

KÖSZÖNTŐ / PREFACE

- 54 Bevezető gondolatok**
Introductory remarks

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY / REVIEWS

- 55 A tápláltsági állapot jelentősége gyulladásoos bélbetegségekben**
Significance of nutritional status in inflammatory bowel disease
- 62 A perianalis fisztulázó Crohn-betegség konzervatív kezelési lehetőségei**
Conservative treatment modalities of perianal fistulizing Crohn's disease
- 69 Endoszkópos robotika a gasztroenterológiában**
Robotics in gastrointestinal endoscopy
- 73 Az NSAID-ok mellékhatásai és kezelési lehetőségei**
Prevention and Treatment of NSAID Gastrointestinal side effects

KLINIKAI KÉRDÉSEK / CLINICAL QUESTIONS

- 82 COVID-19 az emésztőrendszerben**
COVID-19 in the digestive system

- 85 Az új típusú koronavírus-fertőzés gasztroenterológiai vonatkozásai**
Gastroenterological issues of the new coronavirus infection

TÁMOGATOTT ÖSSZEFOGLALÓ / SPONSORED REVIEW

- 90 A protonpumpa-gátlók biztonságossága az új klinikai adatok tükrében**
Safety of proton pump inhibitors in the light of new clinical data

TÁMOGATOTT KÖZLEMÉNY / SPONSORED PUBLICATIONS

- 96 A Lactobacillus reuteri DSM 17938 jótékony hatása a SIBO megelőzésében hosszú távú PPI-kezelés mellett**
Beneficial effects of Lactobacillus reuteri on the prevention of SIBO with long-term PPI treatment

SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS

- 99 A magyar sebészeti iskola útját járva**
- 103 Akkreditált továbbképző tanfolyam**
Continuous Medical Education

Van, ami nem várhat!

Enzimpótlás azonnal Lactase rágótablettával

térítési díj: 100 db / 2183 Ft*

- ✓ GYÓGYSZERKÉNT TÖRZSKÖNYVEZVE
- ✓ OEP TÁMOGATÁSSAL (100 DB)
- ✓ 1 RÁGÓTABLETTA 10 g LAKTÓZ (2 dl TEJ) BONTÁSÁHOZ ELEGENDŐ
- ✓ KÖZGYÓGYELLÁTOTTAKNAK RENDELHETŐ



Hatóanyag: 1 db rágótabletta 34,12 mg laktázt (2000 FCCU) tartalmaz. **Javallat:** laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerköölcsönhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. **Lactase rágótabletta 100x térítési díj 2183 Ft*** (fogy. ár: 4851 Ft, támogatás 55%: 2668 Ft). További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási elíratot (OGYÉI/70373/2019), vagy hívja információs irodánkat: Strathmann KG képviselője Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu · Az információ lezárásának időpontja: 2020. január 3.



STRATHMANN

Laluk®4500

ételbe keverhető laktáz enzim a tejcukor emésztéséhez

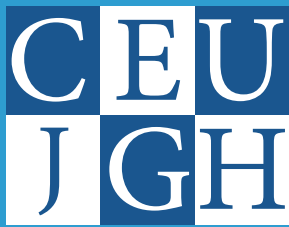
- azonnali enzimaktivitás
- pontos adagolás
- kényelmes kiszérés



STRATHMANN

További információ: Strathmann KG, www.strathmann.hu, www.laluk.hu, T: 320 2865, email: info@strathmann.hu

EGÉSZSÉGPÉNZTÁRI SZÁMLÁRA KAPHATÓ. KERESSE A PATIKÁKBAN!



Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 6, Issue 2 / June 2020

Impressum

Advisory Board

Zsolt Tulassay,
academician, president
János Banai
Örs Péter Horváth
Ákos Pap
István Rácz
Zsuzsanna Schaff
Ferenc Szalay
Gábor Varga
Tibor Wittmann

Editorial office

Contributing Editors

István Altorjay,
Editor-in-chief, founder
László Herszényi
Vice-editor-in-chief
Béla Hunyady
Tamás Molnár
Tibor Gyökeres

Editorial Board

Zoltán Csiki
László Czakó
Mária Figler
György Miklós Buzás
Péter Hegyi
Ferenc Izbéki
Márk Juhász
Ilma Korponay-Szabó
Péter László Lakatos
László Madácsy
Béla Molnár
Attila Oláh
Károly Palatka
Mária Papp
András Rosztóczy
Richárd Schwab
Zoltán Szepes
László Tiszlavicz
István Tornai
Gábor Veres

Section editors

János Novák
György Székely
Áron Vincze

Case report editors

Judit Bajor
Pál Demeter
József Hamvas
Gábor Horváth
Beáta Gasztonyi
Zoltán Gurzó
Lilla Lakner
Péter Orosz
Gyula Pécsi
Attila Szepes
Lajos Topa

International Advisory Board

Günther Krejs, Graz, Austria, *president*
Monica Acalovschi, Cluj, Romania
György Baffy, Boston, United States
Marco Banic, Zagreb, Croatia
Mircea Diculescu, Bucuresti, Romania
Francesco Di Mario, Parma, Italy
Petr Dité, Brno, Czech Republic
Joost Drent, Nijmegen, The Netherlands
Dan Dumitrascu, Cluj, Romania
Fabio Farinati, Padova, Italy
Heinz Hammer, Graz, Austria
Lars Lundell, Stockholm, Sweden
Juan Ramon Malagelada, Barcelona, Spain
Peter Malfertheiner, Magdeburg, Germany
Tomica Milosavljevic, Belgrade, Serbia
Colm O'Morain, Dublin, Ireland
Piero Portincasa, Bari, Italy
Jaroslaw Regula, Warszawa, Poland
Ioan Sporea, Timisoara, Romania
Davor Stimac, Rijeka, Croatia
Gyongyi Szabó, Worcester, United States
Jan Tack, Leuven, Belgium
Bojan Tepes, Rogaska Slatina, Slovenia

Publisher: Promenade
Publishing House Ltd.,
Promenade Publishing Group,
1037 Budapest, Montevideo str. 7.

Address: 1300 Budapest, P.O.B. 176
Phone number: +(36)303274143
E-mail: recepccio@promenade.hu

Publishing Director: Pálma Veress

E-mail address for publications:
editorial.office@ceu-jgh.org

Manager: Gabriella Kovács
+(36)304896474
kovacs.gabriella@promenade.hu
Layout Editor: Andrea Pivarcsik

Online edition: www.ceu-jgh.org
www.gastronews.olo.hu

Printed by Real Press Stúdió Kft.
Executive Director: Ottó Szlabik

ISSN number: HU-2415-9107
Published quarterly in 1800 copies

Annual subscription fee: 12863 HUF

Distribution: Delivered by post for members of the supporting scientific society on basis of addresslist, and for general practitioners after registration free of charge. Editorial office assumes responsibility only for content of numbered pages.

©2020 Promenade
Publishing House Ltd.
All right reserved.

Distributed by Hungarian Post Pte Ltd.

Postal address: 1932 Budapest; Customer service available on Monday to Wednesday from 8 am to 4 pm, on Thursday from 8 am to 6 pm, on Friday from 8 am to 5 pm on the following toll-free number: +(36)80444444



Bevezető gondolatok

Kedves kollégák, kedves barátaink!

Úgy tűnik, hogy a világjárvány első szakaszán talán túljutottunk és hazánk ebben a kritikus szakaszban példamutató fegyelemmel járt élen, amiben az egészségügyi dolgozók, orvosok mindenütt hősiessen helytálltak. Sajnos azonban, ahogy attól tartani lehetett, a járvány miatt elmaradt konferenciák között a saját nagygyűlésünk megrendezésére sem kerülhetett sor, ezt előreláthatólag az ősz folyamán, talán november elején fogjuk megtartani. Mindez még fontosabbá teszi, hogy törekedjünk a nyomtatott sajtó, a folyóiratok révén eljuttatni a legfontosabb, friss információkat a közösség tagjaihoz, a CEU-JGH aktuális számában ezért kapott helyet máris két izgalmas, tanulságos, egymást remekül kiegészítő közlemény, amelyek a COVID-19 tápcsatornai hatásairól, összefüggéseiről szólnak, *Kovács Ágota* és *Buzás György* tollából. *Hamvas József* kiválóan szerkesztett összefoglalója egy mindig időszerű témáról, a nemsteroid gyulladáscsökkentők korszerű használatáról, ennek kockázatairól szól. A tápláltsági állapot jelentősége, ennek felmérése – főleg krónikus betegségekben – gyakran nem kap kellő figyelmet, ezért is izgalmas *Pigniczki Daniella* és *munkatársai* írása, a tápláltság jelentőségéről gyulladással járó bélbetegségeknél. Ehhez jól kapcsolódik *Palatka Károly* alapos, részletes összefoglalója, ami a Crohn-betegség egyik legsúlyosabb és életminőség szempontjából legnagyobb kihívást jelentő szövődésével, a fisztulaképződéssel és ennek kezelési lehetőségeivel foglalkozik. Úgy tűnik, hogy ezen a területen pozitív fejlemények várhatók. Szeretettel ajánlom mindenki figyelmébe *Székely dr.* izgalmas interjút a Magyar Sebészeti Társaság volt elnökével, *Horváth Örs Péter professzorral*. A szerkesztőség és a kiadó nevében kívánunk jó egészséget és szép nyarat.

Scire aliquid, laus est, culpa est nil discere velle.

(Cato)



Varró Vince professzor

Altörjay István dr.
főszerkesztő

Introductory remarks

Dear Colleagues and Friends!

It seems, that the first period of the COVID-19 pandemic has been survived successfully, in Hungary we may be proud of the discipline and consequent behavior of the population and all doctors and health care professionals took an outstanding part in it. Nevertheless, as it has been supposed previously, several congresses have been cancelled, so also the annual meeting of the Hungarian Society of Gastroenterology, that probably will be held in November. As mentioned already, this situation increases the significance of the printed journals extremely, as a safe route of communicating important information. The editors of CEU-JGH are aware of their responsibility and try to meet the challenge! Not surprisingly in the present issue two excellent publications deal with the gastrointestinal complications of COVID-19 infection, by *Ágota Kovács* and *György Buzás*. The two writings complement each other very well. The theme of the non-steroid antiinflammatory drugs, used in increasing amount all over, is always actual and the review of *József Hamvas* gives an outstanding summary of the different members of this family of drugs, and about causes of gastrointestinal complications! The significance of nutritional status and its assessment in chronic disorders is often underrepresented, therefore the review of *Daniella Pigniczki et al.* is about the importance of nutrition in inflammatory bowel disorders is of great interest! As well as the concise overview of *Károly Palatka* about one of the most severe and considering quality of life, most miserable complications of Crohn's disease, fistula formation! Nevertheless it looks, that promising new results have appeared in this field. I would like to draw Your attention to the excellent interview made by *Gy. Székely*, with one of the leading surgeons in our country, the previous president of the Hungarian Surgical Association, *Professor Peter Horváth Örs*. Finally the editors of CEU-JGH wish You all good health and silent, joyful summer:

Istvan Altörjay, MD
Editor-in-chief

A tápláltsági állapot jelentősége gyulladósos bélbetegségekben

Pigniczki Daniella dr., Szántó Kata dr., Rutka Mariann dr., Farkas Klaudia dr., Zsilák-Urbán Mihály dr., Szepes Zoltán dr., Molnár Tamás dr.

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

Correspondence: pigniczki.daniella@gmail.com

Összefoglaló közleményünkben hangsúlyozzuk a tápláltsági állapot felmérésének, valamint jelentőségének fontosságát, mely a gyulladósos bélbeteggek gondozásában kiemelt szerepet tölt be. Munkánk elkészítése során törekedtünk a gyakorlatban is jól használható pontrendszerek és kezelési alapelvek ismertetésére a legfrissebb ajánlásokra támaszkodva.

KULCSSZAVAK: IBD, tápláltsági állapot, táplálásterápia, MUST, ERAS

Significance of nutritional status in inflammatory bowel disease

Our current review emphasizes the importance of monitoring nutritional status and its significance during the management of patients with inflammatory bowel disease. We aimed to summarize the available score systems and therapeutic principles based on the most recent recommendations that can be easily used in clinical practice.

KEYWORDS: IBD, nutritional status, nutrition therapy, MUST, ERAS

Bevezetés

A tápláltsági állapot az ember olyan homeosztatiszikus paramétereinek összességét jellemzi, amely bármilyen irányú eltérése betegségek kialakulásához vezethet, vagy azok kórjelzője lehet. Az egyensúly negatív irányú elmozdulása (malnutrició) a szervezet szintjén minőségi vagy mennyiségi éhezést eredményez, amely ennek megfelelően hiánytüneteket hozhat létre, vagy egyéb kórállapotok szövődményeit alakíthatja ki, továbbá a mortalitási rátát is fokozhatja.

Gyulladósos bélbetegségekben (IBD) a bélfal gyulladásának eredményeképpen létrejövő felszívódási zavar előrevetíti a malnutrició lehetőségét. Ez alapján a betegség aktuális súlyosságával gyakran korrelál a beteg testtömeg-indexe, amely a gyulladósos aktivitás fokozódásával gyakorta csökken. A fentiek miatt ezekben a betegségekben fokozott figyelmet kell fordítani a páciens aktuális test-súlyának követésére és a hiányzó tápanyagok, vitaminok enterális, vagy akár parenterális pótlására. A megfelelő testsúlykontroll érdekében szóba jöhet különböző tápsze-

rek adása, dietetikai tanácsadás is, viszont mindenekelőtt elengedhetetlen a multidiszciplináris ellátás és a szoros betegkövetés.

