

# A protonpumpagátló kezelés eredménytelenségének okai gastrooesophagealis refluxbetegségben

JUHÁSZ MÁRK DR.<sup>1</sup> ■ TULASSAY ZSOLT DR.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem, Gasztroenterológiai és Endokrinológiai Kutatócsoport, Budapest

A protonpumpagátlók (protonpumpa-inhibitorok, PPI) bevezetése új fejezetet nyitott a gastrooesophagealis refluxbetegség (gastroesophageal reflux disease, GERD) kezelésében. A betegek kisebb, de nem jelentéktelen hányadában azonban a PPI sem hatékony. Ilyen esetekben az első kérdés mindig az, hogy a tünetek valóban GERD-nek tulajdoníthatók-e, vagy egyéb betegség után kell kutatnunk. Ha a GERD a legvalószínűbb lehetőség, akkor a további vizsgálatok és a több támadáspontú kezelés előtt fel kell térképeznünk a beteg együttműködését (compliance). Ha az eredménytelen PPI-kezelés hátterében nem helytelenül kezelt GERD áll, akkor számos egyéb kórkép lehetőségét is fel kell vetnünk. Összefoglaló közleményünkben az elkülönítő diagnosztikai kérdésekről adunk áttekintést.

**Kulcsszavak:** gastrooesophagealis refluxbetegség, protonpumpa-inhibitor, PPI-refrakter refluxbetegség

**Potential reasons for proton pump inhibitor failure in the treatment of gastroesophageal reflux disease.** The introduction of proton pump inhibitors (PPI) has facilitated the successful management of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). In a minor, but still relevant proportion of patients with GERD-like symptoms, PPI therapy has also proved to be ineffective. In such cases, the first question to be answered is if the symptoms and complaints are related to GERD indeed, or another disorder should be searched for. In case GERD is still the most likely diagnosis, patients' compliance should be thoroughly investigated before any further diagnostic and therapeutic measure is taken. If PPI failure is not a result of inadequate management of GERD, there are several other disorders to be ruled out. In our review, we summarize the most important differential diagnostic issues of PPI failure.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitor, PPI failure

(Beérkezett: 2008. július 4.; elfogadva: 2008. augusztus 11.)

## Rövidítések

GERD = (gastroesophageal reflux disease) gastrooesophagealis refluxbetegség; PPI = protonpumpa-inhibitor; ERD = erózív refluxbetegség; NERD = nem erózív refluxbetegség; DGER = duodenogastrooesophagealis reflux; NAB = nocturnal acid breakthrough; EOSE = eosinophil oesophagitis

A gastrooesophagealis refluxbetegség (gastroesophageal reflux disease, GERD) a gasztroenterológusok és háziorvosok által diagnosztizált egyik leggyakoribb kórkép, amelynek gyógyszeres kezelése drámaian átalakult az elmúlt 20 évben. A protonpumpagátlók (protonpumpa-inhibitorok, PPI) forradalmasították a GERD kezelést [1]. Kezdetben a peptikus fekély és az oesophagitis kezelésére alkalmazták, kiváló eredménnyel. Később a GERD oesophagealis és extraoesophagealis formájának tulaj-

donított számos tünet (nem erózív reflux, laryngitis, köhögés, sinusitis, otitis, asthma, mellkasi fájdalom stb.) esetén is egyre gyakrabban alkalmazták PPI-t [2]. Nyilvánvalóvá vált, hogy ezek a tünetek tartósabb és nagyobb dózisu PPI-kezelést igényelnek. A napi kétszeri PPI-kezelés, 3–6 hónapon át folyamatosan alkalmazva, a legtöbb betegnél sikerre vezetett [3]. A kezelt betegek számának növekedésével azonban kirajzolódott egyfajta „tetőhatás”; az elmúlt években vált ismertté, hogy a PPI-vel kezelt GERD-betegek körülbelül 30%-a (25–40%) csak részlegesen vagy egyáltalán nem reagál a standard, illetve növelt dózisu PPI-kezelésre [4]. A GERD jellegzetes vagy atípusos (extraoesophagealis) megjelenési formái miatt alkalmazott PPI-kezelés kudarca vált a gasztroenterológiai szakrendelések GERD-del kapcsolatos legfőbb kérdésévé [5].

## PPI-refrakter refluxbetegség vagy egyéb betegség?

Az irodalomban jelenleg nem található elfogadható meghatározás a sikertelen PPI-kezelés leírására [6]. Erozív oesophagitisben (ERD) akkor beszélünk sikertelen PPI-kezelésről, ha a PPI-kúra után kontrollendoszkópia során továbbra is eróziókat látunk. Egy másik meghatározás szerint eredménytelen a PPI-terápia, ha a betegek 3 hónapon keresztül hetente legalább kétszer éreznek gyomorégést [7]. A PPI-kezelés sikerességét azonban végül a betegek döntenek el. Ez a vélemény nyilvánvalóan egyéni, függ a betegek PPI-kezeléssel szemben támasztott elvárásaitól, amelyeket a nem, az életkor, a szocietnikai háttér, a képzettség, a lakóhely és egyéb demográfiai tényezők is befolyásolnak. A PPI-kezelés kudarcáról újabban akkor beszélünk, ha a nyálkahártya teljes gyógyulását és/vagy kielégítő tüneti választ egy legalább 12 hétig tartó növelt dózissal (napi kétszeri) PPI-kúrával sem sikerült elérni [3]. Ezzel a meghatározással kiszűrhetők azok a betegek, akik a PPI-kezelés során is zavaró panaszokról számolnak be, függetlenül azok gyakoriságától és súlyosságától. A PPI-re nem reagáló, klasszikus gyomorégéses panaszoktól szenvedő betegek egy részénél a háttérben nem refluxbetegség áll, és ez gyakoribb jelenség, mint a ténylegesen PPI-refrakter GERD.

