélfekélyesekben nem találtunk. (pantoprazol csoport 5,2% [95% CI 3,1,8,1] vs. ranitidin csoport 2,7% [95% CI 1,3, 5,0] p=0,14).

5.3.4 Megbeszélés és következtetések

Vizsgálatunkban sikeres endoszkópos vérzéscsillapítást követő 72 órás pantoprazol infúziós kezeléssel számszerűen kisebb klinikai kimeneti össz-score értéket kaptunk, mint a ranitidin infúzióval kezeltékben. Ez az adat a pantoprazol kezelés nagyobb hatásosságára utalt, de a különbség nem volt szignifikáns. Eredményeink ugyanakkor a ranitidinhez viszonyított pantoprazol kezelés non-inferiority kritériumait teljesítették.

A hagyományos vizsgálati végpontokkal végzett elemzésekkel az újrávérzési arányokat, a megismételt endoszkópos haemostasis igényt és a mortalitást vizsgálva sem találtunk szignifikáns különbséget a post-endoszkópos, 72 órás pantoprazol és ranitidin terápia között.

Vizsgálatunk és közleményünk idején munkánk a legnagyobb betegszámú PPI-t és H₂RA kezelést összehasonlító vérzőbeteg tanulmány volt. A vizsgálat egyedisége volt az is, hogy kizárólag aktívan vérző vagy magas újrávérzési rizikójú fekélyeseket (Forrest Ia,b és IIa) vontunk be és minden esetben a vizsgálat időszakában szokásos és elfogadott endoszkópos vérzéscsillapító kezelést is alkalmaztuk (69).

Vizsgálatunkban az első endoszkópos kezelést követő 72 órán belüli újrávérzési eseményeket súlypontilag értékeltük. Az akut fekélyvérzőkre jellemző kórlefolyási adatok szerint az újrávérzés legtöbbször, az esetek 53-83%-ban 3 napon belül lép fel (74,75). Jensen és mtsai (76) a fekélyből származó újrávérzést az esetek 56%-ban az ellátás első 72 órájában észlelték. A Cochrane meta-analízis is a fekélyvérzők 72 órás PPI kezelését ajánlja, PPI kezelés mellett 8,3%-os, a kontrollokban 14,2%-os három napos újrávérzési gyakoriságot mutattak ki (66).

Más tanulmányokban a fekélyvérzők parenteralis PPI kezelése mellett 3,4%-os, míg a parenteralis H₂RA kezelése mellett 8,16%-os három napos újrávérzési gyakoriságot találtak (41,77,78,79).

Saját vizsgálatunkban a parenteralis PPI kezelési csoportban a három napos újrávérzési arány más tanulmányokhoz hasonlóan 2,9%-os volt, a parenteralis ranitidinnel kezeltékben azonban a vártnál alacsonyabb (3,2%) újrávérzési gyakoriságot észleltünk. Az eltérés lehetséges oka, hogy saját vizsgálatunkban megismételt endoszkópos haemostaticus beavatkozást a pantoprazol csoportban 5,3%-ban és a ranitidin csoportban is csak 6,1%-ban kellett végezni. Ez utóbbi adat eltér Leontiadis és mtsai (63) meta-analízisében kimutatott 11%-os PPI melletti és 17%-os H₂RA kezelés melletti endoszkópos újrákezelés

gyakorisági adataitól. Saját vizsgálatunkban talált viszonylag alacsony újravérzési arány oka az is lehet, hogy a bevont fekélyvérzők több mint 55%-a a kevésbé aktívan vérző, csordogáló ütemű, Forrest Ib csoportba tartozott. Eszerint más tanulmányokhoz viszonyítva mi kevésbé súlyos fekélyvérzőket kezeltünk.

Saját anyagunkban a ranitidinnel kezeltékben talált viszonylag alacsony újravérzési arány másik valószínű oka az, hogy nagyobb dózisban adtuk a ranitidint, mint más tanulmányokban (70,71).

A primer vizsgálati végpontként előre meghatározott klinikai össz-score értékek ugyan nem különböztek szignifikánsan a két kezelési csoportban, adataink mégis a parenteralis pantoprazol kezelés két fontos előnyére mutattak rá:

1. Az endoszkópos vérzéscsillapítás előtt spriccelő, artériás, Forrest Ia típusú pantoprazollal kezelt fekélyvérzőkben 59%-al kevesebb újravérzést, műtéti igényt és halálozást észleltünk, mint a ranitidinnel kezeltékben. A sikeres endoszkópos haemostasis után klinikailag kockázatos újravérzés legtöbbször a Forrest Ia fekélyekben fordul elő (62), ezért is lényeges adat a pantoprazol kezelés kedvező, újravérzést megelőző hatása.
2. A pantoprazollal kezelt gyomorfekélyből vérzőkben a klinikai össz-score érték - kifejezve az újravérzési gyakoriságot is - szignifikánsan kedvezőbbnek bizonyult a ranitidinnel kezeltékhez képest.

Összefoglalva kiemelhető, hogy az iv. pantoprazol kezelés mellett numerikusan ugyan kevesebb újravérzést észleltünk, mint a ranitidinnel kezeltékben, de ez az eredmény nem bizonyult szignifikánsnak. Az eredmények szerint ugyanakkor az iv. pantoprazol kezelés az iv. ranitidin kezeléssel összehasonlítva teljesítette a non-inferiority kritériumokat. Artériás jellegű, Forrest Ia fekélyvérzőkben és a gyomorfekélyből vérzőkben az iv. pantoprazol kezelést az iv. ranitidin kezelésnél szignifikánsan hatásosabbnak találtuk.

Munkánk publikációját követően megjelent ESGE (18,19) és hazai szakmai ajánlásokba is beépült az intravénás bolus, majd 8 mg/óra 72 órás post-endoszkópos PPI kezelési javaslat (20). A javaslatot a Forrest Ia, Ib és IIa és az endoszkóposan nem kezelhető Forrest IIb fekélyvérzők endoszkópos haemostasisa utáni időszakra állították össze. A guideline javaslatok saját eredményeinkkel egybeesően kiemelik, hogy a post-endoszkópos PPI kezeléstől a magas újravérzési rizikójú esetekben várhatjuk az újravérzési arány és mortalitás csökkenését. A legutóbbi ESGE irányelv az intermittáló iv. vagy napi kétszeri nagy dóziséjú per os PPI lehetőségét is megfogalmazza magas evidenciájú, erős ajánlásként (80,81,82).

5.4 ÚJ ENDOSZKÓPOS VÉRZÉSCSILLAPÍTÓ MÓDSZEREK

5.4.1 Bevezetés

A nem-varix eredetű felső gasztrointesztinális vérzések endoszkópos kezelésére egyre gyakrabban használják a topikus készítményeket. A non-kontakt, spray katéteres kezelés könnyen alkalmazható, nem szükséges a vérző elváltozás pontos célzása, endoszkóposan rossz pozíciójú vérző elváltozásoknál is bevethető és nagy kiterjedésű vérző felszínek kezelésére is alkalmas.

A legtöbb tapasztalat 2010-es bemutatása óta a TC-325 topikus szerrel gyűlt össze (83,84,85,86,87,88). A szer Hemospray kereskedelmi néven forgalmazzák (Cook Medical, NC, USA.). A Hemospray egy inorganikus, folyadékot abszorbeáló 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 nyálkahártya felszínen azonnali vérzésmegállást ér el (83,84).

A Hemospray-t egy nagy nyomású CO₂ gáztartállyal ellátott kézi irányítású kezelő pisztolyból az endoszkóp munkacsatornáján keresztül bevezetett 7-10 F katéteren keresztül a por tartályból fújják a vérző felületre, 2-3 másodperces lépésekben a haemostasis eléréséig (2. ábra).



2. ábra)

A Hemospray kezelő egység a portartállyal, adagoló pisztollyal és katéterrel

Az egy kezeléssel adható TC-325 por maximális mennyisége pontos leírásra nem került, de az első irodalmi adatok alapján 150 g pornál több alkalmazása nem javasolt (89). A Hemospray porral indukált koagulum tipikusan 3 nap alatt elsodródik és eliminálódik.

Multicentrikus betegadat regisztráció szerint a Hemospray kezelés akut fekélyvérzésben (legtöbbször Forrest Ib) 86%-os arányban ér el primer haemostasist, újravérzést átlagosan 12,7%-ban tapasztaltak (85,86,87,88,90).

Hazánkban elsők között alkalmaztuk a Hemospray kezelést akut felső, nem-varix eredetű gasztrointesztinális vérzésekben. A módszer pontos leírását és a technikai tapasztalatokat, továbbá az első klinikai eredményeinket közleményben foglaltuk össze (24).

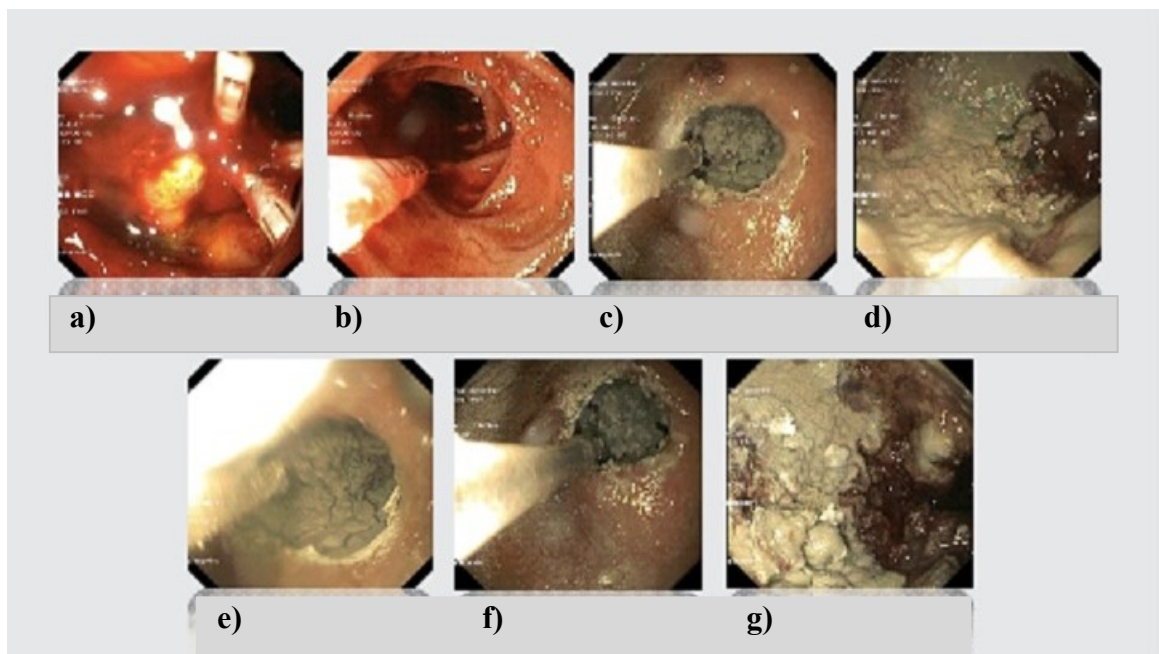
A 21 gramm hemoport tartalmazó tartály egy műanyag adagoló pisztolyhoz csatlakozik. A pisztolyhoz 7 és 10 F adagoló katéter is csatolható. Saját kezeléseink során a vastagabb, 10 F katétert alkalmaztuk. A katétert a Hemospray készülékhez történő csatlakoztatása előtt az endoszkóp munkacsatornájába vezettük, majd a bekerült nedvesség miatt a katétert levegő befúvásával szárítottuk ki. Óvakodtunk a katéter vég vérrrel történő szennyeződésétől, mert az a katéter biztos eldugulásához vezet. A Hemospray pisztolyt az adagolás közben folyamatosan ráztuk, így nagyobb mennyiségű port juttathattunk a vérzésforrásra. Az endoszkópra és a munkacsatornába került por tapasztalataink szerint a szokványos tisztítási eljárásokkal könnyen eltávolítható, endoszkóp károsodást nem észleltünk.

5.4.2 Hemospray kezelés; eredmények és következtetések

Bevezető programunkban (2013. november és 2014. december között) 10 akut felső gasztrointesztinálisan vérző beteget kezeltünk Hemospray-vel osztályunkon. A vérzésforrás 5 esetben duodenalis fekély (3 Forrest Ia, 2 Forrest Ib), 4 esetben malignus tumor (3 gyomorrák és 1 duodenumba perforáló pancreas rák) és 1 esetben görögdinnye-gyomor volt. A betegek felvételkor instabil keringésűek, súlyos állapotúak voltak, az átlagos transzfúzió igényük 7,2 E vörösvértest-koncentrátum volt (0-12 E). Hat beteg a Hemospray alkalmazása előtt már más endoszkópos vérzéscsillapító kezelést kapott a primer haemostasis biztosítására: egy-egy esetben történt hemoklipp-felhelyezés, APC kezelés, thermocoagulatio alkalmazása és három esetben hígított adrenalin injekciót adtunk. Az első endoszkópos vérzéscsillapítási kísérlet mind a hat esetben sikertelen volt, emiatt alkalmaztuk a Hemospray-t. Három, daganatos vérzésforrást és egy artériásan vérző fekélyt első lépésben Hemospray adásával láttuk el. Egy betegnél ismételt Hemospray

kezelésre került sor a tervezett második endoszkópos vizsgálat alkalmával, 3 nappal az elsődleges eljárást követően.

A primer haemostasist, egy kivétellel, mind a 11 kezelés alkalmával elértük. Egy beteget uralhatatlan artériás fekélyvérzés, egy további beteget pedig szövődményes májkóma miatt vesztítettünk el (9. táblázat). A kezeléssel kapcsolatba hozható mellékhatást nem észleltünk. Hat esetben a Hemospray kezelést második endoszkópos vérzéscsillapító kísérletként, az első vérzéscsillapítás sikertelensége után úgynevezett „rescue terápia” formájában végeztük. Átlagosan 12,6 g Hemospray-por befúvására került sor egy-egy alkalommal. A primer haemostasis beállítását, azaz a vérzéscsillapodást átlagosan 20-40 másodpercen belül tapasztaltuk (3. ábra).



3. ábra)

Hemospray kezelés aktívan vérző nyombélfekély esetén (saját felvétel).

a): adrenalinos injektálás és hemoklippek felhelyezése ellenére a vérzés folyamatos

b-f): Hemospray por befújása után a vérzés azonnal csillapodik, majd eláll

g): a vérző fekélyt és környezetét a megszilárdult por befedi

9. táblázat
A gasztrointesztinális vérzés ellátása Hemospray-vel

Beteg	Transz-fúzió	Első ellátás	Hemospray (gramm)	Haemostasis	Kimenetel
1.	12 E	Klipp	10	Igen	Hepaticus kóma
2.	9 E	APC	7	Igen	Nincs újvérzés
3.	6 E	-	9	Igen	Nincs újvérzés
4.	7 E	-	10	Igen	Nincs újvérzés
5.	6 E	-	10	Igen	Nincs újvérzés
		-	10	Igen	Nincs újvérzés
6.	0 E	Adrenalin inj.	21	Igen	Nincs újvérzés
7.	10 E	HPU	10	Nem	Hypovolaemiás shock
8.	10 E	-	21	Igen	Nincs újvérzés
9.	8 E	Klipp+ adrenalin	21	Igen	Intervenció
10.	11 E	Adrenalin inj.	10	Igen	Nincs újvérzés

APC= argon-plazma-coagulatio; HPU= heat probe unit; **intervenció**= arteria femoralison keresztül artériás embolizáció

Saját közleményünk előtt publikált legnagyobb, 71 nem varix eredetű akut felső gasztrointesztinális vérzést feldolgozó prospektív vizsgálat szerint a Hemospray alkalmazásával 85%-ban (84), egy meta-analízis szerint 93%-ban érték el a primer haemostasist (91).

Az irodalmi adatok és saját tapasztalataink alapján a Hemospray alkalmas a primer haemostasis biztosítására súlyos akut gasztrointesztinális vérzések esetén. Elsősorban a hagyományos endoszkópos módszerekkel sikertelenül kezelt vagy újvérző fekélybeteggekben használható úgynevezett „rescue medication” formájában.

Tapasztalataink és a szaporodó irodalmi adatok szerint az akut gasztrointesztinális vérző betegek ellátását végző kiemelt endoszkópos munkahelyek endoterápiás eszközparkját célszerű Hemospray lehetőséggel is bővíteni.

Saját első hazai tapasztalataink közzlése óta a Hemospray terápia és más topikus kezelési módszerek is felvételre kerültek a nem varix eredetű vérzések terápiás arsenáljába. A 2021-ben kiegészített ESGE ajánlás szerint a perzisztálóan vérző és standard endoszkópos terápiára refrakter vérzések endoszkópos kezelésére javasolja a topikus, haemostaticus porkezelési modalitásokat az „over-the-scope clip” (OTSC) kezelés mellett (19).

5.4.3 Vérzéscsillapítás hemoklipp és endo-loop kombinációval refrakter gyomorfekélyvérzésben

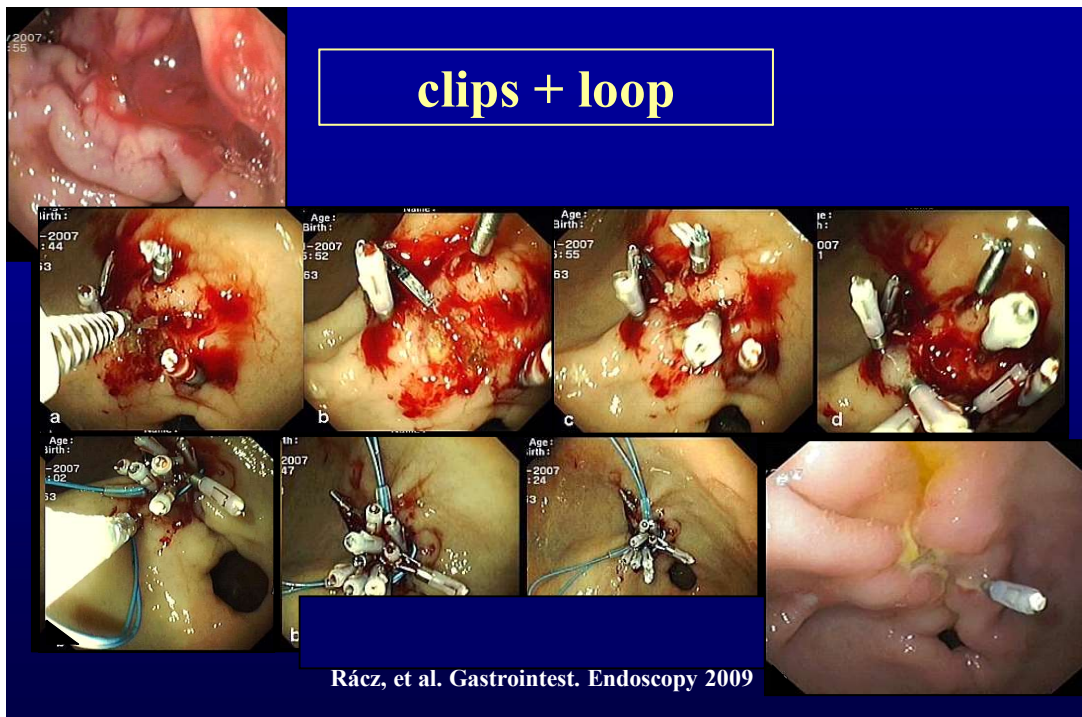
A jelenleg érvényes nemzetközi és hazai ajánlások az aktívan vérző és ércsonkos fekélyek endoszkópos kezelésére a hígított adrenalin injekciókkal kombinált mechanikus és/vagy termikus vérzéscsillapító modalitást javasolják. Az aktívan vérző fekélyek egyes szelektált eseteiben, különösen, ha nagy a fekély (> 2 cm) és a látható ércsonk átmérője meghaladja a 2 mm-t, továbbá ha a vérző fekély rossz pozíciójű akár már első ellátásként is az OTSC technika alkalmazása javasolt (19).

Egy meta-analízis adatai szerint az OTSC első lépcsős beavatkozásként a vérző esetek 75,8%-ban alkalmazták és 86,6%-ban értek el végleges haemostasist (92). Újra vérzést az esetek 12,7%-ban tapasztaltak.

Az OTSC megjelenése és elérhetősége előtt nagyméretű, refrakteren vérző gyomorfekély vérzéscsillapítására munkahelyünkön új, kombinált endoszkópos terápiát alkalmaztunk több alkalommal hemoklipp és endo-loop kombinációval. A korábban mások által még nem publikált, új, kombinált vérzéscsillapító technika módszertani leírását esetismertetés keretében közleményben foglaltuk össze (23,93).

A 75 éves, Syncumart és aszpirint is szedő férfibeteget két napja tartó melaena miatt 70 g/L haemoglobin értékkel vettük fel. Az adekvát volumenpótló és transzfúziós ellátás után végzett urgens endoszkópiával 15 x 11 mm átmérőjű, csordogálóan vérző praepyloricus fekélyt észleltünk. Kombinált vérzéscsillapításként hígított adrenalin injekció és APC kezelést végeztünk, a vérzés megállt, a primer haemostasist elértük. Bolus adagú iv. PPI és 8 mg/óra folyamatos PPI infúziós kezelést kezdtünk, az INR értéket FFP-vel normalizáltuk.

A kezelés 18. órájában újra vérzést észleltünk és urgens ellenőrző endoszkópiával a fekély ismételt csordogáló ütemű vérzését észleltük látható ércsonk nélkül. Újabb hígított adrenalin-injekciózást követően a fekélyszéleket hemoklippek felhelyezésével kívántuk zárni. A többszörös, összesen 9 hemoklipp felhelyezése után sem szűnt a vérzés. A csordogálóan vérző fekély kompressziós vérzéscsillapítására 2 db endo-looppal a klippeket mintegy csokorba kötöttük (4. ábra). Ekkor a vérző fekély szélei teljesen összefeküdtek, bezáródtak, ezzel a fekélyalapot befedtük és a vérzés azonnal megállt. Másnap, majd 5 nap múlva végzett endoszkópos ellenőrzésekkel, tiszta, nem vérző fekélyalapot és csupán egy hemoklippet találtunk a fekélyen, a többi klipp elsodródott. Az aszpirinkezelést visszaállítottuk és 12 nap múlva kisméretű, csupán 3 x 3 mm-es fibrines fekélyt észleltünk.



4. ábra)

Refrakteren vérző gyomorfekély vérzéscsillapítása hemoklippek és endo-loopok kombinációjával.

a):aktív, nem csillapodó vérzés

b-g): a klippek és endo-loopok felhelyezésének folyamata

h): a vérzés megáll

i): fibrinnel fedett fekély a kontroll endoszkópia során

Esetünkben a második endoszkópia során újabb thermocoagulatiót a perforatio veszélye miatt nem végezhattünk és a sikertelen klippelés után egy újszerű, kombinált megoldásra kényszerültünk. Ezzel elértük a primer és definitív haemostasist is.

Tapasztalatunk szerint a kombinált klipp-loop kezelés azonnali vérzésmegállást biztosít, áthidaló eredményt ad, a fekélyalap bezárul a fekélyvérzés klinikailag legsúlyosabb időszakában. A beszámolóban szereplő betegünknek további vérzése nem volt, az aspirinkezelést két nap múlva folytathattuk.

Eredményeink közlése idején ismereteink szerint a hemoklipp, endo-loop kombinációt fekélyvérzők endoszkópos ellátására más szerzők még nem használták. Az esetünk és technikai újításunk tapasztalatai szerint a nehéz, sürgősségi endoszkópos esetekben az endoszkópos haemostasis újszerű kombinációkkal is elérhető.

5.5 A TERVEZETT ELLENŐRZŐ ENDOSZKÓPIA SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA AZ AKUT GASZTRODUODENALIS FEKÉLYVÉRZÉS ELLÁTÁSBAN

5.5.1 Előzmények

Retrospektív vizsgálatunk időszakában az irodalmi adatok ellentmondóak voltak a tervezett ellenőrző endoszkópiák, „second look endoscopy” (SLE) hatékonyságára vonatkozóan (94,95,96).

Retrospektív vizsgálatunkban az SLE hatékonyságát vizsgáltuk akut fekélyvérző betegek körében. Az SLE hatékonyságának lemérésére az újbóli endoszkópos vérzéscsillapító beavatkozások szükségességét tekintettük elsődleges vizsgálati végpontnak. Akkor minősítettük az SLE-t klinikailag hasznos beavatkozásnak, ha ennek során újból vérzéscsillapítást kellett alkalmazni az endoszkóppal észlelt vérzéskiújulás megállítására, vagy a haemostasis tartós biztosítására (25).

5.5.2 Betegek és módszer

A győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórház I. Belgyógyászat- Gasztroenterológiai Osztályának 2004-2007 közötti beteganyagát retrospektíven vizsgáltuk. Osztályunk protokollja szerint az akut gasztrointesztinális vérzők haemodinamikai stabilizálása után sürgős, vagy korai endoszkópiát végeztünk. Első endoszkópiának minősítettük az alábbi beavatkozásokat: 1. A 12 órán belül végzett urgens (sürgős) endoszkópia. 2. A 12 órán túl, de 24 órán belül végzett korai endoszkópia.

Összesen 274 betegben állapítottuk meg, hogy a vérzés gyomor- vagy nyombélfekélyből származik. Amennyiben Forrest Ia, Ib, vagy IIa, IIb típusú fekélyes vérzésforrást észleltünk, endoszkópos vérzéscsillapítást alkalmaztunk, amelynek módszeréről a vizsgáló orvos döntött.

Az alkalmazott vérzéscsillapító eljárások: hígított (1:10 000) adrenalin injekciós kezelés, hemoklipp felhelyezése, thermocoagulatio HPU-val vagy ezek kombinációja. A primer haemostasis biztosítását követően a betegeket szubintenzív részlegre helyeztük gyógyszeres kezelésre és a klinikai állapot folyamatos monitorizálására. A betegek a vérzéscsillapítás után bolus adagú iv. PPI készítményt (40 mg omeprazol vagy 40 mg

pantoprazol), majd 72 órán át folyamatos 8 mg/h dózisú PPI infúziós kezelést kaptak. Klinikailag megjelenő újravérzés esetén, azaz újabb haematemesis és/vagy melaena fellépése után, vagy ha a primer haemostasis elérése után a vérkép stabilizálódását követően 2 g/dL-es haemoglobin csökkenés vagy több mint 3 E vértranszfúzió igénye merült fel, sürgősségi ellenőrző endoszkópiát végeztünk. Amennyiben erre nem volt szükség, a protokoll szerint - 24 óra után, de 72 órán belül - a stabil állapotú betegekben is tervezett SLE végeztünk (10. táblázat).

10. táblázat
A tervezett endoszkópiával vizsgált fekélyvérző betegek demográfiai adatai

	Forrest besorolás az első endoszkópia során			
	Aktív vérzés, Ia, Ib típusú fekélyek n=56	IIa típusú fekély n=54	IIb típusú fekély n=53	p érték *
Életkor (év ± SE)	61,6 ± 2,43	60,1 ± 2,14	64,7 ± 2,18	0,336
Férfi beteg (%)	76,2%	78,3%	75,0%	0,937
Haemoglobin érték érkezéskor (g/dL ± SE)	9,2 ± 0,55	9,8 ± 0,32	9,7 ± 0,42	0,608
NSAID- és/vagy aspirinszedő (%)	40,5%	36,9%	45,0%	0,752
Helicobacter pylori pozitív státusz	78,6%	80,4%	100%	0,160

Az SLE során a vérzésforrás megjelenésétől függően - amikor aktív vérzés vagy kezelést igénylő elváltozás volt látható - újabb endoszkópos vérzéscsillapítást végeztünk a vizsgáló egyéni döntése alapján.

A retrospektív elemzés során az alábbi paramétereket vettük figyelembe:

1. Újabb endoszkópos haemostaticus terápia szükségessége, gyakorisága az SLE kapcsán.
2. A tervezett SLE után fellépő újravérzés gyakorisága.
3. A tervezett SLE utáni akut műtét indikáció.
4. A betegek transzfúziós igényei.
5. Mortalitás.

Az adatokat statisztikailag a Chi-négyzet teszttel és a t-próbával elemeztük. A vizsgálati csoportok homogenitását az ANOVA módszerrel értékeltük.

5.5.3 Eredmények

Összesen 274 gasztroduodenalis fekélyvérző beteget észleltünk vizsgált időszakban. Közülük 148 esetben nyombélfekélyt, 126 esetben gyomorfekélyt jelölt meg az endoszkópos vizsgáló egyértelmű vérzésforrásként az első endoszkópia során.

Az első endoszkópia során az esetek 20,7%-ában (56/274) aktív vérzést, azaz spriccelő vagy csordogáló vérzést észleltünk. Az észlelt fekélyvérzők 19,9%-ában (54/274) ércsonkos fekélyt, 19,6%-ában (53/274) thrombussal fedett fekélyt tapasztaltunk. További 39,9%-ot (115/274) savhaematinnal fedett vagy tiszta alapú fekélyt detektáltunk aktív vérzés jelei nélkül. Az első endoszkópia során aktívan vérző (Forrest Ia, Ib) 56 beteg közül 49 esetben sikeresen csillapítottuk a vérzést, azaz elértük a primer haemostasist. Közülük 42 esetben került sor tervezett SLE-re, 7 esetben a klinikailag is észlelt újravérzés miatt került sor a második endoszkópiára. A tervezetten végzett 42 SLE során 10 esetben végzett a vizsgáló újabb endoszkópos vérzéscsillapítást a kezelési protokollban részletezett okok miatt.

A sürgősségi endoszkópia során tapasztalt 54 ércsonkos (Forrest IIa) beteg közül 46 esetben történt tervezett SLE; ezen betegek közül 8 esetében volt szükség a tervezett endoszkópia során ismételt haemostaticus kezelésre. Thrombussal fedett fekélyt (Forrest IIb) 53 betegben észleltünk a korai endoszkópia során. Közülük 45 esetben történt tervezett endoszkópos ellenőrzés, 11 esetben társbetegségek vagy a klinikai állapot megváltozása miatt ezt nem tudtuk elvégezni. A tervezett endoszkópia során a kezdetben Forrest IIb típusúnak mutatkozó fekélyek közül 6 igényelt újabb endoszkópos vérzéscsillapítást.

Tervezett SLE-vel az esetek mintegy negyedében, 23,8%-ban volt szükség megismételt endoszkópos vérzéscsillapító beavatkozásra az eredetileg aktívan vérző betegek (Forrest Ia, Ib) csoportjában. Lényegesen ritkábban volt erre szükség a kezdeti Forrest IIa (13,0%) és Forrest IIb (13,3%) fekélyek esetén (11. táblázat).

11. táblázat

Az első endoszkópia alatt aktívan vérző (Forrest Ia, Ib) és aktívan nem vérző (Forrest IIa, IIb) fekélyesek SLE során nyert adatainak összehasonlítása

	Forrest besorolás az első endoszkópia során					
	Aktív vérzés, Ia, Ib típusú fekély n=56		IIa típusú fekély n=54		IIb típusú fekély n=53	
	Esetszám	%	Esetszám	%	Esetszám	%
Primer haemostasis EE során	49	87,5	48	88,8	51	96,2
Tervezett SLE 72 órán belül	42	75,0	46	85,2	45	84,9
Újabb EHT szükségessége a tervezett SLE során	10	23,8*	6	13,0+	6	13,3 [#]

* vs. + p=0,3032

* vs. # p=0,3277

EE= első endoszkópia; SLE= second look endoszkópia, EHT= endoszkópos haemostaticus terápia

Bár kétszeres gyakorisággal volt szükség újabb endoszkópos vérzéscsillapodásra az eredetileg aktívan vérző fekélyesekben, az ércsonkos és thrombussal fedett fekélyesekhez képest, a különbségek statisztikailag nem szignifikánsak.

Vizsgáltuk a tervezett SLE-t követő transfúziós igényt, a műtéti igényt és az újravérzési gyakoriságot is a három betegcsoportokban. A transfúziós és műtéti igény, továbbá az újravérzés gyakorisága hasonló volt mindhárom elemzett betegcsoportban (12. táblázat).

12. táblázat

A tervezett ellenőrző endoszkópiák (SLE) után fellépő újravérzés, sürgősségi műtét, mortalitási adatok és transfúziós igény az első endoszkópia során észlelt különböző Forrest-fekélyosztályú betegcsoportokban

Események a tervezett SLE után	Forrest besorolás az első endoszkópia során					
	Aktív vérzés, Ia, Ib típusú fekély n=56 SLE n=42		IIa típusú fekély n=54 SLE n=46		IIb típusú fekély n=53 SLE n=45	
	Esetszám	%	Esetszám	%	Esetszám	%
Újravérzés	6	14,3	8	17,3	6	13,3
Sürgős műtét	2	4,8	2	4,3	1	2,2
Mortalitás	4	9,7	3	6,2	4	8,8
Transzfúzió igény primer haemostasis után	Átlag E		Átlag E		Átlag E	
	2,80		2,46		2,57	

5.5.4 Megbeszélés és következtetések

A gasztroduodenalis fekélyvérzők ellátása során végzett tervezett ellenőrző endoszkópiák javallatát és értékét illetően végleges szakirodalmi álláspont vizsgálatunk idején még nem alakult ki. A kérdéssel kapcsolatos közlemények általában az első (index) endoszkópiát követő 16-24 órában megismételt, tervezett endoszkópiákat tekintik SLE-nek, de 72 órán belül végzett endoszkópos ellenőrzések is ebbe a kategóriába sorolhatók (97,98,99,100,101,102,103).

Két nagy beteganyagon nyugvó meta-analízis szerint a programszerű SLE szignifikánsan csökkentette az újbóli endoszkópos vérzéscsillapító beavatkozások igényét és az újravérzés gyakoriságát is, ugyanakkor a sürgős műtéti igény és a mortalitás tekintetében az SLE-nek nem volt szignifikánsan kedvező hatása (97,103).

Barkun és mtsai (100) hét nagyobb vizsgálaton alapuló meta-analízisükben 1286 beteg adatait dolgozták fel. Megállapították, hogy a rutinszerűen végzett SLE szignifikánsan csökkentette az újravérzést, műtéti igényt, de a mortalitást nem. A klinikai vizsgálatok módszertana különböző, ugyanis nem minden vizsgálatban alkalmaztak nagy dózisú iv. PPI kezelést. A meta-analízis fő konklúziója, hogy egyes akut fekélyvérzőkben a PPI kezelés ellenére indokolt és hasznos lehet a tervezett SLE, azonban az eljárás valódi kedvezményezettjei, tehát a rizikóbetegek pontos meghatározása még várat magára.

Tanulmányunk során feldolgoztuk az akut fekélyvérző betegeink adatait, és arra a kérdésre kerestük a választ, hogy melyik az a betegcsoport, amelynek klinikailag hasznos lehet a tervezett SLE elvégzése 72 órán belül. Ennek érdekében három betegcsoportot hasonlítottunk össze, azokat, akiknél az első endoszkópia aktív vérzést talált (Forrest Ia, Ib), ércsonkot észleltünk (Forrest IIa) vagy thrombussal fedett fekélyt tapasztaltunk (Forrest IIb).

Klinikailag számottevő, de statisztikailag mégsem szignifikáns különbségeket észleltünk akkor, ha a megismételt endoszkópos vérzéscsillapítást tekintettük a mérő paraméternek. Kétszer gyakrabban volt szükség újabb endoszkópos vérzéscsillapításra azokban a betegekben, akik a felvételkor első vizsgálat során aktívan véreztek. Statisztikailag szignifikáns különbséget az elemzett adatok nem értek el, ez a viszonylag csekély betegszámmal is indokolható.

A második endoszkópiát követő klinikai adatok, a transfúziós igény, a műtéti igény és a mortalitás mindhárom alcsoportban hasonlóak voltak. Ezt az észlelést úgy értékeljük, hogy bár a tervezetten végzett SLE során a kezdeti aktív vérzők gyakrabban igényeltek újabb

endoszkópos beavatkozást, mégis ezt követően a kórlefolyásuk a kevésbé súlyos vérzőkétől már nem különbözött. Más megfogalmazásban: a tervezetten végzett SLE kedvező irányba befolyásolta a vérző betegek kórlefolyását, későbbi sorsát. Megítélésünk szerint a kezdetben aktívan vérző csoportban a tervezett SLE nélkül a betegség súlyosabb kórkép formájában zajlana, nagyobb transfúzió igénnyel és magasabb mortalitással.

Retrospektív vizsgálati eredményeink alapján – statisztikai szignifikancia hiányában – ok-okozati összefüggés az SLE és a kedvezőnek vélt kórlefolyás között nem volt kimutatható, de a klinikailag kedvező tendenciák alapján az első endoszkópia során aktívan vérző betegek körében a tervezett SLE-t megfontolandónak és tanácsosnak tartottuk.

A legújabb ajánlások szerint nem szükséges rutinszerűen végezni a tervezett ellenőrző endoszkópiát, csupán az újravérzés szempontjából magas rizikójú csoportokban vélik hasznosnak (18,19).

Az ESGE 2015-ös és 2021-es irányelveiben a tervezett SLE-t rutinszerűen nem javasolja magas minőségű evidenciák alapján (18,19). Az ESGE a „second-look” endoszkópiát az index endoszkópiát követő 24 órán belüli vizsgálatként definiálja. Az ajánlás a tervezett ellenőrző endoszkópiákat csak a magas újravérzési rizikójú esetekben véli megfontolandónak. Az ESGE ajánlás magas újravérzési rizikójú esetek közé sorolja az index endoszkópia során aktívan vérzőket, a rossz látási viszonyok miatti inkomplett endoszkópos eseteket, a bizonytalan vérzésforrású eseteket, továbbá azokat, akiknél a vizsgáló endoszkópos megítélése szerint a haemostaticus kísérlet szuboptimális volt.

Saját korábbi retrospektív vizsgálatunk eredményei és a levont következtetések a fekélyvérzők ellenőrző endoszkópiájára vonatkozóan a jelenlegi ajánlásokkal harmonizálnak.

5.6 AZ AKUT FEKÉLYVÉRZŐK ELLÁTÁSA KÜLÖNBÖZŐ BETEGFORGALMÚ MUNKAHELYEKEN; ORSZÁGOS KÉRDŐÍVES FELMÉRÉS

5.6.1 Bevezetés

Az akut fekélyvérzés ellátásának módszertana az elmúlt két évtizedben jelentős változáson ment át. Az endoszkópos vérzéscsillapító technikák bővülése, a parenterális savszekréció gátló kezelés bevezetése, az SBO ellátás és az intenzív, szubintenzív és multidiszciplináris

ellátási lehetőségek mind beépültek a nemzetközi és hazai módszertani ajánlásokba. A nemzetközi és hazai ajánlások (33,36,69) a hazai gasztroenterológiai endoszkópos munkahelyek rendelkezésére állnak.