Jelen tanulmányunkban összefoglaljuk a legfrissebb ajánlásokat a megfelelő tápláltsági állapot felmérésére és monitorozására vonatkozóan, valamint részletezzük a malnutricióhoz társuló kórképeket és az ezek ellátására, illetve megelőzésére vonatkozó ajánlásokat.

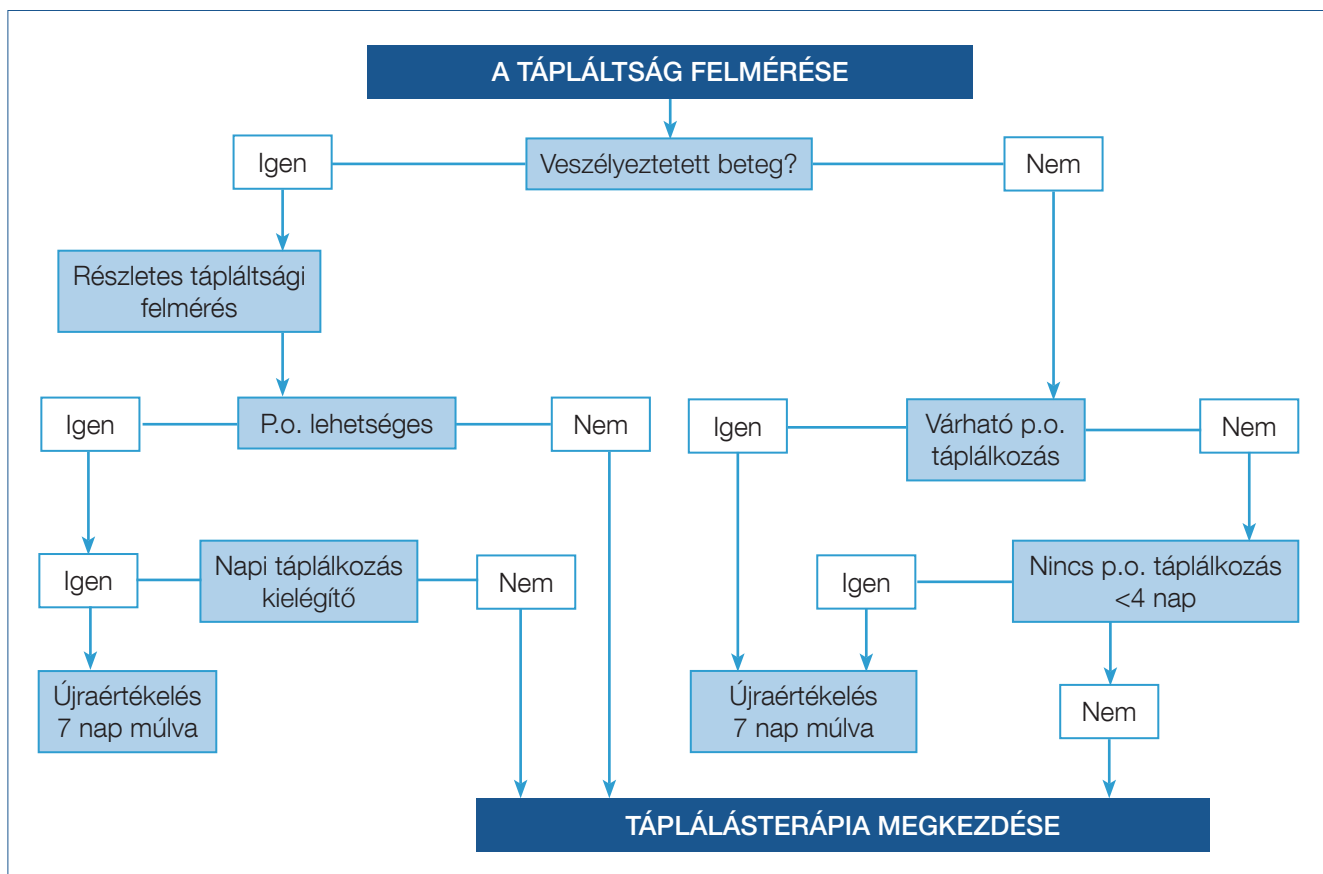
Módszerek

Munkánk során a szakirodalomban jelenleg fellelhető összefoglaló tanulmányokat és jelentősebb irányelveket, valamint ezek eredményeit foglaljuk össze az IBD-ben szenvedő betegek körében. Kitérünk a tápláltsági állapot felmérésére és jelentőségére, valamint a malnutricióhoz társuló szövődményekre és ezek megelőzési javaslataira. Tanulmányunk alapjául szolgálnak többek között az ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) tápláltsági monitorozást célzó 2002-es és 2017-es irányelvei.

1. táblázat: A részletes szűrés pontrendszere a tápláltsági állapot felmérése során. Rizikócsoportba nem sorolható betegek: 0 pont, alacsony rizikójú betegek: 1-2 pont, magas rizikójú beteg: 3 pont, vagy előlött

Részletes szűrés. Összpontszám = károsodott tápláltsági állapotra adott pontszám + a betegség súlyosságára adott pontszám + 1 pont (70 év felett)	
Károsodott tápláltsági állapot	A betegség súlyossága
0 pont <ul style="list-style-type: none"> • Normál tápláltsági állapot 	0 pont <ul style="list-style-type: none"> • Alacsony
1 pont <ul style="list-style-type: none"> • 5% feletti súlyvesztés 3 hónap alatt vagy • egy hétig a normál szükséglet 50-75%-ára csökkent bevitel 	1 pont <ul style="list-style-type: none"> • pl. combnyaktörés, krónikus betegség (cirrózis, COPD, krónikus hemodialízis, diabétesz, daganat), krónikus
2 pont <ul style="list-style-type: none"> • 5% feletti súlyvesztés 2 hónap alatt vagy • egy hétig a normál szükséglet 25-50%-ára csökkent bevitel • rossz általános állapottal társuló 18,5-20,5 közötti BMI 	2 pont <ul style="list-style-type: none"> • pl. nagy hasi műtét, stroke, súlyos pneumónia, hematológiai daganat
3 pont <ul style="list-style-type: none"> • 5% feletti súlyvesztés 1 hónap alatt vagy • egy hétig a normál szükséglet 25% alá csökkent bevitel • rossz általános állapottal társuló 18,5 alatti BMI 	3 pont <ul style="list-style-type: none"> • pl. intenzív osztályon ápolat beteg, koponyatrauma, csontvelő-transzplantáció

1. ábra: Táplálásterápia szükségességének gyors felmérésére szolgáló folyamatábra (Forrás: Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a kórházi, az egészségügyi ápolási otthonokban és az otthoni ellátásra szoruló felnőtt betegek tápláltsági állapotának felmérése és a tápláltsági zavarok táplálásterápiával történő kezeléséről. 2016. EüK. 22. szám)



2. táblázat: Alultápláltsági rizikó felmérése és az egyes esetekben ellátandó teendők – MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)

1. lépés		2. lépés		3. lépés
BMI		Nem szándékos súlyvesztés az elmúlt 3-6 hónapban		Akut betegségpontszám
20 felett	0 pont	5% vagy ezalatt	0 pont	Akut betegség esetén, amelyhez valószínűsíthetően legalább 5 napig csökkent táplálékbevitel társul.
18,5 -20 között	1 pont	5-10%	1 pont	
18,5 alatt	2 pont	10% felett	2 pont	

4. lépés	
Értékelés: az első 3 lépésből adódó pontok összegének meghatározása alapján	
Ha a pontok összege 0 pont:	alacsony rizikó
Ha a pontok összege 1 pont:	közepes rizikó
Ha a pontok összege 2 vagy több pont:	magas rizikó

5. lépés		
Kezelési irányelvek, teendők		
Alacsony rizikó esetén	Közepes rizikó esetén	Magas rizikó esetén
Rutin klinikai kezelés és a szűrés ismétlése <ul style="list-style-type: none"> Kórházban: hetente, szociális otthonban: havonta Alepellátásban: évente 	Nyomonkövés <ul style="list-style-type: none"> Kórházban és szociális otthonban: legalább 3 napig a táplálék- és folyadékbevitel dokumentálása. Az alapellátásban: 1-6 havonta a szűrés ismétlése igény szerinti diétás tanácsadással. Állapotjavulás esetén nincs további teendő. Amennyiben nincs javulás, a helyi irányelvek követése szükséges. 	Kezelés <p>Konzultáció dietetikussal vagy táplálási teammal, illetve a helyi irányelvek követése szükséges. Táplálékbevitel növelése, illetve táplálékkiegészítés szükséges. Kezelési és gondozási sémák felülvizsgálata mindenhol egységesen: havonta.</p>

Eredmények ismertetése

A tápláltsági állapot mérése

A tápláltsági állapot megítélésére vonatkozóan az ESPEN 2002-es irányelvei alapján megkülönböztetünk olyan módszereket, amelyek az aktuális tápláltsági állapot meghatározására szolgálnak, a tápláltsági állapot változását monitorozzák, az előrelátható állapotromlást kalkulálják, vagy azt mérik, hogy a betegség progressziója várhatóan milyen hatást fog gyakorolni a tápláltsági állapotról (1).

A betegek pillanatnyi tápláltságának felmérésére szolgál a testsúlymérés (ttkg), valamint a testmagasság (m) ismeretében az ebből kalkulált testtömegindex (BMI, amelynek normáltartománya 20-25 ttkg/m²), továbbá a felkar körfogatának mérése. Ezekre támaszkodva megfigyelhetjük a tápláltsági állapotban bekövetkező változásokat. A beteggel való első találkozás alkalmával fel kell mérnünk a közelmúltban bekövetkező súlyváltozásokat, továbbá meg kell ítélnünk a gondozás

szükségességét és a visszarendelés időzítését. A kezdeti szűrés alkalmával a beteg állapotát a 2002-ben megjelenő Nutritional Risk Screening (NRS) szempontrendszer alapján a következőképpen kell meghatároznunk (2). Észleléskor meg kell állapítanunk, hogy a BMI 20,5 ttkg/m² alatt van-e, az elmúlt 3 hónapban volt-e 5%-os, vagy ennél nagyobb arányú súlyvesztés, az elmúlt egy hétben csökkent-e a táplálékbevitel, továbbá áll-e fenn valamilyen súlyos alapbetegség. A fentiek bármelyikének fennállása esetén szükség van egy részletesebb szűrés elvégzésére, amellyel szentitívebben határozható meg a páciens aktuális állapota. A részletes szűrés szempontjait az 1. táblázat foglalja össze. Ez alapján a rizikócsoportha nem sorolható, illetve alacsony rizikójú betegeket (0–2 pont) is követni kell, és szükség esetén újbóli állapotfelmérésnek kell alávetni. Tervezett műtéti beavatkozás esetén személyre szabottan kell megítélni a preoperatív táplálás szükségességét. Magas rizikójú beteg esetén (3 pont, vagy előlött) minden esetben táplálásterápiát kell elrendelni és hetente ellenőrizni kell

3. táblázat: Elrendelendő táplálásterápia-formák a csökkenő táplálékbevitel alapján

Táplálásterápia	
A bevitel a szükséglethez képest	Táplálási kiegészítés
100%	Nem szükséges kiegészítés.
75-100%	Energia- és fehérjedús táplálék, ivótápszer adása megfontolandó.
50-75%	Ivótápszer adása szükséges.
25-50%	Ha lehetséges: ivótápszer alkalmazása. Ha nem lehetséges: kiegészítő vagy teljes szondás táplálás. Megfontolandó parenterális táplálás.
25% alatti	21-28 napnál rövidebb ideig: nazogasztrikus szonda levezetése. 21-28 napon túl: PEG alkalmazása. Megfontolandó a parenterális táplálás.

a testsúly változásának mértékét és irányát. A rizikóte-nyezők gyors felmérését és az ezzel kapcsolatos teendőket az Emberi Erőforrások Minisztériumának 2016-os javaslata alapján a 1. ábra foglalja össze (3). A táplálási terv kidolgozása kifejezetten komplex, multidiszciplináris feladat.

A táplálás célja és eljárásrendje

Mindenekelőtt megjegyzendő, hogy alapvető és elsődleges feladat a testsúlycsökkenés pontos okának feltárása, továbbá a társbetegségek azonosítása, hiszen tartós állapotjavulás csak ezek megfelelő kezelésével érhető el. A táplálás célja minden esetben a beteg állapotának javítása és ezen keresztül a rizikó csökkentése, valamint hiánytünetek esetén a hiányzó tápanyagok pótlása. A malnutrició mértékének megítélésére, valamint a felmerülő teendőkre és azok ütemezésére vonatkozó alapelveket a Malnutrition Universal Screening Tool for adults (MUST, 2004.) foglalja össze, amelyet részletesen a 2. táblázat mutat be. Ez a megközelítés átfogó képet ad arról, hogy mi a teendő a rutin klinikai ellátás során (4). Amennyiben malnutriciót tapasztalunk, a testsúly százalékarányos csökkenése alapján a táplálási teendőket a 3. táblázat foglalja össze (5). A táplálékbevitel legfeljebb 50%-os csökkenése energia- és fehérjedús táplálékkal, ivótápszerrel pótolható. Ennél nagyobb deficit esetén a szondás és parenterális táplálási formák megfontolandók, míg 28 napot meghaladó alacsony bevitel esetén PEG is szóba jöhet. A részletes döntési sémát az EEM a 2. ábra szerint határozza meg. Szükséges lehet a specifikusan vesztett mikro- és makronutriensek enterális vagy parenterális pótlására is. Példának okáért ileocecum reszekción át- esett beteg esetében B₁₂-vitamin adása, valamint vaspótlás válhat szükségessé.