A PPI-kezelés eredménytelenségét vetítik előre a következő prognosztikus jelek: súlyos szubjektív panaszok, a nyálkahártya-sérülés hiánya és a nyelőcső alsó szakaszának kismértékű savexpozíciója [8]. A standard dózissal PPI-re a nem erozív refluxbetegségben (NERD) szenvedő betegeknek 20-30%-kal kisebb része reagál, mint az ERD-esetekben [9]. Az irodalom áttekintése alapján a PPI-re adott összesített tüneti válasz NERD-betegekben 36,7%, ERD-betegekben 55,5%, a terápiás siker pedig NERD-ben 27,5%, ERD-ben 48,9% volt [10]. A NERD-betegekben a PPI-re adott válasz és a nyelőcső savas expozíciójának mértéke között közvetlen összefüggés volt megfigyelhető: minél nagyobb volt a nyelőcső distalis szakaszának savas expozíciója, a betegek annál nagyobb hányada számolt be a tünetek megszűnéséről [11]. Ennek éppen az ellenkezőjét írták le erozív oesophagitis betegek esetében, akiknél annál rosszabb volt a napi egyszer alkalmazott PPI-kezelés hatékonysága, minél súlyosabb volt a nyálkahártya gyulladása. A NERD-betegekben a tartós tüneti válasz kialakulásához kétszer-háromszor annyi időre van szükség.

A PPI hatástalanságát feltérképező vizsgálatokban a beválogatási feltételek nem voltak azonosak és következetesek, ezért számos olyan beteg is bekerült a vizsgálatokba, akiknek panaszai nem refluxbetegség következtében alakultak ki [11]. Az ERD-betegeknél sokkal kisebb az esély ehhez hasonló diagnosztikai bizonytalanságra. A PPI-kezelésre adott kedvezőtlen válasz leggyakoribb oka az, hogy a beteg panaszait nem refluxbetegség vagy -jelenség okozza. Az alternatív diagnózis gyanúját a gondos anamnéziszfelvétellel kell felvetni, ezt követően a

1. Nem gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD) áll a panaszok háttérében:
  - funkcionális dyspepsia,
  - ruminációs zindróma,
  - aerophagia,
  - achalasia,
  - duodenogastricus reflux,
  - eosinophil oesophagitis.
2. Nem kielégítő savszekréció-gátlás:
  - compliance hiánya,
  - PPI-metabolizmus genetikai variációi,
  - *Helicobacter pylori*,
  - elégtelen dózissal és időtartamú PPI-terápia.
3. Egyéb okok:
  - gyomorürülés-zavarok,
  - éjszakai savátörés,
  - viscerális hiperszenzitivitás.

1. táblázat | A protonpumpagátló (protonpumpa-inhibitor, PPI-) kezelés eredménytelenségének okai [*Bredenoord* után módosítva, 3]

GERD diagnózisát végleg el kell vetni, illetve bizonyítani kell a különböző képző és szükség szerint funkcionális vizsgálatokkal (1. táblázat).

## A PPI-kezelés eredménytelenségének feltételezett mechanizmusai

### A beteg együttműködése (*compliance*)

A beteg *compliance*-ének hiányából eredő terápiás sikertelenség nem tekinthető a PPI-kezelés kudarcának GERD-ben. Minden betegnél, akinél felmerül a PPI-terápia sikertelensége, először az együttműködést kell gondosan megvizsgálnunk. A PPI-t szedők körében gyakori a fegyelmezetlenség: nagy beteganyagot felvonultató kérdőív tanulsága szerint a GERD-betegeknek csak 55%-a szedte a napi egyszeri PPI-t az előírt 4 héten át, míg 37%-uk legfeljebb 12 napig tartotta be az előírt PPI-kezelést [12].

### Funkcionális kórképek

A Római III. kritériumrendszer szerint a funkcionális dyspepsia meghatározása: zavaró postprandialis telítettség, korai teltségérzet és epigastriális fájdalom, amelyek háttérben organikus eltérés nem mutatható ki [13]. A gyomorégést és a regurgitációt nem lehet a dyspepsia tüneteinek tekinteni, és az átfedések ellenére a GERD és a dyspepsia két külön entitás. A PPI-kezelés funkcionális dyspepsiában a placebohoz képest sikereesebb lehet, de a hatékonyság lényegesen kisebb, mint GERD-betegekben [14]. Ennek megfelelően a PPI-re adott részleges válasz nem szükségszerűen jelez GERD-betegséget. A PPI-refrakter esetek háttérében a leggyakrabban valószínűleg funkcionális kórképek állnak, azok közül is a dyspepsián kívül a NERD és a funkcionális gyomorégés. Ez utóbbi csoportban a distalis nyelőcső savas expozíció-profilja, a

hiatushernia gyakorisága, a distalis nyelőcső-amplitúdó kontrakciói és az alsó nyelőcsősphincter (lower esophagus sphincter, LES) bazális nyomása az egészségesekéhez hasonló [15]. Ez arra utal, hogy nemcsak a reflux, hanem más mechanizmusok is szerepet játszhatnak a funkcionális gyomorégésben szenvedők panaszainak keletkezésében. *Martinez és mtsai* igazolták, hogy olyan NERD-betegekben, akikben a 24 órás pH-teszt eredménye kóros, a tüneti index sokkal gyakrabban volt 75% felett, mint a funkcionális gyomorégésben szenvedő betegekben (61,9% vs. 10,5%;  $p = 0,0001$ ) [9]. A funkcionális gyomorégésben szenvedőkben, akiknek a tüneti indexe negatív volt, a pH<4 tartományban a gyomorégés gyakorisága csak 12,7% volt. Akikben a tüneti index pozitív volt, az idő 70,7%-ában éreztek gyomorégést, noha a gyomorégéses epizódok átlagos gyakorisága hasonló volt. Ezek alapján a funkcionális gyomorégésben szenvedők többségében (63%) a gyomorégés nem a savas refluxszal függ össze. Mindazonáltal ebben és egy másik vizsgálatban is a funkcionális gyomorégésben szenvedők között elkülöníthető volt egy kisebb csoport, akikben a gyomorégés és a savasreflux-események között szoros összefüggés állt fenn. Ezért valószínű, hogy a kettős dózisu PPI-kezelésre adott részleges válasz ennek az alcsoportnak tulajdonítható [16].