Hat hónapos országos kérdőíves felmérésünkben azt igyekeztünk megállapítani, hogy az ellátó munkahelyek a napi gyakorlatban mennyire képesek követni az aktuális ajánlásokat. Vizsgáltuk, hogy befolyásolja-e az akut felső gasztrointesztinális vérzőbeteg forgalom az egyes munkahelyek protokoll követési rendjét, megfelelőségét (26).

5.6.2 Módszer

Kérdőíves felmérésünkben az akut felső gasztrointesztinális vérző betegek (FGVB) ellátásának lépéseiről és a legfontosabb klinikai eredményekről kértünk adatokat (13. táblázat).

13. táblázat
A hazai felső gasztrointesztinális vérző ellátást felmérő adatlap kérdései

<p>1. Szervezési és betegforgalmi kérdések</p> <p>1.1 Endoszkópos munkahely</p> <p>a) gasztroenterológiai osztály részlege</p> <p>b) sebészeti osztály részlege</p> <p>c) a vérzőbeteg ellátásban résztvevő endoszkópos orvosok száma</p> <p>1.2 Az akut vérző betegek száma havonta</p> <p>a) felső GI vérzőbetegek száma/ hónap</p> <p>b) fekélyvérzők száma/ hónap</p>
<p>2. A korai (24 órán belüli) endoszkópia eredménye</p> <p>2.1 A vérzés forrása</p> <p>2.2 A vérző fekélyek száma és Forrest stádiuma</p>
<p>3. Endoszkópos vérzéscsillapító terápia</p> <p>3.1 A vérzéscsillapítás indikációja</p> <p>3.2 A vérzéscsillapítás módszere a különböző Forrest csoportokban</p> <p>a) injekciós, hatóanyag, mono- vagy kombinációs technika</p> <p>b) thermocoagulatio</p> <p>c) klipp</p> <p>d) kombinált technika</p>
<p>4. Savszekréciót csökkentő kezelés a különböző Forrest csoportokban</p> <p>4.1 iv. PPV vagy iv. H₂RA</p> <p>4.2 Az iv. PPI kezelési módszer</p> <p>a) standard PPI dózis</p> <p>b) bolus+ PPI infúzió</p>
<p>5. Klinikai eredmények</p> <p>5.1 Újrávérzési arány</p> <p>5.2 Vérzés miatti műtét</p> <p>5.3 A vérzéssel összefüggő halálozás</p>

Az adatgyűjtést azon a 62 hazai gasztroenterológiai endoszkópos munkahelyen végeztük, amelyek vállalkoztak az adatszolgáltatásra. A válaszadó endoszkópos laboratóriumok az ország 39 településén működtek az adott időszakban és a hazai endoszkópos munkahelyek 71%-át jelentették. Az egyes munkahelyek adatait regionális vizsgálati koordinátorok segítségével havonta összegeztük és a vizsgálati központban elektronikusan tároltuk.

A nagy és kis vérzőbeteg-forgalmú munkahelyek adatainak összehasonlítását Chi-négyzet és Fisher's exact tesztekkel végeztük. A két és multidimenzionális kontingencia analízisét is a jelzett módszerekkel végeztük. A két és multidimenzionális kontingencia analízisét is a jelzett módszerekkel végeztük. A multiplex logisztikus regressziós analízist az egyes vizsgált faktorok független relációjának számításával végeztük a kombinált endoszkópos vérzéscsillapító és parenteralis PPI kezelési módszer gyakoriságának vizsgálatakor. A választott szignifikancia határérték $p < 0,05$ volt.

5.6.3 Eredmények

A 6 hónapos felmérésben résztvevő 62 endoszkópos munkahely 2009-ben és 2010-ben küldött adatokat. A válaszadók munkahelyeinek 90%-ban ($n=54$) működött szervezett 24 órás vérzőbeteg ellátó szolgálat. A felmérési időszakban összesen 6473 akut FGVB érkezett a munkahelyekre, közülük 3033 (46,9%) bizonyult fekélyvérzőnek. Havonta átlagosan $17,4 \pm 8,2$ FGVB és $8,15 \pm 3,9$ akut fekélyvérző beteg (FVB) érkezett a munkahelyekre. A résztvevő munkahelyek közül 23-ból jelentettek havonta több mint 8,15 FVB-et, 39 munkahelyen ennél kevesebb volt az átlagos havi FVB esetszám. Ez a havi átlagos FVB megoszlás lehetővé tette a válaszadó munkahelyek szétválasztását kis esetszámú vérző fekély ellátó munkahelyekre (KEM) és nagy esetszámú ellátó munkahely (NEM) csoportokba.

A felmérés idején a 23 NEM munkahelyen összesen 1789 akut FVB-et (átlag: $12,9 \pm 5,4$ /hónap), míg a 39 KEM munkahelyen összesen 1244 FVB-et (átlag $5,3 \pm 2,9$ eset/hónap) láttak el. Ezen adat szerint a NEM munkahelyeken több mint kétszeres volt az átlagos havi fekélyvérző beteg forgalom a KEM-hez képest.

A fekélyvérzők Forrest klasszifikáció szerinti megoszlása a NEM és KEM munkahelyeken hasonló volt, beleértve a magas újravérzési rizikójú Forrest Ia,b, IIa fekélyek arányát is (NEM: $n=714$; 39,9%, KEM: $n=479$; 38,5%). A NEM munkahelyeken szignifikánsan gyakrabban végeztek endoszkópos vérzéscsillapító kezelést a Forrest Ia,b, IIa esetekben ($n=613/714$; 85,4%), mint a KEM-en ($n=327/479$; 68,2% ; $p < 0,001$) (14. táblázat).

14. táblázat
A nagy és kis vérzőbeteg esetszámú munkahelyek adatainak összehasonlítása

	NEM (n=23)	KEM (n=39)	p érték
FVB betegek száma	1789	1244	-
FVB havi átlagszám/ endoszkópos orvos	3,2 ± 1,1	2,4 ± 0,9	ns
Adatok	% (n)	% (n)	
Endoszkópos vérzéscsillapítás			
Forrest Ia, Ib, IIa	85,4 (613)	68,2 (327)	0,001
Forrest IIb	45 (154)	39 (97)	0,015
Endoszkópos vérzéscsillapítás módszere			
Injekciós monoterápia	37 (285)	75 (311)	0,001
Hemoklipp vagy thermocoagulatio monoterápia	20 (121)	16 (51)	0,002
Kombináció	34 (207)	19 (61)	0,001
Savszekréció gátlás PPI-vel endoszkópia után (összes)	79 (1413)	81 (1002)	0,490
Forrest I-II			
Standard dózissal	28 (494)	48 (601)	0,001
Bolus+ PPI infúzióval	49,6 (888)	33,2 (415)	0,001
Újra vérzési arány	10,1 (179)	9,5 (118)	0,0680
Műtét	5,1 (92)	6,4 (79)	0,181
Mortalitás			
Összesen	2,7 (48)	4,3 (53)	0,023
Forrest Ia, Ib-ben	6,8 (29)	7,6 (21)	0,791

FVB= fekélyvérző beteg

NEM= nagy esetszámú munkahely

KEM= kis esetszámú munkahely

A vérző fekélyek endoszkópos vérzéscsillapítására a válaszadó munkahelyeken leggyakrabban monoterápiában vagy kombinációban használt hígított adrenalin injekciót alkalmazták (n=1108/1191; 93%). A magas újra vérzési rizikójú esetekben a kombinált kezelést szignifikánsan gyakrabban alkalmazták a NEM-en, mint a KEM-en (n=207/613; 34% vs. n=61/327; 19%; p<0,01). Ezzel ellentétben a KEM-en szignifikánsan gyakoribb volt az adrenalin monoterápia mint a NEM-en (n= 311/414; 75% vs. n=285/767; 37%; p<0,001).

A savszekréció gátló kezelést illetően csak a post-endoszkópos kezelést kutattuk, ugyanis felmérésünk idején a pre-emptív PPI kezelési protokoll még nem volt általánosan ismert.

Az endoszkópia utáni bolus adagú, majd infúziós PPI kezelést a NEM-en szignifikánsan gyakrabban alkalmazták, mint a KEM-en (n=888/1789; 49,6% vs. n=415/1244; 33,2%; p< 0,001).

Multivariációs analízis szerint egyedül az átlagos havi FVB szám bizonyult szignifikáns prediktív faktornak arra nézve, hogy a legkorszerűbb, legajánlatosabb kombinált vérzéscsillapítását és bolus, majd infúziós PPI kezelést együtt alkalmazták-e fekélyvérzőkben (15. táblázat).

15. táblázat
A kombinált endoszkópos kezelés és bolus majd intravénás PPI kezelés együttes alkalmazásának predikciós faktorai

	Odds ratio	p érték	95% CI
24 órás folyamatos endoszkópos készenlét	0,82	0,738	0,92-1,12
Gasztroenterológiai vagy sebészeti osztály	0,99	0,767	0,96-1,03
Egyetemi vagy közkórház	0,73	0,684	0,13-2,82
A sürgősségi endoszkópiát végző orvosok munkahelyi átlaga <3 vs. ≥3	2,28	0,078	0,91-5,76
Akut fekélyvérzők havi átlaga <8,15 vs. ≥8,15	5,48	0,012	1,88-18,42

A fekélyek újravérzési aránya a NEM-ben és a KEM-ben hasonló volt (n= 179; 10,1% vs. n=118; 9,5%). Az endoszkóposan uralhatatlan és a súlyos újravérzések miatt végzett műtétek aránya a NEM és a KEM csoportokban csak kissé különbözött (n=92; 5,1% vs. n=79, 6,4%), de az endoszkópos vérzéscsillapítással dacoló, spriccelő Forrest Ia fekélyvérzőknél sürgős műtét a KEM-en szignifikánsan gyakrabban vált szükségessé, mint a NEM-en (n=27/55; 49,1% vs. n= 36/110; 32,7%; p< 0,05).

A teljes felmért betegcsoportban a vérzéssel kapcsolatos mortalitás 3,3% (n=101) volt az adatgyűjtő kérdőívek válaszai szerint. A vérzéssel kapcsolatos mortalitás a NEM-en szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint a NEM-en (n=48; 2,7% vs. n= 53; 4,3%; p= 0,023).

5.6.4 Megbeszélés és következtetések

Kérdőíves adatgyűjtésünk az akut gasztroduodenalis fekélyvérzés endoszkópos és gyógyszeres kezelésének első hazai felmérése volt. Egy megyében végzett epidemiológiai vizsgálatról korábban informatív közlemény jelent meg (104). Hasonló kérdőíves felméréseket Hollandiában 73%-os, Franciaországban 34%-os és Németországban 49%-os válaszadási együttműködéssel végeztek (105,106,107). Saját felmérésünk 71%-os válaszadási aránya az említett országok felméréseinek válaszadási aktivitás adatai közé esett.

Saját munkánkban - eltérően más felmérésektől - a nagy és a kis vérzőbeteg forgalmú munkahelyek adatait hasonlítottuk össze. A NEM-en havonta több mint kétszer annyi fekélyvérzőt kezeltek, mint a KEM-en. Ez alapján feltételeztük, hogy a betegforgalom volumene az ellátási gyakorlattal és eredményességgel is összefügg.

Adataink szerint az aktívan vérző és ércsonkos fekélyeket a KEM-en az eseteknek csak 2/3-ában kezelték endoszkóposan. Következtetésünk szerint ennek oka a KEM-ek technikai hiányossága mellett a szakmai irányelvek nem kellő ismerete is lehetett. Felmérésünk idején a kombinált vérzéscsillapító kezelést is ritkán alkalmazták, még a NEM-en is csak 34%-os gyakorisággal. Az adatok utólagos elemzésekor megállapítható, hogy a felmérés idején (2009 és 2010) a kombinált vérzéscsillapítást erőteljesen ajánló ESGE protokollok még nem jelentek meg és a hazai gasztroenterológia vezető testületei sem fogalmazták meg az irányelvet.

Felmérő munkánk idején már ismert volt a fekélyvérzők endoszkópos haemostasisa utáni parenteralis PPI kezelés kedvező hatása (69,108,109,110). Felmérésünk szerint az összes válaszadó munkahelynek csak 80%-ban kezelték a vérző fekélyeseket iv. PPI-vel. Az ajánlások szerinti leghatékonyabb bolus adagú, majd folyamatos 72 órás PPI infúziós kezelést is csak az esetek felében alkalmazták, még a NEM-en is.

A nagy és kis esetszámú vérző beteg ellátó munkahelyek adatainak összevetésekor szignifikánsan különböző ellátási gyakorlatot találtunk az endoszkópos vérzéscsillapító módszerek és a PPI kezelési gyakorlat tekintetében. A vizsgált tényezők multivariációs analízise szerint a szakmailag legkorszerűbb módszerek alkalmazásának egyedül szignifikáns prediktora a munkahelyek havi átlagos betegszáma volt. Adataink szerint a fent elemzettekkel némileg ellentmondóan a fekélyvérzők kórlefolyását, az újravérzés gyakoriságát, a műtéti igényt nem befolyásolta a munkahely vérzőbeteg forgalma. A NEM-en a mortalitás ennek ellenére szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult.

Felmérésünk adatai alapján felvethető, hogy ellátás szervezésileg helyesebb lenne-e az akut fekélyvérzők ellátást a centralizáltan a NEM-en végezni, ahol a technikai és szakmai feltételek kedvezőbbek, az ellátó endoszkóposok tapasztaltabbak, ahol a finanszírozás is jobb.

Munkánk eredményeit és a következtetéseket a kérdőíves adatfelmérések szokásos bizonytalansági tényezői limitálhatják. Kérdéses, hogy a kérdőíves adatszolgáltatásra jelentkező centrumok igényesebben követik-e az aktuálisan érvényes ellátási ajánlásokat?

Összefoglalva eredményeiket megállapítható, hogy hipotézisünk - miszerint a nagyobb forgalmú munkahelyeken jobban követhetőek az ellátási standardok - igazolódott. A nagy forgalmú munkahelyeken kimutatott alacsonyabb mortalitás és az ajánlások betartása közötti összefüggés eszerint is értelmezhető.

A pályázat összeállításának idején került közlésre a nyugat- magyarországi régióban végzett 1 éves prospektív tanulmány, amelyben 6 kórház akut, varix és nem-varix eredetű felső gasztrointesztinális vérző beteg adatait közöltük (1,111). A felmérés 2016-ban zajlott és összesen 688 nem varix eredetű felső vérző beteg diagnosztikájának és kezelésének módszereit elemezte. A leggyakoribb nem varix eredetű vérzésforrásnak a nyombélfekély (21,9%) és gyomorfekély (23,8%) bizonyult. Az nyugat- dunántúli felmérésben az endoszkópos vérzéscsillapításra az index endoszkópia során 37,1%-ban és az SLE-re 35,9%-ban volt szükség. A fekélyvérzőknél összességében 49,5%-ban történt endoszkópos vérzéscsillapítás. A prospektív vizsgálatban az aktívan vérzők kombinált vérzéscsillapítását Forrest Ia,b és Forrest IIa fekélyekben 43,5%-ban és 43,9%-ban végeztek. Ez a saját tanulmányunkban észlelt 34%-os (NEM) és 19%-os (KEM) kombinált kezelési arányhoz képest kedvezőbb, jobb ellátást tükröző adat.

Endoszkópiával igazolt újravérzés az esetek 23,8%-ban fordult elő. Az endoszkópia után bolus, majd infúziós PPI kezelést csak 16,4%-ban alkalmaztak, ez a korábbi országos felmérési adatainknál alacsonyabb arány. A mortalitás ugyanakkor lényegesen magasabb, 13,5% volt, mint a korábbi országos felmérésünkben (13,5% vs. 3,3%). A 6 kórházban végzett vizsgálat konklúziója szerint a mortalitást befolyásoló tényezők közül a kórházban kezdődő vérzés és a társbetegségek is szignifikáns prediktív faktornak bizonyultak.

A prospektív dunántúli felmérés adatai részben megerősítik korábbi kérdőíves felmérésünk eredményeit, miszerint a kombinált endoszkópos vérzéscsillapítás, továbbá az optimális adagú és időtartamú PPI infúziós kezelés módszerének oktatására és rendszeres alkalmazására a továbbiakban nagy szükség van.

6. KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIA A VÉKONYBÉLLEN

6.1 ELŐZMÉNYEK ÉS MÓDSZER

A szálóptikás endoszkópok mintegy 60 évvel ezelőtti megjelenése forradalmasította a felső gasztrointesztinális traktus diagnosztikáját. Nem sokkal később a flexibilis colonoscopok elterjedésével hasonló gyors haladás következett be a vastagbél betegségek kórismezésében is. Annak ellenére, hogy az elmúlt évtizedekben a ballonos enteroszkópiával már a teljes vékonybél vizsgálhatóvá vált és az MR enterographia is elterjedt, a vékonybél morfológiai diagnosztikája továbbra is összetett, nehéz feladat maradt.

A vékonybelek endoszkópos jellegű vizsgálatára alkalmas kapszulás rendszer kifejlesztésére már az 1980-as évek óta történtek erőfeszítések, melyek nyomán 15 év múlva megszületett a miniatürizált kapszulás endoszkóp prototípusa, amit londoni gasztroenterológusok közreműködésével, néhány évvel később az egyszer használatos, lenyelhető, gasztroenterológiai vizsgálatokra alkalmas videó kapszula előállítására követett (113).

Az első beszámolók a klinikai eredményekről 2000-ben láttak napvilágot, majd 2001 augusztusában a kapszulás endoszkópia (CE) rutin klinikai használatát az FDA engedélyezte az USA-ban, ezután az európai engedélyezés is megtörtént (114,115,116).

Napjainkban világszerte több ezer munkahelyen milliós nagyságrendű vizsgálat eredménye és tapasztalata áll már rendelkezésre a CE-re vonatkozóan. A CE bevezetése után a módszer és az adatok elemzése, értékelése gyors ütemben zajlott. Ebben a munkában munkatársaimmal is részt vehettünk.

Az első hazai vékonybél CE vizsgálatokat a győri Petz Aladár Megyei Kórház I. Belgyógyászatán végeztük. Szakmai együttműködést alakítottunk ki a malmői Egyetemi Kórház és az esztergomi Vaszari Kolos Kórház Belgyógyászati Osztályának Endoszkópos laboratóriumaival. A CE módszer ismertetése mellett a két vizsgálóhelyen végzett vizsgálatok összevont eredményeiről és a kezdeti tapasztalatokról is beszámolok pályázatomban (112). Az első közlemény mellett a kapszulás endoszkópiás fejezetben egy kétcentrumú retrospektív vizsgálatot és egy saját tervezésű prospektív tanulmány eredményeit is bemutatom (173, 221).

6.1.1 Video kapszulás endoszkópos rendszerek

A CE vizsgáló egység legfontosabb részei: 1. A video kamerát hordozó kapszula, 2. A kapszulából érkező jeleket rögzítő készülék, adatgyűjtő egység akkumulátorral, 3. munkaállomás („workstation”), melyet egy kereskedelmi forgalmú személyi számítógépből alakítottak ki.

Az újabb CE berendezések a vizsgálat alatti direkt képellenőrzést („real-time imaging”) is lehetővé teszik.

Jelenleg több különböző gyártó által előállított CE berendezés is beszerezhető (5. ábra).

(Ábra forrása: http://www.nature.com/ajg/journal/v106/n1/fig_tab/ajg2010410f1.html)



5. ábra)

Legismertebb kapszulás endoszkópos rendszerek
 a) Given Imaging, b) Olympus, c) OMOM, d) MiroCam

A legtöbb klinikai és tudományos tapasztalatot a Given Imaging PillCam berendezéseivel szereztek külföldön és hazánkban egyaránt.

A bemutatott vizsgálatainkat a győri, malmői és esztergomi munkahelyeken is a Given Imaging (jelenlegi forgalmazó: Medtronic) CE rendszerrel végeztük, ezért a CE vizsgálatok módszertani ismertetésekor is ezt vettem figyelembe.

6.1.2 Előkészítés vékonybél CE-hez

A flexibilis endoszkópiától eltérően a CE során a vékonybélben sem vízsugaras lemosás, sem szívás nem végezhető. Emiatt a vékonybél tisztaságát más módszerrel kell biztosítani

ahhoz, hogy megfelelő értékű legyen a vizsgálat. Bár az eredeti gyártói javaslatok szerint elégséges egy fél napos éhezés is a kapszulas vizsgálat előtt, mégis a felgyülemelő tapasztalatok alapján a legtöbb munkahelyen a vékonybél tisztítását a CE előtt polyethylen-glycol (PEG) oldattal végzik. A vizsgálatunk első éveiben, hasonlóan a colonoscopos előkészítéshez a vizsgálat előtti este 2 l PEG oldatot, majd a vizsgálati napján további 1 l PEG oldatot ittak meg betegeink. Későbbiekben (2007. után) az előkészítés módszerén változtattunk és a 12 órás éhezés után érkező betegeknek a kapszula lenyelését követően egy órával, - amennyiben a kapszula már bejutott a vékonybélbe-óránként 1 l PEG oldatot adtunk, amivel a bélmozgást fokozva a kapszula haladását a coecumig serkentettük. A PEG adagolás bizonyítottan növeli a vékonybél tisztasági fokát. Javítja a vékonybél passzázst, rövidíti a tranzit időket, ha a beteg a vizsgálat alatt mozog, sétál, kerüli az ágynyugalmat. A mucosa felszín értékelését zavaró gázbuborékok kialakulása megelőzhető a reggeli folyadékkal együtt adott simethicone cseppekkel (116, 117, 118).

6.1.3 A vizsgálóeszköz és a vizsgálat menete

A lenyelhető vizsgáló kapszula 26 x 11 mm nagyságú, szövet- és környezetbarát és a széklettel természetes úton távozik a bélrendszerből. A kapszula közepén két miniatűr ezüst oxid elem helyezkedik el lehetővé téve a kapszula energiaellátását. A felvételeket a bélről a képalkotó video-chip készíti a kapszulába illesztett fényt kibocsátó diódák segítségével, melyek másodpercenként 2-36-szor lépnek működésbe. A kapszula front oldalán a lencsét átlátszó optikai kupola fedi, ami mind a kibocsátott, mind a visszatükröződő fényt törés és képtorzulás nélkül közvetíti a képalkotó chiphez.

A vékonybél nyálkahártya felszín 8:1 arányú nagyításban válik láthatóvá. A kapszula és a bélfal között elhelyezkedő vékony folyadékréteg még ezt a nagyítást is gyakran megsokszorozza az immerziós hatás miatt. A kapszulák típusától függően 145-156 fokos szögben készítenek felvételeket. Ha a kapszula nagy mennyiségű vagy zavaros vékonybélnedvben elmerül, a közvetített kép minősége számottevően romlik (117,118).

A bélnyálkahártya és a lumen képei a videokamera közvetítésével a kapszula végén elhelyezkedő rádiótranszmitteren át a beteg oldalára helyezett video-felvevőbe jutnak, a hasfalra helyezett érzékelő öv segítségével. A kapszula a tároló tokból kivéve automatikusan működésbe lép, és mintegy 10-14 órán át másodpercenként eltérő számú

felvételt készít. A kapszula mozgási sebességétől függő felvételi számot biztosító, úgynevezett „adaptive frame rate” technika másodpercenként akár 36 kép felvételére is képes. Egy CE vizsgálat során mintegy 100.000 különálló képet biztosít a rendszer. A vizsgált személyek a hasi szenzor övet és a videó felvevőt tartalmazó oldaltáskát a felhelyezés után és a vizsgálat megkezdését követően 10-15 órán át is viselik (118).

A kapszula könnyen lenyelhető 1 pohár vízzel. A beteg ezt követően 4 óra múlva étkezhet először. Amint a kapszulát a beteg lenyelte, folytathatja napi aktivitását, akár otthonába is távozhat. A vizsgálat megkezdése után 8-14 órával a videó felvevő és a szenzor öv eltávolítható. A kapszula kiürüléséről tanácsos meggyőződni, elsősorban akkor, ha a kapszula retenciója a vékonybélben a vizsgált kórkép jellege miatt (M. Crohn, posztoperatív állapot) feltételezhető. A kapszula esetleges retenciójáról a natív hasi röntgen vizsgálattal tájékozódhatunk. A gyomorban vagy vékonybélben rekedt kapszula endoszkóppal vagy műtéttel eltávolítható (116, 117).

6.1.4 Kapszula tranzit idő

A kapszula a gyomron általában 1 óra alatt áthalad, a vékonybél passzázs átlagos időtartama $3,5 \pm 1$ óra, kiürülése normális esetben 1-3 nap alatt megtörténik. A vizsgálat kapcsán adott 20 mg domperidon, 200 mg eritromicin vagy 10 mg metoclopramid szignifikánsan csökkenti a gyomor tranzit időt, a gyomor tranzit 30 percnél rövidebb lehet. A prokinetikus szerek ugyanakkor nem befolyásolják a vékonybél tranzit ütemét. Jelenleg nincs kialakult konszenzus a prokinetikus szerek használatáról. A bél tranzit idők hasmenés esetén lerövidülnek, diabtesekben, narkotikumot vagy spazmolitikumot szedő betegekben megnyúlnak.

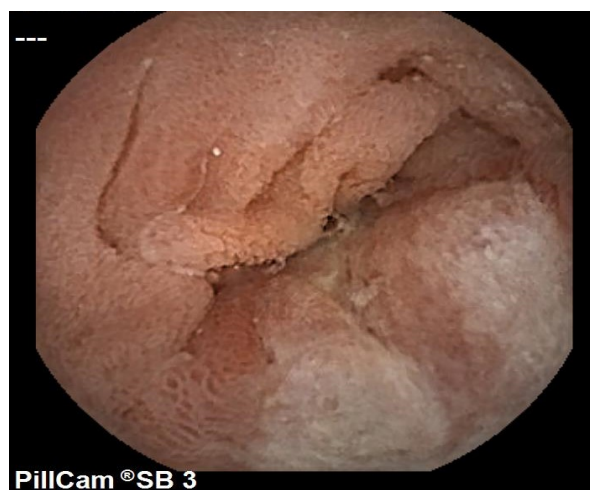
A vékonybélkapszulák képrögzítésének kb. 8-14 órás időtartama alatt a kapszulák kb. 80%-os arányban érik el a vastagbelet és az esetek kb. 1%-ban még működő, felvételeket készítő állapotban a kapszulák rectalisán kiürülnek. Amennyiben a kapszula 5-14 napon belül távozik akkor a „lassult ürülés” megjelölést használják. A két héten túl sem ürülő kapszulák esetén az úgynevezett „kapszula retenció” vagy „impaktált kapszula” kifejezés az elfogadott definíció.

6.1.5 A vékonybél kapszulás endoszkópia indikációi

Az ismeretlen eredetű, más néven obskurus gasztrointesztinális vérzés (OGIV) a vékonybél CE leggyakoribb és legfontosabb javallata. Amennyiben a manifeszt vagy okkult gasztrointesztinális vérzés eredete sem oesophago-gastro-duodenoscopyával, sem colonoscopyával nem tisztázható, akkor a vérzés úgynevezett „obskurus jellegű”, valószínűsíthető a vékonybél eredet. Az OGIV miatt végzett CE vizsgálatokkal legtöbbször angiodyplasiák (6. ábra), fekélyek, vékonybél tumorok (7. ábra) vagy diverticulumok találhatók a vékonybélben (118,119,120,121,122).



6. ábra)
Angiodyplasia a jejunumban, vékonybél
kapszulás endoszkópos felvétel
(saját anyag)



7. ábra)
Kifekélyesedett GIST tumor az ileumban,
vékonybél kapszulás endoszkópos felvétel
(saját anyag)

A diagnosztikus találati arány („diagnostic yield”) az OGIV miatt végzett CE vizsgálatokkal 55-65% közötti, ami jóval magasabb a radiológiai vizsgálatok kb. 5-10%-os diagnosztikus találati arányánál. A vérzés okát legnagyobb eséllyel, akár 90-95%-os arányban, az éppen aktívan zajló vérzés időszakában végzett vékonybél CE-vel lehet megállapítani. Korábbi vérzés után hetekkel vagy okkult jellegű OGIV esetében a CE diagnosztikus találati aránya csupán 35-45%-os (118,122,123).

A Crohn betegségben végzett vékonybél CE ugyan a kapszula retenciójának kockázatával jár, mégis a gyanított vagy már ismert Crohn betegség a kapszulás vizsgálat egyik elfogadott indikációja. Crohn betegség gyanúja esetén, amennyiben a szokásos képalkotó vizsgálatok negatívak, a vékonybél CE indikációja megalapozott és a várható diagnosztikus pontossága a CT-enterográfiánál 30-40%-al kedvezőbb. Bizonyítottan fennálló Crohn betegség esetén a CE vizsgálat a kórkép vékonybél érintettségét képes tisztázni (8. és 9. ábra). Ilyen esetekben a CE-t megelőző vizsgálati eljárásokkal, így CT-enteroclysis-sel vagy biztonsági („patency capsule”) kapszulával a vékonybél stenosisát ki kell zárni.



8. ábra)
Crohn fekély az ileum középső szakaszán,
vékonybél kapszulás endoszkópos felvétel
(saját anyag)

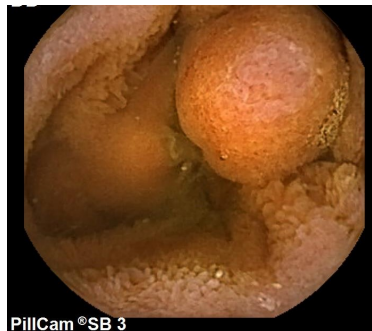


9. ábra)
Kisméretű Crohn fekély a terminalis ileumban,
vékonybél kapszulás endoszkópos felvétel
(saját anyag)

Peutz-Jeghers szindrómás betegek vékonybél polyposisának kimutatására és a betegek gondozása során a CE nélkülözhetetlenül fontos (124). Elsősorban az enteroszkópiás polypectomiát vagy műtétet igénylő nagyméretű polypok kimutatása a CE vizsgálat indikációja ebben a polyposis szindrómában (10. és 11. ábra).



10. ábra)
Peutz-Jeghers polypok a jejunumban,
vékonybél kapszulás endoszkópos felvétel
(saját anyag)



11. ábra)
Peutz-Jeghers polypok a jejunumban,
vékonybél kapszulás endoszkópos felvétel
(saját anyag)

A familiaris adenomatous polyposis szindróma (FAP) kapcsán a polyposis vékonybél manifesztációja bizonyítható CE-vel (123). A common-variable-immundeficiency szindrómás betegek vékonybél manifesztációjának ábrázolására is használható a vékonybél CE (125).

Az adekvát diétára nem reagáló ún. komplikált coeliakiás betegek kivizsgálásában a vékonybél CE hasznos lehet, elsősorban a folyamat malignus transzformációjának felderítését segítheti a CE (16. táblázat).

16. táblázat
A vékonybél CE megalapozott indikációi

- Obskurus gasztrointesztinális vérzés (manifeszt vagy occult vérzéssel, akkor, ha sem a felső endoszkópiával, sem colonoscopiával nem észlelhető a vérzésforrás)
- Vékonybéltre terjedő Crohn betegség gyanúja
- Ismeretlen eredetű vashiányos anaemia
- Polyposis szindrómák primer diagnosztikája és követése
- Terápia refrakter coeliakia
- Vékonybél tumor gyanúja
- Gyógyszeres terápia hatásának felmérése
 - ~ NSAID enteropathia gyanúja
 - ~ vékonybelet is érintő Crohn betegségben

6.1.6 A vékonybél CE kockázatai, ellenjavallatai

A CE vizsgálat legfontosabb lehetséges szövődménye a kapszula retenció, amely mintegy 1,5%-os gyakoriságú (117,126). Klinikai panaszokat okozó retenció Crohn betegségben 13%-ban is előfordulhat. Emiatt a CE vizsgálat használatát a feltételezhető vagy kimutatott vékonybél szűkületek korlátozzák Crohn betegségben (117,118). A szűrő enterográfiák és egyéb radiológiai vizsgálatok a retenció kockázatát megfelelően tudják csökkenteni, de a biztonsági kapszula használata rendkívül hasznos (127).

A legfontosabb kontraindikáció a gasztrointesztinumban kialakult szűkület. A szűkület fennállása sokszor nehezen megítélhető, de korábbi hasi műtétek, bélrezekció utáni állapot, megelőző abdomino-pelvicus irradiáció és a vékonybeleket is érintő Crohn betegség nagyfokú óvatosságot követel. Ilyen esetekben a CE vizsgálat előtt báriumos vékonybél passage, vagy CT-enterolysis erősen ajánlott. A biztonsági kapszula használata a CE-t megelőzően csaknem teljesen megítélhetővé teszi a retenció kockázatát (17. táblázat).

17. táblázat
A vékonybél CE kontraindikációi

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> — szűkület a gasztrointesztinumban — terhesség — elektromechanikus implantátumok (VVO módú PM) — dysphagia — tervezett MRI vizsgálat — a CE-nek várhatóan nincs terápiás következménye |
|---|

A retinálódott kapszula eltávolítása enteroszkóppal vagy colonoscoppal sikeresen megoldható (128). A több hónapon át a vékonybélben retinálódott kapszula a digestív enzimikus hatás miatt lassan degradálódhat és a kiszabaduló kapszula-komponensek toxikusak lehetnek.

A kardiális pacemaker viselése és a defibrillációt is biztosító eszközök a korábbiakban a CE egyértelmű ellenjavallatát képezték. Számos vizsgálat bizonyította ugyanakkor a közelmúltban, hogy a bipoláris kardiális pacemakerek a gyakorlatban nem járnak az eszközök interferenciájával, ritmuszavar nem keletkezik. Jelenleg már elvégezhető a CE a pacemakert viselőkben is, de fel kell hívni a figyelmet a kockázatra, tanácsos a CE

vizsgálat előtt kardiológussal is konzultálni. A hasi régióba implantált VVO módú pacemaker zavarhatja a CE felvételt, a clavicularis régióba helyezett pacemaker esetén ilyen zavart nem észleltek.

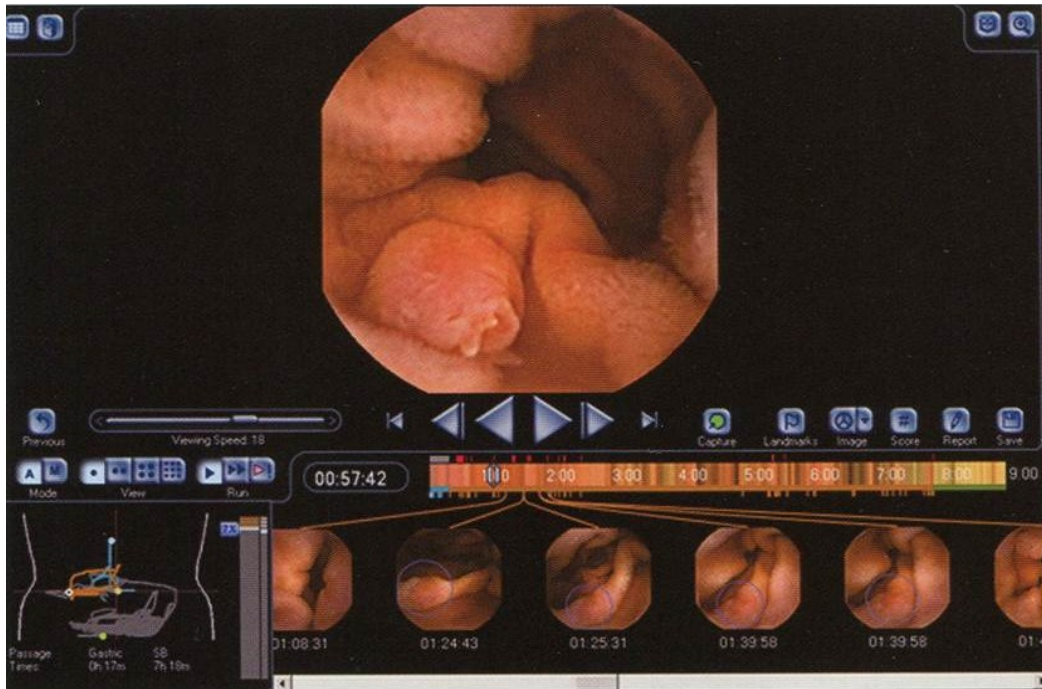
6.1.7 Biztonsági kapszula

A biztonsági kapszula (Patency Capsule, Given Imaging) méreteiben megegyezik a valódi vizsgáló kapszulával, de a laktóz vázba az elektronikus alkotórészek helyett csupán egy néhány mm-es fém pálcikát helyeztek el.

A valódi vizsgáló kapszulával csak akkor végezhető el a vizsgálat, ha a biztonsági kapszula teljesen intakt formában ürül ki. Szétesett, torzult alakú biztonsági kapszulaürülés szignifikáns vékonybél stenosis jelez, egyúttal a vékonybél CE vizsgálatot kontraindikálja (133).

6.1.8 A CE képanyag értékelése

A rögzített képanyag gondos értékelése szükséges egy-egy CE vizsgálatot követően. Mivel a rendszer akár 100.000 különálló képet is rögzíthet, az értékelés felelősségteljes feladat. A számítógépes munkaállomás lehetővé teszi a képek videofilm-szerű folyamatos megjelenítését, de a képek egyenkénti beállítása is lehetséges (12. ábra).



12. ábra)
Kapszulás endoszkópos képlejtszás: monitor egyes képekkel és kiemelt képanyaggal
(Given Imaging, saját anyag)

Az értékelést végző szakmai felelőssége nagy, mivel előfordulhat, hogy a kóros elváltozás csupán egyetlen képkockán látható. Amennyiben a lejátszáskor a video film 40 kép/sec sebességgel halad, akkor egy-egy képkocka csupán kb. 2 századmásodpercig látható. A képanyag értékelésének biztonságát figyelembe véve az ajánlott maximális képlejtszási sebesség 15 kép/sec. Ezzel az értékelési sebességgel a teljes képanyag kb. 64 perc alatt lejátszható (129). A képértékelési munkát segítheti a speciális vérdetektáló software. A technológiai fejlesztések semmiképpen nem helyettesíthetik a gondos és alapos képértékelő személy koncentrált figyelmét.

A CE-vel nyert képanyag némileg különbözik a hagyományos endoszkópiával észlelt képmegjelenéstől, a levegő befúvás hiánya és a mucosától milliméternyi távolságra lévő kamera sajátos leképezése miatt. Emiatt nevezhető a CE vizsgálat ún. „fiziológias endoszkópiának” (123).