Táplálás tekintetében a személyre szabott kezelési tervek megválasztása az EEM 2016-os D-szintű javaslata (3) alapján multidiszciplináris táplálási munkacsoport feladata. A munkacsoport összetételét tekintve olyan orvosok, dietetikusok, kórházi gyógyszerészek és szakápolók részvételére lenne szükség, akik a betegellátó egység többi munkacsoportjával aktív, napi szintű kommunikációs kapcsolatban állnak, s ezzel segítik a táplálás-specifikus döntéshozatalt.

A tápanyagigény meghatározása, enterális táplálás

Táplálásterápia elrendelésekor mennyiségi és minőségi szempontok egyaránt mérvadók. Az esszenciális vitaminok és ásványi anyagok megfelelő bevitele mellett ügyelnünk kell mind a megfelelő energiabevitelre, mind pedig a fehérjebevitelre. Az alapanyagcsere energiaszükséglete ≥ 60 éves beteg és/vagy ≥ 25 ttkg/m²-es BMI esetén a napi beviteli érték 20 kcal/ttkg/nap alapján számítandó. Ez az érték 60 év és/vagy 25 ttkg/m²-es BMI alatt 25 kcal/ttkg/nap alapján határozandó meg. Mivel az alapvető energiaszükséglet az alapanyagcsere függvénye, a betegellátás során számos egyéb tényező módosíthatja ezt. Kórházi tartózkodás esetén a beteg aktivitását is figyelembe kell venni: immobilizált beteg esetén az előbbieket alapján számolt energiaszükségletet fel kell szorozni 1,2-vel, míg alacsony aktivitású beteg esetén ez a szorzó 1,5-re, közepes aktivitású beteg esetén pedig 1,75-re módosul (6). A kórházi kezelést indokló állapottól függően ez a szorzó 1,0 (szövődménymentes posztoperatív állapot) és 2,0 (kiterjedt égési sérülés) között változhat (7), mivel a különböző kórállapotok fokozott metabolizmust eredményeznek.

A tápláltsági állapot jelentősége gyulladással járó bélbetegségekben és a táplálás javaslatai

A gyulladással járó bélbetegségekre vonatkozó táplálási ajánlásokat a továbbiakban az ESPEN 2017-es ajánlásai (8) alapján tárgyaljuk, amelyeket 40 főbb pontba szedve, multidiszciplináris szempontok alapján határoztak meg. Munkájuk során a szakirodalom összefoglaló jellegű közleményeire támaszkodtak, amelyet kiegészítettek szakértői javaslatokkal és kommentekkel. Az ajánlások elkészítésében közreműködött a European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) és a European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) szervezete is.

Etiológia és prevenció tekintetében nagy elemszámú, prospektív kohortvizsgálatban azt találták, hogy az IBD két fenotípusa, a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) némiképp eltérően viselkedik (9). A tanulmányban 170 776 női jelentkezőt vizsgáltak meghatározott diéta tartásával, akiket több mint 26 évig követtek. Az utánkövetési idő végéig 269 CD és 338 UC diagnózisát állították fel.

4. táblázat: ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokoll

Preoperatív szak	Intraoperatív szak	Posztoperatív szak
Felvétel előtti betegedukáció	Aktív melegítés	Korai enterális (per os) táplálás
Tervezett korai elbocsátás	Opiátszóroló elv	Korai mobilizálás
Minimális éhezési időszak	Megfelelő sebészi technika alkalmazása	Korai katétereltávolítás
Megfelelő szénhidrátbevitel		Rágózás
Bélelkészítés hiánya vagy szeletív módszer választása	Profilaktikus szonda- és drén-alkalmazás kerülése	Hazabocsátási szempontok meghatározása
Trombózisprofilaxis	Perioperatív folyadékterápia célirányos meghatározása	
Antibiotikum-profilaxis	Fájdalomcsillapítás	
Testmeleg biztosítása	Hányinger csökkentése	
A beteg aktív részvétele		
Compliance és várható kimenetek folyamatos felülvizsgálata		
A beteget ellátó teljes csapat bevonása		

biológiai kezeléseknél. Egy másik USA területére kiterjedő tanulmány szerint 2007-ben infekcióval hospitalizált IBD-betegek körében a malnutrició független rizikófaktornak bizonyult (12). Vizsgálatukban 67 221 IBD-asszociált fertőzésindikációjú betegfelvételt találtak, amelynek során a leggyakoribb kórképek a sepszis, pneumónia, Clostridium difficile fertőzés voltak, amelyek a mortalitást is növelték. Kisebb mértékben húgyúti infekciók is megjelentek. Megállapították továbbá, hogy a gyulladásos bélbetegek hospitalizációjának 27,5%-át adják ezek a kórképek. Fertőzések tekintetében a malnutrición túl egyéb független rizikófaktorként az életkort, a totális parenterális táplálást, társbetegségek fennállását és sebészeti beavatkozásokat jelölték meg.

Hasi műtétek tekintetében a preoperatív időszakban csökkent táplálékbevitel a posztoperatív szövődmények kialakulásának független rizikótényezője (13). Érthető okokból ebben a témakörben nem születtek prospektív vizsgálatok, a retrospektív vizsgálatok eredményei alapján azonban az egyértelmű, hogy a műtétet megelőző legalább 14 napos elégtelen táplálékbevitel magasabb mortalitással társul (14). Sürgős műtéti beavatkozások tekintetében az ESPEN ajánlásai szerint posztoperatív enterális vagy parenterális táplálást kell bevezetni minden olyan esetben, amikor a műtét előtt malnutriciót tapasztalunk, vagy pedig a műtét után várhatóan 7 napig nem kezdhető majd meg orális táplálás. Elektív műtétek esetében az ERAS (enhanced recovery after surgery) (4. táblázat) protokoll követendő, amely funkcionális szempontokat vesz figyelembe, s ezáltal fő célja a gasztrointesztinális rendszer megfelelő működésének visszanyerése (15). CD tekintetében kiemelkedő fontosságú a korai posztoperatív, azaz 24 órán belüli enterális táplálás megkezdése, ugyanis ez bizonyítottan csökkenti a posztoperatív szövődmények kialakulását (16, 17). Kiemelendő a trombózisprofilaxis fontossága is, mivel malnutrició esetén a posztoperatív tromboembólia kialakulásának esélye is magasabb (18). Egy retrospektív vizsgálat 10 431 IBD-s betegen elvégzett műtétet elemzett (52,1% CD, 47,9% UC betegen), és 242 vénás trom-

boembóliás szövődményt találtak. Eredményeik szerint rizikófaktort jelentett a malnutrició, valamint emellett a vérzési rendellenesség, a szteroidhasználat, az altatási idő, a sürgősségi műtéti beavatkozás és a 37% alatti hematokritszint is.

A malnutrició megelőzése

Napi energiaszükséglet tekintetében az IBD-s betegek igényei nem különböznek a nem-IBD-s populációtól, azonban a mikronutriensek és a vitaminok vesztese a gasztrointesztinális traktuson keresztül az aktivitás függvényében jelentős lehet. Ezért különösképpen ügyelni kell a megfelelő energiabevitelre és a változatos táplálkozásra, szükség esetén az ásványianyagok, nyomelemek és vitaminok pótlására. Mindenekelőtt korrigálni kell a vashiányt és az anémiát, mivel az ezzel kapcsolatos késlekedések további állapotromláshoz vezethetnek. Az anémia prevalenciája 6 és 74%, azaz széles határok között változhat (19). Aktív betegség esetén folyamatosan ellenőrizni kell a hemoglobin- és vasszintet, s intravénás vaspótlásra is sor kerülhet, míg inaktív betegség esetén elsővonalbeli kezelés az orális vaspótlás. Fehérjeshiány tekintetében ügyelnünk kell arra, hogy aktív IBD-ben a normál- és remisszióban lévő populációhoz képest emelkedett szükséglettel kell számolnunk, ezért aktivitási tünetek esetén 1,2-1,5 g/ttkg/napra emelkedik az ajánlott fehérjebeviteli érték. Szót kell ejtenünk arról is, hogy obes beteg esetén az ajánlásokban a testsúlycsökkentés csak akkor szerepel, ha az IBD tartósan remisszióban van.

Gyermekgyógyászati vonatkozásban IBD-prevenációs szempont az anyatejes táplálás, továbbá elengedhetetlen az elégséges táplálékbevitel, valamint a megfelelő tápanyag-összetételű táplálék biztosítása is. Gyermek- és serülőkorban a tápláltsági állapot felmérésére a korábban említett módszerek helyett a gyakorlatban a Z-score és a BMI Z-score rendszereket alkalmazzuk, továbbá fontos az esetükben alkalmazandó szteroidhasználat kapcsán a csontsűrűség ellenőrzése is. A gyermekgyógyászatban gondos körültekintést igényel a hosszú időn át fennálló elégtelen táplálkozás után a táplálékbevitel fokozatos

növelése is olyan célból, hogy elkerüljük az akár letális újratáplálási szindrómát. Ügyelnünk kell a folyadék- és elektrolitháztartás változásaira, különösen a foszfát- és tiaminszintekre (20–22).

Megbeszélés

Ezen eredmények ismeretében egyértelmű, hogy a tápláltsági állapot felmérése és annak folyamatos ellenőrzése elengedhetetlen feladat a gyulladós bélbetegek gondozása során. Törekednünk kell a betegek normál tápláltsági állapotának fenntartására, amelyet az energia- és tápanyagbevitel pontos meghatározása, és ezek megfelelő biztosításával érhetünk el. A malnutrició és a hozzá társuló

kórképek súlyos, akár életet veszélyeztető állapotokat is létrehozhatnak, amelyek megelőzése és ellátása multidiszciplináris feladat. Megfelelő ellátással és szoros betegkövetéssel következményesen csökkenthető a hospitalizációk száma, amely további szövődmények elkerülését eredményezheti, valamint a fekvőbeteg-ellátó intézmények leterheltségét is csökkenti. Mindemellett ügyelnünk kell az IBD kezelése során alkalmazott gyógyszerek esetleges előre látható mellékhatásaira is, amelyek további állapotromláshoz vezethetnek. Összegzésként elmondhatjuk továbbá, hogy körültekintő szakmai háttérrel az IBD-s betegek tápláltsági állapota alapvetően jól követhető, továbbá hogy a malnutrició és szövődményeinek megelőzésére számos, könnyen elérhető eszköz áll rendelkezésünkre.

Irodalom

- Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22(4): 415–421. doi: 10.1016/S0261-5614(03)00098-0
- Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22: 321–336.
- Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a kórházi, az egészségügyi ápolási otthonokban és az otthoni ellátásra szoruló felnőtt betegek tápláltsági állapotának felmérése és a tápláltsági zavarok táplálásterápiával történő kezeléséről. 2016. EÜK. 22. szám
- A Guide to the 'Malnutrition Universal Screening Tool' ('MUST') for Adults. Malnutrition Action Group (MAG). 2004. (2011-ben megerősítve).
- The Dutch Approach on Malnutrition – Early detection and treatment of malnutrition in hospital. Dutch Malnutrition Steering Group. 2012. www.fightmalnutrition.eu
- Human energy requirements. FAO/WHO/UNU Szakértői Konzultáció egyesített ajánlása 2004. (2009-ben megerősítve).
- Klinikai Táplálás Oszták Munkabizottságának (AKE) 2008–2010. irányelvei.
- Forbes A, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017 Apr; 36(2): 321–347. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.027. Epub 2016 Dec 31
- Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 563e73.
- Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1105e11.
- Gajendran M, Umapathy C, Loganathan P, et al. Analysis of Hospital-Based Emergency Department Visits for Inflammatory Bowel Disease in the USA. *Dig Dis Sci* 2016. doi: 10.1007/s10620-015-3895-2
- Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; 7: 107–112.
- Kuppinger D, Hartl WH, Bertok M, et al. Nutritional screening for risk prediction in patients scheduled for abdominal operations. *British Journal of Surgery* 2012; 99: 728–737.
- Sandstrom R, Drott C, Hyltander A, Arfvidsson B, Schersten T, Wickstrom I, et al. The effect of postoperative intravenous feeding (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. *Ann Surg* 1993; 217: 185e95.
- Pędziwiatr M, Mavrikis J, Witowski J, et al. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Medical Oncology* 2018; 35: 95. doi: 10.1007/s12032-018-1153-0
- Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. CD004080.
- Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 569e75.
- Wallaert JB, DeMartino RR, Marsicovetere PS, et al. Venous Thromboembolism After Surgery for Inflammatory Bowel Disease: Are There Modifiable Risk Factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum*. 2012 November ; 55(11): 1138–1144. doi:10.1097/DCR.0b013e3182698f60
- Reinisch W, Staun M, Bhandari S, Munoz M. State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 429e40.
- Akobeng AK, Thomas AG. Refeeding syndrome following exclusive enteral nutritional treatment in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 364e6.
- Hernando A, Breton I, Marín-Jimenez I, Menchen L. Refeeding syndrome in a patient with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 4: 430e1.
- Krzmaric Z, Vranesic Bender D, Ljubas Keleric D et al. Wernicke's encephalopathy during parenteral nutrition in a Crohn's disease patient. *Nutrition* 2011; 27: 503e4.