Funkcionális gyomorégés esetén a fájdalom keletkezésének számos oka van. A fizioiógiai tartományt nem meghaladó savas expozíció a betegeknek csak egy kis csoportjában játszik kóros szerepet. Funkcionális gyomorégésben szenvedő betegekben ballonos tágitással vagy elektromos stimulációval több vizsgálatban is kisebb fájdalomküszöböt mértek, mint a GERD egyéb megjelenési formáiban [17]. Neurofizioiógiai mérésekkel bizonyították, hogy funkcionális gyomorégés esetében azonos mértékű reakciók kiváltásához kisebb afferens hatás szükséges, ami fokozott nyelőcső-szenzitivitásra utal [18]. Ezzel szemben a kóros eredményű 24 órás pH-tesztet produkáló NERD-betegekhez képest a funkcionális gyomorégésben szenvedőknél a savas ingerre a gyomorégéses tünetek időtartamának megnyúlását, átlagos súlyosságának mérséklődését és a savas perfúzió szenzitivitásának csökkenését észlelték [19]. A Bernstein-teszt a betegek 25%-ában negatív volt. Ez a vizsgálat megerősíti azt a gyanút, hogy a funkcionális gyomorégés heterogén betegség, amelyben a betegek jelentős hányadában nem a gastrooesophagealis reflux felelős a gyomorégésért. Napi kétszeri PPI-re nem reagáló betegeket bevonó vizsgálatokban a betegek 50–60%-ában nem volt összefüggés a tünetek és a gastrooesophagealis reflux között [20].

### *Ruminatioszindróma*

Ruminatioszindróma esetében folyamatosan vagy visszatérően, megelőző hányinger, öklendezés nélkül, röviddel az étkezés után a táplálék regurgitál a szájüregbe, s ezt sputumképződés, újrarágás és nyelés követi [21].

Az igazi ruminatio ritka, de mivel a gyomortartalom regurgitációja a vezető tünet, gyakran tévesen értékelik hányásként vagy GERD-ként. Az előbbtől a hányinger és öklendezés hiánya alapján különíthető el. A tünetek alapján GERD-től nehezebb megkülönböztetni, PPI adására a GERD-esetek többsége azonban jól reagál, a ruminatio viszont nem javul, sőt súlyosbodhat is. Az elkülönítésben további segítség lehet, hogy a ruminatio közvetlenül étkezés után jelentkezik, a GERD tünete pedig inkább fokozatosan alakulnak ki a postprandialis szakban. A ruminatio pH- és impedanciaméréssel jól felismerhető, mert a regurgitációt intraabdominalis nyomásfokozódás előzi meg [22].

### *Aerophagia*

A GERD-betegek többsége eructatiót is panaszol. A jelentős mennyiségű lenyelt levegő a gyomorban felgyülemlik, és a böfögéssel reflexesen távozik [9]. Néhány beteg azonban beszámol izoláltan fellépő eructatióról is, amely nem függ össze az étkezéssel. Ezeknél a betegeknél a lenyelt levegő gyorsan kerül a gyomorba, majd szinte azonnal távozik a szájüreg felé [16]. Ezt a típusú eructatiót supragastricus eructationnak is nevezik, mivel a levegő nem a gyomorból ered. Az aerophagiában szenvedő betegeknek percenként akár 20 alkalommal böfögniük kell. Típusos esetben az eructatio figyelemeltereléssel befolyásolható, a felböfögött levegő íze nem savas, és nem emlékeztet a rövid idővel korábban elfogyasztott ételre [23].

### *Achalasia*

Achalasiában az intrinszik intraoesophagealis ganglionok károsodása miatt a LES relaxációjának zavara alakul ki. A működési zavar tehát a GERD-del ellenkező irányú, ahol a LES nyomásának csökkenése a fő kóros tényező. A táplálék pang a nyelőcső distalis szakaszán, és a levegő is felszaporodhat, ami distensióhoz és retrosternalis fájdalomhoz vezet [24]. Achalasiában a PPI-kezelés értelmetlen és eredménytelen.

### *Gyenge savas reflux*

Gyenge savas gastrooesophagealis refluxnak a nyelőcsőbe visszaáramló pH 4–7 közötti gyomortartalmat nevezünk. Noha a gyenge savas refluxot az elmúlt években az eredménytelen PPI-kezelés egyik legelfogadottabb okának tartották, továbbra sem ismert az, hogy milyen mechanizmussal járul hozzá a GERD-panaszok kialakulásához. Nem bizonyított, hogy a gyenge savas reflux a savas refluxnál valóban gyakrabban jár-e együtt a refluxatum megnövekedett térfogatával. Mivel a többsatornás intraluminalis impedancia (multichannel intraluminal impedance, MII) és a 24 órás pH-mérés együttes alkalmazása során nincs mód térfogatmérésre, az előbbi ál-



lítás nem igazolható. A gyenge savas reflux és a GERD-tünetek kiterjedését és kapcsolatát a pH-szenzorral felszerelt MII-vel feltérképező vizsgálatok egyike sem hasonlította össze a PPI-kezelés eredményével. Nem igazolható, hogy a PPI-re jól reagáló betegekben ritkább lenne a gyenge savas reflux. A napi kétszeri PPI-re nem reagáló betegekben *Vela és mtsai* igazolták, hogy a savas reflux megszűnt [21]. Ezért a PPI-vel eredményesen kezelhetőekben is hasonló refluxmintázat lenne várható. A gyenge savas reflux gyakorisága azonban hasonló a két csoportban, így a PPI-kudarccal valóban a gyenge savas reflux iránt mutatott nyelőcső-hiperszenzitivitás következménye. Kézenfekvőnek tűnik, hogy a PPI-re nem reagáló betegek fokozottabban érzékenyek a gyenge savas reflux következtében a nyelőcsőben kialakuló enyhe pH-változásokra. A további lehetséges kóroki tényezők között szerepel a nyelőcső kitágulása és a refluxatum más összetevői, például az epe és a pepszin [20].