6.1.9 Vékonybélvérzés

A vékonybélvérzés viszonylag ritkán fordul elő, az összes gasztrointesztinális vérzés 5-10%-ban származik a manifeszt vagy okkult vérzés a vékonybélből (130, 131). Az obskurus, azaz rejtett GI vérzésről az eredeti definíció szerint akkor beszélünk, ha a GI vérzés okát sem oesophago-gastro-duodenoscopyiával, sem colonoscopyiával nem lehet megállapítani. Az elmúlt két évtizedben az vékonybél CE-vel, a ballonos enteroscopyiával és MR enterográfia az esetek többségében feltárható a vékonybélvérzés eredete, oka, lokalizációja, így a korábban használt „obskurus GI vérzés” helyett egyes ajánlások a „vékonybélvérzés” terminológia használatát javasolják (132). Az obskurus GI vérzés (OGIB) diagnózisát csupán azon esetek megjelölésére javasolják, akiknél a speciális vékonybél vizsgálatokkal sem találnak vérzésforrást.

Az irodalmi adatok szerint vékonybélvérzésre hajlamosít az NSAID és aszpirinkezelés, anticoagulans és thrombocytá aggregációs szerek használata is. A szívbillentyű betegségek közül az aorta stenosis, az ehhez társuló von Willebrand betegség hajlamosít vékonybélvérzésre. Egy 2008-as meta-analízis szerint, kapszula endoscopyiával és ballonos enteroscopyiával egyaránt, 24%-ban észleltek vékonybél eredetű vérzésforrást (133). Ugyanebben a meta-analízisben gyulladásos elváltozást CE vizsgálattal 18%-ban, ballonos enteroscopyiával 16%-ban tudtak kimutatni. Polypos, daganatos elváltozást mindkét módszerrel az esetek 11%-ban találtak.

A vékonybél neoplasticus eredetű vérzésforrása inkább Ázsiában, míg az angiectasiás vérzésforrások inkább az európai és az amerikai vizsgálatokban voltak gyakoribbak.

Az életkortól is függhet a vékonybél vérzésforrás típusa. A Meckel diverticulum fiatalokban gyakoribb, míg a vascularis léziók, angiodysplasiák és az NSAID okozta fekélyek, eróziók az idősebbekben gyakoribbak.

A gasztrointesztinális vérzés jellege, időtartama befolyásolhatja a CE találati arányát. Pennazio és mtsai. (134) 2004-es közlése szerint, amely 100 CE vizsgálat eredményeit ölelte fel, a manifeszten vérzőkben 92%-os diagnosztikus találatot észleltek. Ezzel szemben az okkult vérzőnek csak 44%-ban észleltek vérzésforrást CE-vel. Amennyiben a vérzés indulását követő 2 hétben történt a vizsgálat a találati arány 67%-os volt, ha 3-4 héttel a vérzést követően vizsgáltak a találati arány csak 33%-nak bizonyult. Japán szerzők (135) 2010-ben 200 vérző betegben végzett enteroscopyiás vizsgálattal manifeszt vérzésben 77%-ban találtak vérzésforrást, míg okkult vérzésben 67% volt a találati arány.

A feltételezhető vékonybélvérzés gyanúja esetén végzett CE vizsgálatokkal megállapították, hogy gyakran a konvencionális felső és alsó endoszkópia tévesen adott negatív eredményt. A megismételt, a CE előtt elvégzett hagyományos felső endoszkópiákkal 2-25%-ban, míg colonoscopiákkal 6-23%-ban találták meg a vérzésforrást (136,137,138).

6.1.10 A kapszulás endoszkópia klinikai értéke

A CE-vel a teljes vékonybél ábrázolására az esetek 79-90%-ban van esély, tehát több mint 10%-ban egyes vékonybél részek rejtettek maradtak. Az irodalmi adatok szerint a vékonybélvérzés gyanúja miatt végzett CE-vel, 38-83%-os diagnosztikus arány érhető el (139). A CE diagnózis pozitív prediktív értéke 94-97%-os, míg a negatív prediktív érték 83-100% közötti GI vérzés okára vonatkozóan (134,140). A CE lelet nyomán a 37-87%-ban műtétet javasolnak (134,141). A negatív kapszulás endoszkópos lelet után a betegek 6-27%-ban tapasztaltak újravérzést (142,143,144). A feltételezhető vékonybélvérzés miatt végzett CE vizsgálatok diagnosztikus eredményét számos körülmény befolyásolhatja: alacsony HGB (< 10 g/dL) tartós vagy visszatérő vérzés esetén gyakrabban találnak vérzésforrást CE-vel mint okkult vérzés kapcsán (60% vs. 46%).

Irodalmi adatok szerint, ha a feltételezett vékonybélvérzés után 48-72 órán belül végzik a CE-t, akkor a legmagasabb diagnosztikus találati esély, elérheti a 90%-ot is (145,146,147,148,149,150,151). A diagnosztikus találat legerősebb prediktora tehát az aktuálisan zajló vérzés (152). Emiatt már több munkahelyen is bevezették az sürgősségi CE vizsgálatokat az aktívan zajló és feltételezhetően vékonybél eredetű vérzők esetén (153).

A CE értékét csökkenti, hogy sokszor nehéz a talált lézió helyét lokalizálni és nehezen befolyásolható a kapszula mozgási sebessége. Egészséges önkéntesekben alacsony, csak 14%-os specificitást mutattak a CE-vel talált vékonybél eltérések, és 10-36%-ban fals negatív eseteket is találtak (154,155,156). Figyelemre méltó, hogy a Vater papillát az esetek többségében nem látják a CE képeken, ami miatt feltételezhető, hogy esetenként fontos duodenalis léziókat sem találnak meg a gyors duodenalis tranzit miatt. Javíthatja az eredmények pontosságát egyidejűleg két kapszula használata, továbbá, rövid időn belül megismételt kapszulás vizsgálat is (157,158).

A pályázatban szereplő saját CE vizsgálatainkban az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

1. Az újonnan bevezetett vékonybél CE milyen diagnosztikus eredményű két munkahely (Győr-Malmö) összesített eredményei szerint?
2. Milyen vérzést okozó vékonybél elváltozások mutathatók ki CE-vel obskurus vérző portalis hypertoniás májcirrhosisos betegekben?
3. Tartósan naproxent szedő betegekben az enteropathiás elváltozásokat Lewis Index Score módszerrel értékeltük. Vizsgáltuk, hogy a mesalazin granulátum kezelés befolyásolja-e az NSAID okozta vékonybél léziók súlyosságát?

6.2 DIAGNOSZTIKUS HOZAMOT FELMÉRŐ VÉKONYBÉL CE VIZSGÁLAT

6.2.1 Betegek és vizsgáló módszer

Két vizsgálóhelyen párhuzamosan összesen 42 beteg (22 nő, 20 férfi, átlagéletkor: 52,2 év, korhatárok: 9-82 év) kapszulás endoszkópos vizsgálatára került sor (28 vizsgálatot a malmői Egyetemi Kórházban, 14 vizsgálatot a győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórház I. Belgyógyászati osztályán végeztünk) (159). A vizsgálatok az ismertetett vizsgálati technikával és egységes vizsgálati protokoll alapján történtek a Regionális Kutatás-etikai Bizottság engedélyével (ETT regisztrációs szám: 76-1-8/2003).

A vizsgálatok túlnyomó részében, összesen 37 esetben a kapszulás endoszkópia javallata tisztázatlan eredetű gasztrointesztinális vérzés volt, 3 betegben Peutz-Jeghers szindróma, 2 betegben a vékonybélre lokalizálódott Crohn-betegség képezte az indikációt. A tisztázatlan eredetű gasztrointesztinális vérzésben szenvedő 37 betegben (átlagos életkor 58,3 év) visszatérő melaena vagy haematochezia, esetenként transfúziót igénylő, anaemizálódással járó okkult vérzés állt a klinikai kép előterében és az előzetes gasztroenterológiai vizsgálatok eredményei alapján alaposan feltételezhető volt, hogy a vérzés a vékonybélből származik. A manifeszt vérzés és/vagy anaemizálódás miatt vizsgált betegekben (a hemoglobin értékek átlaga: 80,9 g/L, határértékek: 39-106 g/L) minden esetben legalább egy alkalommal történt oesophago-gastro-duodenoscopy és colonoscopy, 32 betegben enterográfiát, 31 betegben push-enteroszkópiát végeztek, mielőtt a vékonybél CE-re sor került.

6.2.2 Eredmények

A vizsgáló kapszulát a betegek zavartalanul lenyelték a vizsgálat aktív fázisában adverz jelenséget nem tapasztaltunk. Az átlagos tranzit idő a gyomorban és a vékonybélben 51,5 perc (határértékek: 2-181 perc) és 195 perc (határértékek: 90-562 perc) volt. A kapszula tartós retencióját egy betegben tapasztaltuk a vékonybélben, ileus nem alakult ki, a kapszulát 10 nap múlva elektív műtéttel eltávolították. A retenció oka korábbi vékonybélműtét side-to-side anastomosis miatt képződött vak tasak volt. Az egyik Crohn-betegben a terminalis ileum gyulladásos stenosisa miatt 4 nap múlva észleltük a kapszula kiürülését.

Az ismeretlen eredetű krónikus gasztrointesztinális vérzés miatt vizsgált 37 betegben, 21 esetben (56,7%) észleltünk a kapszulás vizsgálattal olyan vékonybél elváltozást, mely vérzésforrásnak minősült, ezek közül 10 esetben a vizsgálat alatt aktív vérzés is kimutatható volt. A vérzésforrásként szerepelő kóros vékonybél elváltozások között leggyakrabban soliter vagy multiplex vékonybél angiodysplasiát (7 eset), erosiokat vagy ulcust (7 eset) mutattunk ki. Három betegben a vékonybélben malignus tumort, további három betegben benignus tumort észleltünk, az elváltozások hisztológiai jellegét a későbbi műtétek tisztázták. Egy betegben Meckel-diverticulumot találtunk, míg 16 esetben kapszulás endoszkópiával vérzésforrást nem tudtunk identifikálni (18. táblázat).

18. táblázat
Kapszulás endoszkópiával észlelt elváltozások a vékonybélben

Elváltozás	Betegek (%)
Angiodysplasia	7 (16,7)
Erosio / ulcus	7 (16,7)
Malignus tumor	3 (7,1)
Benignus tumor	3 (7,1)
Peutz-Jeghers polyp	3 (7,1)
M. Crohn	2 (4,8)
Meckel diverticulum	1 (2,4)
Negatív	16 (38,1)
Összesen	42 (100)

6.2.3 Megbeszélés és következtetések

Összesen 42 beteg vékonybél CE vizsgálatát végeztük el a két munkahelyen. Az ismeretlen eredetű, feltehetően vékonybélből vérzők 56,7%-ban észleltünk kóros elváltozást. A kapszulas endoszkópiát megelőzően a vérzés miatti gasztroenterológiai vagy radiológiai vizsgálatok számának átlaga 5,3 (2-26 beavatkozás) volt. Ell és mtsai által észlelt betegcsoportban átlagosan 14 ± 9 diagnosztikus lépés előzte meg a CE-t krónikusan vérző betegekben, betegenként átlagban 6,7 kórházi felvétellel egybekötve (115).

Mivel betegeink 38%-ában vérzésforrásként superficialis léziókat, angiodysplasiát, eróziókat vagy ulcust észleltünk a kapszulával a vékonybélben, jól értelmezhető, hogy a megelőző radiológiai vizsgálatokkal, enterográfiával ezek az elváltozások miért maradtak rejtve. A CE előnye éppen ilyen elváltozások kimutatásában mutatkozik meg. A bevezető munkánkat megelőző időszakban Costamagna és mtsai. 62%-ban észleltek vékonybél angiodysplasiát kapszulas módszerrel obskurus vérzés háttérében (160).

Krónikusan vérző betegeink 43,3%-ban azonban vérzésforrást nem találtunk a CE-vel sem, aminek elemzésünk szerint több oka is lehetett. A superficialis elváltozások csak aktív vérzés kapcsán észlelhetők, a krónikus vérzések azonban legtöbbször intermittáló jellegűek. A CE sem ad 100%-os információt a vékonybélről, főleg ha a kapszula a vékonybél nedvbe merül, így a kisméretű elváltozások rejtve maradhatnak. További diagnosztikus hiba forrása az is, hogy tapasztalataink szerint egy-egy kisméretű lézió, elsősorban érelváltozás vagy felszínes ulcus csupán 1-2 képkockán észlelhető és a több mint 100 ezer kép elemzésekor az ilyen elváltozások nem mindig kerülnek felismerésre.

Kedvező tapasztalatokat szereztünk a Peutz-Jeghers szindrómás betegek vizsgálatával. Mindhárom betegünkben a kapszulas vizsgálatok többletinformációt adtak az enterográfiás leletekhez képest. Elsősorban a béllumen átmérőjének 50%-át meghaladó méretű, már eltávolítást igénylő polypok helyének és számának meghatározásával adott értékes segítséget a CE.

Két esetben hosszabb-rövidebb ideig retineálódó kapszula tapasztalata arra hívta fel a figyelmet, hogy mind Crohn-betegségben, mind megelőző vékonybél műtét után nélkülözhetetlen fontosságú a patency kapszulas vizsgálat elvégzése az esetleges stenosis kizárása céljából a CE előtt.

A két munkahelyen végezett vékonybél CE vizsgálatokkal az esetek 62%-ban észleltünk patológiás elváltozásokat a vékonybélben, amely jelentősen meghaladta a CE éra előtt használt leképező eljárások szenzitivitását.

Az új módszerről megállapítottuk, hogy különösen az obskurus vékonybél eredetű vérzések forrásának kimutatásában reményteljes és non-invazív jellege miatt igen kedvező beteg együttműködés várható. Bár a CE korábban is és jelenleg is költséges eljárás, szélesebb körű elterjedésével ugyanakkor nagyszámú diagnosztikus lépés vált kiküszöbölhetővé, ezáltal a módszer összességében nyilvánvalóan költséghatékonynak bizonyult. Többek között saját eredményeink és további költséghatékonysági elemzések után került sor a vékonybél CE vizsgálat társadalombiztosítói befogadására, először obskurus vérzésekben, majd később a Crohn-betegség kiegészítő diagnosztikájaként is. A szakirodalmi adatok és saját munkánk tapasztalatai alapján is sor kerülhetett a hazai kapszulás endoszkópos munkahelyek hálózatának kialakítására. Napjainkra a CE a vékonybél betegségek leképező diagnosztikájának elsőként választható módszerévé vált hazánkban is.

6.3 PORTÁLIS HYPERTONIÁS BETEGEK VÉKONYBÉL KAPSZULÁS ENDOSZKÓPOS VIZSGÁLATA

6.3.1 Bevezetés

A portalis hypertonia (PH) a krónikus májbetegség gyakori szövődménye. A PH-s betegekben a gyomornyálkahártya endoszkópos és szövettani eltéréseit is igazolták (161,162,163). A PH következtében a gyomornyálkahártya mellett a vena portae ágrendszeréhez tartozó teljes gasztrointesztinális traktus kórosan érintett. Prospektív vizsgálatokkal portalis hypertoniás colonopathiát (PHC) is igazoltak (164,165,166). Portalis hypertoniás gastropathiás (PHG) és PHC-s esetekben a gyulladás nélküli mucosalis és submucosalis vascularis dilatatio az alapvető patológiai változás (167).

A portalis hypertensiv enteropathia (PHE) a PH-nak egy nemrég leírt következménye. Csak néhány korábbi közlemény és prospektív vizsgálat adatai álltak rendelkezésre munkánk idején (168,169,170,171,172). Ennek oka, hogy a hagyományos radiológiai és

endoszkópos vizsgálatok nem adnak a vékonybélről kellő részletességű morfológiai véleményt. A vékonybél CE-je a teljes vékonybél non-invazív vizualizációjára alkalmas.

Bemutatott vizsgálatunk elsődleges célja a májcirrhosisban szenvedő PH-s betegek vékonybél elváltozásainak feltárása, megismerése volt. Egyúttal a CE módszer diagnosztikus alkalmasságát is értékeltük májcirrhosisos betegek ismeretlen eredetű gasztrointesztinális vérzéseiben (173,174).

6.3.2 Betegek és módszerek

Két munkahelyen (Győr és Esztergom) 48 hónap alatt 190 beteget vizsgáltunk vékonybél CE-vel vékonybél vérzés gyanúja miatt. Retrospektív vizsgálatunkban összesen 11 PH stádiumú májcirrhosisos beteg klinikai és CE adatait értékeltük. A vékonybél CE javallata 6 esetben kiújuló hematochezia vagy melaena volt. A hónapok óta észlelt vashiányos anaemia és pozitív székletvér teszt miatt 5 esetben végeztünk vékonybél CE-t.

A 11 cirrhosisos betegben azért volt indokolt a vékonybél CE vizsgálata, mert a megelőző felső és alsó endoszkópos vizsgálatokkal sem aktív vérzést, sem korábbi vérzésre utaló jeleket nem találtunk. A kontroll csoportba vizsgálataink sorrendjében következő 22 cirrhosisban nem szenvedő beteget soroltuk be, akiknél a vékonybél CE-t OGIB miatt végeztük. A májcirrhosis kórisme a szokásos klinikai vizsgálatokon alapult. A portalis hipertonia diagnózisát az oesophago-gastricus varicositás és/vagy splenomegalia alapján vettük fel. A cirrhosis súlyosság fokozatot a Child-Pugh score rendszerrel (175), míg a varicositás fokozatát a Japanase Research Society for Portal Hypertension klasszifikációja szerint (176) értékeltük. A PH-t a McCormack és mtsai. által közölt értékeléssel (177) enyhe vagy súlyos fokozatba soroltuk.

Munkahelyeinken a Given Imaging vékonybél kapszulás rendszerével vizsgáltunk azonos előkészítési és vizsgálati protokoll szerint. Mindkét munkahelyen a videó képanyagot a két-két vizsgáló értékelt. A kórosnak és vérzésforrásnak ítélt elváltozásokat vérzési potenciájuk alapján „definitív vérzésforrásnak” (tipikus angiodysplasia, fekély, diffúz gyulladás, tumor, aktív vérzés nem pontosítható forrásból és stenosis) minősítettük. Az piros pontszerű („red spot”) elváltozásokat, kicsi erosiokat, és a hámsiány nélküli nodulusokat a „bizonytalan vérzésforrás” kategóriába soroltuk. A harmadik csoportba azokat helyeztük, akiknél a CE semmiféle vérzésforrást nem mutatott. Pozitív találati

minősítést csak a definitív vérzésforrású esetek kaptak, a bizonytalan vérzésforrású és az elváltozás nélküli eseteket negatívnak minősítettük.

Az eredmények átlagát (\pm SEM) százalékosan adtuk meg, a csoportok adatainak összehasonlítását a Fisher's exact teszttel végeztük, a szignifikancia határ 0,05 érték volt. A statisztikai analízist az ANOVA software-el végeztük.

6.3.3 Eredmények

A 11 cirrhosisban szenvedő beteg átlagéletkora $66,2 \pm 7,6$ év volt (5. táblázat). A CE vizsgálat idején Child-Pugh A stádiumba 9 beteg, B stádiumba 2 beteg volt sorolható. Felső endoszkópiával 2 esetben oesophagus varicositást és 3 esetben portalis gastropathiát találtuk. Hasi szonográfiával 7 cirrhosisos betegben mutattunk ki splenomegaliát. A bevonási kritériumok szerint mind a 11 cirrhosisos betegben felvehető volt a PH diagnózisa. A cirrhosisos betegek és a kontroll csoport vérzéssel kapcsolatos kórelőzmény adatait a 19. táblázat foglalja össze.

19. táblázat
A CE-vel vizsgált cirrhosisos és kontroll betegek klinikai adatai

	Cirrhosisos betegek	Kontroll betegek
Betegszám	11	22
Kor (átlag)	66,2 (\pm 7,6)	59 (\pm 14,2)
A CE javallata: manifeszt/ occult GI vérzés	6/5	21/1
A tünetek időtartama (hónapok)	15,7 (\pm 14,9)	14,3 (\pm 15,5)
Transzfúzió (E)	9,2 (\pm 6,4)	15 (\pm 15,9)
Hospitalizációk száma	2,8 (\pm 1,3)	4,6 (\pm 3,6)

A kontroll csoport 22 betegében a CE előtt összesen 33 vizsgálatot végeztek a vékonybélből eredő vérzésforrásának felderítésére és mindössze 5 diagnózis korrelált a CE eredménnyel. A 11 cirrhosisos betegben a CE előtt vékonybél vérzés gyanúja miatt 20 vizsgálat történt, mind negatív eredménnyel (20. táblázat).

20. táblázat
A CE előtti vizsgálatok a cirrhotikus és kontroll betegeknél

Vizsgálat	Nem cirrhotikus betegek n=22			Cirrhotikus betegek n=11		
	vizsgálatok száma n=33	pozitív eredmény n=6 (%)	korreláció a CE-vel n=5	vizsgálatok n=20	pozitív eredmény n=0	korreláció a CE-vel n=0
Enterográfia	7	1 (14,2)	1	4	0	-
Szelektív enterográfia	4	0	-	4	0	-
CT enterográfia	1	0	-	1	0	-
Abdominalis CT	7	0	-	6	0	-
Angiográfia	6	3 (50)	3	3	0	-
Push-enterográfia	5	1 (20)	1	2	0	-
vv. nuclear scan	3	1 (33,3)	0	0	0	-

Vékonybél CE vizsgálattal definitív vérzésforrás mind a 11 cirrhotikus betegben kimutatható volt (21. táblázat).

21. táblázat
CE diagnózis a cirrhotikus és nem cirrhotikus betegeknél

	CE diagnózis	Cirrhotikus betegek n=11 (100%)	Nem cirrhotikus betegek n=22 (100%)	p érték
Pozitív lelet	Multiplex angiodysplasia	7 (63,6)	4 (18,2)	0,0175
	Soliter angiodysplasia	1 (9,1)	7 (31,9)	ns.
	Tumor	0 (0)	2 (9,1)	ns.
	Stenosis	0 (0)	2 (9,1)	ns.
	M. Crohn	1 (9,1)	1 (4,5)	ns.
	A vérzésforrás lokalizációja	1 (9,1)	1 (4,5)	ns.
	Diffúz gyulladás	0 (0)	1 (4,5)	ns.
	PHE*	2 (18,2)	0 (0)	ns.
	Enterális varixok	1 (9,1)	0 (0)	ns.
Negatív lelet		0 (0)	4 (18,2)	ns.

*Portalis hypertensiv enteropathia

Két esetben kettős vérzésforrást is találtunk (PHE+ angiodysplasia és Crohn-betegség + soliter angiodysplasia).

Portalis hypertoniás cirrhotikus betegeinkben a leggyakoribb vékonybél vérzésforrásnak az angiodysplasia bizonyult, 7 esetben multiplex megjelenéssel. A PHE-nek minősített

esetekben a jejunum mucosa ödémás megvastagodását és foltos hyperaemiáját észleltük. Az ilyen elváltozások makroszkóposan a portalis gastropathiához hasonlítottak.

A kontroll csoportban a CE-vel 81,1%-os diagnosztikus arányt találtunk, a leggyakoribb vérzésforrás itt a soliter angiodysplasia volt. A PH betegekben szignifikánsan gyakrabban mutattunk ki multiplex angiodysplasiát mint a kontroll csoportban.

6.3.4 Megbeszélés és következtetések

Munkánkban csak az ödémás és hyperaemiás nyálkahártya elváltozásokat minősítettük PHE-nek, de a vékonybél varicositást és az angiodysplasiát is a PH következményének minősítettük. Az irodalmi adatok szerint a PHG a PHE-nél gyakoribb jelenség. Gupta és mtsai. (178) 230 oesophagus varixos cirrhotikus beteg gasztroszkópos vizsgálatával 61%-ban találtak portalis gastropathiás eltéréseket és csupán 14%-ban észleltek duodenopathiás elváltozásokat. Egy 2006-ban közölt 549 beteget felölelő vizsgálatban 8,4%-ban tapasztaltak felső endoszkópiával portalis hypertensiv duodenopathiát (179). De Palma és mtsai. (180) portalis hypertoniás cirrhotikusok CE vizsgálatával 67,5%-ban találtak vékonybél eltéréseket, a vizsgált esetek 23,4%-ban angiodysplasia típusú elváltozásokat, 62,2%-ban „red spot” típusú elváltozásokat és 8,1%-ban varixokat találtak.

Vizsgálatunk idején kevés adat állt rendelkezésre a cirrhotikus és PH-s betegek obskurus vérzéseivel kapcsolatban. Ponferrada és mtsai. (181) 17 cirrhotikus OGIB beteg vékonybél CE vizsgálatával 64,7%-ban találtak PH-val kapcsolatos vérzésforrást, multiplex angiodysplasiákat, disszeminált petechiákat és varixokat.

Saját összehasonlító kohort vizsgálatunkban csak a definitív vékonybél vérzésforrásokat tekintettük klinikailag is releváns találatnak, elsődleges vizsgálati végpontnak. Mind a 11 portalis hypertoniás cirrhotikus betegben a definíció szerinti pozitív eltérést találtunk. Az esetek 63%-ban (7 eset) multiplex angiodysplasia volt a kóros vékonybél eltérés.

Az összes vascularis eredetű gasztrointesztinális vérzésforrás közül az angiodysplasia a leggyakoribb eltérés. Az akut felső gasztrointesztinális vérzések kb. 0,5%-a (182), az alsó gasztrointesztinális vérzések kb. 6%-a (183) ered angiodysplasiából. A vegyes alapbetegségű betegcsoportokban az OGIB miatt végezt vékonybél CE vizsgálatokkal is több mint 10%-os gyakorisággal mutattak ki angiodysplasiákat (184,185).

Az angiodysplasiát patogenetikailag degeneratív vascularis léziók tartják, de a pontos patofiziológia nem ismert. Roskell és mtsai. (186) angiodysplasiák mucosalis

érrendszerében a IV-es típusú kollagén relatív hiányát észlelték. Más vizsgálatban, a colon angiodysplasiáiban az angiogenetikus faktor túlprodukciónak észlelték (187).

Saját vizsgálatunk mindkét betegcsoportjában leggyakrabban angiodysplasiát mutattunk ki az OGIB lehetséges vérzésforrásaként (72,7% vs. 50,1%). A PH-s betegekben szignifikánsan gyakoribb volt a multiplex angiodysplasia a kontrollokhoz viszonyítva. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy a vékonybél angiodysplasiák kialakulásának kóroki tényezője a PH is lehet.

Összegezve portális hypertóniásokban végzett vizsgálataink eredményeit és tapasztalatait megerősíthető a CE diagnosztikus értéke az OGIB kivizsgálásában akkor, ha a felső endoszkópia és colonoscopia a klinikai képbe beilleszthető egyértelmű vérzésforrást nem bizonyított. A portális hypertóniások vékonybél vérzését leggyakrabban az angiodysplasia okozza, a CE-vel történő pontos észlelés lehetővé teszi a betegek célzott endoszkópos vagy gyógyszeres terápiáját is.

A vékonybél CE bevezetése óta a vékonybélből származó angiodysplasiás vérzések kezelésének módszerei is bővültek. A ballonos enteroszkópokkal a CE vizsgálattal észlelt angiodysplasiák felkereshetőek és thermocoagulatioval, elsősorban APC-vel hatékonyan kezelhetők. Francia tanulmány szerint 97%-ban (129/133 eset) sikeresen szanálták APC-vel a vékonybél angiodysplasiákat, de a 36 hónapos újravérzési arány 46%-os volt (188). Egy meta-analízisben (14 tanulmány, 623 beteg) a vékonybél angiodysplasiákat enteroszkóppal sikeresen kezelték, az újravérzési arány 34%-os volt 22 hónapon belül (189). Az újravérzés rizikófaktorának a vékonybél angiodysplasiák száma, a magas életkor, a jejunum lokalizáció, valvuláris szívhiba és a krónikus veseelégtelenség is felvehető volt (135,188,189,190,191,192), viszont a tanulmány az általunk vizsgált PH-t nem említi.

A vérző vékonybél angiodysplasiák gyógyszeres kezelésére vonatkozóan a somatostatin (193) és thalidomid adásával kapcsolatban vannak biztató adatok (194,195,196).

6.4 A VÉKONYBÉL KAPSZULÁS ENDOSZKÓPOS VIZSGÁLATA NAPROXENT, MAJD MESALAZINT IS SZEDŐ BETEGEKBEN

6.4.1 Bevezetés

Az NSAID-k felső gasztrointesztinális traktusban kiváltott mellékhatásai jól ismertek, de a vékonybélben okozott mucosa károsításra irányuló vizsgálatok száma is növekszik (197,198,199,200,201,202).

A vékonybél teljes vizsgálatára a különböző enteroszkópok és a CE egyaránt alkalmasak (203,204,205,206,207,208,209,210). Az NSAID vékonybél nyálkahártya károsító hatása a CE-vel jól értékelhető. Egészséges önkéntesekben 7-11%-ban, NSAID-t szedőkben 55-76%-ban észleltek CE-vel patológiás vékonybél elváltozásokat (211,212,213,214). Az NSAID-k leggyakrabban mucosa hiányt („mucosalis break”), vörös pontokat, petechiákat vagy bizonytalan eredetű aktív vékonybélvérzést okoznak.

A CE éra első évtizedeinek tapasztalatai szerint a CE optimális diagnosztikus módszer akár a csupán 2-4 hetes konvencionális dózisú NSAID kezelés által okozott vékonybél károsodások kimutatására is. A tartós NSAID kezelés mellett végzett CE vizsgálatokkal az esetek 60-70%-ban tünetmentes enteropathiát találtak. A károsodás patofiziológiai háttere a vékonybél mucosa fokozott permeabilitása és a mérsékelt nyálkahártya gyulladás. A nem szelektív cyclooxygenase (COX)- gátló szerek által okozott OGIB növekvő klinikai jelentőségű különösen idősokban (215,216).

Az NSAID enteropathia kezelési lehetőségei limitáltak. A PPI készítmények a vékonybélben hatástalanok (201,211). A COX-2 gátlók kevésbé károsítják a vékonybelet, mint a nem szelektív NSAID-k, de a kardiovaszkuláris mellékhatás rizikójuk miatt széles körben nem alkalmazhatóak (212). Vizsgálati eredmények jelentek meg a prostaglandin (PG) vékonybél védő hatásáról diclofenac kezelés mellett (214), de meggyőző adat nincs a PG-k hosszú távú bélvédő hatásáról. Állatkísérletben a sulfosalazine az NSAID által provokált intestinalis permeabilitás zavart szignifikánsan mérsékelte (217).

A mesalazin NSAID enteropathiában kifejtett védőhatásáról vizsgálatunk előtt adatot nem találtunk. A mesalazin tartalmú Salofalk tablettának a duodenumtól az ileumig terjedő farmakológiai aktivitását („release pattern”) és klinikai hatását észlelték Crohn betegekből (218,219). Farmakokinetikai adatok szerint az 5- aminosalicilsav tartalmú Salofalk granulátum farmakológiai aktivitása a Salofalk tablettához hasonló vékonybél régióban

kezdődik (220). Emiatt véltük indokoltnak a mesalazin granulátum terápiás hatásának vizsgálatát NSAID készítmény által kiváltott vékonybél léziók kezelésében.

Prospektív, nyílt, kontroll nélküli pilot vizsgálatunkban a mesalazin terápiás hatását vizsgáltuk NSAID készítmény által kiváltott károsodások esetében. A folyamatos naproxen-kezelésre szoruló betegek vékonybél morfológiáját a 4 hetes mesalazin granulátum kezelés előtt és után is CE-vel vizsgáltuk (221) (EudraCT-No: 2007-001317-42; ETT KFEB ikt.sz.: 17153/82/08).

6.4.2 Betegek és módszer

Egy munkahelyen végzett, nem randomizált, nyílt, nem kontrollált pilot vizsgálatunkba mindkét nembeli 18-75 év közötti betegeket vontunk be, akik osteoarthrosis, rheumatoid arthritis vagy nem specifikus arthritis által okozott panaszai miatt legalább egy hónapja napi 1000 mg naproxen kezelésre szorultak. A gasztroduodenalis naproxen mellékhatás megelőzésére a vizsgált betegek napi 20 mg per os omeprazol kezelést is kaptak.

A betegbevonás előtt egy héttel teljes vékonybél CE-t végeztünk az NSAID enteropathia fennállásának és súlyosságának felmérésére. A vékonybél elváltozások fokozatát a Lewis Index Score (LIS) módszerrel értékeltük. A 4 hetes vizsgálatba bevonásra csak a ≥ 135 LIS indexű (enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos enteropathia) betegek kerültek. A vizsgálati 4 hétben a tartósan alkalmazott napi 1000 mg naproxen tableta mellett napi 3 x 1000 mg Salofalk granulátumot és napi 20 mg omeprazol kapszulát vettek be betegeink. A 4 hetes kombinált kezelési periódus után a CE vizsgálatot megismételtük és újból kiszámítottuk a LIS indexet.

A kizárási kritériumok között a kórelőzményben szereplő IBD, colon diverticulosis, három hónapon belüli mesalazin és corticosteroid kezelés, korábbi ismert malignus betegség és vékonybél szűkület gyanúja szerepelt. Kizárásra kerültek az anamnézis szerinti és az általunk végzett felső endoszkópiával kimutatott gasztroduodenalis fekélyesek is. A vékonybél esetleges stenosisát előzetes enterográfiával vagy biztonsági kapszulás vizsgálattal zártuk ki. A vékonybél CE-t a PillCam SB kapszulával és a Given RAPID 5 szoftverrel végeztük. A vizsgálati előkészítéshez a vizsgálat előtti napon 2 liter PEG oldatot, a vizsgálati nap reggelén további 1 liter PEG oldatot alkalmaztunk. A CE vizsgálat

folyamata az előzőekben részletezettek szerint zajlott. A CE videofelvételeket két vizsgáló külön- külön értékelte.

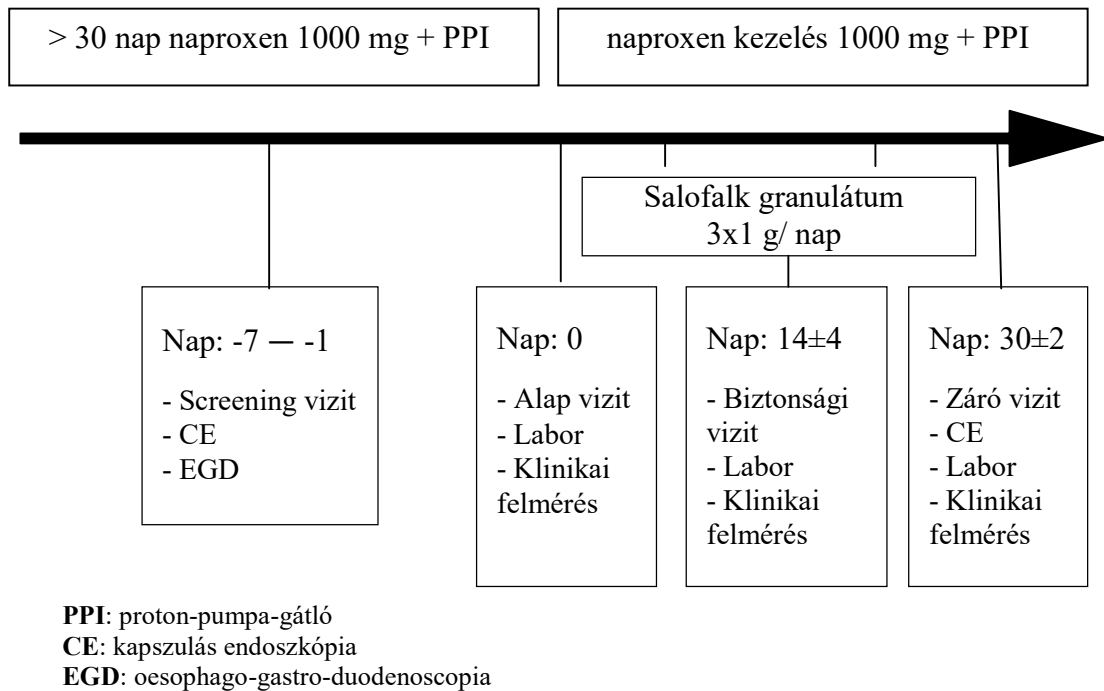
A vékonybél enteropathia értékelésekor a LIS számítást használtuk, ami az észlelt elváltozások objektív megítélését biztosítja (222,223). A LIS a Given RAPID 5 verzió beépített egysége. A LIS három fajta vékonybél eltérést értékel:

1. a nyálkahártya villosus megjelenése
2. ulceráció
3. stenosis

A villosus és ulceratív eltéréseket a LIS vékonybél harmadonként értékeli. A vékonybél harmadok kijelölése a kapszula tranzit idő három egyenlő részre osztásával történt. Az észlelt vékonybél fekélyek méretét az aktuálisan ábrázolódó kapszulas kép átmérőhöz viszonyítva adtuk meg. Az esetleges szűkületeket a vékonybél teljes hosszára kivetítve értékeli a LIS. A CE vizsgálat összesített LIS értékét a legnagyobb harmad-score érték és a stenosis-score összegzésével kaptuk.

Az összesített LIS érték szerint az enteropathia súlyossága három fokozatba sorolható: 1. normál vagy klinikailag nem szignifikáns elváltozások (LIS < 135), 2. enyhe elváltozások (LIS = 135-790), 3. közepesen súlyos és súlyos elváltozások (LIS > 790).

A vékonybél tranzit időt az első duodenalis képkockától az első coecum képkocka megjelenéséig számítottuk. A bél tisztasági fokát vékonybél harmadonként 4 pontos rendszerrel értékeltük (kiváló, jó, megfelelő, rossz) és az egyes harmadok értékeit átlagoltuk számításainkban (222). A vizsgálati protokollt a 13. ábrán összegzem (13. ábra).



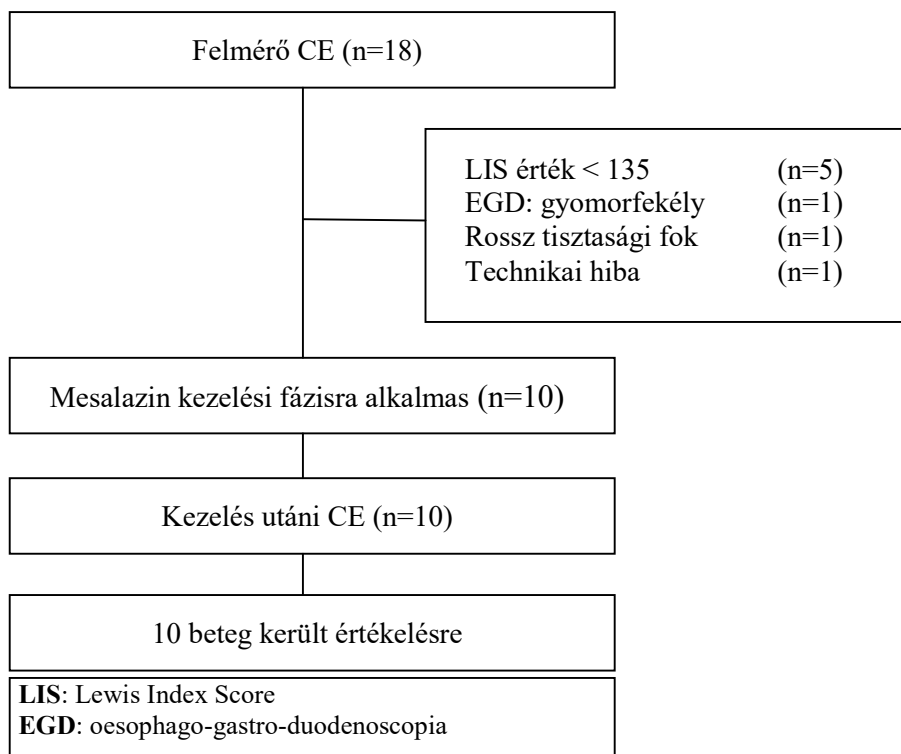
13. ábra)
A naproxen- mesalazin kapszulás endoszkópiás vizsgálat vázlata

A vizsgálat alatt gasztrointesztinális panaszokat jelző betegeket és az inkomplett CE eredményű eseteket a vizsgálatból kivontuk.