GASTRONNEWS

Tekintse meg legfrissebb szakmai anyagainkat!

www.gastronews.olo.hu

A perianalis fisztulázó Crohn-betegség konzervatív kezelési lehetőségei

Palatka Károly dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen
Correspondence: palatka@med.unideb.hu

A perianalis fisztulák a Crohn-betegség ismert szövődményei, jelentős morbiditással és életminőség-romlással járnak. Különböző osztályozások léteznek, amelyek alapvetően a külső és belső anális sphincterhez való viszonyon alapulnak. A perianalis fisztulák optimális kezeléséhez a gasztroenterológus és sebész együttműködése szükséges. A gyógyszeres kezelés előterében az antibiotikumok, a biológiai szerek és az immunmodulátorok állnak. A hagyományos, biológiai gyógyszeres és sebészi kezelésekre ellentétben a legjobb eredmények 50% körüli fisztulagyógyulást mutatnak. Az új sejterápiás kezelési lehetőségek reménykeltőek a kedvezőbb kimenetel eléréséhez.

KULCSSZAVAK: Crohn-betegség, perianalis fisztula, anti-TNF α , sejterápia

Conservative treatment modalities of perianal fistulizing Crohn's disease

Perianal fistulas are well known complications of Crohn's disease (CD), and can be associated with significant morbidity and reduced quality of life. Different classifications describing perianal fistulas mostly are based on their relationship to the external and internal anal sphincters. Optimal management of perianal fistulizing CD requires a collaboration between gastroenterologists and surgeons. Current medical management based on antibiotics, biologic agents and immunomodulators. Despite the introduction of biologic medical therapies, the best fistula healing rates reported with combined medical and surgical approaches are approximately 50%. Newer cell based therapy raising new hopes for better outcomes.

KEYWORDS: Crohn's disease, perianal fistula, anti TNF α antibodies, cell based therapy

Bevezetés

A perianalis fisztulák és szövődményeik a Crohn-betegség ismert, sajátos megjelenési formáját képezik, jelentős morbiditással járnak, és kifejezetten rontják a beteg életminőségét. A betegség lefolyása során a betegek 25%-ában jelenik meg (1). A fisztula jelenléte rossz prognosztikai faktort jelent, a betegek 70%-a igényel sebészi ellátást (2). A fisztulák kumulatív incidenciája 10 év után 33%, 20 év után 50% (3). Évekkel megelőzhetik a bélgyulladást, 10%-ban kezdeti tünetként jelenhetnek meg (4). A perianalis fisztulák megjelenése növeli az agresszív lefolyású Crohn-betegség kockázatát.

Meghatározás, osztályozás és diagnózis

A perianalis fisztula abnormalis kommunikációt jelent a rectum, illetve az anális csatorna és a külső perianalis, illetve az ischio-anális bőrfelszín között, rendkívül változatos megjelenéssel. A Crohn-betegséghez asszociált fisztulák kialakulási mechanizmusa alapvetően eltér az egyéb etiológiájú fisztulákétól, meghatározó benne a bélben kialakult gyulladás szerepe, amely kifelé törve alakítja ki másodlagosan a fisztulát és az esetleg jelenlévő abscessust. A fisztulák osztályozása során a Parks-klasszifikáció az anus záróizomzatához való viszony alapján történik (5) (1. táblázat), azonban nem minden fisztula sorolható be ezen

1. táblázat: A perianális fisztulák osztályozása Crohn-betegségben

Parks klasszifikáció	St. James Hospital klasszifikáció	AGA klasszifikáció
<p>Felszínes Felszínes fisztula nem metszi a záróizmokat és egyéb izmot</p>		<p>Egyszerű fisztula</p> <ul style="list-style-type: none"> Egyszerű fisztula Alsó (felszínes vagy alacsony inter-sphinkterikus, trans-sphinkterikus eredetű) Egy külső nyílás Fájdalmatlan, nincs fluktuáció, nincs tályog Nincs rectovaginalis fisztula Nincs anorectaris szűkület
<p>Inter-sphinkterikus A külső és a belső záróizom közötti térben</p>	<p>1. fokú Egyszerű záróizomok közötti fisztula</p>	
<p>Trans-sphinkterikus A belső záróizmot keresztezi</p>	<p>2. fokú Záróizomok közötti fisztula tályoggal és másodlagos fisztula járattal</p>	<p>Komplex fisztula</p> <ul style="list-style-type: none"> Magas záróizom közötti vagy magas záróizmot érintő vagy záróizom fölötti Többszörös külső nyílás Fájdalom vagy fluktuáció mely tályogra utal Rectovaginalis fisztula Anorectaris szűkület
<p>Supra-sphinkterikus Penetrál a záróizomok közötti térbe a puborectaris és a levator izomzatot érintve</p>	<p>3. fokú Sphinktereket metsző fisztula</p>	
<p>Extra-sphinkterikus A külső záróizmon kívül a levator izomzatot érinti</p>	<p>4. fokú Sphinktereket metsző fisztula tályoggal vagy másodlagos járattal az ischioanalis vagy ischiorectaris térben</p>	
	<p>5. fokú Az elevátor izomzat fölé terjed</p>	

Panés, J, Rimola, J. Perianalfistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017; doi:10.1038/nrgastro.2017.104

osztályok valamelyikébe. A gyakorlat, elsősorban a kezelés szempontjából a fisztulák szimplex és komplex csoportba osztályozása terjedt el (Steele SR, Kumar R, Feingold DL, Rafferty JL, Buie WD; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula in ano Dis Colon Rectum 2011; 54(12): 1465–1474.). A szimplex fisztulák kezelése elsősorban sebészi feladat (fistulectomia, Seton-átfűzés stb.), míg az úgynevezett komplex fisztulák interdiszciplináris együttműködést igényelnek. Ezeket magas intersphincterikus, transsphincterikus, extrasphincterikus vagy suprasphincterikus elhelyezkedés jellemez, többszörös külső nyílással, gyakran abscessusra utaló fájdalommal és fluktuációval vagy rectovaginalis fisztulával és anorectalis szűkülettel.

A pontos diagnózis, az anatómiai jellemzés és aktivitás meghatározása fizikális vizsgálattal és kismencedei-MR valamint endoszkópos ultrahang alkalmazásával történik (EUS). Amennyiben rendelkezésre áll, a követés során hasznos lehet perinealis ultrahang elvégzése is. A fizikális vizsgálat, anesztéziában történő vizsgálat, valamint egy képalakító társítása 85–100% pontossággal alkalmas a fisztulák feltérképezésére, osztályozására (6).

A komplex perianális fisztulák kezelése jelenleg is nagy kihívást jelent, a kezelés megszakítása magas rekurrencia rizikóval jár, továbbra is jelentős a végleges székletdiverzió, vagy a rectumamputáció aránya. A fisztulizáló Crohn-betegség önmagában is súlyos kimenetel egyik rizikófaktora (4). Az aktív rectalis gyulladás jelenleg is fontos tényezője a patogenezisnek, lehetetlenné téve a fisztula záródását,

gyógyulását, tehát a nyálkahártya-gyógyulás és ennek eléréséhez szükséges optimalizált gyógyszeres kezelés fontos eleme a kedvező eredmények elérésének (7). Ennek előfeltétele a sebészi beavatkozás, amely során a krónikus gyulladás következtében kialakult mechanikus akadályok elhárításra kerülnek. A kombinált gyógyszeres sebészi kezelés nyújtja a legjobb lehetőséget a fisztulák hosszú távú, sikeres kezelésére (8).

A fisztulák gyógyszeres kezelése

Az aminoszalicilátoknak nincs helye a fisztulák és általában a Crohn-betegség kezelésében.

A kortikoszteroid-kezelés szintén nem javasolt a fisztulák kezelésére, azok záródását nem segíti elő, ugyanakkor az abscessus kialakulásának rizikója lehet (9).

Konvencionális kezelés

Az antibiotikum-kezelés (ciprofloxacín vagy metronidazol) 4-12 hetes alkalmazása több randomizált, kontrollált vizsgálat (RCT) eredménye szerint szignifikánsan csökkentette a fisztulák váladékozását (10). Ugyanakkor ez a hatás nem bizonyult tartósnak a kezelés leállítását követően (11). Ellentmondásosak az adatok az anti-TNF α -val történő kombinációs kezeléssel kapcsolatban, a hathónapos utánkötés során nem észleltek különbséget (12, 13). Az eredmények csak két antibiotikumra vonatkoznak, a továbbiak esetlegesen kedvező hatása kétséges. A bizonyítékok alapján a metronidazol és a ciprofloxacín alkalmas lehet kezdeti bevezető kezelésre, csökkentheti a drenázs igényt, megelőzheti az abszcesszus vagy a szepikus szövődmények kialakulását (14).

A thiopurinok (azathioprin, 6-merkaptopurin) alkalmazására vonatkozóan több adat van, de prospektív vizsgálatból származó eredmények nem támogatják. Egy meta-analízis, amelyben a fisztulazáródást követő vizsgálatok szerepelnek, a klinikai választ 54%-nak találták azathioprin esetében, szemben a placebo 21%-ával (14). Ezek az eredmények fenntartásokkal kezelendők, mivel a válasz meghatározása változó, és a valódi fisztulazáródási arány nehezen értelmezhető. Jelenleg általános vélemény, hogy alternatív lehetőségek birtokában az azathioprin önállóan nem elégséges a fisztulák kezelésére, ugyanakkor fontos lehet az anti-TNF α -kezeléssel kombinációban.

Calcineurin-inhibitorokkal és methotrexatkezeléssel kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre, elsővonalbeli kezelésük nem ajánlott.

Anti-TNF α -kezelés

Két prospektív vizsgálatban követték az infliximab hatását fisztulázó Crohn-betegségben. Az infliximab hatékonyan bizonyult a fisztulazáródás kialakulásában (komplett záródás 55% IFX mellett szemben a placebo csoport 13%-ával) és fenntartásában egyéves kezelés során (36% IFX-kezeléssel szemben 19% placebo mellett) (15, 16). Az adalimumab hatékonyan bizonyult a fisztulazáródás fenntartásában kétéves kezelés során (17). Bár a rendelkezésre álló bizonyítékok nem erősek, az anti-TNF kedvező hatása mégis egyértelmű. Fisztulaspecifikus végpontú randomizált kontrollált vizsgálati eredmény az infliximab-

ra vonatkozóan létezik, de az adalimumab hatásossága is bizonyítottan tekinthető.

Az infliximabkezelés leállítását követően a fisztulazáródás átlag 14 hétig maradt meg, és a betegek 60%-ában következett be hatásvesztés 54 hetes követés során (16, 18). Adalimumabkezelés hosszú távú követése során a fisztulazáródás négy évig fenntartható volt (19). Hosszabb távú infliximab vagy adalimumabkezelés ajánlott mielőtt annak hatástalanságáról nyilatkoznánk (20). A tüneti válasz is fontos eredménynek számít, de a kezelés felfüggesztésére csak képpalkotóval bizonyított záródást követően kerülhet sor, figyelembe véve, hogy a fisztulák rossz prognosztikai faktornak számítanak. Összességében az indukciós infliximab- vagy adalimumabkezelésre jól reagáló betegek esetében hosszú távú fenntartó kezelés javasolt.

Az elmúlt években több adat jelent meg elsősorban az infliximab vonatkozásában a szérumbiológia és a klinikai hatékonyság összefüggéséről luminális Crohn-betegségben. A mérési technikától függően, de többnyire a >3 μ g/ml gyógyszer szint jól korrelál a kedvező kimenetellel (21). Kérdéses, hogy mindez érvényes-e fisztulázó formákra, érdemes-e dózist emelni, illetve van-e értelme nagyobb adagok használatának. *Present és munkatársai* vizsgálatában az adatok nem támogatják a dózisémelést, a 10 mg/kg adag nem bizonyult hatékonyabbnak mint a szokványos 5 mg/kg sem a fisztulaváladékozás csökkenésében, sem a fisztulazáródásban (15). Ugyanakkor újabb vizsgálati adatok azt bizonyítják, hogy a fisztulagyógyulást mutató betegekben magasabb volt a széruminfliximab szint, mint a váladékozó fisztulák esetében (6,0 vs. 2,3 μ g/ml, $p < 0,001$). Hasonló tendenciát észleltek a szérumadalimumab szintek esetében is a záródott fisztulák és az aktív fisztulák összehasonlításánál (7,4 μ g/ml szemben 4,8 μ g/ml) (22). Tehát a luminális Crohn-betegségben elfogadott terápiás szintnél jóval magasabb anti-TNF α -értékek szükségesek a fisztulazáródás eléréséhez (23).

Anti-TNF α -kezelés és antibiotikum, immunmoduláns kombinációval

Egy kisebb prospektív vizsgálat az adalimumab és ciprofloxacín kombináció kedvező hatásáról számol be a fisztulák záródását illetően 12 hét után az adalimumab és placebo kombinációhoz képest (65% szemben a 33%-kal), ami az antibiotikum-indukciós kezelésben játszott szerepére utal (24). Ismert, hogy luminális Crohn-betegségben az azathioprin + infliximab kombináció hatékonyabb, mint ezek a kezelések monoterápiában alkalmazva (25). Bár magas minőségű bizonyítékot jelentő adat nem áll rendelkezésre komplex perianalis fisztulák esetében, a kombinált kezelés javasolható a Crohn-betegség ezen súlyosnak minősülő formáiban.