### *Duodenogastro-oesophagealis reflux*

A duodenogastro-oesophagealis reflux (DGER) a duodenum tartalmának visszaáramlása a gyomron keresztül a nyelőcsőbe [25]. Számos vizsgálat igazolta, hogy a PPI-k savszekréciót gátló hatása csökkenti mind a savas refluxot, mind a DGER-t, feltehetőleg a gyomortartalom volumenének csökkentése révén [26, 27]. A szaloptikás spektrofotométer (Bilitec™ 2000) a nyelőcső-refluxatum bilirubinkoncentrációját méri, amelyet korábban a DGER kimutatására alkalmas paraméternek tartottak. Különböző tényezők azonban, mint például egyes élelmiszerek, befolyásolják a teszt megbízhatóságát. Tack és mtsai igazolták, hogy a standard vagy növelt dózisú PPI-terápiára nem reagálók között szignifikánsan gyakoribb a DGER (64%), mint a savas reflux (37%) [28]. A PPI-re nem reagáló ERD-betegekben gyakoribb volt a DGER-epizód (35% vs. 15,5%), és hosszabb volt a DGER-expozíció (11,9% vs. 6,3%), mint a PPI-refrakter NERD-betegekben. A szerzők nem hasonlították össze a DGER kiterjedését a PPI-re nem reagáló és a PPI-vel sikeresen kezelt betegek között. A DGER egyik összetevőjét, az epés refluxot a GERD-tünetek egyik kiváltó tényezőjének tekintjük. Nem ismert, hogy az epesavak miként váltanak ki típusos refluxos tüneteket. Abban a vizsgálatban ugyanis, ahol sósavat, majd kenodeoxikólsavat és urzodeoxikólsavat csepegtettek a nyelőcső nyálkahártyájára, a fájdalomküszöb az epesavak adásakor lényegesen magasabb volt [29].

### *Elhúzódo gyomorürülés*

*Kudava és mtsai* 8 héten át napi 30 mg lansoprazol-terápiában részesülő 15 ERD-es betegen vizsgálták a gyomorürülést [30]. Annál a 4 betegnél, akinél a PPI-kezelés ellenére is fennmaradtak a refluxos tünetek és az erozív oesophagitis, szignifikánsan lassabban ürült ki a gyomor, mint a többi 11 betegnél, akiknek tünetei és

nyálkahártya-eltérései is javultak. Kevés adat ismert a lassult gyomorürülés gyakoriságáról a PPI-refrakter betegek körében. A lassult gyomorürüléshez vezető betegségekben szenvedőknél nem gyakoribb az ERD előfordulása, és nincs bizonyított kapcsolat a PPI-re adott válasz és az elhúzódo gyomorürülés között sem [31]. Mindezek ellenére a gyomorürülést befolyásoló betegségekben szenvedőknél a narkotikumokat vagy más, a gyomorürülést lassító gyógyszereket fogyasztók esetében a standard dózisú PPI-kezelést gyakorta találjuk elégtelennek.

### *Eosinophil oesophagitis*

Az eosinophil oesophagitis (EOSE) korábban gyermekkorban előforduló betegségnek tartották, de az elmúlt években egyre nagyobb számban ismerik fel felnőtt betegekben is. A gyulladási folyamatot az epithelium sűrű eosinophil infiltrációja váltja ki, amely a legtöbb esetben strukturális károsodáshoz is vezet. Általában atópiás dermatitisben, illetve egyéb, allergiás mechanizmussal létrejövő betegségben szenvedő fiatal férfiakban alakul ki. Egyelőre nem tudjuk, hogy a PPI-refrakter betegek körében milyen gyakori az EOSE. Egy 381, EOSE-ben szenvedő gyermeket bevonó vizsgálatban a gyermekek 57%-a számolt be mellkasi és/vagy epigastriális fájdalomról, gyomorégésről és nyálfolyról [32]. E vizsgálat eredménye is arra utal, hogy a GERD-tünetek nem számítanak ritkaságnak gyermekkori EOSE-ben. Ezzel ellentétben felnőttkori EOSE-ben a GERD-tünetek ritkábbak (0–43%) [33]. Sok esetben a képet dysphagia és ételimpactatio színesíti, amely miatt a felső panendoszkópiát sürgősen el kell végezni. Az EOSE szövődménye a hosszanti nyálkahártya-lacerációk, a perforáció és a hányás által kiváltott ruptura. Kései szövődményként szűkület is kialakulhat. *Lucendo és mtsai* közleményükben az EOSE manometriai eredményeit mutatják be [34]. Az eltéréseket másodlagosnak találták, a tubularis diszfunkció gyakoribb volt, mint a felső oesophagus sphincter (upper esophageal sphincter, UES) vagy a LES működészavara. A különböző manometriai eltérések és a betegek tünetei fluticasone propionate lavage-ra nagyon jól reagáltak.

### *Pszichológiai társbetegségek és funkcionális bélbetegségek*

Kis tüneti index esetén (gyenge a kapcsolat a tünetek és a refluxos epizódok között) lényegesen nagyobb a pszichés faktorok szerepe, mint pozitív tüneti index esetén [35]. Az előbbi csoportba tartozó betegekben az anxietasra és a hisztériára való hajlam kifejezett lehet. Kézenfekvő volt a feltételezés, hogy a PPI-re nem reagáló betegekben lényegesen gyakoribbak a pszichoszociális társbetegségek. *Nojkov és mtsai* igazolták elsőként ezt a hipotézist, vizsgálatukban a PPI-re refrakter betegekben gyakoribb volt a pszichoszociális distressz előfordulása

[36]. A GERD-betegekben észlelt eredménytelen PPI-terápia oka funkcionális bélbetegség társulása is lehet. *Nojkov* vizsgálatában a GERD-betegek 31%-ában irritábilisbél-szindróma (IBS) is diagnosztizálható volt. Ezek a betegek súlyosabbnak értékelték tüneteiket, és javulásuk sem volt olyan mértékű, mint az IBS-ben nem szenvedő betegeknél.