A bevonási és 4. hetes LIS eredmények, a tranzit idők, bél tisztasági fokok és a haemoglobin értékek összehasonlítását a „Wilcoxon-signed rank” teszttel végeztük. Emellett a páros t- teszt vizsgálatokat is elvégeztük, az adatokat \pm SD átlagértékekkel jelöltük. A mesalazin kezelés hatását a minimum 3 mm átmérőjű fekélyeken a binomiális jel teszttel értékeltük.

6.4.3 Eredmények

Összesen 18 (16 nő, 60,3 év átlagéletkor) beteget screeneltünk, betegeink legalább egy hónapja napi 1000 mg naproxent szedtek. Nyolc beteg nem került be a mesalazin kezelési fázisba. Öt esetben a vékonybél mucosa kóros elváltozás nélküli vagy alacsony (<135) LIS értékű volt, 1 esetben felső endoszkópiával gyomorfekélyt észleltünk és további 1-1 eset CE technikai hiba, valamint rossz tisztasági fok miatt esett ki a beteg a vizsgálatból (14. ábra).



14. ábra)
A naproxen-mesalazin kapszulás endoszkópiás vizsgálat folyamata

A teljes vizsgálatot a mesalazin kezelési fázissal és kontroll CE-vel együtt azon 10 betegben folytattuk le, akikben a screenelési LIS érték enyhe, közepes vagy súlyos enteropathiát jelzett (22. táblázat).

22. táblázat
A bevont betegek adatai (n=10)

Betegadatok	
Nem (nőbeteg)	9
Átlag életkor, év (SD)	56.2±9,7
Az NSAID kezelés oka	
Reumatoid arthritis	1
Osteoarthritis és nem spec. arthritis	9
Gyógyszeres kezelés	
Vérnyomáscsökkentők	3
Antidiabeticumok	2
Kis dózisú aszpirin	Ø
Statin	2

A felmérő CE-vel a bevont 10 beteg közül 7 beteg LIS értéke közepes vagy súlyos (>790) enteropathiát jelzett, közülük 6 esetben már az első vékonybél harmadban is. Csak két esetben találtunk 790 feletti LIS értéket a vékonybél harmadik harmadában (23. táblázat).

23. táblázat
Lewis Index Score értékek bevonáskor és a 4 hetes mesalazin granulátum kezelés után

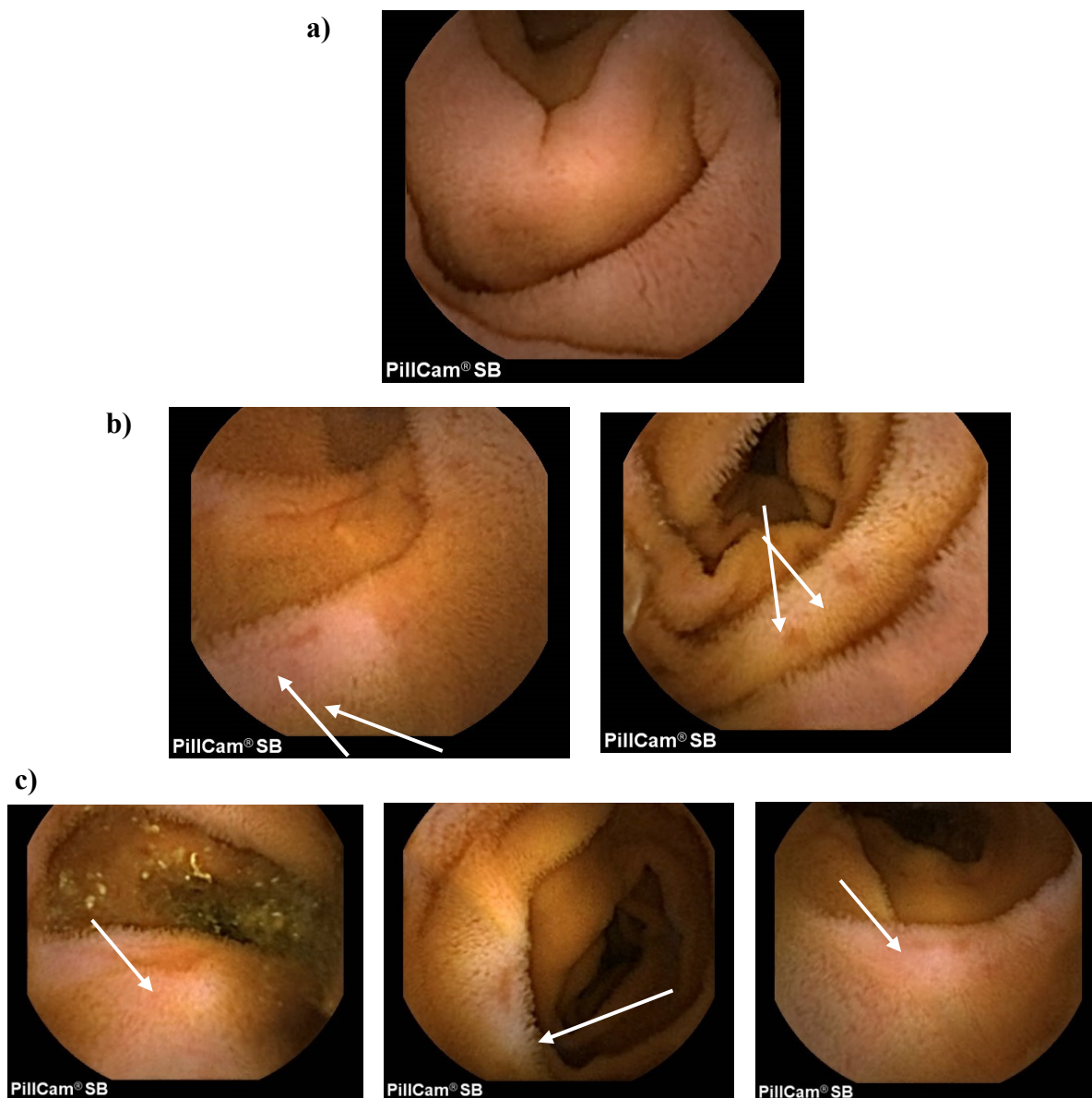
Betegsorszám	Első harmad	Második harmad	Harmadik harmad	Össz LIS érték
NSAID				
1	429	3040	1404	3040
2	225	450	0	450
3	1630	225	225	1630
4	1462	204	1462	1462
5	247	247	0	247
6	1104	654	562	1104
7	1312	712	135	1312
8	361	0	0	361
9	1068	1068	225	1068
10	1690	393	135	1690
Betegsorszám	Első harmad	Második harmad	Harmadik harmad	Össz LIS érték
NSAID + mesalazin				
1	900	1208	1237	1208
2	1462	165	0	1462
3	247	0	247	247
4	1068	339	1012	1068
5	112	0	0	112
6	1068	900	225	1068
7	1068	1068	233	1068
8	225	225	135	225
9	1104	0	0	1104
10	1690	1554	1104	1690

Az indulási és mesalazin kezelés utáni átlagos haemoglobin értékek között nem volt szignifikáns különbség (24. táblázat).

24. táblázat
Kapszulás endoszkópos eredmények naproxen, majd naproxen és mesalazin kezelés mellett (n=10)

	Bevonás, naproxen kezeléssel	Kontroll, naproxen és mesalazin kezelés után	p érték
Total Lewis Index Score (átlag±SD)	1236.4±821.9	925.2±543.4	0.271
1. harmad (átlag ± SD)	952.8±584.9	894.4±534.3	0.569
2. harmad (átlag ± SD)	699.3±877.9	545.9±580.9	0.649
3. harmad (átlag ± SD)	415.3±561.5	319.3±403.3	0.247
A 3 mm-nél nagyobb átmérőjű fekélyek száma			
1. harmad	8	7	1.000
2. harmad	8	6	0.625
3. harmad	3	4	1.000
Átlagos (± SD) gyomor tranzit idő (min)	43.8±32	49.8±35.6	0.470
Átlagos (± SD) vékonybél tranzit idő (min)	261.9±108	250.9±93.9	0.470
Bél tisztasági score (átlag ± SD)	1.3±0.67	1.4±0.69	0.345
Hemoglobin (átlag±SD)	131.1±5.8	127.1±7.8	0.103

A felmérő CE-vel leggyakrabban talált NSAID enteropathiás eltérés a villosus nyálkahártya ödéma volt (10 beteg), bevonáskor összesen 19 fekélyt találtunk (15. ábra).



15. ábra)

NSAID enteropathiás betegek kapszulás endoszkópos felvételei

a) villosus ödéma

b) eróziók

c) NSAID indukálta fekélyek

Vékonybél stenosiszt nem észleltünk sem a felmérő CE-vel, sem a mesalazin kezelési fázis utáni CE-vel. A vizsgálati periódusban egy beteg sem jelzett kivonást indokoló gastrointesztinális panaszokat. A bevonási LIS átlag értékhez képest a mesalazin kezelést követő LIS átlagérték jelentősen csökkent (LIS átlagok: $1236,4 \pm 821,9$ vs. $925,2 \pm 543,4$),

de a különbség nem volt szignifikáns ($p= 0,271$). Ettől eltérően, a bevonáskor közepes és súlyos enteropathiás csoportba eső 7 betegnél, a mesalazin kezelés után szignifikáns LIS érték javulást tapasztaltunk (LIS átlagok: 1615 ± 672 vs. 1064 ± 424 , $p= 0,033$).

6.4.4 Megbeszélés és következtetések

Kapszulás endoszkópos módszerrel végzett pilot vizsgálatunkban a mesalazin granulátum kezelés csak a közepes és súlyos NSAID enteropathiásoknál csökkentette szignifikánsan a naproxen által kiváltott nyálkahártya károsodás mértékét kifejező LIS értéket.

Az NSAID készítmények az ismert COX-1 gátló hatásukkal arányosan növelik a vékonybél mucosa permeabilitását és dózis függően károsítják a nyálkahártyát. A megnövekedett mucosalis permeabilitás által kiváltott gyulladás az NSAID enteropathia patofiziológiai alapja (197,202). Számos más munkában is CE-vel vizsgálták az NSAID okozta vékonybél mucosa károsodás jellegét és mértékét. Goldstein és mtsai. (212) naproxen és celecoxib kezelések vékonybél hatásainak összehasonlításakor a mucosa defektusok számát harmadonként értékelték. Graham és mtsai. (213) NSAID-vel tartósan kezeltékben végzett CE vizsgálatokban saját score módszerükkel a vörös pontokat („red spot”), kis és nagy erosiokat és fekélyeket értékelték. Maiden és mtsai (211) NSAID-vel kezeltéknél CE-vel 5 csoportba sorolták az elváltozásokat, új kategóriaként a látható vérzést is felvették.

Gralnek és mtsai. (224) 2008-ban a vékonybél léziók leírására és numerikus értékelésére egy új score rendszert alakítottak ki, amely az irodalomba Lewis Index Score (LIS) elnevezéssel került be. A LIS a vékonybél elváltozások objektív értékelését, dokumentálását és a terápia hatásának felmérését teszi lehetővé (222,223,224,225,226). Saját munkánkban emiatt alkalmaztuk a LIS-t a naproxen, majd naproxen+ mesalazin terápia hatásának felmérésére.

A vizsgálatban a CE-vel is értékelhetően screenelt betegek 66%-ban (10/15) találtunk CE-vel enyhe, mérsékelt vagy súlyos eltéréseket a naproxen és omeprazol kezelés mellett. Eredményünk az idézett közlemények eredményeivel korrelál. Maiden és mtsai. egészséges önkéntesekben 68%-ban Goldstein és mtsai. naproxent szedőben 55%-ban. Fujimori és mtsai. (214) diclofenac kezelés mellett 53%-ban mutattak ki különböző vékonybél léziókat. Mindhárom idézett munkában egészséges önkéntesekben végezték a

CE vizsgálatokat 2 hetes NSAID kezelés után. Graham és mtsai. reumatikus betegség miatt krónikusan, legalább 3 hónapja NSAID szedőkben CE-vel 71%-ban találtak vékonybél léziókat. Munkájukhoz hasonlóan saját vizsgálatunkban is csak reumatológiai okok miatt krónikus NSAID kezelésre szorulókat vontunk be. Feltételeztük, hogy a krónikus NSAID kezelés a valós klinikai helyzetet jobban közelíti, mint a rövid idejű NSAID terápia.

A naproxen indukálta a mucosalis elváltozásokat vékonybél harmadonként értékeltük, az elváltozások súlyossági fokozata csökkenő tendenciájú volt a distalis vékonybélben. Adataink ellentétesek Endo és mtsai. (226) tapasztalataival, munkájukban a kis dózísú aszpirin asszociált vékonybél elváltozásokat többségükben a distalis vékonybélben találták CE-vel. Az aszpirin vékonybél károsító hatása mindazonáltal további megerősítésre szorul (227). Munkánkban az elsők között vizsgáltuk a mucosa károsító NSAID kezelés hatását különböző vékonybél szakaszokban.

Az NSAID enteropathia kezelése jelenleg nem megoldott. Nagy fontosságú kérdés, hogy a CE vizsgálatokkal észlelt eltéréseknek van-e klinikai jelentőségük (132). A PPI készítmények egyidejű alkalmazásával az NSAID gastroduodenopathiák többségükben kivédhetőek (211,212,213,214). Az NSAID enteropathia megelőzésében és kezelésében eddig kipróbált szerek, így a misoprostol és a sulfosalazin nem váltották be a reményeket (214,215,216,217,218).

Az NSAID enteropathia megelőzése vagy kezelése céljából a mesalazint korábban nem alkalmazták. Munkánk tervezésekor az irodalmi és farmakológiai adatok alapján a mesalazin hatásosságát feltételeztük a már kialakult NSAID enteropathiás léziók súlyosságának csökkentésében, ezért döntöttünk prevenciós célú vizsgálat helyett a rövid, terápiás vizsgálati típus mellett.

A kapszulás vizsgálatunk primer végpontja a 4 hetes mesalazin granulátum kezelés hatásának LIS szerinti értékelése volt tartósan naproxent szedőkben. A klinikailag inszignifikáns vékonybél eltérésű esetek bevonásának elkerülésére csak LIS > 135 besorolású betegeket irányítottuk a második fázisba.

A mesalazin kezelés után a LIS értékek átlaga jelentősen csökkent, de szignifikáns LIS értékcsökkenést csak a közepes és súlyos NSAID enteropathiás 7 beteg átlag értékében észleltünk. A mesalazin granulátum terápiás hatása inkább a közepes és súlyos enteropathiákban mutatkozott. Kiemelhető, hogy a LIS átlag javulását főleg az első és második vékonybél harmadban észleltük, így a mesalazin terápiás hatása itt is érvényesült.

Pilot vizsgálatunkban elsőként tanulmányoztuk CE-vel a teljes vékonybélben a mesalazin granulátum hatását NSAID enteropathiás esetekben. Munkánkban a vékonybél eltérések leírására és objektív értékelésére a LIS módszert szintén újszerűen alkalmaztuk.

Pilot vizsgálatunk protokollját és az eredmények értékelését több tényező limitálja: 1. alacsony betegszám, 2. a paralel kontrollcsoport hiánya, nem vizsgáltuk CE-vel a mesalazin kezelés nélküli folyamatosan naproxent szedőket 4 héttel később is, 3. a nyílt vizsgálati módszer a vizsgálói neutralitás szokásos kockázatával jár.

Eredményeink szerint a CE vizsgálat képes a tartós NSAID kezelés miatti vékonybél léziók kimutatására és a LIS eredményesen alkalmazható a kóros eltérések objektív megítélésére.

7. A COLORECTALIS POLYPOK DIAGNOSZTIKÁJA MESTERSÉGES INTELLIGENCIÁVAL, ÉS A COLORECTALIS ADENOMÁK KEMOPREVENCIÓJA

7.1 BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK

A colorectalis carcinoma (CRC) a harmadik leggyakoribb rákbetegség. Nőkben csak a mell és a cervix uteri carcinoma, férfiakban csak a tüdő és prosztata rák gyakoribb, mint a CRC. A 2010-ben közölt adatok szerint világszerte összesen megközelítőleg 1,2 millió CRC-t diagnosztizálnak (228). Az alacsony szűrővizsgálati részvétel, a hiányos endoszkópos kapacitás egyaránt hátráltatják az adenomatosus polypok és a már kialakult CRC időbeni kórismézését (229).

A CRC esetek döntő többsége adenomatosus polypokból alakul ki az ismert adenoma-carcinoma szekvencia szerint (230). A colorectalis adenomák korai kimutatása és endoszkópos eltávolítása jelentősen csökkenti a CRC incidenciát. Mindez alátámasztja a szűrő colonoscopiák fontosságát (231). A colorectalis polypok jelentős hányada szövettani vizsgálattal nem-neoplasticus karakterű, ilyen esetekben a polypectomia és a szövettani vizsgálat szükségessége is kérdéses lehet. Figyelembe véve az endoszkópos polypectomia átlagos szövődmény kockázatát, ami elérheti az 1,1%-ot, klinikailag is fontossá váltak a neoplasticus és nem- neoplasticus polyp karaktert is előre jelző non-invazív endoszkópos diagnosztikai módszerek (232).

A polyp szövettani jellegének előjelzésére alkalmas endoszkópos módszerek köre folyamatosan bővül. A chromoendoszkópia a polyp felszíni struktúrája alapján klasszifikálja a polypokat. Kudo és mtsai (233) az általuk kidolgozott eljárással mintegy 90%-os diagnosztikai pontossággal értékelték a polypok szövettani jellegét. Az eljárás sikeressége nagyban függ a vizsgáló tapasztalatától és speciális endoszkópos spray katétereket, továbbá festékanyagokat is igényel.

Mintegy két évtizede fejlesztették ki a narrow-band-imaging (NBI) technikát. Az NBI módszerrel a polyp felszín és microvascularis struktúra részletesen vizsgálható (234). A nagyítással kombinált NBI endoszkópia a mirigyjárat felszíni struktúra („pit pattern”) és a

polyp microvasculatura észlelésével kb. 90%-os pontossággal képes elkülöníteni a neoplasticus és nem-neoplasticus polyp típusokat (235,236).

A colorectalis polypok szövettani megítélése időről-időre változott. A korábban használt beosztásokat - miszerint adenomatosus, hyperplasticus és gyulladós pseudopolypokat különítették el - a WHO 2010-es, majd felújított 2019-es beosztása váltotta fel (237). A WHO 2019-es beosztása a benignus epithelialis tumorokat és precursoraikat két fő csoportba sorolja: megkülönböztet fogazott („serrated”) és adenomatosus polypokat. A serrated polyp csoportba a hyperplasticus polypokat (HP) és az ún. serrated léziókat sorolja a beosztás, utóbbiakat alacsony és magas fokozatú dysplasiás alcsoportba osztályozza, az alacsony és magas fokozatú dysplasiás jelek alapján. Az ún. rizikó adenoma altípus mellett a ritkább glandularis intraepithelialis polypokat is felsorolja a WHO beosztás.

A serrated léziók további altípusainak megkülönböztetése is fontos, elsősorban malignitási hajlamuk különbözősége alapján. A felosztás figyelembe veszi, hogy a serrated polyp tartalmaz-e adenoma komponenseket. Eszerint elkülöníthetők a tradicionális serrated adenomák (TSA) és a sessilis serrated adenomák (SSA). A sessilis serrated adenomákat a legújabb nomenklatúra sessilis serrated léziónak (SSL) nevezi.

A HP-k jelen ismeretek szerint nem malignizálódnak, többségükben a rectumban és a colon bal oldalán helyezkednek el, típusosan 5 mm-nél kisebb átmérőjűek. A TSA-k általában 5-10 mm átmérőjűek, a colon bal oldalán gyakoribbak, ugyanakkor az SSL-ek leggyakrabban a colon jobb oldalán találhatóak, nyákkal fedettek és 10 mm-nél nagyobbak (238,239).

A colorectalis polyp-diagnosztika módszerei folyamatosan fejlődnek. Gyakorlati és sarkalatos kérdés, mi a teendő azokkal a diminutív (≤ 5 mm) colorectalis polypokkal, amelyek szövettanilag leggyakrabban HP típusúak, azaz nem-neoplasticus jellegűek. Az ilyen polypok endoszkópos eltávolításának indikációját számos szakértő megkérdőjelezi részben a beavatkozás költségessége, részben a minimális, de mégis létező szövődmény kockázat miatt. Ezért fejlesztettek ki olyan endoszkópos eljárásokat, amelyekkel a colonoscopia során észlelt polypok szövettani karaktere az endoszkópos kép és megjelenés alapján nagy biztonsággal megítélhető, előre jelezhető. A magas felbontású „high definition” (HD) endoszkópok és speciális leképező módszerek, mint az NBI technika, alkalmasak a colorectalis polypok szövettani képének megítélésére.

Az NBI technika alkalmazását és az értékelés pontosságát szubjektív elemek- például az endoszkópos jártasság, technikai rátermettség – szignifikánsan befolyásolják. Emiatt igyekeznek a kutatók olyan mesterséges intelligenciát (AI) felhasználó endoszkópos diagnosztikai módszereket kidolgozni, amelyek mellőzik az endoszkópia szubjektív elemeit. A célként kitűzött ideális AI alapú endoszkópos diagnosztikai eljárás egy olyan nagy pontosságú szövettani predikciót biztosító rendszer lenne, amely a kezdő és tapasztalatlan endoszkópos vizsgálokat is segíti.

Pályázati munkámban beszámolok a munkacsoportunk által kialakított AI alapú polyp szövettant előjelző vizsgálatról, a kifejlesztett technikáról és a vizsgálati eredményekről (292).

A CRC incidenciájának és prevalenciájának csökkentése érdekében vezettek be- elsősorban a fejlett országokban- vastagbél szűrővizsgálatokat. A szűrő tevékenység évente mintegy 1,8%-os CRC incidencia csökkentést eredményezett, elsősorban az adenomatosus polypok endoszkópos eltávolítása miatt (240).

A vastagbél szűrés két alapvető módszerrel és ezek kombinációjával is történhet. A széklet rejtett vér tartalmának vizsgálata („FOBT”) a lakossági tömegszűrés módszere, számos országban a lakossági szűrés az állami egészségügyi szervek által szervezett program. Pozitív rejtett vérteszt eredmény esetén a feltáró colonoscopia elvégzését ajánlják. A széklet rejtett vér szűrésére a humán specifikus tesztek a legjobb szenzitivitásúak és specificitásúak (241).

Hazánkban az elsők között szerveztünk és végeztünk 1999-ben családorvosok bevonásával colorectalis szűrőprogramot, közel 10 ezer fő részvételével. Munkánk eredményeiről közleményben számoltunk be (242).

A CRC és polyp szűrés másik sarkalatos módszere a primer colonoscopia az 50-70 év közötti korosztályban. Az FOBT alapú szűrővizsgálatokat negatív teszt eredmény esetén kétfévente javasolják megismételni. A colonoscopiával is szűrtekben a követés az endoszkópos eredménytől függ, befolyásolja a talált polypok szövettani karaktere, mérete, száma és a klinikai állapot is (243).

A legtöbb sporadikus CRC colorectalis adenomákból fejlődik ki (244). Az adenomák jelenléte növeli a CRC rizikót (245) és az adenoma eltávolítás csökkenti a CRC rizikót

(246,247,248,249). A malignizálódási folyamatot a korai szakban akkumulálódó gén mutáció határozza meg (250).

A kemoprevenció szakkifejezést először 1976-ban használták. A kemoprevenció szintetikus vagy természetes anyagok használatát jelenti a carcinoma rizikó csökkentése és a carcinoma kialakulásának megelőzése céljából (251). A valóban hatékony kemoprevenációs szerek kifejlesztése nem egyszerű feladat, mindmáig csak kevés kemoprevenációs szert engedélyez az FDA (252).

A kutatók érdeklődése a 2000-es évek elején fordult az NSAID-k és az aszpirin felé, elsősorban az adenomatosus polypok incidenciájának és kiújulásának megakadályozása céljából (253,254,255,256). Az ez irányú kutatások alapja az a megállapítás, hogy a COX-1 izoformtól eltérő COX-2 izoform túltermelődését mutatták ki humán CRC-ben és adenomatosus polypokban is (257,258). Knockout egerekben a COX-2 az adenomaformáció kontrolláló faktorának bizonyult (259). A kutatások emiatt arra irányultak, hogy megismerjék adenoma kifejlődésében a szelektív COX-2 gátlók, köztük a celecoxib hatását is. A kutatások abban a reményben indultak, hogy a COX-2 gátlók kedvező adenoma preventív hatása remélhetőleg meghaladja az NSAID készítmények ismert gasztrointesztinális mellékhatásait. Ezáltal a COX-2 gátlók a gyakorlatban is használható CRC és adenomatosus polyp prevenció fegyverévé válhatnak. A fentiekből származó következtetés, hogy amennyiben a kemoprevenációs szerek megelőzik az adenoma kialakulást egyúttal a CRC rizikót is csökkentik. Az adenomák kemopreveníciója így a CRC megelőzés egyik lehetséges módszere lehet az endoszkópos polypectomia mellett.

A CRC kemoprevenációs tanulmányok eredményeinek értékelését nehezítheti, hogy a CRC végpontú vizsgálatok eredményeit módosíthatják a párhuzamosan zajló lakossági szűrőprogramok. Etikai okokból ugyanakkor nem tanácsos a CRC szűrésből kivonni a kemoprevenációs vizsgálatokban résztvevőket.

A COX-2 gátlók kemoprevenív hatásának kérdését 1999-ben és 2001-ben induló három multicentrikus vizsgálatban elemezték. Mindháromban COX-2 inhibitor használtak a sporadikus colorectalis adenomák prevenciójára (260,261,262). A randomizált Adenoma Prevention in Celecoxib (APC) vizsgálat 2035 beteg bevonásával zajlott, amelyben napi kétszer adagoltak celecoxibot (260). A randomizált Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) vizsgálatba 586 beteget vontak be és a polyp prevencióra rofecoxibot

alkalmaztak (261). A harmadik randomizált, placebo-kontrollált, dupla vak vizsgálatban - Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PRESAP vizsgálat) - napi 400 mg celecoxibot adtunk colonoscopos polypectomiával adenoma eltávolításon átesett betegeknek (262).

Mindhárom említett vizsgálat demonstrálta a COX-2 inhibitorok adenomatous polyp prevenció hatását, de mindhárom vizsgálatban felfüggesztették a COX-2 adagolást a kardiovaszkuláris mellékhatások miatt. Mi a 3 évre tervezett PRESAP I. vizsgálatot lefolytattuk, de az időközben módosított protokoll szerint végül már celecoxib adása nélkül. A PRESAP vizsgálatról pályázatomban beszámolok (262).

Az aszpirin egy jól ismert kardioprotektív szer, korábban több vizsgálatban is bizonyították kemopreventív hatását CRC-ben és precursoraiban (263,264,265). Ezek az ismeretek irányították a figyelmet arra, hogy külön is elemezzük a COX-2 szerekkel egyidejűleg aszpirint is szedő betegek adenoma kiújulási adatai.

A három éves PRESAP I. vizsgálat befejezése után két évvel mód nyílt a kolonoszkópia megismétlésére nagy betegcsoportban és elvégeztük az új kolonoszkópiás eredmények értékelése mellett az adverz események elemzését is. Az öt évre meghosszabbított PRESAP II. vizsgálat adatairól is beszámolok a pályázatomban (266).

A colorectalis polypok diagnosztikájára és gyógyszeres kemoprevenziójára vonatkozóan az alábbi kérdéseket vizsgáltuk kiemelten:

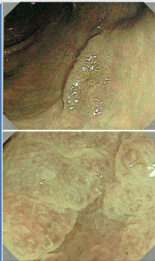
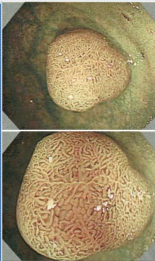
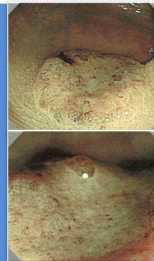
1. Az általunk kifejlesztett mesterséges intelligencia alapú szoftver módszerrel milyen pontossággal lehet előjelezni a colorectalis polypok szövettani jellegét?
2. Befolyásolja-e a polypok mérete a mesterséges intelligencia alapú szövettani predikciót?
3. A napi 400 mg adagú szelektív COX-2 gátló celecoxib befolyásolja-e a polypectomiával eltávolított colorectalis adenomák recidíva arányát és az új adenomák kialakulási hajlamát?
4. A colorectalis adenoma prevenció célú celecoxib kezelés kivált-e kardiovaszkuláris adverz eseményeket a 3 éves, majd az 5 évre kiterjesztett vizsgálati programban?

7.2 A COLORECTALIS POLYPOK SZÖVETTANI EREDMÉNYÉNEK ELŐJELZÉSE MESTERSÉGES INTELLIGENCIÁVAL

7.2.1 Előzmények

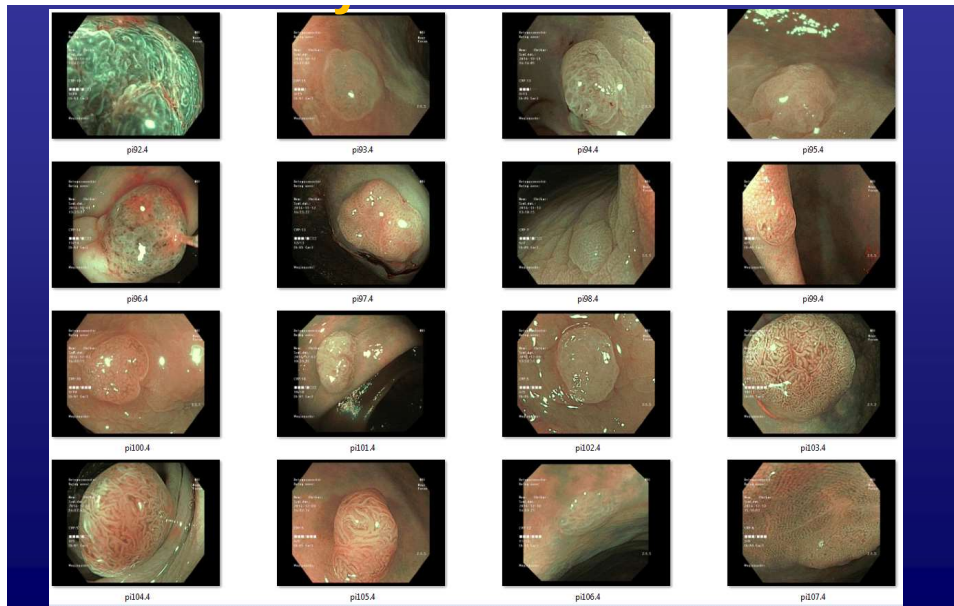
A neoplasticus colorectalis polypok endoszkópos eltávolítása megelőzi a CRC kialakulását (231). A colonoscopiával észlelt polypok szövettani eredményének előjelzése, predikciója hasznos eljárás a polypectomia előtt, különösen a diminutív ($\leq 5\text{mm}$) és kisméretű (6-10mm átmérőjű) polypok esetén (235).

Újabb endoszkópos álláspont szerint a diminutív, hyperplasticus küllemű polypok észlelésekor az alacsony malignitási hajlamuk alapján mellőzhető az endoszkópos polypectomiát követő szövettani vizsgálat is (267,268,269). A colonoscopiával talált colorectalis polypok szövettani jellegének megítélésére az NBI technikán alapuló NBI International Colorectal Endoscopic (NICE) klasszifikáció alkalmasnak bizonyult (269,270,271,272,273). Az NBI-n és nagyító technikán alapuló polyp szövettani előjelzés hosszas endoszkópos tréninget és nagy tapasztalatot igényel (274). Mindezek mellett a részletes és objektív polyp diagnózis szövettani vizsgálattal lehetséges (16. és 17. ábra).

	1 típus	2 típus	3 típus
<i>Polyp megjelenés</i>			
<i>Szín</i>	A háttérnél világosabb vagy azonos színű	A háttérhez képest barna (erezettség miatt)	Sötétbarna a háttérhez képest, ritkán szigetszerű fehér területekkel tagoltan
<i>Erezettség</i>	Nem látható vagy izolált keskeny erek futnak keresztbe	Barna erezettség veszi körül a fehér struktúrákat	Töredezett vagy hiányzó erezettségű területek
<i>Felszíni struktúra („surface pattern“)</i>	Sötét vagy világos köröcskék, azonos méretben vagy a mintázat homogén hiánya	Ovális, tubuláris vagy elágazó fehér struktúrák barna erekkel körülvéve	A felszíni struktúra („surface pattern“) amorf vagy hiányzik
<i>Valószínűsíthető szövettan</i>	Hyperplasticus	Adenoma	Mély submucosába terjedő invazív carcinoma

16. ábra)

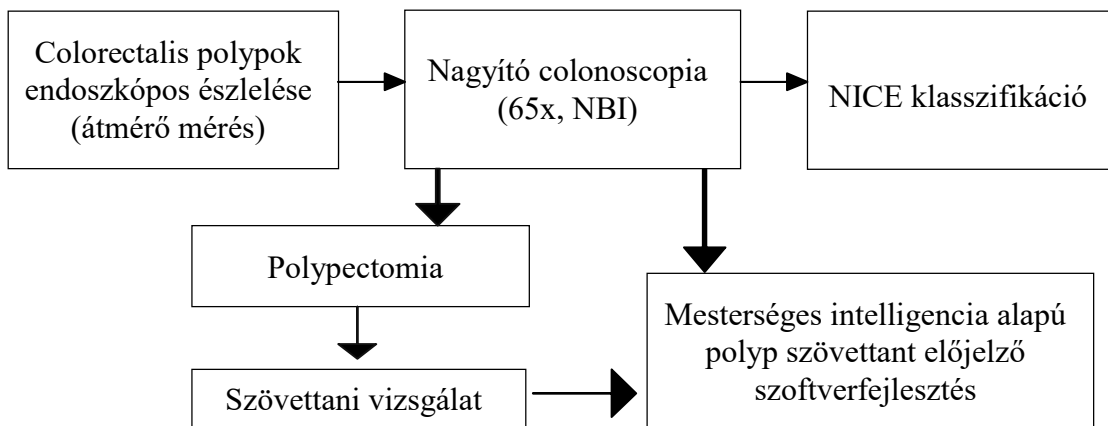
A NICE klasszifikáció bemutatása (saját endoszkópos felvételek)



17. ábra)
Colorectalis polypok NBI endoszkópos gyűjtött képanyaga (saját felvételek)

Az irodalmi adatok ismeretében győri munkacsoportunk a mesterséges intelligencia alapú colorectalis polyp szövettani eredményt előjelző szoftver - Artificial Intelligence-Based Polyp Histology Prediction [AIPHP] - kifejlesztését tűzte ki célul. A szoftver a colonoscopia során kiválasztott, rögzített és nagyított NBI colonoscopos képeket elemzi és a polypok szövettani eredményeit előjelzi (275).

Prospektív vizsgálatunkban AIPHP szoftver analízissel párhuzamosan elvégeztük a NICE klasszifikáción alapuló polyp szövettani predikciót is (18. ábra). (Clinical trial registration number: NCT04425941)



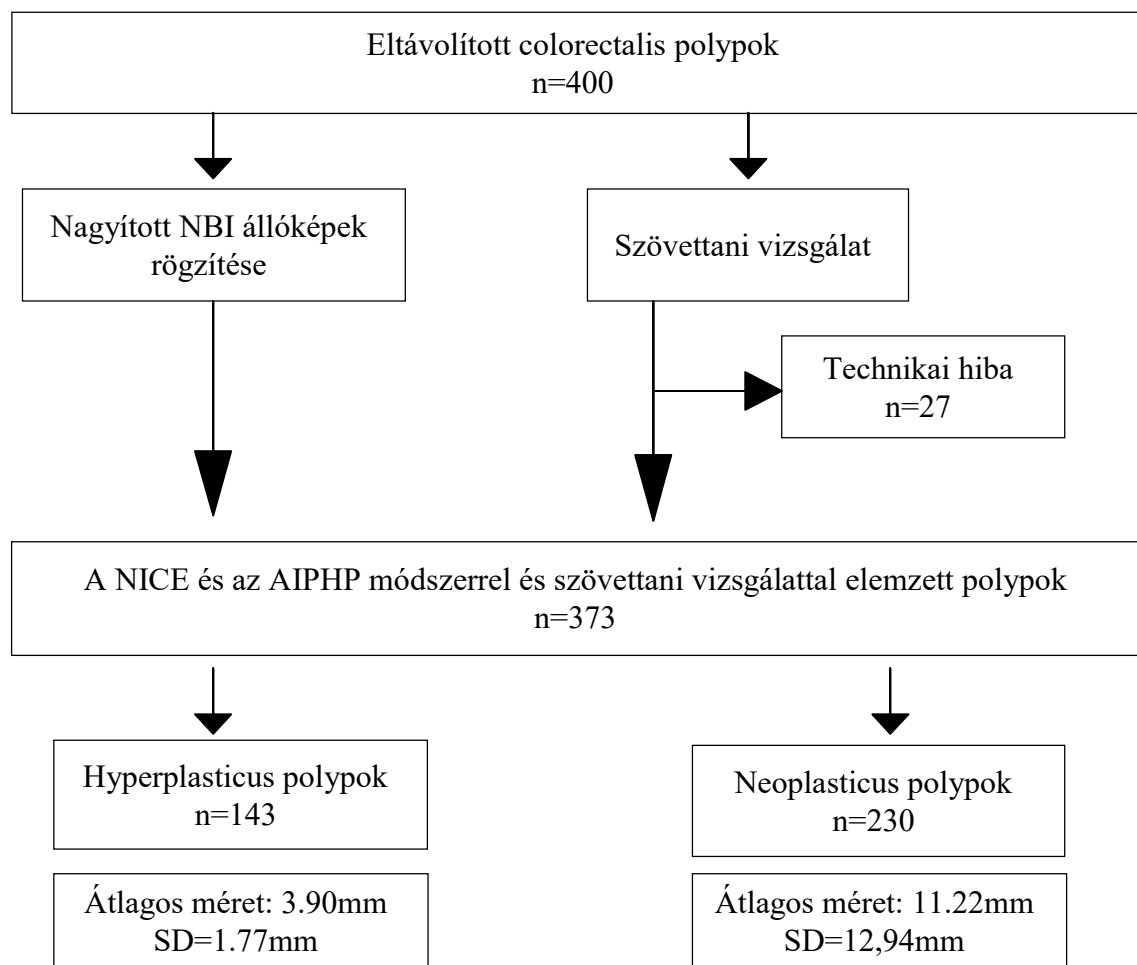
18. ábra)
A colorectalis polypok vizsgálatának lépései

7.2.2 Betegek és a vizsgáló módszer

Prospektív vizsgálatunkban 279 betegből összesen 400 colorectalis polypot távolítottunk el (18. ábra).