Vedolizumab

A vedolizumab (VDZ) alfa-4-béta-7 integrinellenes humanizált IgG1 monoklonális antitest, amely szelektíven gátolja a leukociták átjutását a bél falon. A Gemini2-vizsgálatban, amely kis számban fisztulázó Crohn-betegeket is tartalmazott, a 8 hetente folytatott kezelés hatékonyabbnak bizonyult, mint a placebo, vagy a



MISSZIÓ: TARTÓS REMISSZIÓ

**A MISSZIÓ A TARTÓS REMISSZIÓ ELÉRÉSE STELARA® KEZELÉSEL
COLITIS ULCEROSA-BAN SZENVEDŐ BETEGEK ESETÉN.**

A célkitűzés a teljes tünetmentesség elérése,* és ezzel a betegek jobb életminőségének biztosítása.

Az UNIFI vizsgálat eredménye alapján a STELARA® kezeléssel gyors és tartós hatás érhető el a betegek nagy részénél.¹⁻³ Az 1 év után klinikai remisszióban lévő betegek többsége nem szorult kortikoszteroid kezelésre.^{4,5} A STELARA® megbízható biztonságossági profilú, kényelmes adagolást biztosít,^{2,3} és segít, hogy a betegek jobb életminőségben éljenek.

**A STELARA® – ÚJ JÓVÁHAGYOTT
INDIKÁCIÓJA: COLITIS ULCEROSA**



* Rectalis vérzés nélkül vagy normalizált székelési gyakoriság.

† A STELARA® olyan közepesen súlyos, súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő betegek kezelésére javallott, akik vagy inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésre vagy egy biológiai terápiára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk vagy intoleránsak voltak ezekre, vagy ezek a kezelések esetükben orvosi szempontból ellenjavalltak.^{2,3}

Hivatkozások:

1. Danese S et al. Abstract DOP54 presented at European Crohn's and Colitis. Organisation (ECCO) 14th Congress, 6–9 March 2019, Copenhagen, Denmark.
2. STELARA® 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz. Alkalmazási előírás. 2020.02.26.
3. STELARA® 90 mg és 45 mg oldatos injekció. Alkalmazási előírás. 2020.02.26.
4. Van Assche G et al. Poster Tu1740 presented at Digestive Disease Week (DDW) Annual Meeting, 18–21 May 2019, San Diego, CA, USA.
5. Sands BE et al. Poster P312 presented at European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 14th Congress, 6–9 March 2019, Copenhagen, Denmark.
6. Sands BE et al. Abstract 833 presented at Digestive Disease Week (DDW) Annual Meeting, 18–21 May 2019, San Diego, CA, USA.

RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI LEÍRÁS

**STELARA® 45 mg, 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, STELARA® 45 mg oldatos injekció,
STELARA® 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz**



Bővebb információért olvassa el a gyógyszer Alkalmazási előírását! A hatályos Alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapján.

Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható, kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz). A forgalomba hozatali engedély száma: EU/1/08/494/001, 003-005. A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Janssen-Cilag International NV Belgium, helyi képviselő: Janssen-Cilag Kft., Nagyenyed u. 8-14. H-Budapest, 1123. Tel: +36 1-884-2858.

A STELARA® a 9/1993 NM Rendelet 1/a1, 1/a2, valamint 5. indikációs pontja alapján felnőttkori lúmináris- és fisztulázó Crohn-betegségben, valamint plakkos psoriasis indikációban tételes finanszírozás alá eső készítmény, az alkalmazó intézmények számára a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő központi közbeszerzés keretében szerzi be, illetve az egyes intézmények által felhasználható kvótákat ugyancsak a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő osztja fel az intézmények között. A közfinanszírozás alapjául elfogadott bruttó fogyasztói ár: 45 mg oldatos injekció: 925 136 Ft; 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: 823 374 Ft; 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: 1 849 233 Ft; 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény: 852 089 Ft. Az esetleges árváltozásról, kérjük, tájékozódjon a www.neak.gov.hu honlapról!

A gyógyszer jelenleg a közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő betegek kezelésére vonatkozólag közfinanszírozásban nem részesül. Társadalombiztosítási támogatása egyedi méltányosság keretében kérelmezhető.

Janssen-Cilag Kft.

H-1123 Budapest, Nagyenyed u. 8-14.
tel.: (+36) 1 884 2858, fax: (+36) 1 884 2939,
e-mail: janssenhu@its.jnj.com
www.janssenmed.hu

CP-158385 Lezárás Dátuma: 2020.06.02.

janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

négyhetente alkalmazott fenntartó kezelés a fisztulazáródást illetően (26). Egy francia obszervációs vizsgálatban, amely 35 fisztulizáló Crohn-beteget is tartalmazott, 42,9%-ban észleltek teljes záródást a 14. héten, és a betegek 34,3%-a az 54. héten is komplett remiszióban maradt (27). Egy 151 beteget magába foglaló retrospektív multicentrikus kohorszvizsgálatban a betegek 65%-ában megszakították a kezelést átlag 30 hét után hatásvesztés vagy hatástalanság miatt. A betegek 22%-ában záródtak a fisztulák, és 31%-ban rekurrencia jelentkezett a kezdetben nyugalomban levő fisztulák esetében a vizsgálat során (28). A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a vedolizumab alkalmazható azon betegek esetében, akiknél az anti-TNF α hatásvesztést mutat vagy intolerancia észlelhető.

Ustekinumab

Az ustekinumab (UST) az interleukin-12 és -23 p40 alegységét blokkoló monoklonális antitest, amelynek a szisztémás gyulladáscsökkentő hatása gyulladásos bélbetegségekben, elsősorban középsúlyos súlyos Crohn-betegségben (29). Az alapvizsgálatokat jelentő UNITI-programban alacsony volt az aktív fisztulizáló Crohn-betegek aránya (10,8%), de az esetek 80%-ában észleltek választ szemben a placebo csoportban észlelt 45,5%-kal (30). Több obszervációs kohorszban észleltek kedvező hatást: egy kisebb kanadai vizsgálatban hathónapos kezelés során 66%-os volt a fisztulaválasz (a fisztulák számának 50%-os csökkenése) és 33%-os a fisztulazáródás és a komplett gyógyulás, a GETAID-csoport a betegek 67%-ában észlelt szignifikáns javulást (31, 32).

Az ustekinumab másodvonalbeli kezelésnek számít perianális fisztulizáló Crohn-betegségben a vedolizumabhoz hasonlóan. Mindkét gyógyszer esetében további prospektív adatokra van szükség a terápiás algoritmusban való elhelyezéshez.

Lokális biológiai kezelés

A gyulladáscsökkentők, így az anti-TNF α lokális alkalmazása jól ismert a reumatológiában is (33). Több beszámoló létezik kis betegszámú vizsgálatban észlelt kedvező eredményekről az infliximab lokális alkalmazását követően. Változó mennyiségben, ismételten alkalmazva (4-6 hetente) 87,5%-os arányban értek el fisztulazáródást egyéves követés során (34). Az adalimumab 20 mg-os hígított adagja a fisztulajáratba fecskendezve kéthetente, 18 hónap átlagos kezelési idő során 12-ből 9 betegben vezetett a váladékozás megszűnéséhez (35). A biztató eredmények ellenére, figyelembe véve a kis betegszámot, a változatos körülményeket, a standardizált metodika hiányát, a módszerrel kapcsolatban komoly fenntartások merültek fel.

Mesenchimális őssejtkezelés

A lokális őssejtkezelés hatékonynak mutatkozott korábbi kezelésre refrakter komplex fisztulák kezelésében. A terápia eredményességét egy nagy betegszámú randomizált kontrollált vizsgálat bizonyítja. Az allogén mesenchimális őssejtpreparátum alkalmasnak bizonyult fisztularemiz-

zió indukcióra komplex perianális fisztulákban. A teljes remissziós ráta szignifikánsan magasabb volt a placebohoz képest a kezelés 24 hetében (50% vs. 34%; $p=0,024$), és az egyéves relapszusarány szignifikánsan alacsonyabb volt ebben a csoportban (25% vs. 44%) (36). A kezelésekre előzetes sebészi beavatkozást követően került sor, úgynevezett kondicionálás során a fisztulák falát felfrissítették (curettage), az abscessusokat drenálták, és szükség szerint setonokat alkalmaztak. Valószínűleg a hatékony sebészi előkészítés magyarázza a magas placebo remissziós rátát rövidtávon, amely gyógyszeres kezelés nélkül alakult ki. Az őssejtkezelés hatékony terápiás alternatíva lehet, hatékony fenntartó kezelés esetén (a gyógyszer törzskönyve alapján, inaktív/kismértékben aktív intraluminális betegség esetén) arra nem reagáló fisztulák zárására (a váladékozás megszűnése a külső nyílások záródásával, amit az MRI is megerősít), amennyiben a komplex fisztulák állapota nem túl előrehaladott (mind a fisztulák száma, mind a külső és belső nyílások száma, mind a fisztula lokalizációja, mind a hegesedés mértéke limitálhatja a kezelés alkalmazhatóságát).

Egyéb kezelési lehetőségek

A hiperbárikus oxigénkezelés pontos mechanizmusa nem ismert, valószínűleg az oxidáció segíti az anaerob baktériumok elpusztítását fagocitálás révén, és segíti a szöveti regenerációt (37). Sebészeti beavatkozással kiegészítve 37,5%-os parciális fisztulazáródást és ugyanilyen arányú komplett fisztulazáródást észleltek 20 napon át végzett napi kétórás kezelés során (38).

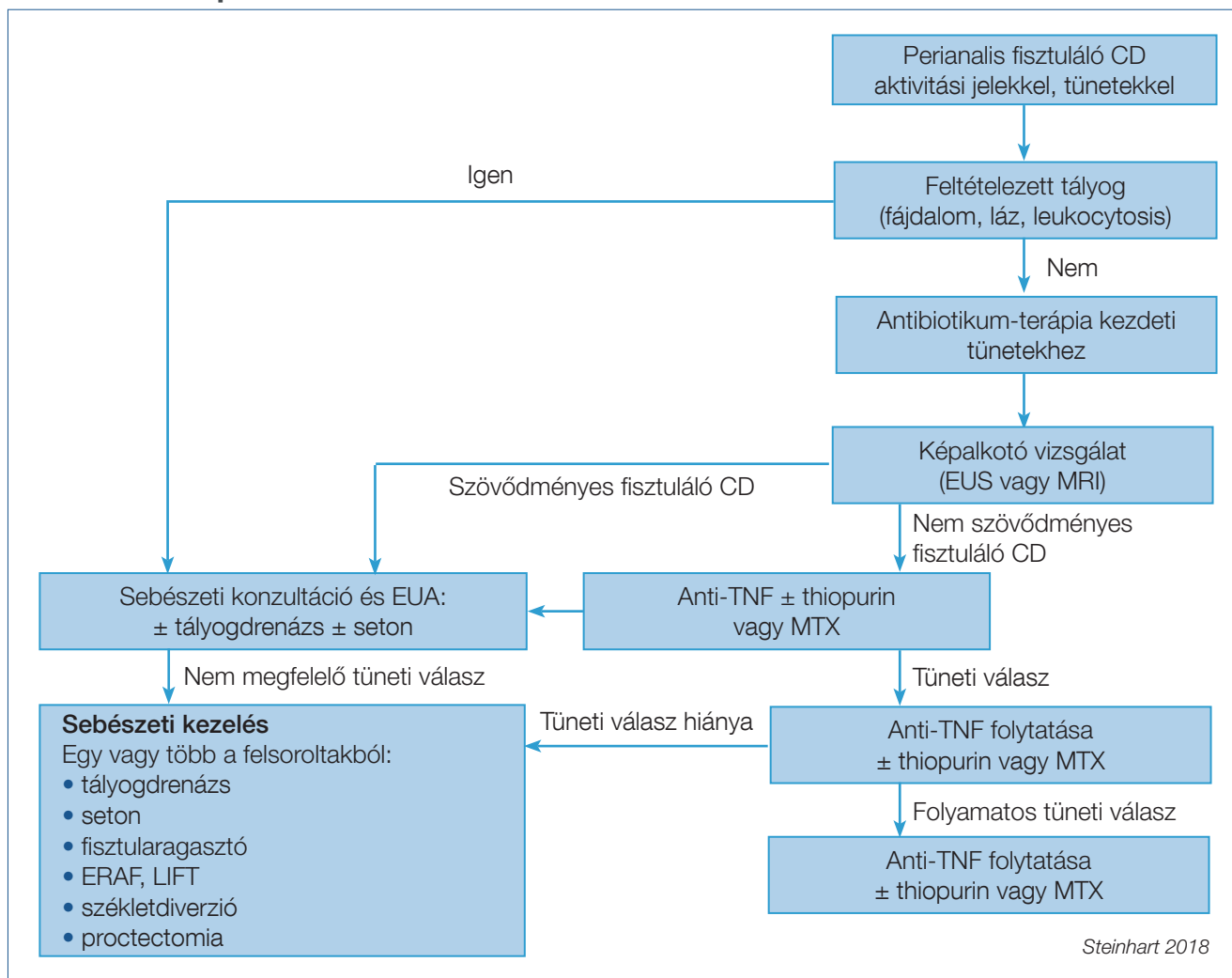
Felmerült az aktív szén potenciális kedvező hatása, azáltal, hogy eltávolítja a toxikus, gyulladásos anyagokat pl. TNF α -t is. A vizsgálati eredmények ellentmondások, egyértelmű megerősítést nem nyert a pozitív hatás (39, 40).