### PPI-metabolizmus

A biohasznosulásban az egyes PPI-k között különbségek vannak, és a PPI-vel egy időben elfogyasztott ételek és antacidák szintén gátolhatják a PPI optimális hatásának kifejedését [37]. Ennek megfelelően a biohasznosulást az eredménytelen PPI-kezelés egyik vezető lehetséges okaként tartják számon. Az omeprazol biohasznosulása 30–40%, ami rosszabb, mint a pantoprazol és a lansoprazol 80%-os értéke. Ezeknek a farmakokinetikai tulajdonságoknak a klinikai jelentősége korlátozott. Ismételt vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az egyes PPI-molekulák klinikai hatékonysága klinikailag is értékelhető mértékben nem tér el egymástól [7].

A PPI metabolitjai farmakológiailag inaktívak, ezért a gyors metabolizálónál a PPI-hatékonyság csökken, így a lassú metabolizálónál a megnyúlt biohasznosulás miatt fokozottabb PPI-hatást várhatunk. *Furuta és mtsai* ERD-betegek 8 hétig tartó 30 mg lansoprazollal történő kezelését követően a nyálkahártya-laesiók gyógyulását az extenzív metabolizálónál 45,8%-nak, a lassú metabolizálónál 84,6%-nak találták [38]. Az extenzív metabolizáló csoportban a súlyos erozív oesophagitis betegek alcsoportjában csak 16,7% volt a gyógyulási arány. A lassú metabolizálók lansoprazol-szérumszintje 3 órával a bevétel után szignifikánsan nagyobb volt, mint a gyors metabolizálónál. A sikeresen kezelt betegeknél is nagyobb lansoprazolkoncentrációt mértek, mint a PPI-re kevésbé jól reagáló betegeknél [39]. A szerzők nem vizsgálták a tünetek javulása és a citokróm P450 (CYP) 2C19 genotípus közötti összefüggést. *Egan és mtsai* viszont vizsgálták a CYP2C19 genotípusnak a gyomorsav-szekrécióra, a nyelőcső savas expozíciójára és a tünetek előfordulására kifejtett hatását PPI-t szedő 60 betegben [40]. Noha a variáns allélek a gyomorsavtermelés gátlását előre jelezték, a szerzők nem találtak összefüggést a CYP2C19 genotípus és a nyelőcső savas expozíciója, illetve a refluxos tünetek között. Más vizsgálatok is arra utalnak, hogy a CYP2C19 genotípus ismerete nem lesz segítségünkre a PPI-terápia hatékonyságának előrejelzésében.

### Éjszakai saváttörés

PPI-kezelt betegeknél éjszakai saváttörés (nocturnal acid breakthrough, NAB) akkor alakul ki, ha a gyomor pH-ja az éjszaka folyamán legalább 1 órán keresztül a pH<4 tartományban van. Kettős dózisú PPI-terápián lévő egészséges kontrollokban és GERD-betegekben a

NAB gyakorisága egyaránt 75%, ezért a NAB az egyik legvalószínűbb oka az eredménytelen PPI-kezelésnek [41]. A NAB jelenségének felismerését követően gyorsan elterjedt a PPI-t kiegészítő, közvetlenül lefekvés előtt alkalmazott H<sub>2</sub>-blokkoló alkalmazása. E gyakorlat szükségességét kérdőjelezi meg az a vizsgálat, amelyben a PPI-kezelés során jelentkező NAB ellenére a savas reflux (90%) és a betegek tünete (100%) jól befolyásolhatóak voltak [42]. Egy újabb vizsgálatban a napi kétszeri PPI-re nem reagáló GERD-betegek 71%-ában észleltek NAB-ot, de a betegeknél csak 36%-ában korreláltak a tünetek a NAB-eseményekkel [43]. Az éjszakai gyomorégés és a NAB között sem találtak összefüggést.

### *Helicobacter pylori*

A *Helicobacter pylori*-fertőzés fokozza a PPI savszekrécióra kifejtett gátlóhatását: *H. pylori*-pozitív betegeknél erősebb szekréciógátlás váltható ki, mint a *H. pylori*-negatív betegeknél [44]. Ennek hátterében feltételezhető, hogy a *H. pylori* baktérium a PPI-kezelés hatására az antrumtól a corpusba és a fundusba vándorol. A *H. pylori*-pozitív betegek tartós PPI-kezelése során fokozódik az atrophias gastritis, és ennek talaján az intestinalis metaplasia és dysplasia kifejlődésének a veszélye [45]. *Holtman és mtsai* anyagában a 4 héten át napi 40 mg pantoprazollal szedő ERD-betegek közül az eróziók gyógyulási aránya a *H. pylori*-negatív betegeknél 23,7%, a *H. pylori*-pozitív betegeknél 13,4% volt ( $p = 0,0005$ ) [39]. A GERD-tünetek megszűnése szignifikánsan gyakoribb volt a *H. pylori*-pozitív (84%), mint a *H. pylori*-negatív (78%) betegeknél.

### Barrett-nyelőcső

Barrett-nyelőcsőben a PPI-terápia eredménytelenségét mint önálló jelenséget alig vizsgálták. Számos vizsgálatban eleve növelt dózisú PPI-kezelést alkalmaztak. Egy olyan vizsgálat ismert, amelyben napi 20 mg omeprazollal a Barrett-betegek tartós tünetmentessége elérhető volt [46]. A gyomorégés teljes megszűnéséhez több vizsgálatban is a betegek 80–85%-ánál növelt dózisú (omeprazol 80 mg, lansoprazol 60 mg) PPI-re volt szükség [47, 48].