Elsődleges célunk az AIPHP módszer polyp szövettani eredményt előjelző pontosságának értékelése volt. Másodlagos célnak az AIPHP és a NICE értékelés eredményeinek összehasonlítását tűztük ki. A vizsgálatban „gold standardnak” az eltávolított polypok szövettani eredményeit tekintettük.

Az eltávolított és vizsgált polypok méreteit, továbbá szövettani vizsgálati leleteit a 19. ábrán összegzem.



19. ábra)
A vizsgált polypok méretei és szövetteni adatai

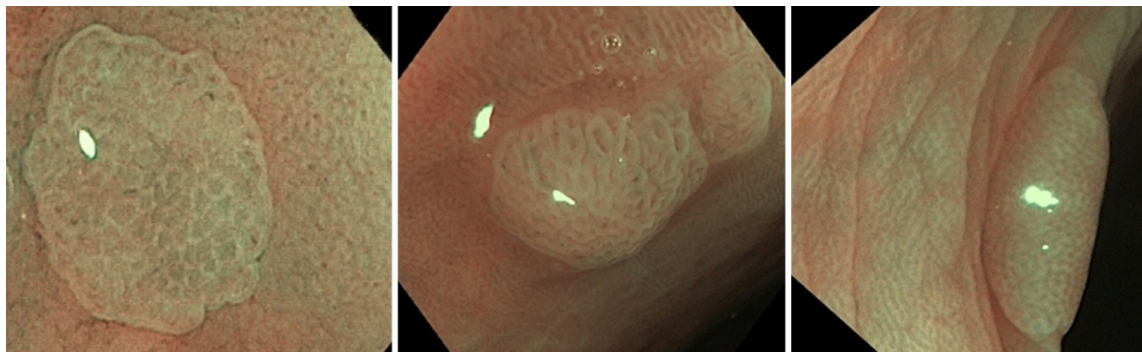
A polypokat hagyományos polypectomiával vagy mucosectomiával távolítottuk el. Az összes endoszkópos beavatkozást és szövetteni vizsgálatot a Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórházban végeztük 2015 októbere és 2018 novembere között.

A colonoscopiákat Olympus EXERA III. CFHQ 190 I. (Olympus, Tokyo Japan) HD NBI colonoscoppal végeztük, amely 65 x nagyítású optikai nagyításra képes.

A HD minőségű colonoscoppal észlelt és a vizsgálatra kiválasztott colorectalis polypokat minden esetben NBI technikával és 65x nagyítással is vizsgáltuk. Minden vizsgált polypról egy elektronikusan rögzített álló képet is készítettünk. Az elektronikusan dokumentált polyp képeket először a NICE klasszifikáció szerint értékeltük (20. és 21. ábra), ezután a

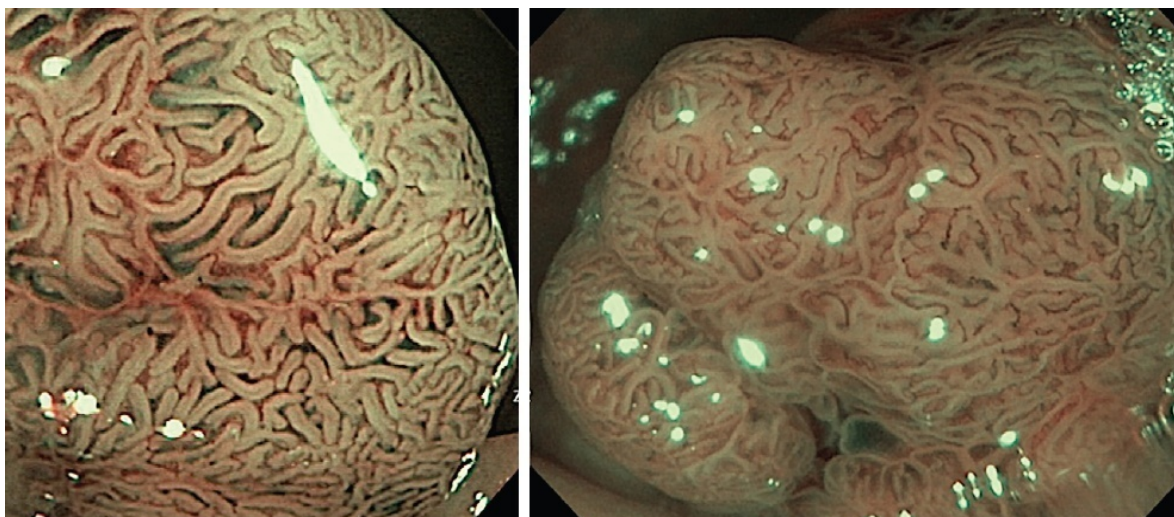
mesterséges intelligencia alapú polyp szövettani predikciót is elvégeztük az AIPHP szoftverrel.

Az álló, nagyított, NBI technikával készült colorectalis polyp felvételeket közvetlenül a polypectomia előtt készítette a több mint 20 éves colonoscopos gyakorlattal rendelkező vizsgáló. A tárolt és nagyított NBI képeket a NICE klasszifikáció szerint magas konfidenciával I-es, II-es és III-as osztályba sorolta három különböző, nagy gyakorlatú endoszkópos szakértő, akik sem a szövettani leletet, sem az AIPHP értékelést nem ismerték. Amennyiben a polypok a NICE szerinti besorolásában az értékelés nem volt egységes, a többségi véleményt (2/3) fogadtuk el.



20. ábra)

A NICE klasszifikációval hyperplasticusnak ítélt polypok nagyított NBI felvételei (saját anyag)



21. ábra)

A NICE klasszifikációval adenomatosusnak minősített polypok nagyított NBI felvételei (saját anyag)

A NICE klasszifikáció a polyp felszíni struktúráját („pit pattern”), a microvascularisatiót és a szint külön elemként értékeli (269). A NICE klasszifikációval eszerint sorolhatók a polypok I-es, II-es és III-as osztályba. A NICE I besorolású polypok legvalószínűbben hyperplasticus szövettanúak. A NICE II-es kategóriájú polypok jellemzően adenomák vagy SSL szövettanúak, míg a III-as kategóriájú polypok legvalószínűbben mély submucosalis carcinomák.

Az eltávolított polypok szövettani értékelését egy vizsgáló patológus végezte a WHO colorectalis polyp klasszifikáció szerint (237). A vizsgáló patológus nem ismerte sem a NICE, sem az AIPHP értékelések eredményeit. A polypok szövettani értékelését gold standardnak fogadtuk el a statisztikai analízis során is. Kétszintű klasszifikációt alkalmaztunk a számításokhoz. Fő csoportként hyperplasticus és neoplasticus csoportokat különítettünk el, az utóbbiba kerültek az SSL, tubularis és villosus adenoma vagy invazív adenocarcinoma szövettanú polypok.

A vizsgálatot a Regionális Kutatásetikai Bizottság engedélyével (ETT regisztrációs szám: 76-1-20/2015) a PAEOK Gasztroenterológiai Laborban, valamint Patológiai Osztályán és a Széchenyi István Egyetem Fizikai Tanszékén, továbbá Matematikai és Számítástechnikai tanszékén végeztük. A screenelt és bevont betegek is írásos nyilatkozatban hozzájárultak az endoszkópos és a szövettani vizsgálati eredményeik kutatási célból való felhasználásához, továbbá a NICE és az AIPHP analízishez is.

7.2.3 Mesterséges intelligencia-vizsgáló módszer; Artificial Intelligence Polyp Histology Prediction (AIPHP) szoftver

Az AIPHP szoftver fejlesztése az ún. „machine learning” módszerrel Python nyelven, „Open CV” modul használatával történt. A szoftver a polyp felszíni vascularisatio és a polypok színének kategorizálásán alapult. A szoftver fejlesztés főbb lépései:

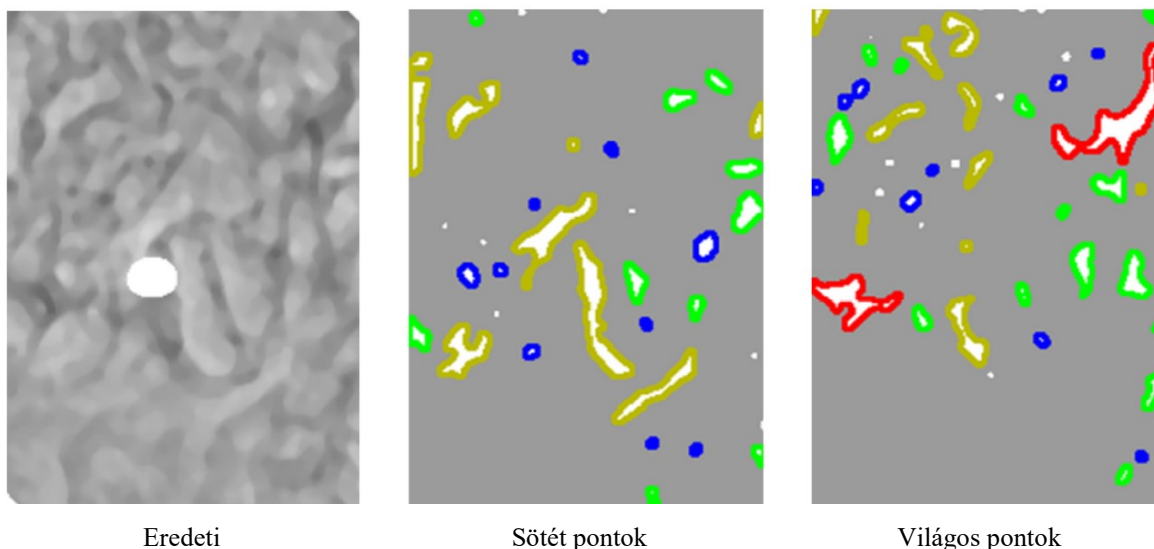
1. Megjelenési vektor kalkuláció
2. „Training” klasszifikáló modul
3. AIPHP klasszifikáció-tesztelés (276)

Az általunk kifejlesztett AIPHP verzió nem képes automatikusan megtalálni a polyp felszínen az informatív területet („area of interest”), emiatt a rögzített polyp képek érdemileg értékelhető részének kiválasztását manuálisan végeztük, képszerkesztő program segítségével (GNU Image Manipulation program, GIMP, USA).

Az AIPHP szoftver 5 képjellemző elemet használ.

1. elem: Az elemzésre előkészített képanyag intenzitás diagramjának relatív standard devianciája.

2. és 3. elem: A szabálytalan fényes és sötét pontok relatív területének értékelése (22. ábra)



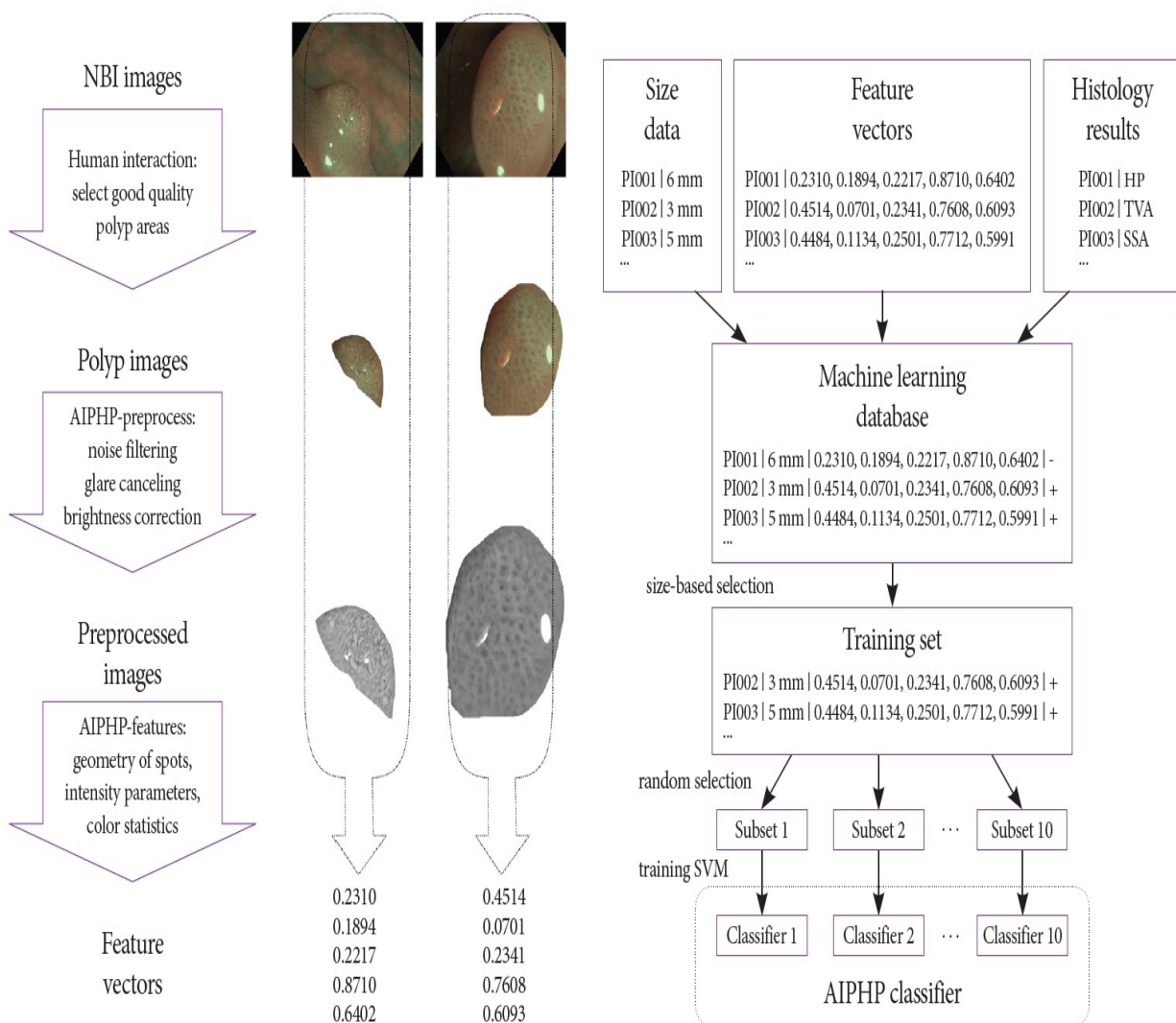
22. ábra)

A nagyított polyp képek előkészítése az AIPHP analízisre

Eszerint s1, s2, s3 és s4 csoportok képezhetőek. Az s1 típus körkörös, az s4 típus irreguláris árnyék-jelenség, elágazásokkal, az s2 és s3 típusok átmeneti jellegűek.

4. és 5. jellemző elemek az értékelt polyp-felszín és a környező terület színekülönbségeit fejezi ki (276).

A szoftver tréningeket kereszt-validációs módszerrel 10 allépésben végeztük. A szoftvert betanító elemző adatokat elmentettük és a későbbi tesztelő fázisban felhasználtuk (23. ábra).



23. ábra)

A mesterséges intelligencia alapú polyp szövettani előjelzés (AIPHP) training szett főbb lépései a közlemény eredeti ábrájával.

Megjelenési vektor kalkuláció (jobb oldal), training alcsoportok (baloldal)

Az AIPHP szoftver $0,5 \pm 2$ másodperc alatt adott értékelést a polyp várható szövettani eredményéről. A polyp felszíni informatív területek manuális kijelölése polypenként 10-15 mp ($12,2 \pm 6$) alatt történt.

A statisztikai adatok vizsgálatára saját fejlesztésű Python programot használtunk és a p értékek számítására a Fisher's exact tesztet alkalmaztuk, $p < 0,05$ minősült szignifikánsnak. A polyp méret és a NICE, valamint AIPHP eredmények korrelációjának vizsgálatára linear regressziós számításokat végeztünk.

7.2.4 Eredmények

Összesen 373 endoszkóposan eltávolított polyp szövettani vizsgálati eredményét, NICE klasszifikációs besorolását és AIPHP szoftver analízis adatát elemeztük. A polypok endoszkópos, szövettani és NICE klasszifikációs adatait a 25. táblázatban összegeztem.

25. táblázat
A vizsgált polypok karakterizációja

	1-5mm (n=207)	6-10mm (n=103)	11-100mm (n=63)	Teljes szám (n=373)
Lokalizáció a colonban				
Baloldal	175 (84,5%)	74 (71,8%)	54 (85,7%)	303 (81,2%)
Jobb oldal	32 (15,5%)	29 (28,2%)	9 (14,3%)	70 (18,8%)
NICE klasszifikáció				
NICE I	122 (58,9%)	13 (12,6%)	1 (1,6%)	136 (36,5%)
NICE II-III	85 (41,1%)	90 (87,4%)	62 (98,4%)	237 (63,5%)
A polypok megjelenése				
Nyeles	1 (0,5%)	6 (5,8%)	15 (23,8%)	22 (5,9%)
Semipedunculált	3 (1,4%)	18 (17,5%)	19 (30,2%)	40 (10,7%)
Sessilis	203 (98,1%)	79 (76,7%)	29 (46,0%)	311 (83,4%)
Szövettani lelet				
Hyperplasticus polyp	128 (61,8%)	14 (13,6%)	1 (1,6%)	143 (38,3%)
Neoplasticus polyp	79 (38,2%)	89 (86,4%)	62 (98,4%)	230 (61,7%)

Az eltávolított polypok közül szövettanilag 143 (38,3%) volt hyperplasticus és 230 (61,7%) minősült neoplasticusnak (151 tubularis adenoma, 70 tubulovillosus adenoma, 3 SSL és 6 invazív adenocarcinoma). A diminutív (≤ 5 mm) polypok közül 128 (61,8%) hyperplasticus, 79 (38,2%) neoplasticus szövettanú volt.

A teljes polyp cohortban az AIPHP módszer 86,6%-ban (323/ 373) értékelte helyesen a szövettani eredményt (szenzitivitás 92,2%, specificitás 77,6%, pozitív prediktív érték 86,9%, negatív prediktív érték 86,0%).

Külön értékeltük az AIPHP pontosságát a diminutív és nem-diminutív polyp csoportban: 82,1% vs. 92,2%; $p=0,0032$. Adataink szerint a nem- diminutív polypok szövettani

vizsgálati eredményeit az AIPHP szignifikánsan nagyobb arányban jelezte helyesen a diminutív polypokhoz képest (26. táblázat).

26. táblázat
Az AIPHP és a polyp szövettani lelet összehasonlítása

Polyp méret (mm)	AIPHP vs. Hisztológia		AIPHP vs. Hisztológia				
	Neoplasticus	Hyperplasticus	Sens %	Spec %	PPV%	NPV%	Acc %
1-5 (n=207)	70/79	100/128	88,6	78,1	71,4	91,7	82,1*
>5 (n=166)	142/151	11/15	94,0	73,3	97,3	55,2	92,2*
Összes polyp n=373	212/230	111/143	92,2	77,6	86,9	86,0	86,6

*p=0.0032

Acc: pontosság; AIPHP: artificial intelligence-based polyp hisztológia predikció, NPV: negatív prediktív érték, PPV: pozitív prediktív érték, Sens: szenzitivitás; Spec: specificitás

A hyperplasticus és neoplasticus polypok NICE klasszifikációs eredményeit külön is értékeltük.

A NICE értékelés diminutív polypok szövettani vizsgálati eredményét 95,2% (197/207) pontossággal jelezte (szenzitivitás 97,5%, specificitás 93,7%, pozitív prediktív érték 90,6%, negatív prediktív érték 98,4%). A nem- diminutív polypok esetén a NICE értékelés pontossága 99,4% (165/166) volt (szenzitivitás 100%, specificitás 93,3%, pozitív prediktív érték 99,3%, negatív prediktív érték 100%); p=0,014 (27. táblázat).

27. táblázat
A NICE klasszifikációs eredmények és a szövettani lelet összehasonlítása

Polyp méret (mm)	NICE		NICE vs. Hisztológia				
	I	II-III	Sens %	Spec %	PPV %	NPV %	Acc %
1-5 (n=207)	122	85	97,5	93,7	90,6	98,4	95,2*
6-100 (n=166)	14	152	100	93,3	99,3	100	99,4*
1-100 (n=373)	136	237	99,1	93,7	96,2	98,5	97,1

*p=0,014

Acc: pontosság; NICE: narrow-band imaging international colorectal endoscopic, NPV: negatív prediktív érték, PPV: pozitív prediktív érték, Sens: szenzitivitás; Spec.: specificitás

A diminutív polypok hyperplasticus szövettani jellegét a NICE módszer szignifikánsan pontosabban jelezte, mint az AIPHP szoftver (121/128, 95,2% vs. 105/128, 82,1%; $p < 0,001$). Az összes hyperplasticus polyp esetén is ($n=143$) a NICE módszer szignifikánsan pontosabban mutatta ki a hyperplasticus szövettani képet, mint az AIPHP (130/143, 97,1% vs. 127/143, 86,6%; $p < 0,001$) (28. táblázat).

28. táblázat
Hyperplasticus polyp szövettant előjelző NICE klasszifikációs és AIPHP eredmények

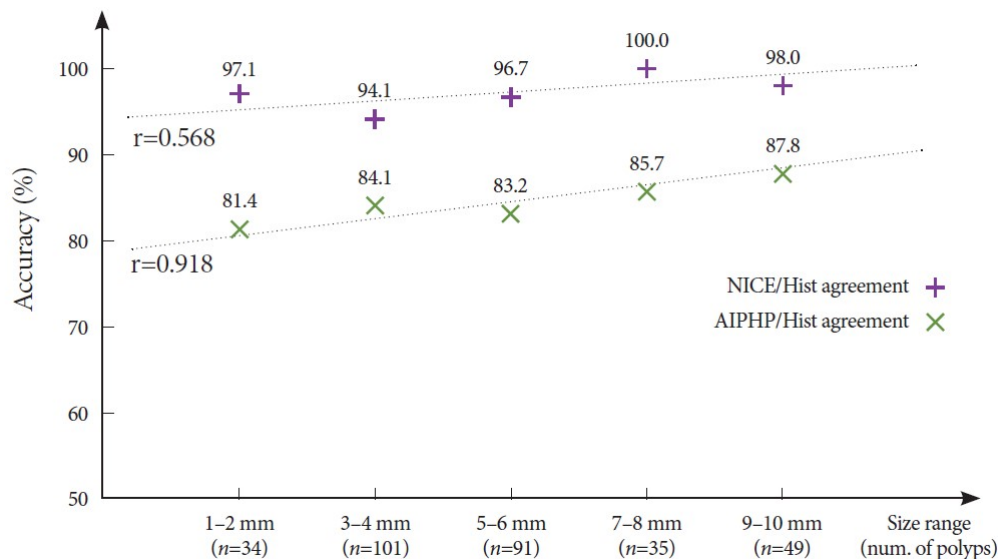
		Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	Pontosság (%)
Összes hyperplasticus polyp (n=143)	NICE	99,1	93,7	97,1 *
	AIPHP	92,2	77,6	86,6 *
Diminutív (1-5 mm) hyperplasticus polypok (n=128)	NICE	97,5	93,7	95,2 **
	AIPHP	88,6	78,1	82,1 **

* $p=0,001$

** $p=0,001$

Az AIPHP szoftver a neoplasticus szövettani leletet 92,2%-os (212/230) pontossággal, a hyperplasticus polyp szövettani eredményt csak 77,6%-os (111/143) pontossággal volt képes előre jelezni ($p < 0,0001$).

Vizsgáltuk, hogy a polypok méretétől függ-e az AIPHP és a NICE értékelés pontossága. A polypméret és a szövettani eredményt előjelző eljárások eredményeinek összefüggését öt különböző polyp átmérő csoportban vizsgáltuk (24. ábra). Az AIPHP szoftver szövettani előjelző pontossága a polyp méretétől függött.



24. ábra)

A NICE / szövettani leletegyezés és az AIPHP / szövettani leletegyezés a polyp mérettől függően (a közlemény eredeti ábrájával)

$r=0.568$ NICE / szövettani egyezés (nem szignifikáns)

$r=0.918$ AIPHP / szövettani egyezés (szignifikáns)

Az AIPHP szoftver a lineáris regressziós koefficiens eredmények szerint a nagyobb polypok esetén szignifikánsan pontosabb szövettani előjelzőnek bizonyult, mint kisebb polypoknál. Ezzel szemben a NICE értékelés közel 100%-os pontossággal jelezte a szövettani leletet, a polyp méretétől függetlenül.

7.2.5 Megbeszélés és következtetések

A colorectalis polypok diagnosztikai módszereinek fejlődése felgyorsult (233,235,236,277). Klinikai szempontból is fontos dilemma, hogy mivel a diminutív polypok többsége szövettanilag hyperplasticus, tehát nem-neoplasticus jellegű, vajon szükséges-e az endoszkópos eltávolításuk? (271).

A HD colonosopia az NBI technológiával is kiegészülve nagy pontossággal képes megítélni a polypok várható szövettani leletét már az endoszkópia során is, de az ehhez szükséges készség pontos elsajátítása szubjektív elemektől is függ. A megítélést befolyásolhatja az endoszkópos vizsgáló tapasztalata és ügyessége is (262,264). Emiatt is

gyorsan növekszik a mesterséges intelligencia alapú polyp karaktert vizsgáló kutatások száma (277,278,279,280,281,282,283,284). A mesterséges intelligencia alapú polyp diagnosztikai eljárások célja, hogy nagy diagnosztikai pontosságú segítséget nyújtsanak a kezdő, tapasztalatlan endoszkóposoknak.

A korábban végzett kisebb esetszámú pilot vizsgálatunkban az AIPHP szoftvert alkalmasnak találtuk a neoplasticus és nem-neoplasticus polypok elkülönítésére az NBI nagyított colonoscopos álló képek elemzésekor (285).

Az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság Endoscopos Innovációs Bizottsága (PIVI) irányelvet bocsátott ki az endoszkópos diagnosztikai újításokra vonatkozóan (286,287,288). A javaslat szerint csak a legalább 90%-os a negatív prediktív értékű és pontosságú diagnosztikai módszerek és klasszifikációk a megfelelőek. Ennek a kívánalomnak többek között a NICE és Hiroshima klasszifikációk is megfelelnek (238,268,269,270).

Jelen vizsgálatunkban a vizsgált polypok NICE klasszifikációs értékelése megfelelt a PIVI kritériumoknak, de az AIPHP szoftver a diminutív polypoknál csak részben teljesítette a diagnosztikai kívánalmakat (negatív prediktív érték: 91,7%, pontosság 82,1%). Ugyanakkor az 5 mm-nél nagyobb átmérőjű polypoknál a vizsgálati szoftver teljesítette az egyik javasolt értéket (szenzitivitás 94%, pontosság: 92,2%).

Eredményeink szerint az AIPHP szoftver jelenlegi formájában elsősorban a kisebb átmérőjű diminutív polypok esetén nem alkalmas az automatikus, computerisalt, endoszkópos képen alapuló szövettani diagnózisra. Hangsúlyozandó, hogy főleg ebben a polyp csoportban lenne gazdaságilag előnyös („cost benefit”) a mesterséges intelligencia alapú diagnosztika.

Munkánk adatainak elemzésekor feltettük a kérdést, hogy miért rosszabbak az AIPHP diagnosztikai értékek a diminutív polyp alcsoportban? Több lehetséges okot is számba vettünk:

1. A diminutív polypok többsége nyáksapkával fedett hyperplasticus képlet. A tapadó nyákréteg nehezíti a felszíni érkepletek AIPHP analízisét.
2. A polyp felszíni nyákréteg az NBI felvételeken világos karakterrel jelenik meg, ami szintén zavaró az AIPHP értékeléskor. Ugyanez a világos szín effektus inkább

megkönnyíti a polypok NICE szerinti besorolását. Következésképpen a NICE klasszifikációval pontosabban lehet előjelezni a diminutív polypok várható szövettani karakterét. Az AIPHP szoftver tréning fázisban a polyp felszín vascularisatiója és a polyp szín-jellemzője volt a két legfontosabb vizsgálati karakter, de a világos nyákfelszín nem jelenítettük meg önálló karakterként.

Munkánk közlésének időpontjában rendelkezésre álló ismereteink szerint elsők között analizáltuk a mesterséges intelligencia diagnosztikai értékét különböző méretű colorectalis polyp csoportokban. Saját tapasztalataink szerint az AIPHP diagnosztikai pontossága csak a nagyobb méretű polypokban kiváló, ugyanakkor a NICE elemzés a polyp méretétől függetlenül nagy pontosságú eredményt adott. Vizsgálatunk a közlés időpontjában abban a tekintetben is újszerű volt, hogy a mesterséges intelligencia alapú polyp diagnosztikát azonos polyp anyagban hasonlította össze a NICE eredményekkel.

Pályázatom összeállításakor már közlésre került egy japán munkacsoport vizsgálata, mely szerint a nagyobb méretű (átlagosan 18 mm átmérőjű) polypokban a vascularisatiót elemző AI módszerük eredménye a polyp átmérőtől független volt a polypok adenomatosus vagy carcinoma jellegének előjelzésében (289). A Clinical Endoscopy szaklapban megjelent kommentárra adott válaszukban rámutattunk a szoftver analízisbeli különbségek lehetséges okára, különösen arra, hogy a japán munkacsoport diminutív hyperplasticus polypokat nem vizsgált (290,291).

Eredményeinket összevetettük a közlésünk időpontjában már fellelhető három olyan publikációval, amelyekben munkacsoportunkhoz hasonlóan szoftver alapú automatikus polyp szövettani predikciót végeztek és a mi eredményeinknél magasabb szenzitivitású és pontosságú eredményeket kaptak. Takemura és mtsai. (292) és Kominami és mtsai. (293) nálunk kisebb esetszámú hyperplasticus polypot vizsgáltak (143 vs. 47 vs. 45). Mivel az AI analízisen alapuló diagnosztikának a legfontosabb célja, hogy a diminutív polypok neoplasticus jellegét pontosan előjelezze, már a szoftver kialakítása és tesztelése kapcsán is sok hyperplasticus polypot kívánatos észlelni, értékelni. Gross és munkatársai (278) vizsgálatukban 135 nem-neoplasticus polypot vizsgáltak szoftverükkel és 94,3%-os negatív prediktív értéket kaptak. Ez az eredmény hasonló, saját, 91,7%-os negatív prediktív értékadatunkhoz, amit 128 hyperplasticus, diminutív polyp AIPHP értékelésével nyertünk.

Vizsgálatunk eredményeit és a kifejlesztett szoftver gyakorlati értékét több tényező is előnytelenül befolyásolta:

1. Mind a NICE értékeléshez, mind a jó minőségű polyp képanyag készítéséhez jelentős tapasztalat és nagy gyakorlat szükséges.
2. A tipikusan hyperplasticus diminutív polypok nyák felszíne nehezíti a pontos AIPHP értékelést.
3. Az „egy polyp - egy kép” technika alkalmas a pontos NICE értékelésre, de kevésbé felel meg az AIPHP elemzés karaktereinek pontos értelmezésére a diminutív polyp csoportban.
4. A munkánkban felhasznált AIPHP szoftver verzió nem képes a polyp felszínértékelésre alkalmas részének automatikus kijelölésére. A bejelöléshez szükséges kb. 10-15 mp-es idő egy új fejlesztésű szoftverben az akár az endoszkópia alatti gyors, manuális kép bejelölést is lehetővé teszi.
5. Hátrányos eleme a kísérleti fejlesztésünknek, hogy a nagyító és NBI képességű colonoskopok jelenleg elterjedten nem elérhetőek és a gyakorló, tapasztalatlan endoszkóposoknak nehezebb a jó minőségű, értékelésre alkalmas képek előállítását.

Vizsgálatunk főbb konklúziói:

1. Saját AI rendszerünk a colorectalis polypok szövettani leletének nagy pontosságú előjelzésére csak az 5 mm-nél nagyobb polypoknál képes.
2. Az AIPHP szoftver diagnosztika pontossága a polyp mérettől függő, minél nagyobb a polyp átmérője, annál pontosabb szövettani előjelzést adott a szoftver.
3. A NICE klasszifikációval a polyp méretétől függetlenül nagy pontosságú szövettani előjelzést kaptunk.
4. A vizsgálatunkban használt AIPHP szoftver verzió jelenleg nem alternatívája a szubjektív elemeket is érzékelő NICE klasszifikációs értékelésnek.
5. A további AI kutatásnak és fejlesztésnek az automatikus kép részlet kiválasztását és a polypokénti több képfelvétel együttes elemzését kell megoldani.

7.3 A COLORECTALIS ADENOMÁK KEMOPREVENCIÓS VIZSGÁLATAI (PRESAP I. ÉS II. VIZSGÁLAT)

7.3.1 Betegek és módszerek; vizsgálati végpontok

Randomizált, placebo-kontrollált dupla vak, multicentrikus 3 éves vizsgálatban napi 400 mg celecoxib (Celebrex, Pfizer) kemoprevenziós hatását vizsgáltuk a központi és helyi etikai bizottságok engedélyével (PREASAP /NCT00141193/ www.clinicaltrials.gov). A Kardiovaszularis Biztonsági Bizottság független módon ellenőrizte és értékelte az összes súlyos adverz eseményt (262).

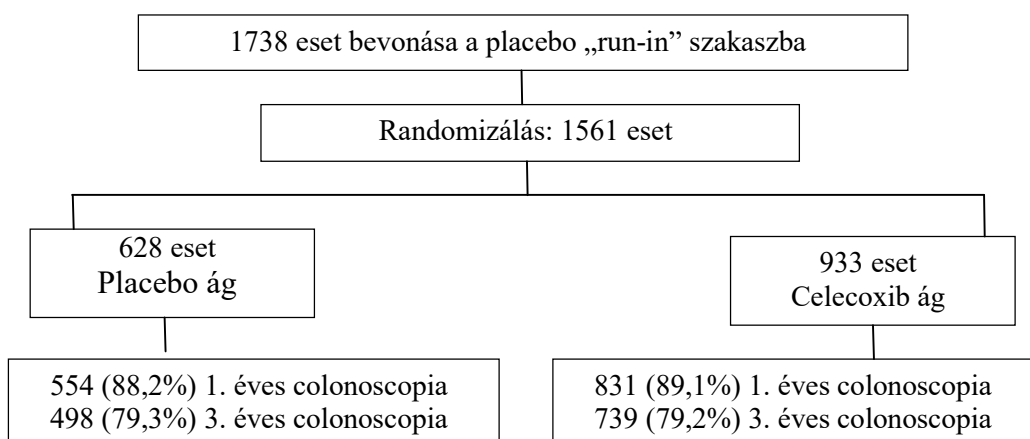
A betegbevonások előtti 3 hónapban történt teljes colonoscopiák során elvégeztük a coecum fotódokumentációját és endoszkóposan eltávolítottuk az összes colorectalis polypot, méretüktől függetlenül. Bevonásra csak a szövettanilag bizonyított adenomatosus polyp betegek kerültek. A polypectomizált és screenelt betegek a 3 hónapos bevezető időszakban szimpla vak, placebo kezelésben részesültek, elsősorban a gyógyszereszedési pontosság megítélésére. Ezután a beérkezett adenoma szövettani lelet alapján a bevonásra alkalmas betegeket randomizáltuk és 3:2 arányban a 400 mg/nap celecoxib vagy placebo kezelési csoportokba soroltuk. A randomizáció során figyelembe vettük, hogy egyes betegek alacsony dóziszú (≤ 325 mg/nap) aszpirinkezelést kaptak kardiovaszularis prevenció céljából.

Az ellenőrző colonoscopiákat a randomizációt követő 12 és 36 hónap elteltével végeztük. A PRESAP I. vizsgálatban a betegbevonásokra 2001 márciusa és 2002 márciusa között került sor, az utolsó program szerinti ellenőrző colonoscopiát 2005 márciusában végeztük.

Biztonsági vizsgálatokat és értékeléseket - beleértve a fizikális vizsgálatot, laboratóriumi vizsgálatokat - a bevonás előtt és az 1 és 3 éves kontroll során végeztük. A vizsgálati gyógyszereszedés ellenőrzésére és a gyógyszer cseréjére, az egyéb gyógyszeres kezelés feljegyzésére a randomizáció után 3, 6, 12, 18, 24, 30, 37 hónappal történt. Kéthavonta telefon vizitet végeztünk, ezúton mértük fel az esetleges adverz eseményeket is. A biztonsági adatokat 6 havonta észlelte a független adat és biztonsági monitor bizottság.

Miután 2004 szeptemberében nyilvánosságra kerültek az APPROVe vizsgálat magas kardiovasculáris rizikó adatai a PRESAP I. vizsgálat „steering-bizottsága” egy független kardiovasculáris bizottsági vizsgálatot kezdeményezett a bevont betegek kardiovasculáris adverz eseményeinek analizálására. Bár a független bizottság 2004 decemberében nem állapított meg szignifikáns kardiovasculáris eseményszám emelkedést, csupán az APC vizsgálatához hasonló mértékű rizikónövekedést, a PRESAP I. vizsgálat biztonsági bizottsága 2004.12.17-én mégis úgy döntött, hogy felfüggeszti a vizsgálati szerekkel történő kezelést.

A PREASAP I. vizsgálatban összesen 1161 beteget vizsgáltunk, akiknél a 3 hónapon belül végzett colonoscopiával szövettanilag bizonyítottan adenomatosus polypot találtunk és polypectomisáltunk. A randomizáció szerint 933 beteg vizsgálati szerként napi 1x 400 mg celecoxib tablettát kapott és 628 beteg részesült placebo kezelésben (25. ábra).



25. ábra)
A PREASAP I. vizsgálat menete

A PRESAP II. vizsgálatba a korábbi PRESAP I. vizsgálatba randomizált betegeket hívtuk meg egy további 2 éves, kezelés nélküli követő („follow up”) programba. Az így kiterjesztett vizsgálatban a meghívást elfogadó és a beleegyező nyilatkozatot adó betegeknél elvégeztük az 5. éves colonoscopiát, de kizárólag csak azoknál, akinél a 3. éves ellenőrző colonosopia korábban már megtörtént. Felmértük a 2 éves kiterjesztés alatti úgynevezett „post- treatment” adverz eseményeket is, különös tekintettel a kardiovasculáris eseményekre. Az 5 évre kiterjesztett utánkövetésben 508 korábban

celecoxib kezelésben részesülő beteget és 347 korábban placebo csoportbeli beteget vizsgáltunk.