Az endoszkópos kezelési technikák (endoszkópos fistulotomia, drenázs, klipp felhelyezése, varrat létrehozása, vagy a különböző injekciós terápiák) alkalmazása csak alapos endoszkópos felmérést követően jöhet szóba. Az ilyen irányú tapasztalatok hiányosak, az eredmények ellentmondásosak. Ugyanakkor a fisztulajárat epithelizációja, a gyulladás és a fibrózis jelenléte, valamint a jól meghatározott technikák hiánya komoly limitáló tényező, így ezek rutinszerű használata nem javasolható (41).

A modern sebészi technikák a nem Crohn-eredetű fisztulákban kerültek kezdetben kipróbálásra, de Crohn-betegségben egyszerű fisztulák esetén, illetve körülhatárolt komplex fisztulákban korán alkalmazhatók az anorectalis működés megtartása és az inkontinencia elkerülése érdekében. A LIFT (ligation of the inter sphincteric tract), vagy a VAAFT (video assisted anal fistula treatment) technikák igényes diagnosztikát követően alkalmazható beavatkozások, amelyek eredményességére vonatkozóan több adat szükséges (42, 43). Hasonló mondható el a CO₂-lézerteknika alkalmazásáról, amely gyors javulást ígér a sphincter megtartásával (44).

Egy másik záróizom-megtartó technika a fibrinragasztó injekció lokális alkalmazása. Ez egy kétkomponensű anyag, egyrészt fibrinogén, faktor XIII, plazminogén és aprotinin,

1. ábra: Az aktív perianalis fisztulák kezelése. Toronto-konszenzus



másrészt thrombin, amelyek együttes beadása után a szöveti gyógyulás felgyorsul elzárva a fisztulát. A beadás előtt a szetonok eltávolítása és curettage szükséges, ami a hatékonyságot növelheti (45).

Az anális fisztuladugók olyan felszívódó anyagokat jelentenek, amelyek a fisztulákat kitöltve a gyógyulást fokozhatják. Az egyik egy liofilizált porcín intesztinális submucosa a másik egy szintetikus poliglikolsav és trimetilén-karbonát keverék. Egy nagy betegszám (106 beteg) végzett prospektív randomizált tanulmány nem mutatott jobb eredményeket a kontrollhoz képest, amely a szetoneltávolítást követően a korábban alkalmazott gyógyszeres kezelést kapta (46).

A perianalis fisztulázó Crohn-betegség kezelési stratégiája

A komplex fisztulák pontos elhelyezkedésének és állapotának felmérését követően, a gyógyszeres kezelés elkezdése előtt javasolt a sebészi vizsgálat és szükség szerinti beavatkozás (pl. drenálás), amely hatékonyabbá teheti a gyógyszeres kezelést. A kombinációs kezelés bizonyítottan javítja az eredményeket. Szisztémás összehasonlító vizsgálat eredményei alapján, míg a gyógyszeres kezelés

önmagában 43%-ban vezetett fisztulagyógyuláshoz, addig a sebészi kezeléssel kombinálva ez az arány 53%-ra emelhető (47). A betegek nagyobb részénél kisebb beavatkozás szükséges (abscessus drenázs, fistulotomia/fistulectomia, vagy setonbehelyezés), de közel az esetek egyharmadában komplexebb sebészi beavatkozás szükséges. Az úgynevezett egyszerű fisztulák esetén is kötelező az előzetes sebészi vizsgálat, amely néha önmagában is elégséges lehet tüneti kezelésre.

A gyógyszeres kezelésre refrakter esetekben az alkalmazott kezelés revíziója szükséges. A sebészi konzultációt megelőzően a kezelést optimalizálni kell. Ebben segít az anti-TNF α gyógyszer szint és a gyógyszerellenes antitestek szintjének meghatározása. Ezek segítenek a terápiás döntéshozatalban és szükség esetén a dózisoptimalizációban. Amennyiben az emelt dózisu kezelés nem hatékony, a sebészi szövődmények lehetőségét ki kell zárni, illetve ezeket szükség esetén el kell hártani. A perianalis fisztulázó betegek 70%-ában szükséges valamilyen sebészi beavatkozás, durván egyharmadában bélreszekcióra kerülhet sor (1). A sebészi gastroenterológiai együttműködés hozhatja a jelenleg rendelkezésre álló lehetőségek mellett az optimális eredményt. A sebészi vizsgálat során kimutatható lehet nem drenáló fisztula, abscessus, amelynek

megoldása alapfeltétele a további sikeres kezelésnek. Nagy súlyos esetekben proctectomy vagy székletdiverzió válhat szükségessé ileostomiával vagy colostomiával. A székletdiverziók kohorszvizsgálatainak metaanalízise a betegek 63,8%-ában mutat korai javulást a kezelésre, ugyanakkor a bélkontinuitás helyreállítása az esetek 34,5%-ában volt megpróbálható, és csak 16,6%-ában volt sikeres (48). Az optimális kezelési stratégia alapvető eleme a gasztroenterológus és sebész szoros együttműködése, amelynek keretében a megfelelő időben illesztéssel egymást segítve alkalmazásra kerülnek az evidenciák alapján hatékony gyógyszeres és sebészi módszerek.

Jelenleg a bevezető antibiotikum-kezelés mellett az anti-TNF α -kezelés tekinthető bázisterápiának, szükség és lehetőség szerint immunmoduláns, elsősorban azathioprinkezeléssel kiegészítve. Amennyiben ez nem hatékony vagy hatásvesztés következik be, második vonalban egyéb biológiai terápiák kipróbálása lehetséges. Haté-

kony fenntartó kezelés mellett a terápiára nem reagáló komplex perianalis fisztulák esetében a megfelelő kritériumok teljesülése esetén mesenchimális őssejt-transzplantáció lehetősége rendelkezésre áll. Fontos feltétel a legalább hat hete drenáló fisztula és a maximálisan két belső nyílás és három külső nyílás jelenléte a klinikai vizsgálat és az MRI alapján.

Az elért eredmények objektíválásának eszközei a képalakító vizsgálatok (MR, endoszkópos ultrahang) rendszeres, megfelelő időben történő alkalmazása hozzájárul a terápia optimalizálásához. A kezelésre és a követésre vonatkozó algoritmust a 1. ábra mutatja be (49).

A gyógyszeres kezelésre vonatkozó, rendelkezésre álló evidenciák szegényesek, a legerősebbek az RCT-alcsoport-analízisekből származnak. A jövőben kiemelten a perianalis fisztulákra tervezett randomizált kontrollált vizsgálatok szükségesek a megfelelő erősségű evidenciák érdekében.

Irodalom

- Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted county Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875–880.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650–656.
- Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 948–954.
- Beaugerie L, Sokol H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3806–3813.
- Panés J, Rimola J. (2017) Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* doi:10.1038/nrgastro.2017.104
- Schwartz DA, Wiersma MJ, Dudiak KM, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121: 1064–1072.
- Schwartz DA, Ghazi LJ, Regueiro M, et al. Guidelines for the multidisciplinary management of Crohn's perianal fistulas: summary statement. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 723–30.
- Fichera A, Zoccali M. Crohn's & Colitis Foundation of America, Inc. Guidelines for the surgical treatment of Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 753–8. doi:10.1097/MIB.0000000000000378
- Tozer PJ, Burling D, Gupta A, et al. Review article: medical, surgical and radiological management of perianal Crohn's fistulas. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 5–22. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04486.x
- Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 661–673.
- Dewint P, Hansen BE, Verhey E, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut* 2014; 63: 292–299.
- Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2015; 16: 58–66.
- West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, et al. Clinical and endoscopic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double blind placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1329–1336.
- Pearson DC, May GR, Fick GH, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn-disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132–42.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398–405. doi: 10.1056/NEJM199905063401804
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–85. doi: 10.1056/NEJMoa030815
- Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 940–8. doi: 10.1136/gut.2008.159251
- Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862–869.
- Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1236–1247.
- Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies

in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644–659.

- Moore C, Corbett G, Moss A C. Systematic review and meta-analysis: serum infliximab levels during maintenance therapy and outcomes in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 619–25. doi: 10.1093/ecco/jcc/jjw007
- Strik AS, Lowenberg M, Ponsioen CI, et al. Higher infliximab and adalimumab serum levels correlate with perianal fistula closure in Crohn's disease. Presented at UEGW 2017. OP 183.
- ParulTandon, GlaraGaeun Rhee, David Schwartz & Jeffrey D. McCurdy Strategies to Optimize Anti-tumor Necrosis Factor Therapy for Perianal Fistulizing Crohn's Disease: A Systematic Review. *Digestive Diseases and Sciences* 2019; 64: p. 3066–3077.
- Dewint P, Hansen BE, Verhey E, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut* 2014; 63: 292–9. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304488
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–95. doi: 10.1056/NEJMoa0904492
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–21. doi: 10.1056/NEJMoa1215739
- Tadiri S, Grimaud JC, Peyrin Biroulet L, et al. Efficacy of vedolizumab in extraintestinal manifestation in patients with inflammatory bowel diseases: a post hoc analysis of the OBSERV IBD cohort of the GETAID. *Gastroenterology* 2017; 152: S396.
- Vedolizumab for perianal Crohn's disease: a multicentre cohort study in 151 patients. *Chapuis Biron C, Bourrier A, Nachury M, et al. Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 719–727.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946–60.
- Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, et al. Fistula Healing in Pivotal Studies of Ustekinumab in Crohn's Disease. Presented at DDW 2017. *Gastroenterology* 2017; 152: S185.
- Battat R, Bessisow T, Strohl M, et al. Ustekinumab for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease. Poster presentation at the ECCO congress, Barcelona, 2017 (P626). *J Crohns Colitis* 2017; S400–1.
- Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, et al. Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 242–50. doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.018
- Soliman E, El Tantawi G, Matrawy K, et al. Local infliximab injection of sacroiliac joints in non-radiographic axial spondyloarthritis: Impact on clinical and magnetic resonance imaging parameters of disease activity. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 421–6. doi: 10.3109/14397595.2014.972495
- Alessandroni L, Kohn A, Cosentino R, et al. Local injection of infliximab in severe fistulating perianal Crohn's disease: an open uncontrolled study. *Tech Coloproctol* 2011; 15: 407–12. doi: 10.1007/s10151-011-0759-4
- Tonelli F, Giudici F, Asteria CR. Effectiveness and safety of local adalimumab injection in patients with fistulizing perianal Crohn's disease: a pilot study. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 870–5. doi: 10.1097/DCR.0b013e31825af532
- Panés J, García Olmo D, Van Assche G, et al. ADMIRE CD Study Group Collaborators. Expanded allogeneic adipose derived mesenchymal stem cells (cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double blind controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 1281–1290.

További irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.olo.hu weboldalon.

Endoszkópos robotika a gasztroenterológiában

Rácz István dr.

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr
Correspondence: raczi@petz.gyor.hu

A gasztroenterológiai endoszkópos robotika főbb fejlesztési irányai a robotizált eszköztovábbításra, robotizált eszközirányításra, robotizált műveletekre és a kompjuterizált optikai képanalízisre fókuszálnak. A konvencionális endoszkópiák elektromechanikus kontrollja elsősorban a bonyolult operatív endoszkópos beavatkozások, így az endoszkópos submucosalis disszekció biztonságos végzését teszik lehetővé. Az automatikusan mozgó robotrendszerek többsége a sebészeti NOTES műveleteket segíthetik. A kapszulás endoszkópiában a robotizálás a kapszula haladási sebességét kontrollálhatja. Az artificialis intelligencia eljárások az endoszkópos képek számítógépes analizését végzik a várható szövettani lelet biztonságos megítélésére.

KULCSSZAVAK: flexibilis endoszkópok, robotalkalmazások, endoszkópos submucosalis disszekció (ESD), kapszulás endoszkópia (CE)

Robotics in gastrointestinal endoscopy

Current efforts developing robotics in gastrointestinal endoscopy are mainly focused on robotic locomotion, robotic instrument control, robotic interventions and computer assisted optical analysis. Electromechanical control of conventional endoscopes support mainly the safety of difficult endoscopic procedures like endoscopic submucosal dissection. The majority of automatically moving robotics assist the natural orifice transluminal endoscopic surgery. Robotics in capsule endoscopy may control the speed of capsule progression. Artificial intelligence methods analyse the endoscopic images with the aim of accurate histology prediction.

KEYWORDS: flexible endoscopes, application of robotics, endoscopic submucosal dissection (ESD), artificial intelligence (AI), capsule endoscopy (CE)

A gasztroenterológiai endoszkópiában kifejlesztett robotrendszerek az orvosok és mérnökök együttműködésének az eredménye.

Az első robotizált endoszkópos eszközöket a „natural orifice transluminal endoscopic surgery” (NOTES) műveletek elősegítésére alakították ki (1). Ezután a fókusz áttevődött a magas technikai igényű fejlett endoluminalis eljárásokra, így az endoszkópos submucosalis disszekció (ESD) műveletének robotizált elősegítésére (2, 3).