### A PPI-terápiára gyengén vagy nem reagáló betegek kivizsgálása és kezelése

Minden betegnél, akinél a panaszok alapján GERD merült fel, de a PPI-kezelés nem hatásos, a tünetek ismételt, részletes és alapos mérlegelése indokolt. Ha a tünetek értékelése ismét GERD-re utal, endoszkópiát kell végeznünk, ha az korábban még nem történt. Az endoszkópia segítségével eldönthető, hogy ERD-ről van-e szó, vagy egyéb okokat kell keresnünk. Az endoszkópia azonban csak az ERD igazolására alkalmas, a refluxbetegek több-

sége viszont nem ERD-ben szenved. Ha az endoszkópiára a PPI-kúra (PPI-teszt) után kerül sor, előfordulhat, hogy ez a kezelés az esetleges korábbi nyálkahártya-eltéréseket már részlegesen vagy teljesen meggyógyította. Oesophagitis esetén növelhető a korábban alkalmazott PPI dózisa, válthatunk egy másik PPI-re, vagy kiegészíthetjük a terápiát  $H_2$ -receptor-blokkolóval [7]. Ez utóbbi lehetőséget azonban leginkább NAB esetén érdemes felvetni; este  $1 \times 300$  mg ranitidin adása gyakran hatékony, de a kedvező hatás idővel, sajnos, mérséklődik.

Ha az endoszkópia során nem találtunk kórjelző el-térést, 24 órás pH-metria ajánlott, ideális esetben impedanciamonitorizálással együtt. Ezzel a módszerrel a refluxepizódok és a panaszok közötti összefüggések vizsgálhatók [49]. Fontos gyakorlati kérdés, hogy a méréseket PPI-terápia alatt vagy PPI-mentes időszakban kell-e elvégezni [50]. A PPI-mentes körülmények között végzett vizsgálatokkal a nyelőcső natív savas expozíciójáról nyerhetünk képet. Eldönthető, hogy a beteg valóban refluxbetegségben szenved-e, és ez a paraméter jelzi előre a legmegbízhatóbban az antirefluxműtétre adott későbbi választ is. A PPI alatti mérés során ellenőrizhető, hogy a beteg savszekréció-gátló kezelése elégséges-e, és hogy a kezelés ellenére is fennálló panaszok refluxra vezethetők-e vissza [20, 51]. A PPI-kezelés során mért paraméterek jobban tükrözik azokat a viszonyokat, amelyek mellett a betegnek nem szűnnek meg a panaszai. Kérdés, hogy melyik megközelítés a helyes; az ideális megoldás a mind PPI előtt, mind PPI során elvégzett mérésorozat lenne. Ez azonban részben anyagi okok, részben a beteg terhelése miatt aligha alkalmazható. Ha egyidejű impedanciamérésre nincs lehetőségünk, akkor a pH-monitorizálásra legalább 5 napos PPI-szünet után kerüljön sor!

Ha a (gyenge savas) refluxos tünetek megfelelő savszekréció-gátlás ellenére is fennállnak, a visceralis hiperszenzitivitás csökkentésére triciklikus antidepresszáns adható. Ha a tünetek a refluxepizódokkal függnék össze, de a szekréciógátlás elégtelen, a PPI dózisát kell növelnünk.

A nyelőcső-manometriát sok esetben korábban elvégzik, mint a pH-metriát. Refluxpanaszok esetén gyakran csökkent LES-nyomás és kóros nyelőcső-motilitás észlelhető, ezeket a leleteket azonban nehéz átültetni a klinikai gyakorlatba, és nem jelzik előre a GERD-et. A nyelőcső nyálkahártyájának gyulladása hatással van a kontraktilitásra; a savas expozíció csökkentésére mérséklődik a motilitászavar is [52]. A lassult nyelőcső-clearance és a károsodott LES barrier működése súlyosbíthatja a GERD-tüneteket, ezért GERD-betegekben a nyelőcső motilitászavarait nem tarthatjuk sem a refluxbetegség okának, sem következményének. A nyelőcső-manometria fontos feladata a LES magasságának meghatározása, ami a sikeres pH-mérés feltétele. A manometria segít az elkülönítő diagnosztikában is a nem szív- és nem GERD-eredetű mellkasi fájdalom hátterében álló,

nyelőcsőmotilitás-zavarokhoz vezető önálló entitások (achalasia, diffúz nyelőcsőspasmus, diótörő nyelőcső stb.) kizárására.