Vizsgálati végpontok:

A PRESAP I. és az 5 évre kiterjesztett követés, tehát a PRESAP II. vizsgálat közös elsődleges vizsgálati végpontja a bevonási polypectomia után kifejlődő új colorectalis adenomák kumulatív aránya volt.

A vizsgálati protokoll szerint új adenomának minősítettünk minden olyan adenomát, amit a PRESAP I. programban végzett colonoscopos polyp eltávolítás után bármikor újként észleltünk. A kumulatív új adenoma adatokat az 1., 3. és 5. éves colonoscopiák során észlelt úgynevezett intervallum adenoma adatok összegzésével kaptuk.

Az új adenomák megjelenésének értékelése az 1., 3. továbbá az 5. éves ún. intervallum colonoscopiák észlelésein alapult. Az új adenomások esetszámát az intervallum colonoscopiákkal vizsgált esetek számával összevetve százalékos aránnyal értékeltük. Az intervallum adenoma és kumulatív adenoma adatokat külön értékeltük.

A PRESAP II. vizsgálat másodlagos vizsgálati végpontja az 5. éves colonoscopiák során észlelt új adenomák száma és aránya volt, attól függetlenül, hogy a korábbi 1. és 3. éves colonoscopiák során találtunk-e intervallum adenomát.

Az ún. rizikó adenomák vonatkozásában is elvégeztük a fenti analíziseket. Az adenomákat három numerikus adattal értékeltük: 1. Az újonnan észlelt adenoma szám. 2. A legnagyobb adenoma átmérő. 3. Az összes eltávolított adenoma átmérőjének összege (adenoma „burden”).

A betegbiztonsági adatokat a 2 évre kiterjesztett időszak végére gyűjtöttük be és értékeltük. Az esetleges súlyos adverz esemény (SAE) adatokat a kiterjesztett 2 éves ciklusban telefon kapcsolattal regisztráltuk.

A kiterjesztett vizsgálatban a 2 éves, úgynevezett kezelésmentes biztonsági és adverz események adatait is feldolgoztuk. Az adatokat a PRASAP I. vizsgálat befejezését követően évente végzett telefon vizitek alapján rögzítettük és a súlyossági fokozatot (AE vagy SAE) a National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 2) szerint értékeltük (294).

Biostatistikailag összesen 1500 eset (celecoxib csoport: 900 fő; placebo csoport 600 fő) bevonására volt szükség az adenoma újraképződés 35 százalékos relatív csökkenésének kimutatására, biztosítva a tanulmány 90 %-os teljesítőképességét.

A statisztikai számítások során a hatásossági analízist minden randomizált beteg adatainak figyelembe vételével végeztük. A celecoxib adenoma-recidíva csökkentő hatását az 1. éves és 3. éves kontrollok során a Mantel-Cox teszttel számítottuk, amely módszer a Mantel-Haenszel teszt „life-table” kiterjesztése. A módszer az aszpirint is szedők és nem szedők adatainak sztratifikálására alkalmas. A relatív rizikó kalkulációjára a Kleinbaum eljárást alkalmaztuk. A teljes 3 éves program idején megjelenő adenomák számát, a legnagyobb adenoma méretét és az össz-adenoma méretet az Elteren's teszttel analizáltuk, amely teszt a Wilcoxon teszt kiterjesztett formája.

7.3.2 Eredmények; PRESAP I. vizsgálat

Összesen 1738 beteget screeneltünk és az 1561 bevonásra alkalmas esetből a randomizáció szerint 628 eset a placebo ágba, 933 eset a celecoxib vizsgálati ágba került. A placebo csoportba került betegek közül 107 (17%) beteg, míg a celecoxib csoportba kerültek közül 155 (16,6%) beteg szedett a bevonáskor alacsony dózisú aszpirin készítményt (29. táblázat).

29. táblázat
Beteg karakterisztika a betegbevonáskor; PRESAP I. vizsgálat

Jellemző paraméterek	Placebo (N=628)	Celecoxib (N=933)
Életkor (év)	61	61
Medián eloszlás	30-87	31-92
Férfi (%)	406 (64,6)	629 (67,4)
Nő (%)	332 (35,4)	304 (32,6)
Testtömeg index (BMI)		
Férfi	27,3 ± 0,2	27,4 ± 0,2
Nő	26,6 ± 0,3	27,2 ± 0,3
Vérnyomás (Hgmm)		
Diastoles	80,6 ± 0,40	81,4 ± 0,31
Systoles	134,6 ± 0,70	135,3 ± 0,54
Colorectalis rák a szülőkből N (%)	109 (17,4)	145 (15,5)
Alacsony dózisú aszpirin N (%)	107 (17,0)	155 (16,6)
Colonoscopos eredmények bevonáskor		
Észlelt adenomák száma (esetenkénti átlag)	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,0
Adenoma ≤ 1 cm- N (%)	295 (47,0)	448 (48,0)
Adenomák esetenkénti összméretének átlaga (cm)	1,72 ± 0,06	1,73 ± 0,04

A placebo csoport betegeiből 554-ben (88,2%) végeztük el az 1. éves colonoscopiát, majd 498 esetben (79,3%) a 3. éves colonoscopiát is. A celecoxibot szedők közül 831 esetben (89,1%) végeztük el az 1. éves, majd 739 esetben (79,2%) a 3. éves colonoscopiát.

A vizsgálati periódusban 495 placebot szedő beteg (78,8%), és 727 celecoxibot szedő beteg (77,9%) a vizsgálati szerek legalább 80%-át bevette. Az ellenőrző colonoscopiák 93%-át a gyógyszer felfüggesztést követő 1 hónapban elvégeztük. A vizsgálati szer tényleges adagolásának átlagos időtartama a celecoxib csoportban 2,49 év volt, míg a placebo csoportban 2,5 év volt.

Ellenőrző colonoscopiákkal (akár az 1., 3. éves vagy mindkettő során) a placebo csoportban 264 esetben, míg a celecoxib csoportban 270 esetben találtunk legalább egy új adenomát. A Mantel-Cox módszerrel számított 3 éves kumulatív adenoma arány 33,6% volt a celecoxib, míg 49,3% volt a placebo csoportban (RR: 0,64; 95 CI, 0,56-0,75; p< 0,001). (30. táblázat).

30. táblázat
Új adenoma és kumulatív adenoma adatok (PRESAP I. vizsgálat)

Colonoscopos adenoma észlelés	Placebo (N=628)	Celecoxib (N=933)	Relatív risk (95% CI)	P érték
1. év - adenomás eset / vizsgált eset N (%)	181/554 (32,5)	175/831 (20,8)	-	-
3. év - adenomás eset/vizsgált speciális eset N (%) *	83/334 (24,9)	95/589 (16,1)	-	-
A 3 vizsgálati év során észlelt adenomák kumulatív aránya (%)	49,3 ± 2,2	33,6 ± 1,7	0,64 (0,56-0,75)	<0,001
Az aszpirint szedőkben észlelt adenomák kumulatív aránya (%)	51,1 ± 5,4	33,7±4,1	0,61 (0,43-0,88)	0,007
Az aszpirint nem szedőkben észlelt adenomák kumulatív aránya (%)	48,9± 2,4	33,6 ±1,8	0,65 (0,55-0,76)	<0,001
Colonoscopos rizikó adenoma észlelés				
A 3 év során észlelt rizikó adenomák kumulatív aránya (%)	10,4 ± 1,3	5,3 ±0,79	0,49 (0,33-0,73)	<0,001
Az új adenomák jellemzői				
Az észlelt adenomák esetenkénti átlag száma	2,0±0,1	1,8±1	-	0,15
A legnagyobb adenoma átlagos mérete (cm)	0,6±0,0	0,5±0,0	-	0,002
Az adenomák esetenkénti összméretének átlaga (cm)	1.0±0,01	0,8±0,0	-	0,005

***speciális eset** = nem volt adenoma az 1. éves colonoscopia során, vagy nem történt meg az 1. éves colonoscopia

Az egyidejű kisdózisú aszpirinkezelés nem befolyásolta az eredményeket sem a celecoxib sem a placebo csoportban. Az aszpirint szedők 3 éves kumulatív adenoma aránya a celecoxib csoportban 33,7 ± 4,1% volt, míg a placebo csoportban a 3 éves kumulatív adenoma arány 51,1 ± 5,4%-nak bizonyult (RR: 0,61; 95 CI 0,43-0,88; p= 0,007).

A bevonáskor aszpirint nem szedők 3 éves kumulatív adenoma aránya a celecoxib ágban 33,6± 1,8% volt, a placebo ágban 48,9±2,4%-nak bizonyult. (RR: 0,65; 95 CI, 0,55-0,76; p<0,001).

Az ellenőrző colonoscopiákkal rizikó adenomát a placebo csoportban 56 esetben, a celecoxib csoportban 42 esetben észleltünk. Az 1. éves ellenőrzéskor 40 esetben a placebo ágon és 25 esetben a celecoxib ágon találtunk rizikó adenomát. A 3. éves colonoscopia során a placebo csoportban 16 esetben, a celecoxib csoportban 17 esetben mutattunk ki

rizikó adenomát. A 3 éves kumulatív rizikó adenoma eset arány a celecoxib csoportban 5,3%, míg a placebo csoportban 10,4% volt. (RR: 0,49; 95 CI, 0,33-0,73; $p < 0,001$).

Az új adenomás esetekben a legnagyobb adenoma átlagos átmérője és az új adenomák esetenkénti összméretének átlaga („burden”) is szignifikánsan alacsonyabb volt a celecoxib csoportban a placebo csoporthoz képest, ugyanakkor az ellenőrzésekkor talált adenomák esetenkénti átlag számában a két csoport között nem volt szignifikáns különbség. (30. táblázat)

7.3.3 Biztonságosság, adverz események; PRESAP I. vizsgálat

A vizsgálok által jelentett súlyos adverz esemény arány 20% alatti volt mindkét vizsgálati csoportban. Összesen 35 vizsgálati alanyban véleményezett a Kardiovaszularis Biztonsági Bizottság kardiovaszularis eredetű exitust vagy myocardialis infarktust, stroke-ot vagy congestiv szívelégtelenséget. A celecoxib csoportban 2,5%-ban (23/933), míg a placebo csoportban 1,9%-ban (12/628) súlyos kardiovaszularis jellegű adverz eseményt találtunk (RR: 1,30; 95 CI, 0,65-2,62). A 35 súlyos kardiovaszularis adverz eseményű beteg közül 12 már a bevonáskor is a kardio- vagy cerebrovaszularis kockázatúnak bizonyuló 198 esetből került ki (RR: 1,55; 95 CI, 0,42-5,76). A másik 23 beteg a bevonáskor az anamnézis szerint kardio- vagy cerebrovaszularisnak nem minősülő 1363 esetből került ki. (RR: 1,14; 95 CI, 0,49-2,65; interakciós $p=0,59$). Ezek az adatok azt jelzik, hogy az anamnézisben szereplő kardiovaszularis események nem befolyásolták szignifikánsan a vizsgálat során kialakult súlyos kardiovaszularis események relatív rizikóját.

A vizsgálok által jelzett renalis és hypertoniás adverz események szignifikánsan gyakoribbak voltak a celecoxib csoportban, mint a placebo csoportban (20,7% vs. 15,3%; RR:1,35; 95 CI, 1,08-1,69) (31. táblázat).

31. táblázat
Adverz események (PRESAP I. vizsgálat)

Adverz esemény	Placebo (N=628)	Celecoxib (N= 933)	Relatív risk (95% CI)
Összes súlyos adverz esemény: N (%)	106 (16,9)	186(19,9)	1,18 (0,35-1,46)
Exitus (bármely okból)	7 (1,1)	11 (1,2)	1,06 (0,41-2,71)
Kardiovascularis eredetűnek minősített exitus (myocardialis infarktus, stroke, congestív szívelégtelenség)	12 (1,9)	23 (2,5)	1,30 (0,65-2,62)
Colonoscopiával talált colorectalis rák	1 (0,2)	6 (0,6)	4,03 (0,48-33,41)
Vizsgáló által jelentett adverz esemény			
Összes adverz esemény: N (%)	464 (74,0)	719 (77,1)	1,04 (0,98-1,10)
Renalis vagy hypertoniás kórkép	96 (15,3)	193 (20,7)	1,35 (1,08-1,69)
Gasztrointesztinális fekély vagy vérzés	65 (10,4)	113 (12,1)	1,17 (0,88-1,56)
Kardiovascularis kórkép	30 (4,8)	70 (7,5)	1,57 (1,03-2,38)
Adverz események aspirint is szedőkben: N / esetszám (%)	86/107 (80,4)	131/160 (81,9)	1,02 (0,90- 1,15)
Renalis vagy hypertoniás kórkép	27/107 (25,2)	37/160 (23,1)	0,92 (0,60-1,41)
Gasztrointesztinális fekély vagy vérzés	10/107 (9,3)	23/160 (14,4)	1,54 (0,76–3,10)
Kardiovascularis kórkép	13/107 (12,1)	26/160 (16,3)	1.34 (0,72-2,48)
Adverz események aspirint nem szedőkben: N / esetszám (%)	378/520 (72,7)	588/773 (76,1)	1,05 (0,98- 1,12)
Renalis vagy hypertoniás kórkép	69/520 (13,3)	156/773 (20,2)	1,52 (1,17-1,97)
Gasztrointesztinális fekély vagy vérzés	55/520 (10,6)	90/773 (11,6)	1,10 (0,80-1,51)
Kardiovascularis kórkép	17/520 (3,3)	44/773 (5,7)	1,74 (1,01-3,01)

A gasztrointesztinális fekély és vérzés gyakorisága hasonló volt (celecoxib csoport 12,1% vs. placebo csoport 10,4%). Nem találtunk szignifikáns különbséget a haemoglobin és a haematokrit értékekben sem a 3 éves vizsgálat során. Átlagos haematokrit értékek a placebo és celecoxib csoportban: 1. év: 43,9% vs. 43,8%; 3. év: 44,2% vs. 44,1%.

7.3.4 Eredmények; kiterjesztett PRESAP II. vizsgálat

A PRESAP I. vizsgálatba került 1561 betegből összesen 1043 (66,8%) vett részt a 2 évre kiterjesztett vizsgálati fázisban (266). Közülük az 5. éves colonoscopia 508 (54,4%) esetben a korábbi celecoxib, 347 (55,3%) esetben a korábban placebo csoportba tartozó betegeknél történt meg.

A celecoxib csoport 330 esete és a placebo 184 esete volt adenoma mentes a PRESAP I. program korábbi, 1. és 3. éves, ellenőrző colonoscopyiái szerint. A celecoxib csoportból 481 esetben, a placebo csoportból 315 esetben nem találtunk ún. rizikó adenomát az 5. éves kontroll előtt.

A teljes vizsgálati program (PRESAP I. és PRESAP II.) 2000 márciusában kezdődött és a kiterjesztett követés 2007 márciusában fejeződött be.

A teljes 5 éves vizsgálati periódusban kialakult új adenomák kumulatív aránya a Mantel-Cox módszerrel értékelve a celecoxib csoportban 51,4%, a placebo csoportban 57,5% volt (RR: 0,75; 95 CI, 0,65-0,86; $p < 0,001$). Eszerint az 5 éves vizsgálati időszakban- beleértve a 3 éves kezelési és 2 éves követési fázist is- a celecoxib csoportban az új adenoma kialakulás kumulatív rizikó aránya közel 25%-al volt kisebb, mint a placebo csoportban.

Ezzel szemben az 5. éves intervallum colonoscopyiákkal a celecoxib csoportban nagyobb arányban [89/330 (27,0%)] találtunk adenomákat, mint a placebo csoportban [30/184 (16,3%)] (RR:0,75; 95 CI, 0,65-0,86; $p < 0,001$) (32. táblázat).

32. táblázat
Kumulatív és új adenoma észlelési adatok az 5 éves PRESAP II. vizsgálatban

Adenoma és rizikó adenoma értékelés	Placebo (N=628)	Celecoxib (N= 933)	Relatív rizikó (95% CI)	P érték
Új adenomák kumulatív észlelése az 5 év során (% \pm s.e.)	57,5 \pm 2,3	51,4 \pm 2,0	0.75 (0.65-0.86)	<0,001
Rizikó adenomák kumulatív észlelése (% \pm s.e.)	13,8 \pm 1,6	10,0 \pm 1,2	0.64 (0.46-0.89)	0.007
Új adenomák aránya az 5. évben	16.3% (30/184)	27.0% (89/330)	0.75 (0.65-0.86)	<0.001
Új rizikó adenomák aránya az 5. évben	3.8% (12/315)	5.0% (24/481)	0.64 (0.45-0.89)	0.0072

Az 5. éves intervallum colonoscopiákkal újonnan észlelt rizikó adenomák a celecoxib csoportban szignifikánsan nagyobb arányban fordultak elő, mint a placebo csoportban (5% vs. 3,8% RR: 0,64; 95% CI, 0,45-0,89; p= 0,0072).

Az 5. éves colonoscopiákkal értékelve minden beteget – függetlenül attól, hogy találtunk-e új adenomát az 1. és 3. éves intervallum vizsgálatok során - szignifikánsan alacsonyabb arányban mutattunk ki adenomát a placebo csoportban, mint a celecoxib csoportban. Ezzel szemben a 3. éves colonoscopiákkal vizsgálva fordított volt az arány. Az észlelt tendencia az aszpirin szedésétől függetlennek bizonyult (33. táblázat).

33. táblázat
Új adenoma észlelési adatok az 5. éves colonoscopiával

Betegek	Placebo		Celecoxib		Relatív risk (95% CI)	P érték
	N	%	N	%		
5. éves colonoscopiára kerülők	347/628	55,3	508/933	54,4	-	-
Új adenoma a 3. évben	105	30,4	110	21,7	0.712 (0.57-0.90)	0.0039
Új adenoma az 5. évben	86	24,8	186	36,6	1.476 (1.19-1,83)	0.0003
Aszpirint szedők 5. éves colonosocopiája						
Új adenoma a 3. évben	11	23,7	14	19,2	0.819 (0.41-1.65)	0.5795
Új adenoma az 5. évben	10	21,3	34	46,6	2.189 (1.20-4.00)	0.0052
Aszpirint nem szedők 5. éves colonosocopiája						
Új adenoma 3. évben	94	31,5	96	22,1	0.700 (0,55-0,89)	0.0041
Új adenoma az 5. évben	76	25,3	152	34,9	1.38 (1.09-1.74)	0.0057

7.3.5 Biztonságosság, adverz események a kiterjesztett PRESAP II. vizsgálatban

A teljes, 5 éves vizsgálat alatt a celecoxib csoportban 77,9%-ban (727/933), a placebo csoportbeliek 75,4%-ban (473/627) jelentettek a vizsgálók bárminemű adverz eseményt.

A celecoxib ágon szignifikánsan gyakrabban jelentettek vascularis (RR: 1,34; 95% CI, 1,08-1,68) és kardiális adverz eseményt (RR: 1,59; 95% CI, 1,12-2,26), mint a placebo ágon. A celecoxibbal kezelteknél hypertonia volt a leggyakoribb nem kívánatos esemény, az adverz jelentések mintegy 75%-ban ezt jelezték. Súlyos kardiális adverz esemény is szignifikánsan gyakoribb volt a celecoxib csoportban (5,6%) mint a placebo csoportban (3,4%); (RR: 1,66; 95% CI, 1,01-2,73).

7.3.6 Megbeszélés és következtetések PRESAP I. vizsgálat

A CRC kemopreveníójának lehetőségeit összefoglaló 2020-ban publikált közlemény felsorolja a potenciálisan hatásos és korábban már vizsgált szereket (295).

A CRC kemopreveníó céljából vizsgálatokat végeztek metformin, antioxidánsok, vitaminok és minerálok, továbbá omega-3 polysaturalt zsírsav supplementációval, folsav készítményekkel, valamint D-vitamin adagolásával is (296,297,298). A difluoromethylornithine (DFMO) és erlonitib kemopreveníós hatását is vizsgálták. A DFMO irreverzibilisen gátolja az ornithine decarboxylast, amely a polyamin szintézishez szükséges. Az ígéretes vizsgálatok biokémiai háttere az, hogy a colorectalis adenomákban és tumorokban a normál mucosához viszonyítva magas ornithine decarboxylase és polypaminase szinteket észleltek (299).

A legtöbb vizsgálat az aszpirin kemopreveníós hatásával foglalkozik (295). Az aszpirin irreverzibilisen gátolja a COX-1-et és a COX-2-t is (300,301).

Molekuláris kutatási adatok szerint az aszpirin kezelés csak a magas COX-2 expresszió esetén csökkentette a CRC rizikót (302). Befolyásolta az adenoma recidíva esélyt a COX-2 single-nucleotid-polymorphismus is (303). A celecoxib a cyclooxygenas enzim mellett más enzimekben is, így például 1-5 lipooxygenas-1 enzimen is kifejt biológiai hatást (304).

Az aszpirinhez hasonlóan számos kemopreveníós közlemény foglalkozik az NSAID szerekekkel, amelyek mind COX-1 és COX-2 gátló hatással is bírnak és az aszpirintől

eltérően a hatásuk kompetitív (244,300,301,305,306). Az említett összefoglaló közlemény a COX-2 inhibitorok polyp kemoprevenციójának tárgyalásakor részletesen foglalkozik a PRESAP vizsgálataink eredményeivel és a celecoxib kardiovasculáris adverz hatásával is (295,307).

PREASAP I. vizsgálatunkban a napi 1x400 mg celecoxib kezelés mellett a 3 éves programban detektálható adenomák relatív rizikója 0,64-nek bizonyult. A csökkent rizikó kimutatható volt az 1. éves colonoscopia során és változatlan maradt a 3. éves colonoscopos kontrollokkor is. Hasonlóképpen, a rizikó adenomák detekciójának a kumulatív aránya is kisebb volt a celecoxib csoportban, a relatív rizikó 0,49-nek bizonyult.

A celecoxib mellett alacsony dózisu aszpirint is szedőkben a 3 éves adenoma kialakulás relatív rizikója 0,61 volt.

Vizsgálatunk tervezésekor a celecoxibnak az adenoma kialakulást megelőző preventív hatását feltételeztük. Az adenoma prevenció várható időtartama és az, hogy a celecoxib vajon tartósan befolyásolja-e az adenomákból kialakuló rizikó adenomák esélyét a PRESAP I. vizsgálati eredményei alapján kérdéses maradt.

A PRESAP I. programban egyik csoportban sem észleltünk gasztrointesztinális vérzést vagy vérképet befolyásoló eseményt.

A kardiovasculáris biztonsági adatokat kiemelten vizsgáltuk korábbi más vizsgálatok, így az APPROVe tanulmány tapasztalatai alapján (308). Az APPROVe vizsgálatban észlelt mellékhatás adatok miatt függesztettük fel a vizsgálati szerek adását a saját PREASAP I. vizsgálatunkban. Vizsgálatunkban a celecoxib adása mellett a kardiovasculáris adverz események placeboval összevetett relatív rizikója 1,30 (95 CI, 0,65-2,62) volt. A celecoxibbal összefüggésbe hozható renális és hypertoniás adverz események relatív rizikója 1,35 (95 CI, 1,08- 1,69) volt. Ez utóbbi adverz esemény bizonyult egyedül szignifikánsnak, amely a celecoxib kezeléssel összefüggésbe hozható. Kiemelendő, hogy a celecoxib csoportbeliek átlagos vérnyomása nem lett magasabb a placebo csoportbeliekhez képest.

Munkánk első részének adatai szerint a celecoxib szignifikánsan csökkentette a colorectalis adenomák rizikóját. Eredményeink egybeestek a COX-2 és a CRC kapcsolatára utaló más adatokkal és rámutattak a COX-2 szelektív gátlás tumorgenezist csökkentő hatására. A PRESAP I. vizsgálat lezárásakor klinikai használatot javasoló álláspont nem született a szer kardiovaszkuláris mellékhatás rizikója miatt. A PRESAP I. vizsgálat során felmerülő kérdések további vizsgálat igényét vetették fel és mindezek alapján tervbe vettük a PRESAP II. vizsgálat lefolytatását is.

7.3.7 Megbeszélés és következtetések; kiterjesztett PRESAP II. vizsgálat

Vizsgálatainkkal elsők között mutattuk ki a COX-2 gátlás kemopreventív hatását mind a rekurrens, mind a rizikó adenomákat illetően. Ezen észlelések a 3 éves kezelési és a további 2 éves, kezelésmentes, időszakokra is érvényesek.

Az 5 évre kiterjesztett vizsgálat összesített eredményei szerint az új és rizikó adenomák kumulatív aránya a celecoxib csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a placebo ágon. Ez a jelenség a PRESAP I. vizsgálat celecoxib ágán tapasztalt adenoma rizikó csökkenés reziduális hatásának minősíthető.

Ezzel ellentétben, az új adenomák és rizikó adenomák aránya a 2 éves kezelésmentes intervallum után szignifikánsan magasabbnak bizonyult a celecoxib ágon, mint a placebo ágon. Ennek feltehető oka a celecoxib gátlás megszűnése lehet.

Figyelemre méltó az 5. éves colonoscopiákkal talált magas kisméretű adenoma arány, amit munkánkhoz hasonlóan Baron és mtsai. is kimutattak (308). Vizsgálatukban a rofecoxib kezelés felfüggesztését követően a kisméretű új adenomák kialakulásnak magas rizikóját észlelték, amit a korábbi rofecoxib kezelés adenoma méretnövekedést gátló protektív hatásával értelmeztek. Ezt a jelenséget az ún. „unnaturalis”, túlkompensációs hatásnak minősítették.

Saját vizsgálatunkban is több új adenomát észleltünk az 5. évben a celecoxib csoportban, mint a placebo ágon, amit a mi értelmezésünk szerint is a COX-2 gátlás felfüggesztése okozhatott.

A teljes, 5 éves vizsgálat során a celecoxib ágon a súlyos kardiovasculáris eseményeket, a renális és hipertóniás adverz eseményeket is nagyobb arányban észleltük a placebo ághoz képest. Mindez a COX-2 gátlás és az adverz események közötti egyértelmű összefüggésre utal és a colorectalis adenoma megelőzése céljából bevezetett celecoxib kezelés kritikus értékelését indokolja.

Az a következtetés is levonható, hogy az adenoma kemoprevenziós kezelés bevezetésének javallata erősen limitált és legfeljebb a nagyon magas CRC kockázatú, de kardiovasculáris rizikómentes esetek egy részére szűkíthető. Familiáris adenomatosus polyposisban (FAP) a celecoxib adenoma szám csökkentő hatását mutatták ki (309). Nyitott kérdés a CRC prevenziós COX-2 kezelés optimális időtartama is.

A PREASAP I. és II. vizsgálataink összevont eredményei alapján a kedvező hatás és mellékhatás mérlegre állítása után legfeljebb a perszonalizált adenoma kemoprevenziós klinikai gyakorlat lehetősége merül fel, döntően a nagy neoplasia kockázatú FAP esetekben (306,309).

Az utóbbi évtizedek kemoprevenziós vizsgálataink eredményeit értékelve kijelenthető, nagyon valószínűtlen, hogy a CRC és adenoma kemoprevenzió valaha is kiváltja a CRC tömegszűrést. További vizsgálatok irányulhatnak annak értékelésére, hogy a reguláris CRC szűrés mellett bevezetett kemoprevenziós kezelésnek van-e additív hatása? Összefoglalva kimondható, hogy az ideális kemoprevenziós szer egy bizonyítottan hatásos, biztonságos, mindkét nemben alkalmazható, olcsó, széles körben elérhető és könnyen forgalmazható szer lenne. A celecoxib ezeket a feltételeket csak részben teljesítette. Emiatt széles körű adenoma prevencióra nem alkalmas.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

Értekezésem első fejezetében az **akut gasztroduodenális fekélyvérzés** diagnosztikájával és terápiájával foglalkoztam.

Az akut fekélyvérzés ellátása összetett feladat, fontos komponens az endoszkópos vérzéscsillapítás és a gyomor savszekrécióját gátló parenteralis PPI kezelés is, amely az endoszkópia előtt és azt követően is alkalmazható.

Retrospektív vizsgálatunkban két fekélyvérző betegcsoport adatait hasonlítottuk össze. Az egyik csoportban már a korai endoszkópia előtt bolus adagban, majd folyamatos infúzióban átlagosan $5,45 \pm 12,9$ órán át alkalmaztuk a pre-emptív PPI kezelést. A kontrolloknál átlagosan $6,9 \pm 13,2$ órán át NaCl infúziót adtunk az endoszkópiáig (21).

Endoszkópos vérzéscsillapításra az első endoszkópia során a pantoprazol infúziós csoportban 61,3%-ban (140/240), a NaCl infúziós csoportban 56,9%-ban (53/93) volt szükség ($p=0,82$). A gyomorfekélyből vérzőkben a 4 óránál és 6 óránál hosszabb pantoprazol kezelés után az első endoszkópiával talált aktív vérzők aránya szignifikánsan kisebb volt a NaCl csoporthoz viszonyítva (4,3% és 5,3% vs. 19,5%; $p=0,02$ és $p=0,04$). Nyombélfekélyből vérzőkben a pre-emptív pantoprazol kezeléssel nem találtunk hasonló hatást. Eredményeink szerint a pre-emptív iv. PPI kezelés eredményessége a fekélytípustól és a kezelés időtartamától is függ.

Randomizált, kontrollált, dupla vak, paralel csoportos multicentrikus vizsgálatban nagy dózisú iv. pantoprazol és iv. ranitidin újravérzést megelőző hatását és biztonságosságát értékeltük a gasztroduodenalis fekélyek sikeres endoszkópos haemostasisa után. A primer endoszkópos haemostasist követően a betegeket kezelési csoportokba soroltuk: vagy 80 mg iv. bolus pantoprazolt, majd 8 mg/óra dózisú pantoprazolt adtuk 72 órás folyamatos infúzióban ($n=625$ beteg), vagy 50 mg iv. bolus ranitidin adása után 13 mg/óra folyamatos ranitidin infúziót adtunk ($n=631$ beteg) szintén 72 órán át (22).

A protokoll szerint a 72 órás iv. kezelést követően ellenőrző endoszkópiát végeztünk.

Az iv. pantoprazol kezelés mellett numerikusan ugyan kevesebb újravérzést észleltünk, mint az iv. ranitidinnel kezeltékben, de az eredmény nem bizonyult szignifikánsnak (5,3%

vs. 6,1%; $p=0,8$). Az eredmények szerint ugyanakkor az iv. pantoprazol kezelés az iv. ranitidin kezeléssel összehasonlítva teljesítette a non-inferiority kritériumokat. Vizsgálatunk napi gyakorlatban hasznosítható új eredményei:

1. Az artériás, Forrest Ia típusú fekélyvérzők endoszkópos vérzéscsillapítása után a pantoprazollal kezeltékben 59%-al kevesebb újravérzést és kedvezőtlen klinikai lefolyást észleltünk, mint a ranitidinnel kezeltékben.
2. Gyomorfekélyből vérzőkben az iv. pantoprazol kezelést az iv. ranitidin kezelésnél szignifikánsan hatásosabbnak találtuk a kedvezőtlen klinikai események megelőzésében (6,7% vs. 14,3%; $p=0,006$).

Hazánkban elsők között alkalmaztuk a Hemospray kezelést akut felső, nem varix eredetű gasztrointesztinális vérzőkben (24). A módszer leírását és a technikai tapasztalatokat, továbbá az első klinikai eredményeinket a pályázatban összefoglaltam. Bevezető programunkban 11 alkalommal 10 akut felső gasztrointesztinálisan vérző beteget kezeltünk Hemospray-vel. A primer haemostasist, egy kivétellel, minden kezelés alkalmával elértük.

Tapasztalataink alapján a Hemospray alkalmas a primer haemostasis biztosítására súlyos akut gasztrointesztinális vérzések esetén. Elsősorban a hagyományos endoszkópos módszerekkel sikertelenül kezelt vagy újravérző fekélybetegekben használható úgynevezett „rescue medication” formájában.

Refrakteren vérző gyomorfekély kezelésére új, hemoklipp és endo-loop kombinációval végzett vérzéscsillapító terápiát alkalmaztunk több alkalommal. A korábban mások által még nem közölt, újszerű kombinált vérzéscsillapító technikáról módszertani leírást és esetismertetést publikáltunk (23).

Technikai újításunk tapasztalatai szerint a nehéz, sürgősségi endoszkópos esetekben az endoszkópos haemostasist újszerű kombinációkkal is elérhetjük.

Korábban az irodalmi adatok ellentmondóak voltak a tervezett ellenőrző endoszkópiák, „second look endoscopy” (SLE) hatékonyságára vonatkozóan.

Retrospektív vizsgálatunkban az SLE hatékonyságát vizsgáltuk akut fekélyvérző betegek körében (25). Az SLE hatékonyságának lemerésére az újbóli endoszkópos vérzéscsillapító

beavatkozások szükségességét tekintettük elsődleges vizsgálati végpontnak. Akkor minősítettük az SLE-t klinikailag hasznos beavatkozásnak, ha ennek során újból vérzéscsillapítást kellett alkalmazni az endoszkóppal észlelt vérzéskiújulás megállítására vagy a haemostasis tartós biztosítására.

Összesen 274 gasztroduodenalis fekélyvérző beteg klinikai adatait dolgoztuk fel. A tervezett ellenőrző endoszkópiák során az esetek mintegy negyedében, 23,8%-ban (n=10/42) volt szükség megismételt endoszkópos vérzéscsillapító beavatkozásra az eredetileg aktívan vérző betegek (Forrest Ia, Ib) csoportjában. Ritkábban volt erre szükség a kezdeti Forrest IIa (13,0%; n=6/46) és Forrest IIb (13,3%; n=6/45) fekélyek esetén. A különbségek statisztikailag nem szignifikánsak (p=0,303 és p=0,327).

Vizsgálati eredményeink alapján – statisztikai szignifikancia hiányában – ok-okozati összefüggés az SLE és a kedvezőnek vélt kórlefolyás között nem volt kimutatható, mégis a klinikailag kedvező tendenciák alapján az első endoszkópia során aktívan vérző betegek körében a tervezett endoszkópia elvégzését alaposan megfontolandónak és tanácsosnak tartjuk.

Hat hónapos, országos kérdőíves felmérésünkben vizsgáltuk, hogy a vérző betegeket ellátó munkahelyek a napi gyakorlatban mennyire követik az aktuális ajánlásokat és befolyásolja-e a felső gasztrointesztinális vérzőbeteg-forgalom az egyes munkahelyek protokoll követését (26).

Munkánkban a nagy esetforgalmú munkahelyek (NEM) és a kis esetforgalmú munkahelyek (KEM) adatait hasonlítottuk össze. A NEM-en havonta több mint kétszer annyi ($12,9 \pm 5,4$) fekélyvérzőt kezeltek, mint a KEM-en ($5,3 \pm 2,9$). Feltételeztük, hogy a betegforgalom volumene az ellátási gyakorlattal és az eredményességgel is összefügg. A savszekréciót gátló kezelést illetően csak a post-endoszkópos kezelést kutattuk, ugyanis felmérésünk idején a pre-emptív PPI kezelési protokoll még nem volt általánosan javasolt.

Az endoszkópia után fekélyvérzőkben a bolus adagú, majd infúziós PPI kezelést a NEM-en szignifikánsan gyakrabban alkalmazták, mint a KEM-en (n=888/1789; 49,6% vs. n=415/1244; 33,2%; p< 0,001).

A vérző fekélyek endoszkópos vérzéscsillapítására a válaszadó munkahelyeken leggyakrabban monoterápiában vagy kombinációban használt hígított adrenalin injekciót alkalmazták (n=1108/1191; 93%). A magas újravérzési rizikójú esetekben (Forrest Ia,b, IIa) a kombinált kezelést szignifikánsan gyakrabban alkalmazták a NEM-en, mint a KEM-en

(n=207/613; 34% vs. n=61/327; 19%; p< 0,01). Ezzel ellentétben a KEM-en szignifikánsan gyakoribb volt az adrenalin monoterápia mint a NEM-en (n= 311/414; 75% vs. n=285/767; 37%; p< 0,001). Multivariációs analízis szerint egyedül az átlagos havi FVB szám bizonyult szignifikáns prediktív faktornak arra nézve, hogy a legkorszerűbb, legajánlatosabb kombinált vérzéscsillapítást és bolus, majd infúziós PPI kezelést együtt alkalmazták-e a magas rizikójú fekélyvérzőkben.

Megállapítottuk, hogy hipotézisünk - miszerint a nagyobb forgalmú munkahelyeken jobban követhetőek az ellátási standardok - igazolódott. A nagy forgalmú munkahelyeken kimutatott alacsonyabb mortalitás és az ajánlások követése közötti összefüggés eszerint is értelmezhető.

Az első hazai **vékonybél kapszulás endoszkópos (CE)** vizsgálatokat munkahelyemen végeztük. Szakmai együttműködést alakítottunk ki a malmői Egyetemi Kórház és az esztergomi Vaszari Kolos Kórház Belgyógyászati Osztályának Endoszkópos laboratóriumaival.

Két vizsgálóhelyen párhuzamosan - induló programként - összesen 42 beteg CE vizsgálatára került sor (122). Összesen 37 esetben a CE javallata tisztázatlan eredetű gasztrointesztinális vérzés volt. Közöttük 21 esetben (56,7%) észleltünk CE-vel olyan vékonybél elváltozást, amely vérzésforrásnak minősült, 10 esetben a vizsgálat alatt aktív vérzést is kimutattunk. Vérzésforrásként leggyakrabban soliter vagy multiplex vékonybél angiodysplasiát, erosiokat vagy ulcust mutattunk ki.

A két munkahelyen végzett vékonybél CE vizsgálatokkal az esetek 62%-ban észleltünk patológiás elváltozásokat a vékonybélben, amely jelentősen meghaladta a CE éra előtt használt leképező eljárások szenzitivitását. Az új módszerről megállapítottuk, hogy különösen az obskurus vékonybél eredetű vérzések forrásának kimutatásában - non-invazív jellege miatt is - igen kedvező beteg együttműködés várható.

Portalis hypertoniás (PH) betegek vékonybél CE vizsgálatával összesen 11 PH stádiumú májcirrhosisos beteg klinikai és CE adatait értékeltük (173). A kontroll csoportba 22 cirrhosisban nem szenvedő beteget soroltunk be, akiknél OGIB miatt végeztük a vékonybél CE-t.