A jelenlegi robotfejlesztő tevékenység elsősorban négy fő irányban zajlik:

1. robotizált eszköztovábbítás;
2. robotizált műveletkontroll;

3. kompjuterizált optikai analízis;

4. „wireless technológia” azaz kapszulás endoszkópos (CE) eljárások (4).

A robotizált endoszkópos fejlesztések jövőbeni térhódítása az orvosi, mérnöki együttműködés mellett nagymértékben az úgynevezett ár-haszon tényező függvénye is.

A természetes testnyílásokon keresztül végzett sebészeti beavatkozásokra kialakított endoszkópos eszközök igénye ugrásszerűen növelte az úgynevezett robotizált endoszkópok arzenálját. Jelen összefoglalónak ugyanakkor nem tárgya a NOTES-ra használt berendezések részletes bemutatása, ezeket csupán röviden érintjük (1. táblázat).

1. táblázat: Flexibilis endoszkópok robotizált fejlesztése (Yeung és munkatársai nyomán, WJG 2016.)

Robotizált eszközirányítás
Konvencionális endoszkópok elektromechanikus kontrollja
<ul style="list-style-type: none"> • Automata lumencentralizálás (RS-ALC, NL) • Endoszkópos operáló robot (EOR, Kyushu Institute of Tech, Japán) • Invendoscope Invendo Medical GmbH, D (FDA, CE eng., kapható)
Automatikusan mozgó rendszerek
<ul style="list-style-type: none"> • Neoguide (Intuitive Surgical, USA) • Aer-O-scope GI View Ltd., Israel (FDA, CE eng. ISR, kapható) • Motorizált spirálenteroszkóp (Olympus, Japán) • Robotizált kapszulás endoszkópia
Robotizált endoszkópos műveletek
<ul style="list-style-type: none"> • MASTER (EndoMASTER, Szingapúr) • ANUBISCOPE, Karl Storz/IRCAD, Europe • Endomina (Endo Tools Ther., Belgium, FDA, CE eng.)

A flexibilis gasztroenterológiai endoszkópos műveletek közül az egyik legnagyobb technikai hátteret igénylő eljárás az ESD, amely magas komplikáció rizikójú beavatkozás. Az ESD mind a felső, mind az alsó gasztrointesztinális traktusban végezhető. Átlagos szövődményarányok: vérzés: 3,6-15,6%, perforáció: 4,2-5,3%. Az átlagos operációs idő 47-60 perc (5). Az ESD erősen operátorfüggő. Mindezek miatt az ESD az egyik legfontosabb endoszkópos „terep”, ahol az endoszkópos robotplatform beválhat (4, 6).

Robotizált eszközirányítás

A robotizált eszközirányító berendezések célja a hagyományos, flexibilis endoszkópok lumenbeli előrehaladásának automatizált kontrollja.

RS-ALC („robotic steering and automated lumen centralization”) eszköz

A hagyományos flexibilis endoszkópok kerekeit elektronikusan joystickkel irányítja az operátor. A fejlesztés lényege az állandó és automatikus lumencentralizáció az endosz-

kóp előrehaladtával. A kolonoszkópra applikált berendezéssel átlagosan 13 perc alatt érték el a coecumot (7).

Az endoszkópos operáló robot

Az endoszkópos operáló robot (EOR) ESD-re is alkalmas műszer. A konvencionális endoszkópokat két joystick mozgatja. Az endoszkóp kerekeinek mozgatása mellett a joystickkal az endoszkóp 150°-os rotációja is lehetséges (8, 9). A klinikai vizsgálatok még vártnak magukra.

Az Invendoscope

Az Invendoscope FDA és CE engedéllyel is rendelkezik, már forgalomba hozták (1. ábra). A 10 mm átmérőjű endoszkóp csak hasonlít a hagyományosra, egyszerhasználatos burok fedi, amely a műszer előrehaladásakor kinyílik. Az elektrohidraulikusan hajlítható eszköz joystick-irányítással halad, a coecumot átlagosan 15 perc alatt, 95%-os gyakorisággal éri el (10).

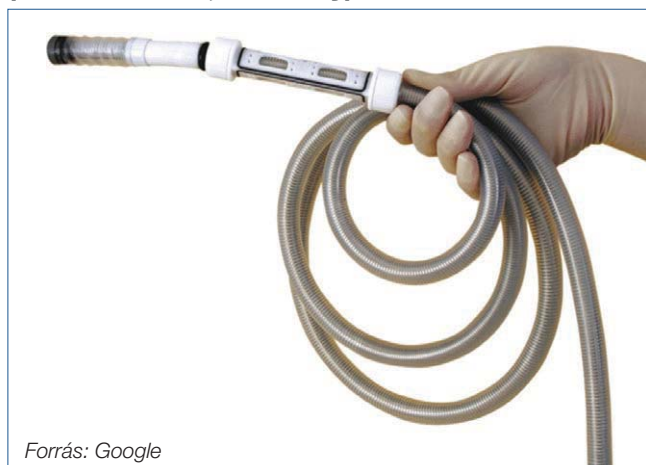
Neoguide kolonoszkóp

A Neoguide kolonoszkóp 14 mm-es „orr” és 20 mm-es „farok” átmérőjű, a többszörösen hajlítható endoszkópszegmensekből áll. A beépített pozíció szenzorok segítségével az eszköz a colon természetes hajlatait felveszi. Az előrehaladás ugyan manuális, de a komputer irányítja a proximális endoszkópszegmenseket, azaz „a farok követi az orrot” jelleggel halad előre a műszer (11).

Aeroscope

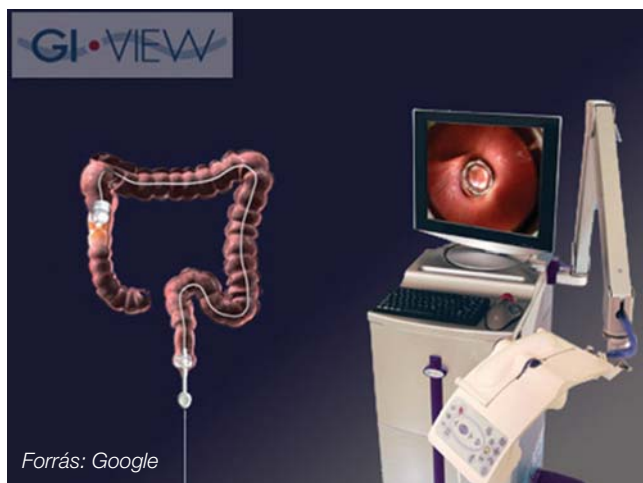
Az Aeroscope a vastagbél automatikus vizsgálatára alkalmas berendezés, amely egy 360°-os látószögű kamerából, az eszköz végén lévő két ballonból, továbbá az ezeket összekötő 5,5 mm átmérőjű többlumenes poliuretán kábelből áll (2. ábra). A komputer által vezérelt változó, de maximum 54 mbar ballonnyomás segítségével halad előre az Omnivision kamera a coecumig, majd vissza (12). Az első klinikai vizsgálatok szerint 98,2%-os coecum intubációs arány és 87,5%-os polipdetekciós ráta érhető el (13). Az Aeroscope eszköz FDA- és CE-engedélyekkel is rendelkezik, de nagy hátránya, hogy biopsziás mintavételre nem alkalmas.

1. ábra: Invendoscope (Medical GmbH, Germany)



Forrás: Google

2. ábra: Aeroscope (GI View Ltd., Israel)



Forrás: Google

Motorizált spirájenteroszkópia

A motorizált spirájenteroszkópia a vékonybél gyors, biztonságos és akár teljes átvizsgálására alkalmas, részlegesen robotizált új eljárás. A vékonybelek enteroszkópiás vizsgálatára leggyakrabban az úgynevezett obstrukciós gasztrointesztinális vérzés, polyposis vagy Crohn-betegség miatt van indok (14).

A 180 cm hosszúságú enteroszkóp disztális végére egy 20 cm hosszú, egyszerhasználatos spirált helyeznek fel, miáltal a spirállal ellátott rész 3 cm átmérőjű lesz. A spirál forgási sebességét és forgásirányát kívülről vezérlik. Az óramutató járásával egyező spirálmozgás az enteroszkóp előrehaladását, a fordított spirálmozgás a visszafelé haladást teszi lehetővé. A motorizált spirál enteroszkóp átlagos diagnosztikus hozama az első vizsgálatok szerint 44,4%. A Treitz-szalag elérési ideje 4,8 perc, a Treitz-szalag alatti területek átlagos vizsgálati ideje 29,1 perc volt és átlagosan 432 cm hosszúságú bélszakaszt tudtak átvizsgálni. A motorizált spirájenteroszkópia az orális és anális irányú vékonybél-megközelítést egyaránt lehetővé teszi.

Robotizált kapszulás endoszkópia

A robotizált kapszulás endoszkópia (CE) elsősorban a vékonybél vizsgálatára alkalmas, már rutinszerűen alkalmazott CE továbbfejlesztett változata. A vékonybél CE-vizsgálatok leggyakoribb javallatai az ismeretlen eredetű bélvérzés, továbbá a Crohn-betegség vékonybéltre is lokalizálódó formája. A jelenleg rendelkezésre álló CE-készülékek csupán diagnosztikus információt adnak, a lenyelt kapszula a gasztrointesztinális rendszer perisztaltikája mozgatja. A kapszulák képanyagát részben „real-time” módon vagy a komputerben raktározott 60-80 ezer kép filmszerű megjelenítésével érhetjük el (15). A jelenlegi komputertechnika már biztosítja az úgynevezett „adaptív frame rate” beavatkozást, azaz a kapszulák képalkotási gyakorisága (2-16/sec) automatizálva a kapszula mozgási sebességétől függ. Kísérleti stádiumban van a kapszula haladását robotizált módszerrel támogató, „tüskeszűrű” lábakkal felszerelt műszer. A „lábaskapszula” a fantommodellekben 37,5 cm/perc sebességgel haladt, élő sertésbélben pedig 17 cm/perc sebességgel utazott (16).

3. ábra: EndoMaster (Endomaster Medical Inc.)



Forrás: Google

Robotizált endoszkópos műveletek

A robotizált endoszkópos műveletek gyakorlati hasznosítása elsősorban a NOTES-műtétek során lehetséges. A NOTES-beavatkozásokat döntően sebészek végzik, de a flexibilis endoszkópok továbbfejlesztésén és a műveletek betanításában a gasztroenterológus endoszkóposok is részt vállalnak.

Az EndoMaster egy hagyományos kétcsatornás endoszkóp továbbfejlesztése. A munkacsatornákon csipesz és tűkéstípusú eszközöket vezetnek be, amiket a robotkarok mozgatnak kívülről (17) (3. ábra).

Az eszköz 9 különböző műveleti fokozatra képes, ESD-t és komplex sebészeti endoszkópos beavatkozásokat 30-50 perc alatt végeztek már a MASTER-robottal (18, 19).

Az Anubiscope 18 mm átmérőjű és 4,2 mm munkacsatornájú elektromechanikusan kontrollált endoszkóp, ami szintén sebészeti jellegű beavatkozásokra alkalmas. A műveleti terület 2,5-9 cm-re lehet a kamerától, így az operatív beavatkozásokat és a triangulációt segíti (20, 21).

Az Endomina-technika szintén hagyományos endoszkópra szerelhető, triangulációs lehetőséget biztosító és 9 külső műveleti karral ellátott, joystickkel mozgatható endoszkópos sebészeti műszer (22).

A komputerizált optikai analízis az úgynevezett „artificial intelligence” (AI) technológia új iránya. Elsősorban a „high definition” (HD) rendszerű kolonszkópok fehér fényű vagy virtuális kromoendoszkópiás polipfelszíni képanyagának komputerizált értékelését végzik az AI-rendszerek. A klinikai feladat annak a biztonságos megállapítása, hogy a

kolonoszkóppal észlelt polip szövettanilag neoplasztikus (adenomatosus) vagy non-neoplasztikus (hiperplasztikus) karakterű-e? Az AI diagnosztikával a neoplasztikus polipok, valamint a non-neoplasztikus polipok szövettani predikciója 92,3%, illetve 89,2%-os pontossággal volt elvégezhető. A diminutív (≤5 mm) polipok szövettani jellege 86%-os pontossággal megállapítható volt AI-vel (23). A jelenlegi kutatásokkal kidolgozott AI-rendszerek vagy a lefotózott

állóképeket elemzik utólag vagy az újabb fejlesztések már akár az endoszkópia alatt „real-time” azonnali módon képesek a polipok várható szövettani jellegét megállapítani (24).

Az endoszkópos AI-fejlesztések és kutatások mind a műszaki, mind az orvosi érdeklődés középpontjában állnak és robbanásszerű újdonságok várhatók ezen a kiemelkedő fontosságú területen.