## Következtetés

Eredménytelen PPI-kezelés esetén követendő, egységesen elfogadott irányelveket még nem ismerünk. Ennek oka nagyrészt a PPI-kudarok soktényezős etiológiájában rejlik. Ismételt fel kell hívni a figyelmet arra, hogy minden elkülönítő diagnosztikai mérlegelés előtt célszerű újrapvizsgálni a beteg compliance-ét, mivel a PPI-kezelés sikertelenségének ez a legkézenfekvőbb és leggyakoribb oka. A jelenleg legerjedtebb algoritmust *Fass és mtsai* közölték [5]. Az általuk elsőnek javasolt teendő a PPI dózisének megkétszerezése. Ha a megemelt PPI-kezelés is eredménytelen, a kezelőorvos diagnosztikus lehetőségei szabják meg a további lépéseket. Optimális esetben a – több szakértő által is egyhangzóan adekvátnak tartott – pH-metriával kombinált többcsatornás intraluminalis impedanciavizsgálat választandó, mivel ennek segítségével kaphatjuk a legpontosabb képet a refluxatum aciditásáról, volumenéről és a refluxtevékenység időbeli lefolyásáról [5, 20, 53, 54]. Negatív eredmény esetén az úgynevezett fájdalommodulátorokat ajánlják (triciklikus antidepresszánsok, TCA; szerotoninreuptake-inhibitorok, SSRI). Pozitív eredményű vizsgálat esetén az alsó oesophagus-sphincter transziens relaxációi (transient lower esophageal sphincter relaxation, TLESR) gyakoriságának csökkentését kell elérni, és ennek érdekében az angolszász területeken baclofent vagy tegaserodot alkalmaznak, illetve antirefluxműtétet mérlegelnek, különösen hiatushernia egyidejű fennállása esetén [5, 55]. (Magyarországon egyik hatóanyag sincs törzskönyvezve, a cisaprid kivonása után – kényszerűségből – a prokinetikumként alkalmazott domperidon és metoclopramid hatékonysága változó. Ebben az indikációban referenciaként említhető vizsgálatot ezekkel a gyógyszerekkel nem végeztek, a baclofenhez képest egyedüli előnyként kedvezőbb mellékhatásprofiljukat nevezhetjük meg. Az irodalomban „promotility drug”-ként emlegetett hatóanyagok indikációja a bizonyítottan lassú gyomorürülés mellett jelentkező PPI-refrakter refluxos panaszok. DGER esetén még az antacidák empirikus bevetése jön szóba; erről a szintén csak változó sikerességű gyakorlat helyességét igazoló, nagy beteganyagot felölelő, gondosan megtervezett vizsgálat egyelőre még nem történt.) A kezelőorvosok többségének nem áll rendelkezésére a fent említett kombinált vizsgálati lehetőség, sőt nagyon gyakran még a tercier centrumokban sem érhető el, ezért a dupla dózisú PPI-kezelést kiegészítő, illetve felváltó terápiát a betegek vezető panaszai alapján választhatják meg. Regurgitatio és keserű szájíz esetén a TLESR-epizódokat csökkentő gyógyszerek választandók (lásd előbb), funkcionális gyomorégésben pedig TCA vagy SSRI.



A protonpumpagátlók kiterjedt használatával nemcsak a sikeresen kezelt refluxbetegek száma nőtt, de megjelent egy úgynevezett PPI-refrakter betegcsoport is, akiknek kivizsgálása és kezelése kihívást jelent. A lépcsőzetes betegirányítás miatt a gastroenterológiai szakrendeléseken egyre nagyobb arányban jelennek meg a nehezen kezelhető refluxbetegek.

## Irodalom

- [1] *Kabrilas, P. J.*: When proton pump inhibitors fail. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, 6, 482–483.
- [2] *Fass, R.*: Proton-pump inhibitor therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: putative mechanisms of failure. *Drugs*, 2007, 67, 1521–1530.
- [3] *Bredenoord, A. J., Smout, A. J.*: Refractory gastroesophageal reflux disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, 20, 217–223.
- [4] *Inadomi, J. M., McIntyre, L., Bernard, L. és mtsai*: Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98, 1940–1944.
- [5] *Fass, R., Shapiro, M., Dekel, R. és mtsai*: Proton pump inhibitor failure in reflux disease: where next? *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005, 22, 79–94.
- [6] *Vaezi, M. F.*: ‘Refractory GERD’: acid, nonacid, or not GERD? *Am. J. Gastroenterol.*, 2004, 99, 989–990.
- [7] *Fass, R., Murthy, U., Hayden, C. W. és mtsai*: Omeprazole 40 mg once a day in low-intensity intra-oesophageal stimuli induce symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy: a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2000, 14, 1595–1603.
- [8] *Hatlebakk, J. G., Berstad, A.*: Prognostic factors for relapse of reflux oesophagitis and symptoms during 12 months of therapy with lansoprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997, 11, 1093–1099.
- [9] *Martinez, S. D., Malagon, I. B., Garewal, H. S. és mtsai*: Non-erosive reflux disease (NERD): acid reflux and symptom patterns. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, 17, 537–545.
- [10] *Dean, B. B., Gano, A. D. Jr., Knight, K. és mtsai*: Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, 2, 656–664.
- [11] *Lind, T., Havelund, T., Carlsson, R. és mtsai*: Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1997, 32, 974–979.
- [12] Gallup Study of Consumers’ use of Stomach Relief Products. Princeton (NJ): The Gallup Organization, 2000.
- [13] *Tack, J., Talley, N. J., Camilleri, M. és mtsai*: Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*, 2006, 130, 1466–1479.
- [14] *Delaney, B., Ford, A. C., Forman, D. és mtsai*: Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005, 19, CD001961.
- [15] *Frazzoni, M., De Micheli, E., Zentilin, P. és mtsai*: Pathophysiological characteristics of patients with non-erosive reflux disease differ from those of patients with functional heartburn. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, 20, 81–88.
- [16] *Watson, R. G., Tham, T. C., Johnston, B. T. és mtsai*: Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux: the ‘sensitive oesophagus’. *Gut*, 1997, 40, 587–590.
- [17] *Fass, R., Ofman, J. J.*: Gastroesophageal reflux disease: should we adopt a new conceptual framework? *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, 97, 1901–1909.
- [18] *Hobson, A. R., Matthews, P., Furlong, P. és mtsai*: The role of esophageal afferent pathway sensitivity in non-erosive reflux disease [abstract no. 128]. *Gastroenterology*, 2004, 126 (4 Suppl. 2), A18.
- [19] *Shapiro, M., Green, C., Bautista, J. és mtsai*: Functional heartburn patients demonstrate traits of functional bowel disorder but lack a uniform increase of chemoreceptor sensitivity to acid. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101, 1084–1091.
- [20] *Mainie, I., Tutuian, R., Shay, S. és mtsai*: Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*, 2006, 55, 1398–4402.
- [21] *Vela, M., Camacho-Lobato, L., Srinivasan, R. és mtsai*: Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology*, 2001, 120, 1599–1606.
- [22] *Tutuian, R., Castell, D. O.*: Rumination documented by using combined multichannel intraluminal impedance and manometry. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, 2, 340–343.
- [23] *Chittkara, D. K., Bredenoord, A. J., Rucker, M. J. és mtsai*: Aerophagia in adults: a comparison with functional dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005, 22, 855–858.
- [24] *Katz, P. O., Dalton, C. B., Richter, J. E. és mtsai*: Esophageal testing of patients with noncardiac chest pain or dysphagia. Results of three years’ experience with 1161 patients. *Ann. Intern. Med.*, 1987, 106, 593–597.
- [25] *Vaezi, M. F.*: Duodenogastroesophageal reflux. In: *The oesophagus*. Szerk.: Castro D., Richter J. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 1553–1538.
- [26] *Netzer, P., Gut, A., Brundler, R. és mtsai*: Influence of pantoprazole on oesophageal motility, and bile and acid reflux in patients with oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2001, 15, 1375–1384.
- [27] *Marshall, R. E., Anngiansab, A., Manifold, D. K. és mtsai*: Effect of omeprazole 20 mg twice daily on duodenogastric and gastroesophageal bile reflux in Barrett’s oesophagus. *Gut*, 1998, 43, 603–606.
- [28] *Tack, J., Koek, G., Demedts, I. és mtsai*: Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett’s esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? *Am. J. Gastroenterol.*, 2004, 99, 981–988.
- [29] *Siddiqui, A., Rodriguez-Stanley, S., Zubaidi, S. és mtsai*: Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and in healthy control subjects. *Dig. Dis. Sci.*, 2005, 50, 81–85.
- [30] *Kudara, N., Chiba, T., Orii, S. és mtsai*: Gastric emptying of patients with persistent reflux symptoms and erosive esophagitis under PPI therapy [abstract no. 23]. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2004, 16, 654.
- [31] *Sotoudehmanesh, R., Ali Asgari, A., Ansari, R. és mtsai*: Endoscopic findings in end-stage renal disease. *Endoscopy*, 2003, 35, 1467–1471.
- [32] *Liaccouras, C. A., Campbell, C., Ruchelli, E. és mtsai*: Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005, 3, 1198–1206.
- [33] *Remedios, M., Campbell, C., Jones, D. M. és mtsai*: Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest. Endosc.*, 2006, 63, 3–12.
- [34] *Lucendo, A. J., Castillo, P., Martín-Chávarri, S. és mtsai*: Manometric findings in adult eosinophilic oesophagitis: a study of 12 cases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 19, 417–424.
- [35] *Johnston, B. T., Lewis, S., Collins, J. és mtsai*: Acid perception in gastro-oesophageal reflux disease is dependent on psychosocial factors. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1995, 30, 1–5.