Portalis hypertoniás cirrhosisos betegeinkben leggyakoribb vékonybél vérzésforrásnak az angiodysplasia bizonyult, 7 esetben multiplex megjelenéssel. A kontroll csoportban CE-vel

81,1%-os diagnosztikus arányt találtunk, leggyakoribb vérzésforrás itt a soliter angiodysplasia volt. A PH betegekben szignifikánsan gyakrabban mutattunk ki multiplex angiodysplasiát, mint a kontroll csoportban.

Adataink szerint portalis hypertoniások vékonybél vérzését leggyakrabban angiodysplasia okozza, a CE-vel történő pontos észlelés lehetővé teszi a betegek célzott endoszkópos vagy gyógyszeres terápiáját is.

A CE éra első évtizedének tapasztalatai szerint a CE optimális diagnosztikus módszer az NSAID kezelés által okozott vékonybél károsodások kimutatására is. Az NSAID enteropathia kezelési lehetőségei limitáltak. Farmakokinetikai adatok szerint az 5-aminosalicylsav tartalmú Salofalk granulátum farmakológiai aktivitása a Salofalk tablettához hasonlóan már a felső vékonybél régióban kezdődik. Emiatt véltük indokoltnak a mesalazin granulátum terápiás hatásának vizsgálatát NSAID készítmény által kiváltott vékonybél léziók kezelésében (221).

Vizsgálatunkban a mesalazin terápiás hatását értékeltük naproxen által kiváltott enteropathiás károsodások esetében. A folyamatosan naproxen kezelésre szoruló betegek vékonybél morfológiáját 10 betegben a 4 hetes mesalazin granulátum kezelés előtt és után is CE-vel vizsgáltuk.

A vékonybél elváltozások fokozatát a Lewis Index Score (LIS) módszerrel értékeltük. A 4 hetes vizsgálatba bevonásra csak a ≥ 135 LIS (enyhe, közepesen súlyos, vagy súlyos enteropathia) indexű betegek kerültek. A vizsgálati 4 hétben a tartósan alkalmazott napi 1000 mg naproxen tablettá mellett napi 3x1000 mg Salofalk granulátumot és napi 20 mg omeprazol kapszulát vettek be betegeink.

A mesalazin kezelés után a közepes és súlyos NSAID enteropathiás betegek LIS átlag értékei szignifikánsan csökkentek (1615 ± 672 vs. 1064 ± 424 , $p=0,033$). Eredményeink szerint a mesalazin granulátum terápiás hatása a közepes és súlyos enteropathiákban érvényesült.

Eredményeink szerint a CE vizsgálat alkalmas az NSAID kezelés okozta vékonybél léziók felderítésére, valamint a LIS eredményesen alkalmazható a kóros eltérések objektív megítélésére.

A neoplasticus **colorectalis polypok** endoszkópos eltávolítása megelőzi és gátolja a CRC kialakulását. Az észlelt polypok szövettanának előjelzése, predikciója hasznos eljárás az endoszkópos polypectomia előtt, különösen a diminutív (≤ 5 mm) és kisméretű (6-10 mm átmérőjű) polypok esetén. Az NBI és nagyító technikán alapuló polyp szövettani előjelzés jelentős endoszkópos tréninget és tapasztalatot igényel.

Munkacsoportunk a mesterséges intelligencia alapú colorectalis polyp szövettani eredményt előjelző szoftvert - Artificial Intelligence-Based Polyp Histology Prediction [AIPHP] - fejlesztett ki. Prospektív vizsgálatunkban AIPHP szoftver analízissel párhuzamosan elvégeztük a NBI International Colorectal Endoscopic (NICE) klasszifikáción alapuló polyp szövettani predikciót is (275).

Munkánkban 279 betegből eltávolított 373 colorectalis polypot vizsgáltunk. Elsődleges célunk az AIPHP módszer polyp szövettani eredmény-előjelző pontosságának értékelése volt. Elvégeztük az AIPHP és a NICE értékelés eredményeinek összehasonlítását is. A vizsgálatban gold standardnak az eltávolított polypok szövettani eredményeit tekintettük.

Az eltávolított polypok közül 143 (38,3%) volt hyperplasticus és 230 (61,7%) minősült neoplasticusnak (151 tubularis adenoma, 70 tubulovillosus adenoma, 3 sessilis serrated lézió és 6 invazív adenocarcinoma). A diminutív (≤ 5 mm) polypok közül 128 (61,8%) volt hyperplasticus és 79 (38,2%) bizonyult neoplasticus szövettanúnak.

A hyperplasticus polyp szövettani lelet előjelzése a NICE értékeléssel szignifikánsan pontosabb volt, mint az AIPHP módszerrel, a diminutív polypoknál (121/128, 95,2% vs. 105/128, 82,1%; $p < 0,001$) és a teljes hyperplasticus polypcsoportban is (130/143, 97,1% vs. 127/143, 86,6%; $p < 0,001$). Az AIPHP szoftver a neoplasticus szövettani leletet 92,2%-os (212/230) pontossággal, a hyperplasticus polyp szövettani eredményt csak 77,6%-os (111/143) pontossággal volt képes előre jelezni ($p < 0,001$). Megállapítottuk, hogy az AIPHP szoftver I. verziójának diagnosztikus pontossága a polyp szövettani eredményétől és a polyp mérettől is függ. Minél nagyobb a polyp átmérője, annál pontosabb szövettani előjelzést adott a szoftver. Adenomatousus polypoknál a szoftver pontosabb eredményt adott, mint hyperplasticus polypoknál. A NICE klasszifikáció alkalmazásával a polyp méretétől független, nagy pontosságú szövettani előjelzést kaptunk.

A Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PRESAP) I. randomizált, placebo-kontrollált, dupla vak, multicentrikus 3 éves vizsgálatban napi 400 mg celecoxib kemoprevenációs hatását vizsgáltuk (262). A betegbevonások előtti 3 hónapban történt teljes colonoscopiák során eltávolítottuk az összes colorectalis polypot, méretüktől függetlenül. Bevonásra csak a szövettanilag bizonyított adenomatous polyp betegek kerültek. A bevonásra alkalmas betegeket randomizáltuk és 3:2 arányban a 400 mg/nap celecoxib (n=937 beteg) vagy placebo (n=628 beteg) kezelési csoportokba soroltuk. Az ellenőrző colonoscopiákat a randomizációt követő 12 és 36 hónap elteltével végeztük.

A további 2 éves, kezelés nélküli követő („follow up”) programba, a PRESAP II. vizsgálatba a 3 éves PRESAP I. vizsgálatban résztvevő betegeket hívtuk meg. Elvégeztük az 5. éves colonoscopiát, de kizárólag csak azoknál, akiknél a 3. éves ellenőrző colonoscopia korábban már megtörtént. Felmértük a 2 éves kiterjesztés alatti „post-treatment” adverz eseményeket is különös tekintettel a kardiovascularis eseményekre. Az 5 évre kiterjesztett utánkövetésben 508, korábban celecoxib kezelésben részesülő beteget és 347, korábban placebo csoportbeli beteget vizsgáltunk (266).

A 3 éves kumulatív adenoma arány 33,6%-os volt a celecoxib, míg 49,3%-os volt a placebo csoportban (RR: 0,64; 95 CI, 0,56-0,75; $p < 0,001$).

A celecoxib csoportban 2,5%-ban (23/933), míg a placebo csoportban 1,9%-ban (12/628) kardiovascularis jellegű súlyos adverz eseményt találtunk (RR: 1,30; 95 CI, 0,65-2,62). A renalis és hypertoniás adverz események szignifikánsan gyakoribbak voltak a celecoxib csoportban, mint a placebo csoportban (15,5% vs. 10,7%; RR: 1,45; 95 CI, 1,11-1,91).

A teljes 5 éves vizsgálati periódusban kialakult új adenomák kumulatív aránya a celecoxib csoportban 51,4%, a placebo csoportban 57,5% volt (RR: 0,75; 95 CI, 0,65-0,86; $p < 0,001$). Eszerint az 5 éves vizsgálati időszakban- beleértve a 3 éves kezelési és 2 éves követési fázist is- a celecoxib csoportban az új adenoma kialakulás kumulatív rizikó aránya közel 25%-al volt kisebb, mint a placebo csoportban. Ezzel ellentétben az 5. éves colonoscopiákkal a celecoxib csoportban nagyobb arányban [89/330 (27,0%)] találtunk új adenomákat, mint a placebo csoportban [30/184 (16,3%)]; (RR: 0,75; 95 CI, 0,65-0,86; $p < 0,001$).

A kiterjesztett PRESAP II. vizsgálatban a celecoxib ágon szignifikánsan gyakrabban jelentettek a vizsgálok vascularis (RR: 1,34; 95% CI, 1,08-1,68) és kardiális adverz eseményt (RR: 1,59; 95% CI, 1,12-2,26), mint a placebo ágon.

A PRESAP I. és II. vizsgálatok eredményeiből azt a következtetést vontuk le, hogy a celecoxib a colorectalis adenoma képződést gátolta, de a kedvezőtlen kardiovascularis rizikó hatása miatt széleskörű adenoma prevencióra alkalmatlan.

9. AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ EREDMÉNYEI

1. Megállapítottuk, hogy akut gasztroduodenalis fekélyvérző betegeknél a korai endoszkópia előtt bevezetett nagy dózisú parenteralis PPI előkezelés csak a gyomorfekélyből vérzőkben csökkentette szignifikánsan az endoszkópiával talált aktív fekélyvérzők arányát és az endoszkópos vérzéscsillapítás szükségességét.
2. Kimutattuk, hogy gyomorfekélyből vérzőkben legalább 4 órás pre-emptív PPI kezelés szükséges a vérzést csökkentő hatás eléréséhez.
3. Akut gasztroduodenalis fekélyvérzők sikeres endoszkópos vérzéscsillapítása után bevezetett parenteralis pantoprazol és ranitidin kezelés eredményességét hasonlítottuk össze. Artériás (Forrest Ia) fekélyvérzőkben az iv. pantoprazol kezelés az iv. ranitidin kezelésnél szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult az újravérzés és a kedvezőtlen klinikai események megelőzésére.
4. Gyomorfekélyből vérzőkben az iv. pantoprazol kezelés az iv. ranitidin kezelésnél szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult az újravérzés megelőzésére és a kedvezőbb kórlefolyás elérésére is. Nyombélfekélyből vérzőkben ilyen hatást nem találtunk.
5. Refrakter gyomorfekély vérzés esetén sikerrel használtunk egy általunk kidolgozott új endoszkópos vérzéscsillapító kezelést. Hemoklippek és endo-loop kombinációjával végleges vérzésmegállást értünk el a hagyományos endoszkópos vérzéscsillapító eljárásokkal nem csillapítható aktív fekélyvérzésben.
6. Akut gasztroduodenalis eredetű vérzésekben a topikus hatású Hemospray kezelést sikeresen alkalmaztuk. Következtetéseink szerint a Hemospray alkalmazására a hagyományos endoszkópos vérzéscsillapító módszerek hatástalansága esetén, második modalitásként van szükség.
7. Kimutattuk, hogy gasztroduodenalis fekélyvérzőknél a tervezett ellenőrző endoszkópia csak az eredetileg aktívan vérző (Forrest Ia, b) betegeknél nyújt kedvezőbb kórlefolyást.
8. Országos kérdőíves felmérési adataink elemzésével megállapítottuk, hogy a több akut fekélyvérző esetet ellátó munkahelyeken a szakmai irányelveket pontosabban követték és gyakrabban végezték a korszerű kombinált endoszkópos vérzéscsillapítást.

9. A vékonybél kapszulás endoszkópiát (CE) hazánkban elsőként alkalmaztuk. Vizsgálati eredményeinket a malmói adatokkal egyesítve, 56,7%-os diagnosztikus eredményt értünk el. Megállapítottuk, hogy a vékonybél CE technikailag könnyen elsajátítható, a vizsgált betegek együttműködési hajlandósága optimális és a módszer a vékonybél diagnosztikára rutinszerűen alkalmas. Eredményeink szerint a vékonybél CE elsősorban az obskurus gasztrointestinalis vérzések esetén nyújt hasznos információt.
10. CE vizsgálatainkkal kimutattuk, hogy portális hipertóniás betegek obskurus vérzéseiben multiplex angiodysplasia a leggyakoribb enteropathiás eltérés.
11. Saját tervezésű vizsgálatunkban CE-vel kimutattuk, hogy a tartós naproxen kezelés az esetek 2/3-ban középsúlyos vagy súlyos vékonybél enteropathiát okoz. A vékonybél elváltozások objektív megítélésére a Lewis Index Score módszert alkalmaztuk.
12. Megállapítottuk, hogy a naproxen kezelés által okozott középsúlyos és súlyos enteropathiás elváltozásokat a mesalazin granulátum szignifikánsan csökkenteti.
13. Munkacsoportunk mesterséges intelligencia alapú vizsgáló módszert (szoftvert) fejlesztett ki a colorectalis polypok szövettani leletének előjelzésére.
14. Detektáltuk, hogy a szoftver diagnosztikai pontossága a polyp méretétől függ. Minél nagyobb a polyp átmérője, annál pontosabb szövettani előjelzést adott a szoftver.
15. Megállapítottuk, hogy a szoftver adenomatosus polypok esetén pontosabban jelezi a szövettani eredményt, mint hyperplasticus polypoknál.
16. Regisztráltuk, hogy a NICE klasszifikáció alkalmazása nagy pontosságú szövettani előjelzést ad és az eredmény a polypok méretétől független.
17. Kimutattuk, hogy az endoszkópos polypectomia utáni cyclooxygenas-2 (COX-2) gátló celecoxib kezelés szignifikánsan csökkenti az új colorectalis adenomák kumulatív arányát, egyúttal a renalis és hipertóniás adverz események szignifikáns növekedését is észleltük.
18. Megállapítottuk, hogy a celecoxib a colorectalis adenoma képződést gátolja, de kedvezőtlen kardiovasculáris hatása miatt széleskörű adenoma prevencióra alkalmatlan.

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálával tartozom mindazoknak, akik értekezésem megírását lehetővé tették. Mindenekelőtt **Feleségemnek** mondok köszönetet, aki egyetemi éveink óta segített, támogatott és biztatott.

Tisztelettel gondolok **Dr. Láng László** belgyógyász főorvosra, akitől a klinikai munka szépségét megtanulhattam és endoszkópos pályámon is elindított. Tisztelettel és köszönettel emlékezem **Prof. Dr. Rodolfo Chelire**, akitől a céltudatos és alapos tudományos munka iránti igényt elsajátíthattam és a nemzetközi szakmai közösségbe is bevezetett.

Hálás köszönettel tartozom külföldi és hazai munkatársaimnak, elsősorban **Prof. Dr. Nadir Arbernek**, aki a colorectalis adenoma kutatásban társául fogadott.

Köszönetemet szeretném kifejezni tudományos fokozatot szerzett tanítványaimnak **Dr. Katona Mártának** és **Dr. Németh Artúr**nak, akikkel a kapszulás endoszkópos munkánk jelentős részét együtt végeztük. Köszönöm **Dr. Szabó Andrea** és **Dr. Pécsi Gyula** főorvosoknak a vérzés ellátásban és a polyp kemoprevenációs vizsgálatban nyújtott hatékony, odaadó segítségét. Köszönöm **Prof. Dr. Oláh Attilának** az endoszkópos beavatkozásokhoz biztosított folyamatos sebészi háttérrel.

A kutató munkához nélkülözhetetlen statisztikai és számítástechnikai munkáért hálás köszönettel tartozom **Prof. Dr. Horváth Zoltánnak** és **Dr. Horváth Andrásnak**, a győri Széchenyi István Egyetem tanárainak, akik a mesterséges intelligencia alapú polyp kutatásban jelenleg is munkatársaim. Köszönetet mondok **Regőczy Henriettnek** a vizsgálatok gondos koordinálásáért.

Külön hálával tartozom az endoszkópos szakasszisztenseknek, főként **Dr. Szeriné Lakó Klárának** és **Kiss Gyöngyinek**, szakavatott és lelkes közreműködésük nélkül az osztályunkon végzett klinikai vizsgálataink nem valósulhattak volna meg.

Pályázatom elkészítésében nyújtott tudományometriai és szakmai segítséget nagyon köszönöm **Tóth Csilla** könyvtárigazgatónak és **Veszprémi Károlyné Ildikó** vezető szakkönyvtárosnak.

11. IRODALOMJEGYZÉK

1. Lakatos L, Gonczi L, Lontai L, Izbeki F, Patai A, Ráczi I, Gasztonyi B, Varga-Szabo L, Ilias A, Lakatos PL. 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(3):327-333.
2. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Ráczi I., Howard JM, Van Rensburg J, Swannel AJ, Hawkey LCJ. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New Engl J Med* 1998; 338(11):719-726.
3. Ráczi I. A kis dózisú acetilszalicilsav-terápia gastrointestinalis veszélyei. *Lege Art Med* 2005;15(Suppl.1):S21-S26.
4. Yeomans N, Lanas A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Ráczi I, Tchernev K, Karamanolis D, Roda E, Hawkey C, Naucler E, Svedberg LE. 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(10):2465-2473.
5. Ráczi I. A *Helicobacter pylori* és a fekélybetegség. *Orv Hetil* 1996;137(27):1459-1467.
6. Ráczi I, Szabó A, Csöndes M, Pécsi G, Goda M. 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(1-6):469-475.
7. Ráczi I. *Helicobacter pylori* fertőzés: A diagnózis és a kezelés gyakorlati kérdései. *Lege Art Med* 2001;11(5):360-364.
8. Gisbert JP, Pajares JM, Ráczi I. Therapy: The Year on *Helicobacter pylori* 2001. *Curr Opin Gastroen* 2001;17(1):47-54.
9. Ráczi I, Simon L, Tulassay Zs. A *Helicobacter pylori* fertőzés kezelésének időszerű kérdései: a Magyar Gasztroenterológiai Társaság *Helicobacter Pylori* Munkacsoport 2. konszenzusértekeztetének álláspontja és javaslatai. *Eur J Gastroen Hepat - Magyar kiadás* 2003;7(6):215-219.

10. Talley NJ, Janssen J, Lauritsen K, Rác I, Bolling-Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double-blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. *Brit Med J (Clin Res Ed)* 1999;318(7187):833-837.
11. Rác I. *Helicobacter pylori* 2007. *M Belorvosi Arch* 2007;60(3):304-305.
12. Rác I, Simon L. A 2005. évi orvosi-élettani Nobel-díj - A *Helicobacter pylori*-történet Magyarországon. *Lege Art Med* 2006;6(2):167-170.
13. Rác I, Tulassay Zs. Az Európai *Helicobacter Pylori* Munkacsoport második ülése Maastrichtban. *Orv Hetil* 2000;141(50):2750-2751.
14. Rác I. Immunological aspects of *Helicobacter pylori* infection. *Acta Physiol Hung* 2001;87(4):329-337.
15. Rác I, Bajtai A, Lonovics J, Simon L, Tulassay Zs. A *Helicobacter pylori* terápiája és kezelése. *Eur J Gastroen Hepat - Magyar kiadás* 2000;4:145-154.
16. McLoughlin R, Rác I, Buckley M, O'Connor HJ, O'Morain C. Therapy of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2004;9(1):42-48.
17. Buzás Gy. *Helicobacter pylori* 2021. *Orv Hetil* 2021;162(32):1275-1282.
18. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann RT, Lesur G, Franchis R, Aabakken L, Veitch A, Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipolletta L, Hassan C. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47(10):a1-46.
19. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, Laursen SB, Radaelli F, Papanikolaou IS, Gonçalves TC, Dinis-Ribeiro M, Awadie H, Braun G, de Groot N, Udd M, Sanchez-Yague A, Neeman Z, van Hooft JE. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021;53(3):300-332.
20. Gyökeres T, Schafer E, †Szepes A, Vitális Zs, Papp M, Altorjay I, Czakó L, Vincze Á, Bursics A, Kanizsai P, Berényi T. Heveny gastrointestinalis vérzések ellátása. *Orv Hetil* 2020;160(30):1231-1242.

21. Rác I, Szalai M, Dancs M, Kárász T, Szabó A, Csöndes M, Horváth Z. 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:(Article ID 561207):7p.
22. van Rensburg C, Barkun AN, Rác I, Fedorak R, Bornman PC, Beglinger C, Balanzo J, Deviere J, Kupcinskas L, Luehmann R, Doerfler H, Schafer-Preuss S. Clinical trial: intravenous pantoprazole vs. ranitidine for the prevention of peptic ulcer rebleeding: a multicentre, multinational, randomized trial. *Aliment Pharm Ther* 2009;29(5):497-507.
23. Rác I, Kárász T, Saleh H. Endoscopic hemostasis of bleeding gastric ulcer with a combination of multiple hemoclips and endoloops. *Gastrointest Endosc* 2009;69(3 Pt 1):580-583.
24. Szalai M, Kullmann T, Durcsán H, Regőczy H, Kiss Gy, Rác I. Hemospray: Új lehetőség az akut felső gastrointestinalis vérzések ellátásában. *Orv Hetil* 2015;156(13):528-531.
25. Szócs K, Kárász T, Saleh H, Szabó A, Csöndes M, Dancs N, Jánoki M, Horváth Z, Rác I. A tervezett ellenőrző endoszkópia értéke az akut gastroduodenalis fekélyvérzés ellátásában: The value of routine second-look endoscopy in the management of the acute gastroduodenal ulcer bleeding. *Orv Hetil* 2009;150(42):1932-1936.
26. Rác I, Kárász T, Lukács K, Rác F, Kersak J, Wacha J, Szalóki T, Szász M, Gyenes I, Altorjay I. Management of peptic ulcer bleeding in different case volume workplaces: results of a nationwide inquiry in Hungary. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:(Article ID 956434)6 p.
27. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356(9238):1318-1321.
28. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santaló M, Muñoz E, Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *New Engl J Med* 2013;368(1):11-21.
29. Rác I. A gasztroduodenális fekélyvérzés endoszkópos diagnosztikájának és kezelésének újabb szempontjai. *Eur J Gastroen Hepat - Magyar kiadás* 2006;10(4):161-164.

30. Rác I. Az akut gastrointestinalis vérzések szubintenzív rendszerű ellátása: esélyek, buktatók és remények. *Orv Hetil* 1997;138:(21):1370.
31. Dumonceau JM, Riphaus A, Aparicio JR, Beilenhoff U, Knape JTA, Ortmann M, Paspatis G, Ponsioen CY, Rác I, Schreiber F, Vilmann P, Wehrmann T, Wientjes C, Walder B. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Endoscopy* 2010;42(11):960-974.
32. Dumonceau JM, Riphaus A, Schreiber F, Vilmann P, Beilenhoff U, Aparicio JR, Vargo JJ, Manolaraki M, Wientjes C, Rác I, Hassan C, Paspatis G. 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(12):1175-1189.
33. Rác I. A gastroduodenalis fekélyek akut vérzéseinek diagnosztikája és terápiája; a stresszfékély profilaxisa. *Lege Art Med* 2004;14(1):19-25.
34. Rác I, Lonovics J, Tulassay Zs. Organization and financial aspects of gastrointestinal endoscopy in Hungary. *It J Gastroen Hepat* 1999;31(6):433-434.
35. Rác I. A gyomor és duodenum akut vérzéseinek endoszkópos diagnózisa és kezelése. *Eur J Gastroen Hepat - Magyar kiadás* 2000;4(1):1-5.
36. Rác I. A nem varix eredetű akut felső gasztrointesztinális vérzések diagnosztikája és kezelése. *M Belorvosi Arch* 2022;75(4):138-143.
37. Altörjay I. A tápcsatornai vérzések ellátásának aktuális kérdései. *Cent Eur J Gastro Hepatol / Gasztroenterol Hepatol Szle* 2018;4(3):109-119.
38. Szalai M, Rác I. A nem varixeredetű felső gyomor-bél rendszeri vérzések endoszkópos kezelése. *M Belorvosi Arch* 2014;4:234-244.
39. Varga M. Tápcsatornai vérzések lokális csillapításának lehetőségei. Local endoscopic haemostatis modality in gastrointestinal bleedings. *Central European Journal of Gastro Hepatol - Gasztroenterol Hepatol Szle* 2019;5(1):12-17.
40. Rác I, Szabó A, Csöndes M, Kárász T, Hussam S, Dancs N. The role of the doppler ultrasound probe in acute peptic ulcer hemorrhage: Preliminary endoscopic results. *Gut* 2010;59(Suppl. III.)A43.

41. Fábíán A, Bor R, Szabó E, Kardos V, Bálint A, Farkas K, Milassin Á, Rutka M, Szántó K, Molnár T, Szűcs M, Lőrinczy K, Orbán-Szilágyi Á, Gyökeres T, Gyimesi G, Szepes A, Kovács V, Rác I, Szepes Z. Endoscopic treatment of gastric antral vascular ectasia in real-life settings: Argon plasma coagulation or endoscopic band ligation? *J Digest Dis* 2021;22(1):23-80.
42. Rác I, Bircher K, Kárász T, Németh A. The influence of *Helicobacter pylori* infection on early rebleeding rate in patients with peptic ulcer bleeding. (Letter). *Endoscopy* 2004;36(5):461-462.
43. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P, International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152(2):101-113.
44. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82(3):286-296.
45. Lau JYW, Sung JJY, Lee KKC, Yung M, Wong SKH, Wu JCY, Chan FKL, Ng EKW, You JHS, Lee CW, Chan ACW, Chung SCS. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *New Engl J Med* 2000;343(5):310-316.
46. Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharm Ther* 2005;21(6):677-686.
47. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: An evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(1):33-47.
48. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012;107(3):345-360.
49. Green FW, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood-coagulation and platelet-aggregation - Possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978;74(1):38-43.
50. Berstad A. Does profound acid inhibition improve haemostasis in peptic ulcer bleeding? *Scand J Gastroenterol* 1997;32(4):396-398.
51. Patchett SE, Enright H, Afdhal N, Oconnell W, Odonoghue DP. Clot lysis by gastric juice : an in vitro study. *Gut* 1989;30(12):1704-1707.

52. Lau JY, Leung WK, Wu JCY, Chan FKL, Wong VWS, Chiu PWY, Lee VWY, Lee KKC, Cheung FKY, Siu P, Ng EKW, Sung JJY. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *New Engl J Med*.2007;356(16):1631-1640.
53. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, Moayyedi P. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD005415.
54. Barkun AN. Should every patient with suspected upper GI bleeding receive a proton pump inhibitor while awaiting endoscopy? *Gastrointest Endosc* 2008;67(7):1064-1066.
55. van Rensburg CJ, Hartmann M, Thorpe A, Venter L, Theron I, Luhmann R, Wurst W. Intra-gastric pH during continuous infusion with pantoprazole in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol* 2003;98(12):2635-2641.
56. Avgerinos A, Sgouros S, Viazis N, Vlachogiannakos J, Papaxoinis K, Bergele C, Sklavos P, Raptis SA. Somatostatin inhibits gastric acid secretion more effectively than pantoprazole in patients with peptic ulcer bleeding: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(5):515-522.
57. Sung JJY, Chiu PCY, Chan FKL, Lau JYW, Goh KL, Ho LHY, Jung HY, Sollano JD, Gotoda T, Reddy N, Singh R, Sugano K, Wu KC, Wu CY, Bjorkman DJ, Jensen DM, Kuipers EJ, Lanas A. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut* 2018;67(10):1757-1768.
58. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, Leontiadis GI, Abraham NS, Calvet X, Chan FKL, Douketis J, Enns R, Gralnek IM, Jairath V, Jensen D, Lau J, Lip GYH, Loffroy R, Maluf-Filho F, Meltzer AC, Reddy N, Saltzman JR, Marshall JK, Bardou M. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline recommendations from the international consensus group. *Ann Intern Med* 2019;171(11):805-822.
59. Siau K, Hearnshaw S, Stanley AJ, Estcourt L, Rasheed A, Walden A, Thoufееq M, Donnelly M, Drummond R, Veitch AM, Ishaq S, Morris AJ. British Society of Gastroenterology (BSG)-led multisociety consensus care bundle for the early clinical management of acute upper gastrointestinal bleeding. *Frontline Gastroen* 2020;11(4):311-323.

60. Barkun A, Sabbah S, Enns R, Armstrong D, Gregor J, Fedorak RN, Rahme E, Toubouti Y, Martel M, Chiba N, Fallone CA; RUGBE Investigators. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004;99(7):1238-1246.
61. Cooper GS, Chak A, Way LE, Hammar PJ, Harper DL, Rosenthal GE. Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. *Gastrointest Endosc* 1999;49(2):145-152.
62. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *New Engl J Med* 1994;331(11):717-727.
63. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(1):CD002094.
64. Collins R, Langman M. Treatment with histamine H2 antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage. Implications of randomized trials. *New Engl J Med* 1985;313(11):660-666.
65. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(6):1137-1142.
66. Barkun AN, Herba K, Adam V, Kennedy W, Fallone M, Bardou M. High-dose intravenous proton pump inhibition following endoscopic therapy in the acute management of patients with bleeding peptic ulcers in the US and Canada: a cost-effectiveness analysis *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:591-600.
67. Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(6):677-686.
68. Leontiadis GI, McIntyre L, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD002094.
69. Barkun A, Bardou M, Marshall JK, Nonvariceal Upper GIBCCG. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139(10):843-857.

70. Hsu PI, Lo GH, Lo CC, Lin CK, Chan HH, Wu CJ, Shie CB, Tsai PM, Wu DC, Wang WM, Lai KH. Intravenous pantoprazole versus ranitidine for prevention of rebleeding after endoscopic hemostasis of bleeding peptic ulcers. *World J Gastroenterol* 2004;10(24):3666-3669.
71. Jensen DM, Pace SC, Soffer E, Comer GM, Study G. Continuous infusion of pantoprazole versus ranitidine for prevention of ulcer rebleeding: a U.S. multicenter randomized, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9):1991-1999.
72. Hasselgren G, Lind T, Lundell L, Aadland E, Efskind P, Falk A, Hyltander A, Söderlund C, Eriksson S, Fernström P. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding. Results of a placebo-controlled multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(4):328-333.
73. Schaffalitzky de Muckadell OB, Havelund T, Harling H, Boesby S, Snel P, Vreeburg EM, Eriksson S, Fernström P, Hasselgren G. Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. Randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(4):320-327.
74. Lin HJ, Lo WC, Lee FY, Perng CL, Tseng GY. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. *Arch Intern Med* 1998;158(1):54-58.
75. Lau JYW, Chung SCS, Leung JW, Lo KK, Yung MY, Li AKC. The evolution of stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: A sequential endoscopic study. *Endoscopy* 1998;30(6):513-518.
76. Jensen DM, Pace SC, Soffer E, Comer GM, Grp S. Continuous infusion of pantoprazole versus ranitidine for prevention of ulcer rebleeding: A US Multicenter randomized, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9):1991-1999.
77. Lin HJ, Lo WC, Lee FY, Perng CL, Tseng GY. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. *Arch Intern Med* 1998;158(1):54-58.
78. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, Chan FK, Ng EK, You JH, Lee CW, Chan AC, Chung SC. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *New Engl J Med* 2000;343(5):310-316.

79. Duvnjak M, Supanc V, Troskot B, Kovacevic I, Antic Z, Hrabar D. Comparison of intravenous pantoprazole and intravenous ranitidine in the prevention of rebleeding from gastroduodenal ulcers. *Gut* 2001;49:A2379.
80. Neumann I, Letelier LM, Rada G, Claro JC, Martin J, Howden CW, Yuan Y, Leontiadis GI. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(6):CD007999.
81. Sgourakis G, Chatzidakis G, Poulou A, Malliou P, Argyropoulos T, Ravanis G, Vagia A, Kpogho I, Briki A, Tsuruhara H, Stankovičová T. High-dose vs. Low-dose Proton Pump Inhibitors post-endoscopic hemostasis in patients with bleeding peptic ulcer. A meta-analysis and meta-regression analysis. *Turk J Gastroenterol* 2018;29(1):22-31.
82. Javid G, Zargar SA, Riyaz-u-Saif, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, Sodhi JS, Khan MA. Comparison of p.o. or i.v. proton pump inhibitors on 72-h intragastric pH in bleeding peptic ulcer. *J Gastroen Hepatol* 2009;24(7):1236-1243.
83. Sung JJ, Luo D, Wu JC, Ching JY, Chan FK, Lau JY, Mack S, Ducharme R, Okolo P, Canto M, Kalloo A, Giday SA. Early clinical experience of the safety and effectiveness of Hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy* 2011;43(4):291-295.
84. Morris AJ, Smith LA, Stanley A, Bergman JJ, Kiesslich R, Hoffman A, Tjwa ET, Kuipers EJ, Von Holstein CS, Oberg S, Brullet E, Schmidt PN, Iqbal T, Mangiavillano B, Masci E. 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.
85. Park JS, Kim HK, Shin YW, Kwon KS, Lee DH. Novel hemostatic adhesive powder for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open* 2019;7(12):E1763-E1767.
86. Alzoubaidi D, Hussein M, Rusu R, Napier D, Dixon S, Rey JW, Steinheber C, Jameie-Oskoei S, Dahan M, Hayee B, Gulati S, Despott E, Murino A, Subramaniam S, Moreea S, Boger P, Hu M, Duarte P, Dunn J, Mainie I, McGoran J, Graham D, Anderson J, Bhandari P, Goetz M, Kiesslich R, Coron E, Lovat L, Haidry R. Outcomes from an international multicenter registry of patients with acute gastrointestinal bleeding undergoing endoscopic treatment with Hemospray. *Digest Endosc* 2020;32(1):96-105.

87. Baracat FI, de Moura DTH, Brunaldi VO, Tranquillini CV, Baracat R, Sakai P, de Moura EGH. Randomized controlled trial of hemostatic powder versus endoscopic clipping for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Surg Endosc* 2020;34(1):317-324.
88. Barkun AN, Adam V, Lu YD, Chen YI, Martel M. Using Hemospray improves the cost-effectiveness ratio in the management of upper gastrointestinal nonvariceal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(1):36-44.
89. Song LMWK, Banerjee S, Barth BA, Bhat Y, Desilets D, Gottlieb KT, Maple JT, Pfau PR, Pleskow DK, Siddiqui UD, Tokar JL, Wang A, Rodriguez SA. Emerging technologies for endoscopic hemostasis. *Gastrointest Endosc* 2012;75(5):933-937.
90. Smith LA, Stanley AJ, Bergman JJ, Kiesslich R, Hoffman A, Tjwa ET, Kuipers EJ, von Holstein CS, Oberg S, Brullet E, Schmidt PN, Iqbal T, Mangiavillano B, Masci E, Prat F, Morris AJ. Hemospray application in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding results of the survey to evaluate the application of hemospray in the luminal tract. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(10):E89-E92.
91. Masci E, Arena M, Morandi E, Viaggi P, Mangiavillano B. Upper gastrointestinal active bleeding ulcers: review of literature on the results of endoscopic techniques and our experience with Hemospray. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(11):1290-1295.
92. Chandrasekar VT, Desai M, Aziz M, Patel HK, Gorrepati VS, Jegadeesan R, Rai T, Sathyamurthy A, Murino A, Hassan C, Repici A, Sharma P. Efficacy and safety of over-the-scope clips for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2019;51(10):941-949.
93. Rác I, Saleh H, Kárász T. Vérző gyomorfekély endoszkópos kezelése hemoklipcsokor és endoloop kombinációjával. *M Belorvosi Arch* 2008;61(1):50-53.
94. Saeed ZA, Cole RA, Ramirez FC, Schneider FE, Hepps KS, Graham DY. Endoscopic retreatment after successful initial hemostasis prevents ulcer rebleeding: A prospective randomized trial. *Endoscopy* 1996;28(3):288-294.
95. Rutgeerts P, Rauws E, Wara P, Swain P, Hoos A, Solleder E, Halttunen J, Dobrilla G, Richter G, Prassler R. Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1997;350(9079):692-696.

96. Chiu PW, Joeng H, Choi C, Kwong KH, Lam SH. 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(4):A121.
97. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolletta L. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003;57(1):62-67.
98. Chiu PWY, Lam CYW, Lee SW, Kwong KH, Lam SH, Lee DTY, Kwok SPY. Effect of scheduled second therapeutic endoscopy on peptic ulcer rebleeding: a prospective randomised trial. *Gut* 2003;52(10):1403-1407.
99. Messmann H, Schaller P, Andus T, Lock G, Vogt W, Gross V, Zirngibl H, Wiedmann KH, Lingenfelser T, Bauch K, Leser HG, Scholmerich J, Holstege A. Effect of programmed endoscopic follow-up examinations on the rebleeding rate of gastric or duodenal peptic ulcers treated by injection therapy: A prospective, randomized controlled trial. *Endoscopy* 1998;30(7):583-589.
100. Barkun AN, Wyse JM, Romagnuolo J, Gralnek IM, Bardou M. Should we be performing routine second-look endoscopy in acute peptic ulcer bleeding in 2009? A Meta-Analysis. *Gastrointest Endosc* 2009;69(5):AB180.
101. Villanueva C, Balanzo J, Torras X, Soriano G, Sainz S, Vilardell F. Value of second-look endoscopy after injection therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1994;40(1):34-39.
102. Lee SY, Lee MK, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH. The effect of second look endoscopy in patients with bleeding peptic ulcers *Gastroenterology*. 2005;128(4):A639.
103. Chiu PWY, Lau TS, Kwong KH, Suen DTK, Kwok SPW. Impact of programmed second endoscopy with appropriate re-treatment on peptic ulcer re-bleeding: A systematic review. *Ann Coll Surg H K* 2003(7):106-115.
104. Patai A, Jakab Z, Varga F, Dracz L, Rakonczai E, Dobronte Z. A nem varix eredetű felső gastrointestinalis vérzés epidemiológiája Vas megyében. *Orv Hetil* 1998;139(45):2705-2712.
105. van Leerdam ME, Rauws EAJ, Geraedts AAM, Tytgat GNJ. Management in peptic ulcer hemorrhage: A Dutch national inquiry. *Endoscopy* 2000;32(12):935-942.

106. Lesur G, Bour B, Aegerter P, Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux Généraux. Management of bleeding peptic ulcer in France: a national inquiry. *Gastroen Clin Biol* 2005;29(2):140-144.
107. Maiss J, Schwab D, Ludwig A, Naegel A, Ende A, Hahn G, Zopf Y. Medical and endoscopic treatment in peptic ulcer bleeding: a national German survey. *Z Gastroenterol* 2010;48(2):246-255.
108. Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharm Ther* 2005;21(6):677-686.
109. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P, International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152(2):101-113.
110. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, Chan FK, Ng EK, You JH, Lee CW, Chan AC, Chung SC. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *New Engl J Med* 2000;343(5):310-316.
111. Lakatos L, Gönczi L, Izbéki F, Patai Á, Rác I, Gasztonyi B, Varga-Szabó L, Barnabás Á, Iliás Á, Lakatos P. L. A varixeredetű felső gastrointestinalis vérzések elemzése: Nyugat-magyarországi prospektív, multicentrikus, népességalapú vizsgálat. *Orv Hetil* 2021;162(31):1252-1259.
112. Kovács M, Kelemen Á, Rác I. Felső gasztrointesztinális vérzés gyermekkorban. *Gyermekgyógyászat* 2007;58(5):335-339.
113. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000;405(6785):417.
114. Appleyard M, Glukhovsky A, Swain P. Wireless-capsule diagnostic endoscopy for recurrent small-bowel bleeding. *New Engl J Med* 2001;344(3):232-233.
115. Ell C, Remke S, May A, Helou L, Henrich R, Mayer G. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2002;34(9):685-689.
116. De Franchis R, Lewis BS, Mishkin DS. Capsule endoscopy simplified. Thorofare, N.J: SLACK; 2010. 138 p.
117. Pennazio M. Capsule endoscopy: Where are we after 6 years of clinical use? *Digest Liver Dis* 2006;38(12):867-878.