- [36] *Nojkov, B., Chey, W., Adlis, S. és mtsai:* Predictors of response to PPI therapy in patients with GERD: the influence of co-morbid IBS and psychological disease [abstract]. *Gastroenterology*, 2005, *128* (4 Suppl. 2), A61.
- [37] *Delhotal-Landes, B., Cournot, A., Vermerie, N. és mtsai:* The effect of food and antacids on lansoprazole absorption and disposition. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 1991, *3*, 315–320.
- [38] *Furuta, T., Shirai, N., Watanabe, F. és mtsai:* Effect of cytochrome P450C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2002, *72*, 453–460.
- [39] *Holtmann, G., Cain, C., Malfertheiner, P.:* Gastric Helicobacter pylori infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology*, 1999, *117*, 11–16.
- [40] *Egan, L. J., Myhre, G. M., Mays, D. C. és mtsai:* CYP2C19 pharmacogenetics in the clinical use of proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease: variant alleles predict gastric acid suppression, but not oesophageal acid exposure or reflux symptoms. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, *17*, 1521–1528.
- [41] *Peghini, P. L., Katz, P. O., Bracy, N. A. és mtsai:* Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, *93*, 763–767.
- [42] *Ours, T. M., Fackler, W. K., Richter, J. E. és mtsai:* Nocturnal acid breakthrough: clinical significance and correlation with esophageal acid exposure. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, *98*, 545–550.
- [43] *Orr, W. C., Harnish, M. J.:* The efficacy of omeprazole twice daily with supplemental H2 blockade at bedtime in the suppression of nocturnal oesophageal and gastric acidity. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, *17*, 1553–1558.
- [44] *Verdu, E. F., Armstrong, D., Fraser, R. és mtsai:* Effect of Helicobacter pylori status on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut*, 1995, *36*, 539–543.
- [45] *Vigneri, S., Termini, R., Savarino, V. és mtsai:* Review article: is Helicobacter pylori status relevant to the management of GORD? *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2000, *14* (Suppl. 3), 31–42.
- [46] *Sampliner, R. E.:* Effect of up to 3 years of high-dose lansoprazole on Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.*, 1994, *89*, 1844–1848.
- [47] *Malesci, A., Savarino, V., Zentilin, P. és mtsai:* Partial regression of Barrett's esophagus by long-term therapy with omeprazole. *Gastrointest. Endosc.*, 1996, *44*, 700–705.
- [48] *Bredenoord, A. J., Weusten, B. L., Smout, A. J.:* Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. *Gut*, 2005, *54*, 1810–1817.
- [49] *Zerbib, F., Roman, S., Ropert, A. és mtsai:* Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, *101*, 1956–1963.
- [50] *Charbel, S., Khandwala, F., Vaezi, M. F.:* The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, *100*, 283–289.
- [51] *Fouad, Y. M., Katz, P. O., Castell, D. O.:* Oesophageal motility defects associated with nocturnal gastro-oesophageal reflux on proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1999, *13*, 1467–1471.
- [52] *Trivedi, A., Long, J. D.:* Heartburn refractory to proton-pump inhibitors. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 2007, *10*, 47–56.
- [53] *Savarino, V., Savarino, E., Dulbecco, P.:* Proton pump inhibitor failure: why does it occur and how can it be managed? *Digestion*, 2006, *73*, 215–217.
- [54] *Mainie, I., Castell, D. O.:* Do we need to rethink fundoplication for patients who have failed proton-pump-inhibitor therapy? *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, *3*, 2–3.

(Juhász Márk dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mail: juhaszmarkdr@freemail.hu)