118. Rác I. Kapszulás endoszkópia a vékonybélben: Gyakorlati szempontok. *Lege Art Med* 2013;23(1):22-27.
119. Kovács M, Németh A, Pák P, Uhlyarik A, Pák G, Rác I. A kapszulás endoszkópia diagnosztikus értékének és klinikai kihatásának vizsgálata tisztázatlan eredetű gasztrointesztinális vérzésekben. *Orv Hetil* 2006; 147(38): 1827-1833.
120. Kovács M, Pák P, Pák G, Oláh A, Rác I. The impact of capsule endoscopy on surgical results in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Z Gastroenterol* 2009;47(5):424-428.
121. Kovács M, Ruszinkó V, Davidovics S, Oláh A, Rác I. Kapszulás endoszkópia alkalmazása gyermekeknél. *Gyermekgyógyászat* 2006;57(3):358-364.
122. Rác I. A vékonybél kapszulás endoszkópiás vizsgálata. *M Belorvosi Arch* 2006;59(3):167-172.
123. Kovács M. (szerk.) Kapszulás endoszkópia, Budapest: Akadémiai Kiadó, 2008. Terjedelem: 120 oldal.
124. Rác I, Jánoki M, Kovács V. Measurement of small-bowel polyp size in patients with Peutz-Jeghers syndrome by using reference granules during video capsule endoscopy. *Endoscopy* 2007;39(Suppl.1):E41.
125. Mihály E, Németh A, Zágonyi T, Német A, Werling K, Rác I, Tulassay Z. Gastrointestinal manifestations of common variable immunodeficiency diagnosed by video- and capsule endoscopy. *Endoscopy* 2005;37(6): 603-604.
126. Rác I. Új endoszkópos diagnosztikus módszerek. *M Belorvosi Arch* 2005;58(Suppl.1):30-31.
127. Sachdev MS, Leighton JA, Fleischer DE, Heigh RI, Hara AK, Post JA, Erickson PJ, Sharma VK. A prospective study of the utility of abdominal radiographs after capsule endoscopy for the diagnosis of capsule retention. *Gastrointest Endosc* 2007;66(5):894-900.
128. Rác I, Jánoki M, Saleh H. Colon cancer detection by 'Rendezvous Colonoscopy': Successful removal of stuck colon capsule by conventional colonoscopy. *Case Rep Gastroenterol* 2010;4(1):19-24.
129. Keuchel M HF, Fleischer DE. *Atlas of Video Capsule Endoscopy*: Springer Medizin Verlag; 2006. 296 p.
130. Lau WY, Fan ST, Wong SH, Wong KP, Poon GP, Chu KW, Yip WC, Wong KK. Preoperative and Intraoperative Localization of Gastrointestinal-Bleeding of Obscure Origin. *Gut* 1987;28(7):869-877.

131. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997;92(3):419-424.
132. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015;110(9):1265-1287; quiz 88.
133. Pasha SF, Leighton JA, Das A, Harrison ME, Decker GA, Fleischer DE, Sharma VK. Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol H* 2008;6(6):671-676.
134. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, de Franchis R. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: Report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004;126(3):643-653.
135. Shinozaki S, Yamamoto H, Yano T, Sunada K, Miyata T, Hayashi Y, Arashiro M, Sugano K. Long-term Outcome of Patients With Obscure Gastrointestinal Bleeding Investigated by Double-Balloon Endoscopy. *Clin Gastroenterol Hep* 2010;8(2):151-158.
136. Zaman A, Katon RM. Push enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding yields a high incidence of proximal lesions within reach of a standard endoscope. *Gastrointest Endosc* 1998;47(5):372-376.
137. Descamps C, Schmit A, Van Gossum A. "Missed" upper gastrointestinal tract lesions may explain "occult" bleeding. *Endoscopy* 1999;31(6):452-455.
138. Tang SJ, Christodoulou D, Zanati S, Dubcenco E, Petroniene R, Cirocco M, Kandel G, Haber GB, Kortan P, Marcon NE. Wireless capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: a single-centre, one-year experience. *Can J Gastroenterol* 2004;18(9):559-565.
139. Rondonotti E, Villa F, Mulder CJ, Jacobs MA, de Franchis R. Small bowel capsule endoscopy in 2007: indications, risks and limitations. *World J Gastroenterol* 2007;13(46):6140-6149.
140. Delvaux M, Fassler I, Gay G. Clinical usefulness of the endoscopic video capsule as the initial intestinal investigation in patients with obscure digestive bleeding: validation of a diagnostic strategy based on the patient outcome after 12 months. *Endoscopy* 2004;36(12):1067-1073.

141. Ben Soussan E, Antonietti M, Herve S, Savoye G, Ramirez S, Lecleire S, Ducrotté P, Lerebours E. Diagnostic yield and therapeutic implications of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28(11):1068-1073.
142. Lai LH, Wong GL, Chow DK, Lau JY, Sung JJ, Leung WK. Long-term follow-up of patients with obscure gastrointestinal bleeding after negative capsule endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006;101(6):1224-1228.
143. Koh SJ, Im JP, Kim JW, Kim BG, Lee KL, Kim SG, Kim SJ, Jung CH. Long-term outcome in patients with obscure gastrointestinal bleeding after negative capsule endoscopy. *World J Gastroenterol* 2013;19(10):1632-1638.
144. Kim JB, Ye BD, Song Y, Yang DH, Jung KW, Kim KJ, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Kim JH. Frequency of rebleeding events in obscure gastrointestinal bleeding with negative capsule endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(5):834-840.
145. Bresci G, Parisi G, Bertoni M, Tumino E, Capria A. The role of video capsule endoscopy for evaluating obscure gastrointestinal bleeding: usefulness of early use. *J Gastroenterol* 2005;40(3):256-259.
146. Carey EJ, Leighton JA, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK, Post JK, Fleischer DE. A single-center experience of 260 consecutive patients undergoing capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007;102(1):89-95.
147. May A, Nachbar L, Ell C. Double-balloon enteroscopy (push-and-pull enteroscopy) of the small bowel: feasibility and diagnostic and therapeutic yield in patients with suspected small bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2005;62(1):62-70.
148. Mishkin DS, Chuttani R, Croffie J, Disario J, Liu J, Shah R, Somogyi L, Tierney W, Wong Kee Song LM, Petersen BT. ASGE Technology Status Evaluation Report: wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006;63(4):539-545.
149. Goenka MK, Majumder S, Kumar S, Sethy PK, Goenka U. Single center experience of capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2011;17(6):774-778.
150. Singh A, Marshall C, Chaudhuri B, Okoli C, Foley A, Person SD, Bhattacharya K, Cave DR. Timing of video capsule endoscopy relative to overt obscure GI bleeding: implications from a retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2013;77(5):761-766.

151. Yamada A, Watabe H, Kobayashi Y, Yamaji Y, Yoshida H, Koike K. Timing of capsule endoscopy influences the diagnosis and outcome in obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Hepato-gastroenterology* 2012;59(115):676-679.
152. Lepileur L, Dray X, Antonietti M, Iwanicki-Caron I, Grigioni S, Chaput U, Di-Fiore A, Alhameedi R, Marteau P, Ducrotté P, Lecleire S. Factors associated with diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding by video capsule enteroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(12):1376-1380.
153. Lecleire S, Iwanicki-Caron I, Di-Fiore A, Elie C, Alhameedi R, Ramirez S, Hervé S, Ben-Soussan E, Ducrotté P, Antonietti M. Yield and impact of emergency capsule enteroscopy in severe obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2012;44(4):337-342.
154. Buchman AI, Wallin A. Videocapsule endoscopy renders obscure gastrointestinal bleeding no longer obscure. *J Clin Gastroenterol* 2003;37(4):303-306.
155. Lewis BS, Eisen GM, Friedman S. A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials. *Endoscopy* 2005;37(10):960-965.
156. Appleyard M, Fireman Z, Glukhovskiy A, Jacob H, Shreiver R, Kadiramanathan S, Lavy A, Lewkowicz S, Scapa E, Shofti R, Swain P, Zaretsky A. A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. *Gastroenterology* 2000;119(6):1431-1438.
157. Karagiannis S, Ducker C, Dautel P, Strubenhoff J, Faiss S. Identification of the duodenal papilla by colon capsule endoscope. *Z Gastroenterol* 2010;48(7):753-755.
158. Viazis N, Papaxoinis K, Viachogiannakos J, Efthymiou A, Theodoropoulos L, Karamanolis DG. Is there a role for second-look capsule endoscopy in patients with obscure GI bleeding after a nondiagnostic first test? *Gastrointest Endosc* 2009;69(4):850-856.
159. Ráczi I, Németh A, Tóth E, Fork FT. A vékonybél kapszulás endoszkópiája. *Orv Hetil* 2003;144(44):2159-2164.
160. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, Foschia F, Mutignani M, Perri V, Vecchioli A, Brizi MG, Picciocchi A, Marano P. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002;123(4):999-1005.

161. McCormack TT, Sims J, Eyrebrook I, Kennedy H, Goepel J, Johnson AG, Triger DR. Gastric-Lesions in Portal-Hypertension - Inflammatory Gastritis or Congestive Gastropathy. *Gut* 1985;26(11):1226-1232.
162. Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Agarwal SK, Gupta R, Gupta SC, Mital VP. Endoscopic and histologic appearance of the gastric mucosa in patients with portal hypertension. *Gastrointest Endosc* 1990;36(6):575-579.
163. Misra V, Misra SP, Dwivedi M. Thickened gastric mucosal capillary wall: a histological marker for portal hypertension. *Pathology* 1998;30(1):10-13.
164. Kozarek RA, Botoman VA, Bredfeldt JE, Roach JM, Patterson DJ, Ball TJ. Portal Colopathy - Prospective-Study of Colonoscopy in Patients with Portal-Hypertension. *Gastroenterology* 1991;101(5):1192-1197.
165. Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Dharmani S, Kunwar BK, Arora JS. Colonic changes in patients with cirrhosis and in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Endoscopy* 2005;37(5):454-459.
166. Bresci G, Parisi G, Capria A. Clinical relevance of colonic lesions in cirrhotic patients with portal hypertension. *Endoscopy* 2006;38(8):830-835.
167. Viggiano TR, Gostout CJ. Portal Hypertensive Intestinal Vasculopathy - a Review of the Clinical, Endoscopic, and Histopathologic Features. *Am J Gastroenterol* 1992;87(8):944-954.
168. Gupta R, Saraswat VA, Kumar M, Naik SR, Pandey R. Frequency and factors influencing portal hypertensive gastropathy and duodenopathy in cirrhotic portal hypertension. *J Gastroen Hepatol* 1996;11(8):728-733.
169. Desai N, Desai D, Pethe V, Deodhar KP, Sawant P, Nanivadekar S. Portal hypertensive jejunopathy: a case control study. *Indian J Gastroenterol* 2004;23(3):99-101.
170. Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Gupta M. Ileal varices and portal hypertensive ileopathy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastrointest Endosc* 2004;60(5):778-783.
171. Rana SS, Bhasin DK, Jahagirdar S, Raja K, Nada R, Kochhar R, Joshi K. Is there ileopathy in portal hypertension? *J Gastroen Hepatol* 2006;21(2):392-397.
172. Menchen L, Ripoll C, Marin-Jimenez I, Colon A, Gomez-Camarero J, Gonzalez-Asanza C, Menchen P, Cos E, Banares R. Prevalence of portal hypertensive duodenopathy in cirrhosis: clinical and haemodynamic features. *Eur J Gastroen Hepat* 2006;18(6):649-653.

173. Kovács M, Pák P, Pák G, Fehér J, Rác I. Small bowel alterations in portal hypertension: a capsule endoscopy study. *Hepato-gastroenterol* 2009;56(93):1069-1073.
174. Kovács M, Pák P, Németh A, Pák G, Fehér J, Rác I. Kapszulás endoszkópia szerepe portális hipertenzióban tisztázatlan eredetű gastrointestinalis vérzés esetén. *Orv Hetil* 2007;148(32):1491-1497.
175. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-649.
176. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. *Jpn J Surg* 1980;10(1):84-87.
177. McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I et al. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut* 1985;26:1226-1232.
178. Gupta R, Saraswat VA, Kumar M, Naik SR, Pandey R. Frequency and factors influencing portal hypertensive gastropathy and duodenopathy in cirrhotic portal hypertension. *J Gastroen Hepatol* 1996;11(8):728-733.
179. Menchen L, Ripoll C, Marin-Jimenez I, Colon A, Gomez-Camarero J, Gonzalez-Asanza C, Menchen P, Cos E, Banares R. Prevalence of portal hypertensive duodenopathy in cirrhosis: clinical and haemodynamic features. *Eur J Gastroen Hepat* 2006;18(6):649-653.
180. De Palma GD, Rega M, Masone S, Persico F, Siciliano S, Patrone F, Matantuono L, Persico G. Mucosal abnormalities of the small bowel in patients with cirrhosis and portal hypertension: a capsule endoscopy study. *Gastrointest Endosc* 2005;62(4):529-534.
181. Ponferrada A, Gonzalez-Asanza C, Menchen L et al.: Evaluation of capsule endoscopy in cirrhotic patients with severe anaemia and obscure gastrointestinal bleeding (abstract). 5th International Conferences on Capsule Endoscopy in Paris 2006.
182. Jackson CS, Gerson LB, Management of gastrointestinal angiodysplastic lesions (GIADs): a systemic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(4):474-483.
183. Foutch PG. Colonic angiodysplasia. *Gastroenterologist*. 1997;5(2):148-156.
184. Enns R, Go K, Chang H, Pluta K. Capsule endoscopy: a single-centre experience with the first 226 capsules. *Can J Gastroenterol* 2004;18(9):555-558.

185. Carlo JT, DeMarco D, Smith BA, Livingston S, Wisner K, Kuhn JA, Lamont JP. The utility of capsule endoscopy and its role for diagnosing pathology in the gastrointestinal tract. *Am J Surg* 2005;190(6):886-890.
186. Roskell DE, Biddolph SC, Warren BF. Apparent deficiency of mucosal vascular collagen type IV associated with angiodysplasia of the colon. *J Clin Pathol* 1998;51(1):18-20.
187. Junquera F, Saperas E, de Torres I, Vidal MT, Malagelada JR. Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):1070-1076.
188. Samaha E, Rahmi G, Landi B, Lorenceau-Savale C, Malamut G, Canard JM, Bloch F, Jian R, Chatellier G, Cellier C. Long-term outcome of patients treated with double balloon enteroscopy for small bowel vascular lesions. *Am J Gastroenterol* 2012;107(2):240-246.
189. Jackson CS, Gerson LB. Management of gastrointestinal angiodysplastic lesions (GIADs): a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(4):474-483; quiz 84.
190. Lepere C, Cuillerier E, Van Gossum A, Bezet A, Schmit A, Landi B, Cellier C. Predictive factors of positive findings in patients explored by push enteroscopy for unexplained GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005;61(6):709-714.
191. Fan GW, Chen TH, Lin WP, Su MY, Sung CM, Hsu CM, Chi CT. Angiodysplasia and bleeding in the small intestine treated by balloon-assisted enteroscopy. *J Dig Dis* 2013;14(3):113-116.
192. Arakawa D, Ohmiya N, Nakamura M, Honda W, Shirai O, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Maeda O, Ando T, Goto H. Outcome after enteroscopy for patients with obscure GI bleeding: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and videocapsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009;69(4):866-874.
193. Bon C, Aparicio T, Vincent M, Mavros M, Bejou B, Raynaud JJ, Zampeli E, Airinei G, Sautereau D, Benamouzig R, Michopoulos S. Long-acting somatostatin analogues decrease blood transfusion requirements in patients with refractory gastrointestinal bleeding associated with angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(6):587-593.
194. Stephens TD, Bunde CJ, Fillmore BJ. Mechanism of action in thalidomide teratogenesis. *Biochem Pharmacol* 2000;59(12):1489-1499.

195. Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, Liu WZ, Xu CH, Tan HH, Chen HY, Wei W, Fang JY, Xiao SD. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology* 2011;141(5):1629-1637 e1-4.
196. Garrido A, Sayago M, Lopez J, Leon R, Bellido F, Marquez JL. Thalidomide in refractory bleeding due to gastrointestinal angiodysplasias. *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104(2):69-71.
197. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroen* 2005;21(2):169-175.
198. Fujimori S, Seo T, Gudis K, Tanaka S, Mitsui K, Kobayashi T, Ehara A, Yonezawa M, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Diagnosis and treatment of obscure gastrointestinal bleeding using combined capsule endoscopy and double balloon endoscopy: 1-year follow-up study. *Endoscopy* 2007;39(12):1053-1058.
199. Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000;119(2):521-535.
200. Langman MJ, Morgan L, Worrall A. Use of anti-inflammatory drugs by patients admitted with small or large bowel perforations and haemorrhage. *Brit Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6465):347-349.
201. Manetas M, O'Loughlin C, Kelemen K, Barkin JS. Multiple small-bowel diaphragms: a cause of obscure GI bleeding diagnosed by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;60(5):848-851.
202. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New Engl J Med* 1992;327(11):749-754.
203. Schembre DB, Ross AS. Spiral enteroscopy: a new twist on overtube assisted endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009;69(2):333-336.
204. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Iino S, Ido K, Sugano K. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001;53(2):216-220.
205. Lewis BS. Expanding role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(26):4137-4141.
206. Lucendo AJ, Guagnozzi D. Small bowel video capsule endoscopy in Crohn's disease: What have we learned in the last ten years? *World J Gastrointest Endosc* 2011;3(2):23-29.

207. Eliakim R, Fischer D, Suissa A, Yassin K, Katz D, Guttman N, Migdal M. Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computerized tomography in patients with suspected Crohn's disease. *Eur J Gastroen Hepat* 2003;15(4):363-367.
208. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, Foschia F, Mutignani M, Perri V, Vecchioli A, Brizi MG, Picciocchi A, Marano P. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002;123(4):999-1005.
209. Friedman S. Comparison of capsule endoscopy to other modalities in small bowel. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004;14(1):51-60.
210. Chan FKL, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications - review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharm Ther* 2004;19(10):1051-1061.
211. Maiden L, Thjoleifsson B, Seigal A, Bjarnason II, Scott D, Birgisson S, Bjarnason I. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: A cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(9):1040-1045.
212. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(2):133-141.
213. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol H* 2005;3(1):55-59.
214. Fujimori S, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009;69(7):1339-1346.
215. Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am J Epidemiol* 1995;141(6):539-545.
216. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, Yu Q, Bombardier C. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124(2):288-292.

217. Bjarnason I, Hopkinson N, Zanelli G, Prouse P, Smethurst P, Gumpel JM, Levi AJ. Treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy. *Gut* 1990;31(7):777-780.
218. Gross V, Andus T, Fischbach W, Weber A, Gierend M, Hartmann F, Schölmerich J. Comparison between high dose 5-aminosalicylic acid and 6-methylprednisolone in active Crohn's ileocolitis. A multicenter randomized double-blind study. German 5-ASA Study Group. *Z Gastroenterol* 1995;33(10):581-584.
219. Schreiber S, Howaldt S, Raedler A. Oral 4-aminosalicylic acid versus 5-aminosalicylic acid slow release tablets. Double blind, controlled pilot study in the maintenance treatment of Crohn's ileocolitis. *Gut* 1994;35(8):1081-1085.
220. Brunner M, Greinwald R, Kletter K, Kvaternik H, Corrado ME, Eichler HG, Müller M. Gastrointestinal transit and release of 5-aminosalicylic acid from ¹⁵³Sm-labelled mesalazine pellets vs. tablets in male healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(9):1163-1169.
221. Rác I, Szalai M, Kovács V, Regőczy H, Kiss Gy, Horváth Z. Mucosal healing effect of mesalazine granules in naproxen induced small bowel enteropathy. *World Journal of Gastroenterology* 2013;19(6):889-896. Rác I, Szalai M, Kovács V, Regőczy H, Kiss Gy, Horváth Z. Mucosal healing effect of mesalazine granules in naproxen induced small bowel enteropathy. *World J of Gastroenterol* 2013;19(6):889-896.
222. Koulaouzidis A, Douglas S, Plevris JN. Lewis score correlates more closely with fecal calprotectin than Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index. *Dig Dis Sci* 2012;57(4):987-993.
223. Gralnek IM, Defranchis R, Seidman E, Leighton JA, Legnani P, Lewis BS. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(2):146-154.
224. Koulaouzidis A, Douglas S, Plevris JN. Blue mode does not offer any benefit over white light when calculating Lewis score in small-bowel capsule endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4(2):33-37.
225. Endo H, Hosono K, Inamori M, Kato S, Nozaki Y, Yoneda K, Akiyama T, Fujita K, Takahashi H, Yoneda M, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Matsuhashi N, Nakajima A. Incidence of Small Bowel Injury Induced by Low-Dose Aspirin: A Crossover Study Using Capsule Endoscopy in Healthy Volunteers. *Digestion* 2009;79(1):44-51.

226. Endo H, Hosono K, Higurashi T, Sakai E, Iida H, Sakamoto Y, Fujita K, Takahashi H, Koide T, Yoneda M, Tokoro C, Inamori M, Abe Y, Matsuhashi N, Nakajima A. Quantitative analysis of low-dose aspirin-associated small bowel injury using a capsule endoscopy scoring index. *Dig Endosc* 2011;23(1):56-61.
227. Racz I. Is Low-Dose Aspirin Really Harmful to the Small Bowel? *Digestion* 2009;79(1):42-43.
228. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-2917.
229. Winawer SJ. Screening of colorectal cancer: progress and problems. *Recent Results Cancer Res* 2005;166:231-244.
230. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *New Engl J Med* 1988;319(9):525-532.
231. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *New Engl J Med* 1993;329(27):1977-1981.
232. Levin TR, Zhao W, Conell C, Seeff LC, Manninen DL, Shapiro JA, Shulman J. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med* 2006;145(12):880-886.
233. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996;44(1):8-14.
234. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004;9(3):568-577.
235. Tischendorf JJW, Wasmuth HE, Koch A, Hecker H, Trautwein C, Winograd R. Value of magnifying chromoendoscopy and narrow band imaging (NBI) in classifying colorectal polyps: a prospective controlled study. *Endoscopy* 2007;39(12):1092-1096.

236. East JE, Suzuki N, Bassett P, Stavrinidis M, Thomas HJW, Guenther T, Tekkis PP, Saunders BP. Narrow band imaging with magnification for the characterization of small and diminutive colonic polyps: pit pattern and vascular pattern intensity. *Endoscopy* 2008;40(10):811-817.
237. Ahadi M, Sokolova A, Brown I, Chou A, Gill AJ. The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. *Pathology* 2021;53(4):454-461.
238. Ishigooka S, Nomoto M, Obinata N, Oishi Y, Sato Y, Nakatsu S, Suzuki M, Ikeda Y, Maehata T, Kimura T, Watanabe Y, Nakajima T, Yamano H, Yasuda H, Itoh F. Evaluation of magnifying colonoscopy in the diagnosis of serrated polyps. *World J Gastroenterol* 2012;18(32):4308-4316.
239. IJspeert JEG, de Wit K, van der Vlugt M, Bastiaansen BAJ, Fockens P, Dekker E. Prevalence, distribution and risk of sessile serrated adenomas/polyps at a center with a high adenoma detection rate and experienced pathologists. *Endoscopy* 2016;48(8):740-746.
240. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, vanAntwerp R, BrownDavis C, Marciniak DA, Mayer RJ. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112(2):594-642.
241. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):739-750.
242. Rác I, Szabó A, Goda M, Oláh A. Preliminary colorectal cancer screening program model in Hungary. *Gastrointestinal Oncology* 2002;4(2-3):119-121.
243. Rác I. A colorectalis carcinoma egylépcsős, kolonoszkópos szűrési módja: A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium módszertani ajánlása. *Lege Art Med* 18:(8-9) pp. 603-605. (2008)
244. Grady WM, Markowitz SD. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci.* 2015;60(3):762-772.

245. Coleman HG, Loughrey MB, Murray LJ, Johnston BT, Gavin AT, Shrubsole MJ, Bhat SK, Allen PB, McConnell V, Cantwell MM. Colorectal Cancer Risk Following Adenoma Removal: A Large Prospective Population-Based Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(9):1373-1380.
246. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015. 65(1):5-29.
247. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2011;154(1):22-30.
248. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, Bresalier R, Andriole GL, Buys SS, Crawford ED, Fouad MN, Isaacs C, Johnson CC, Reding DJ, O'Brien B, Carrick DM, Wright P, Riley TL, Purdue MP, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC, Berg CD, PLCO Project Team. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *New Engl J Med* 2012;366(25):2345-2357.
249. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, Inamura K, Kim SA, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Willett WC, Rosner BA, Fuchs CS, Giovannucci E, Ogino S, Chan AT. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *New Engl J Med* 2013;369(12):1095-1105.
250. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61(5):759-767.
251. Sporn MB. Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. *Cancer Res* 1976;36(7 PT 2):2699-2702.
252. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2018. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html> (Letöltve: 2023.02.04.)
253. Újszászy L, Nemesánszky E, Rác I. A ciklooxigenáz-2 (COX-2) enzim gátlás evolúciója és az alkalmazás gasztroenterológiai vonatkozásai. *Gyógyszereink* 2000;50:(5-6) pp. 181-189.
254. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, Petrelli N, Pipas JM, Karp DD, Loprinzi CL, Steinbach G, Schilsky R. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *New Engl J Med* 2003;348(10):883-890.

255. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, McKeown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein R, Burke CA, Snover DC, Church TR, Allen JI, Beach M, Beck GJ, Bond JH, Byers T, Greenberg ER, Mandel JS, Marcon N, Mott LA, Pearson L, Saibil F, van Stolk RU. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *New Engl J Med* 2003;348(10):891-899.
256. Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM, Krush AJ, Petersen GM, Trimbath JD, Piantadosi S, Garrett E, Geiman DE, Hubbard W, Offerhaus GJA, Hamilton SR. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *New Engl J Med* 2002;346(14):1054-1059.
257. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107(4):1183-1188.
258. Sinicrope FA, Lemoine M, Xi L, Lynch PM, Cleary KR, Shen Y, Frazier ML. Reduced expression of cyclooxygenase 2 proteins in hereditary nonpolyposis colorectal cancers relative to sporadic cancers. *Gastroenterology* 1999;117(2):350-358.
259. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in *Apc* delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996;87(5):803-809.
260. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, Tang J, Rosenstein RB, Wittes J, Corle D, Hess TM, Woloj GM, Boisserie F, Anderson WF, Viner JL, Bagheri D, Burn J, Chung DC, Dewar T, Foley TR, Hoffman N, Macrae F, Pruitt RE, Saltzman JR, Salzberg R, Sylwestrowicz T, Gordon GB, Hawk ET. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *New Engl J Med* 2006;355(9):873-884.
261. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New Engl J Med* 2005;352(11):1092-1102.
262. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Rác I, Dite P, Hajer J, Zavoral M, Lechuga MJ, Gerletti P, Tang J, Rosenstein RB, Macdonald K, Bhadra P, Fowler R, Wittes J, Zauber AG, Solomon SD, Levin B. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *New Engl J Med* 2006;355(9):885-895.

263. Lynch NR, Castes M, Astoin M, Salomon JC. Mechanism of inhibition of tumour growth by aspirin and indomethacin. *Br J Cancer* 1978;38(4):503-512.
264. Craven PA, DeRubertis FR. Effects of aspirin on 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1992;13(4):541-546.
265. Reddy BS, Rao CV, Rivenson A, Kelloff G. Inhibitory effect of aspirin on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Carcinogenesis* 1993;14(8):1493-1497.
266. Arber N, Spicak J, Rácz I, Zavoral M, Breazna A, Gerletti P, Lechuga MJ, Collins N, Rosenstein RB, Eagle CJ, Levin B. Five-year analysis of the prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106(6):1135-1146.
267. McGill SK, Evangelou E, Ioannidis JP, Soetikno RM, Kaltenbach T. Narrow band imaging to differentiate neoplastic and non-neoplastic colorectal polyps in real time: a meta-analysis of diagnostic operating characteristics. *Gut* 2013;62(12):1704-1713.
268. Ignjatovic A, East JE, Suzuki N, Vance M, Guenther T, Saunders BP. Optical diagnosis of small colorectal polyps at routine colonoscopy (Detect InSpect ChAracterise Resect and Discard; DISCARD trial): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10(12):1171-1178.
269. Ignjatovic A, Thomas-Gibson S, East JE, Haycock A, Bassett P, Bhandari P, Man R, Suzuki N, Saunders BP. Development and validation of a training module on the use of narrow-band imaging in differentiation of small adenomas from hyperplastic colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2011;73(1):128-133.
270. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, Tanaka S, Saunders BP, Ponchon T, Soetikno R, Rex DK. Validation of a Simple Classification System for Endoscopic Diagnosis of Small Colorectal Polyps Using Narrow-Band Imaging. *Gastroenterology* 2012;143(3):599-607.
271. Hewett DG, Huffman ME, Rex DK. Leaving distal colorectal hyperplastic polyps in place can be achieved with high accuracy by using narrow-band imaging: an observational study. *Gastrointest Endosc* 2012;76(2):374-380.

272. Rastogi A, Rao DS, Gupta N, Grisolano SW, Buckles DC, Sidorenko E, Bonino J, Matsuda T, Dekker E, Kaltenbach T, Singh R, Wani S, Sharma P, Olyae MS, Bansal A, East JE. Impact of a computer-based teaching module on characterization of diminutive colon polyps by using narrow-band imaging by non-experts in academic and community practice: a video-based study. *Gastrointest Endosc* 2014;79(3):390-398.
273. van den Broek FJC, Reitsma JB, Curvers WL, Fockens P, Dekker E. Systematic review of narrow-band imaging for the detection and differentiation of neoplastic and nonneoplastic lesions in the colon (with videos). *Gastrointest Endosc* 2009;69(1):124-135.
274. Neumann H, Vieth M, Fry LC, Gunther C, Atreya R, Neurath MF, Monkemuller K. Learning curve of virtual chromoendoscopy for the prediction of hyperplastic and adenomatous colorectal lesions: a prospective 2-center study. *Gastrointest Endosc* 2013;78(1):115-120.
275. RÁCZ I, Horváth A, Kránitz N, Kiss Gy, Regőczy H, Horváth Z. Artificial intelligence-based colorectal polyp histology prediction by using narrow-band image-magnifying colonoscopy. *Clinical Endoscopy* 2022;55(1):113-121.
276. Horváth A, Spindler S, Szalay M, RÁCZ I. Preprocessing Endoscopic Images of Colorectal Polyps. *Acta Tech Jaurin* 2016;9(1):65-82.
277. Tischendorf JJW, Gross S, Winograd R, Hecker H, Auer R, Behrens A, Trautwein C, Aach T, Stehle T. Computer-aided classification of colorectal polyps based on vascular patterns: a pilot study. *Endoscopy* 2010;42(3):203-207.
278. Gross S, Trautwein C, Behrens A, Winograd R, Palm S, Lutz HH, Schirin-Sokhan R, Hecker H, Aach T, Tischendorf JJW. Computer-based classification of small colorectal polyps by using narrow-band imaging with optical magnification. *Gastrointest Endosc* 2011;74(6):1354-1359.
279. Takemura Y, Yoshida S, Tanaka S, Onji K, Oka S, Tamaki T, Kaneda K, Yoshihara M, Chayama K. Quantitative analysis and development of a computer-aided system for identification of regular pit patterns of colorectal lesions. *Gastrointest Endosc* 2010;72(5):1047-1051.
280. Alagappan M, Brown JRG, Mori Y, Berzin TM. Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: The future is almost here. *World J Gastrointest Endosc* 2018;10(10):239-249.

281. Hassan C, Bisschops R, Bhandari P, Coron E, Neumann H, Pech O, Correale L, Repici A. Predictive rules for optical diagnosis of < 10-mm colorectal polyps based on a dedicated software. *Endoscopy* 2020;52(1):52-60.
282. Le Berre C, Sandborn WJ, Aridhi S, Devignes MD, Fournier L, Smail-Tabbone M, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Application of Artificial Intelligence to Gastroenterology and Hepatology. *Gastroenterology* 2020;158(1):76-94 e2.
283. Hassan C, Spadaccini M, Iannone A, Maselli R, Jovani M, Chandrasekar VT, Antonelli G, Yu H, Areia M, Dinis-Ribeiro M, Bhandari P, Sharma P, Rex DK, Rösch T, Wallace M, Repici A. Performance of artificial intelligence in colonoscopy for adenoma and polyp detection: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2021;93(1):77-85 e6.
284. Rác I. Endoszkópos polyp-diagnosztika. *Orvostovábbképző Szle* 2019;26(5):39-41.
285. Racz I, Horvath A, Szalai M, Spindler S, Kiss G, Regoczi H, Horvath Z. Digital Image Processing Software for Predicting the Histology of Small Colorectal Polyps by Using Narrow-Band Imaging Magnifying Colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015;81(5):AB259.
286. Rex DK, Kahi C, O'Brien M, Levin TR, Pohl H, Rastogi A, Burgart L, Imperiale T, Ladabaum U, Cohen J, Lieberman DA. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2011;73(3):419-422.
287. Cohen J, Bosworth BP, Chak A, Dunkin BJ, Early DS, Gerson LB, Hawes RH, Haycock AV, Hochberger JH, Hwang JH, Martin JA, McNally PR, Sedlack RE, Vassiliou MC. Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations (PIVI) on the use of endoscopy simulators for training and assessing skill. *Gastrointest Endosc* 2012;76(3):471-475.
288. Abu Dayyeh BK, Thosani N, Konda V, Wallace MB, Rex DK, Chauhan SS, Hwang JH, Komanduri S, Manfredi M, Maple JT, Murad FM, Siddiqui UD, Banerjee S. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2015;81(3):502.

289. Gonai T, Kawasaki K, Nakamura S, Yanai S, Akasaka R, Sato K, Toya Y, Asakura K, Urushikubo J, Fujita Y, Eizuka M, Uesugi N, Sugai T, Matsumoto T. Microvascular density under magnifying narrow-band imaging endoscopy in colorectal epithelial neoplasms. *Intest Res* 2020;18(1):107-114.
290. Chang JY. Artificial intelligence-based colorectal polyp histology prediction using narrow-band image-magnifying colonoscopy: a stepping stone for clinical practice. *Clin Endosc* 2022;55(5):699-700.
291. Racz I, Horvath A, Horvath Z. Response to Artificial intelligence-based colorectal polyp histology prediction using narrow-band image-magnifying colonoscopy: a stepping stone for clinical practice. *Clin Endoscopy* 2022;55(5):701-702.
292. Takemura Y, Yoshida S, Tanaka S, Kawase R, Onji K, Oka S, Tamaki T, Raytchev B, Kaneda K, Yoshihara M, Chayama K. Computer-aided system for predicting the histology of colorectal tumors by using narrow-band imaging magnifying colonoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2012;75(1):179-185.
293. Kominami Y, Yoshida S, Tanaka S, Sanomura Y, Hirakawa T, Raytchev B, Tamaki T, Koide T, Kaneda K, Chayama K. Computer-aided diagnosis of colorectal polyp histology by using a real-time image recognition system and narrow-band imaging magnifying colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016;83(3):643-649.
294. Common Terminology Criteria for Adverse Events. National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment and Diagnosis. Cancer Therapy Evaluation Program: Bethesda, MD, 2006.
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
 (Letöltve: 2023.02.04.)
295. Katona BW, Weiss JM. Chemoprevention of Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020;158(2):368-388.
296. Kim Y-I. Current Status of Folic Acid Supplementation on Colorectal Cancer Prevention. *Current Pharmacology Reports* 2016;2:21-33.
297. Pence BC. Role of calcium in colon cancer prevention: experimental and clinical studies. *Mutat Res* 1993;290(1):87-95.
298. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014;14(5):342-357.

299. Rozhin J, Wilson PS, Bull AW, Nigro ND. Ornithine Decarboxylase Activity in the Rat and Human-Colon. *Cancer Research* 1984;44(8):3226-3230.
300. Fuster V, Sweeny JM. Aspirin A Historical and Contemporary Therapeutic Overview. *Circulation* 2011;123(7):768-778.
301. Drew DA, Cao Y, Chan AT. Aspirin and colorectal cancer: the promise of precision chemoprevention. *Nat Rev Cancer* 2016;16(3):173-186.
302. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *New Engl J Med* 2007;356(21):2131-2142.
303. Barry EL, Sansbury LB, Grau MV, Ali IU, Tsang S, Munroe DJ, Ahnen DJ, Sandler RS, Saibil F, Gui J, Bresalier RS, McKeown-Eyssen GE, Burke C, Baron JA. Cyclooxygenase-2 polymorphisms, aspirin treatment, and risk for colorectal adenoma recurrence--data from a randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(10):2726-2733.
304. Shureiqi I, Wu Y, Chen D, Yang XL, Guan B, Morris JS, Yang P, Newman RA, Broaddus R, Hamilton SR, Lynch P, Levin B, Fischer SM, Lippman SM. The critical role of 15-lipoxygenase-1 in colorectal epithelial cell terminal differentiation and tumorigenesis. *Cancer Res* 2005;65(24):11486-11492.
305. Gupta AK, Pinsky P, Rall C, Mutch M, Dry S, Seligson D, Schoen RE. Reliability and accuracy of the endoscopic appearance in the identification of aberrant crypt foci. *Gastrointest Endosc* 2009;70(2):322-330.
306. Jankowski J, Hunt R. Cyclooxygenase-2 inhibitors in colorectal cancer prevention: counterpoint. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(8):1858-1861.
307. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnolli M. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *New Engl J Med* 2005;352(11):1071-1080.
308. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Quan H, Riddell R, Lanus A, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Loftus S, Morton DG. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006;131(6):1674-1682.

309. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B, Godio L, Patterson S, Rodriguez-Bigas MA, Jester SL, King KL, Schumacher M, Abbruzzese J, DuBois RN, Hittelman WN, Zimmerman S, Sherman JW, Kelloff G. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *New Engl J Med* 2000;342(26):1946-1952.