Irodalom

- de Ruijter V, Halvax P, Dallemagne B, Swanström L, Marescaux J, Perretta S. The Business Engineering Surgical Technologies (BEST) teaching method: incubating talents for surgical innovation. *Surg Endosc* 2015; 29: 48–54. [PMID: 24993171 DOI: 10.1007/s00464-014-3652-1]
- Teoh AY, Chiu PW, Wong SK, Sung JJ, Lau JY, Ng EK. Difficulties and outcomes in starting endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2010; 24: 1049–1054 [PMID: 19911227 DOI: 10.1007/s00464-009-0724-8]
- Oka S, Tanaka S, Kaneko I, Mouri R, Hirata M, Kawamura T, Yoshihara M, Chayama K. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 877–883. [PMID: 17140890 DOI: 10.1016/j.gie.2006.03.932]
- Yeung BPM, Chiu PWY. Application of robotics in gastrointestinal endoscopy: A review. *World Journal of Gastroenterology* 2016; 22(5): 1811–1825. DOI:10.3748/wjg.v22.i5.1811
- Yamamoto H. Endoscopic submucosal dissection – current success and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 519–529. [PMID: 22664591 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.97]
- Sato K, Ito S, Kitagawa T, Kato M, Tominaga K, Suzuki T, Maetani I. Factors affecting the technical difficulty and clinical outcome of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. *Surg Endosc* 2014; 28: 2959–2965 [PMID: 24853849 DOI: 10.1016/j.gie.2014.02.988]
- Pullens HJ, van der Stap N, Rozeboom ED, Schwartz MP, van der Heijden F, van Oijen MG, Siersema PD, Broeders IA. Colonoscopy with robotic steering and automated lumen centralization: a feasibility study in a colon model. *Endoscopy* 2015; 2016 Mar; 48(3): 286–90. doi: 10.1055/s-0034-1392550. Epub 2015 Jun 30. [PMID:26126158]
- Kume K, Kuroki T, Shingai M, Harada M. Endoscopic submucosal dissection using the endoscopic operation robot. *Endoscopy* 2012; 44 Suppl 2 UCTN: E399–E400 [PMID: 23139041]
- Kume K, Sakai N, Goto T. Development of a novel endoscopic manipulation system: the Endoscopic Operation Robot ver.3. *Endoscopy* 2015; 47: 815–819 [PMID: 25910062 DOI: 10.1055/s-0034-1391973]
- Groth S, Rex DK, Rösch T, Hoepffner N. High cecal intubation rates with a new computer-assisted colonoscope: a feasibility study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1075–1080 [PMID: 21386833 DOI:10.1038/ajg.2011.52]
- Eickhoff A, van Dam J, Jakobs R, Kudis V, Hartmann D, Damian U, Weickert U, Schilling D, Riemann JF. Computer-assisted colonoscopy (the NeoGuide Endoscopy System): results of the first human clinical trial (“PACE study”). *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 261–266. [PMID: 17156149 DOI: 10.2222/ajg.1572-0241.2006.01002.x]
- Arber N, Grinshpon R, Pfeffer J, Maor L, Bar-Meir S, Rex D. Proof-of-concept study of the Aer-O-Scope omnidirectional colonoscopic viewing system in ex vivo and in vivo porcine models. *Endoscopy* 2007; 39: 412–417 [PMID: 17516347 DOI: 10.1055/s-2007-966452]
- Nathan G, Alaa M, Zamir H, Klaus M, Sharon G, Erwin S. Aer-O-Scope Colonoscope System Demonstrates Efficacy and Safety for Colorec-

- tal Cancer Screening in Humans. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015; 81: AB386–AB386 [DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1558]
- Mans L, Arvanitakis M, Neuhaus H. et al. Motorized Spiral Enteroscopy for occult bleeding. *Digestive Disease* 2018; 26: 1–3. DOI: 10.1159/000488479
- 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. DOI: 10.3748/wjg.v19.i6.889
- Kim HM, Yang S, Kim J, Park S, Cho JH, Park JY, Kim TS, Yoon ES, Song SY, Bang S. Active locomotion of a paddling-based capsule endoscopy in an in vitro and in vivo experiment (with videos). *Gastrointest Endosc* 2010; 72(2): 381–7. [PMID: 20497903 DOI: 10.1016/j.gie.2009.12.058.] Epub 2010 May 23.
- Lomanto D, Wijerathne S, Ho LK, Phee LS. Flexible endoscopic robot. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2015; 24: 37–44. [PMID: 25627436 DOI: 10.3109/13645706.2014.996163]
- Wang Z, Phee SJ, Lomanto D, Goel R, Rebala P, Sun ZL, Trasti S, Reddy N, Wong JY, Ho KY. Endoscopic submucosal dissection of gastric lesions by using a master and slave transluminal endoscopic robot: an animal survival study. *Endoscopy* 2012; 44: 690–694. [PMID: 22723184 DOI: 10.1055/s-0032-1309404]
- Sun Z, Ang RY, Lim EW, Wang Z, Ho KY, Phee SJ. Enhancement of a master-slave robotic system for natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Ann Acad Med Singapore* 2011; 40: 223–230. [PMID: 21678013]
- Dallemagne B, Marescaux J. The ANUBIS& amp; #x2122; project. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2010; 19: 257–261. [PMID: 20868298 DOI: 10.3109/13645706.2010.514741]
- De Donno A, Zorn L, Zanne P. Introducing STRAS: A new flexible robotic system for minimally invasive surgery. *IEEE/ASME Transactions* 2013; 1213–1220. [DOI: 10.1109/icra.2013.6630726]
- Cauche H, Hiernaux M, Chau A. Endomina: the endoluminal universal robotized triangulation system: description and preliminary results in isolated pig stomach. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: AB204–AB205. [DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.486]
- Sanchez-Montes C, Sanchez FJ, Bernal J, Cordova H, López-Cerón M, Cautrecasas M, Rodríguez de Miguel C, Gacia-Rodríguez A, Garcés-Durán R, Pellisé M, Llach J, Fernández-Esparrach G. Computer-aided prediction of polyp histology on white light colonoscopy: a prospective study. *Endoscopy* 2019 Mar; 51(3): 261–265. [DOI: 10.1055/a-0732-5250.] Epub 2018 Oct 25.
- Mori Y, Kudo Se, Misawa M, Saito Y, Ikematsu H, Hotta K, Ohtsuka K, Urushibara F, Kataoka S, Ogawa Y, Maeda Y, Takeda K, Nakamura H, Ichimasa K, Kudo T, Hayashi T, Wakamura K, Ishida F, Inoue H, Itah H, Oda M, Mori K. Real-time use of artificial intelligence in identification of diminutive polyps during colonoscopy: a prospective study. *Ann Intern Med*. 2018 Sep 18; 169(6): 357–366. [DOI: 10.7326/M18-0249] Epub 2018 Aug 14.



Látogasson el és regisztráljon ingyenesen a Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle online oldalára, ahol elolvashatja a kiadványban eddig megjelent szakkikket, interjúkat és beszámolókat!

www.ceu-jgh.org

Az NSAID-ok mellékhatásai és kezelési lehetőségei

Hamvas József Péter dr.

Péterfy Kórház-Rendelőintézet és Manningér Jenő Országos Traumatológiai Intézet, Budapest
Correspondence: jozsef.hamvas@gmail.com

Az emésztőrendszeri betegségek kezelésekor számos esetben találkozhatunk gyógyszer-mellékhatásként kialakult tünettel. A fenyegető gyomor-bél-rendszeri vérzés lehetősége a legtöbbször az OTC, és vényköteles NSAID fájdalomcsillapító és gyulladásgátló gyógyszercsoport jellemző lehetséges legsúlyosabb mellékhatása. A vényre írható gyógyszerek mellett az OTC-szerek elterjedésével a betegek sokszor különböző nevű, de közel azonos hatóanyag-tartalmú szereket szereznek be panaszaik enyhítése céljából. Jelenleg a hazai gyógyszertárakban, és OTC-gyógyszereket árusító helyeken a legelterjedtebb NSAID-szerek közel 200 féle név alatt vásárolhatók meg. Ugyanakkor a fogyasztóktól nem elvárható, hogy a kémiai összetételt is pontosan ismerjék. Így a megfelelő tájékoztatás nélküli gyógyszerbeszerzésnek komoly veszélyei vannak a mellékhatások nagyobb arányú megjelenése miatt. Tankönyvi adat, a gasztrointesztinális traktus nyálkahártya-sérülés veszélye a döntően COX-1-gátláson alapuló NSAID-gyógyszerek használata alatt. Használatuk során akut és krónikus anemizálódáshoz vezető vérzés, pancreas- és májműködési zavarok alakulhatnak ki, de kardiovaszkuláris kórállapotok is súlyosbodhatnak, és NSAID kiváltotta veseelégtelenség is létrejöhet. Megelőzőként a megfelelő betegcentrikus gyógyszerválasztás, terápiás szempontból a savszekréció gátlása kézenfekvő lehetőség. A korszerű PPI-készítmények jól használhatók a hirtelen alakuló vérzéses szövődmények megelőzésére, és kedvezőbb paramétereik miatt célszerű a korábban alkalmazott H₂-receptor-blokkolók PPI-re váltása is. A dolgozatban elsősorban gasztroenterológiai szemszögből vizsgáljuk az NSAID-terápia hatását és a szükséges kezelési lehetőségeket.

KULCSSZAVAK: NSAID, NSAID-mellékhatások, mucosasérülés, COX, PGE2, PPI

Prevention and Treatment of NSAID Gastrointestinal side effects

In the course of treatment of gastrointestinal complains we often meet drug-induced adverse effects. NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, are among the most frequently prescribed or purchased OTC medications for pain relief. Gastroduodenal bleeding is one of the most serious complications of this group of medicines. The patients use NSAID members as OTC agents under various brand names and their concomitant use increase the risk of side effects. Taking the same chemical structured drugs on different names leads to dangerous overuse. NSAIDs are known for multiple adverse effects, including gastrointestinal bleeding, cardiovascular side effects, and NSAID induced nephrotoxicity. NSAIDs are typically divided into groups based on their chemical structure and selectivity like selective COX-1 or COX-2 or mixed COX-1+COX-2 and non-selective inhibitors. Each group has different drug interactions and potential adverse effects. Life threatening gastrointestinal mucosa injuries induced bleeding, small intestinal function lesions are the most important adverse effect of COX-1 inhibitors and mostly COX-2 inhibitors are responsible for adverse cardiovascular events. Thoughtful patient selection regarding to associate diseases should be the first step toward side effect prevention. Due to better therapeutic utility and favorable safety profile of PPIs it is recommended to switch patients from H₂ receptor blockers to PPIs in order to prevent bleeding complication of NSAIDs chronic use.

KEYWORDS: NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drug), NSAIDs side effects, mucosal lesions, COX, PGE2, PPI

Bevezetés

A gyógyszerkészítmények betegtájékoztatójában a mellékhatások felsorolása során általában a 10 leggyakoribb mellékhatás közt szerepelnek a gasztrointesztinális tünetek a legenyhébb émelygéstől a fenyegető gyomor-bélrendszeri vérzés lehetőségéig. Egyik legfontosabb képviselői a nemszteroid gyulladásgátló (NSAID) gyógyszerek, amelyek ugyan kiváló fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő és eseteként lázcsillapító szerek, de számos negatív gasztrointesztinális következménnyel járhat alkalmazásuk (1). Az NSAID a nem opiátjellegű minor fájdalomcsillapítók között a legfontosabb gyógyszercsoport, ezek közül kiemelendők a ciklooxygenáz-1 (COX-1), és COX-2-gátlók. Az NSAID-szereknek több szervrendszert is érintő mellékhatásaik ismeretesek. Tartós vagy nagy dózisú alkalmazásuk szív-ér rendszeri betegségekhez, vesebetegséghez, neurológiai, májműködési zavarokhoz is vezetnek, de gyakorlatunkban természetesen elsősorban a felső és alsó gasztrointesztinális szakasz mucosakárosodása kap hangsúlyt. Magyarországon évente kb. 700 betegnél alakul ki fatális kimenetelű NSAID okozta gasztrointesztinális vérzés. NSAID szedése során gyakori a hányinger, a hányás, a hasmenés, bár obstipáció is előfordulhat (2). Statisztikai adatok szerint az NSAID-szert szedő betegek 30%-ánál jelentkezik valamilyen gasztrointesztinális panasz, s több mint 10%-ánál

alakul ki gyomorfekély. A Nobel-díjas *Sir John Vane* acetilált szalicilátokkal 1982-ben végzett kutatásai óta ismert, hogy az aszpirin és a nem-szelektív NSAID-ok a COX-1-gátlás révén elsősorban gyomor-bél rendszeri mellékhatásokat okoznak, míg a szelektív NSAID-ok COX-2-gátlók vesekárosító hatásúak lehetnek, és növelhetik a kardiovaszkuláris események kockázatát is (4). A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a kardiovaszkuláris mellékhatások tekintetében nem tehető egyértelmű különbség az egyes NSAID-készítmények közt, így amennyiben szükséges, bármelyik alkalmazható, ugyanakkor a kardiovaszkuláris státusz felmérése, az előzetes rizikóbecslés a tartós NSAID-kezelés megindítása előtt feltétlenül indokolt.

A gyomor- és bélnyálkahártyára gyakorolt hatás megjelenésének gyakorisága igen magas (35-50%), de az esetek felében még a manifeszt nyálkahártya-károsodások sem okoznak komoly panaszt. A vérzéses szövödmények vashiányos anémia kialakulását okozhatják, de az életet veszélyeztető vérzés is kialakulhat, ezért a következőkben erre mellékhatásra fókuszálunk.

Az alábbiakban elsősorban az NSAID-ok emésztőrendszeri mucosakárosító hatásának prevencióját, és a kialakult elváltozások terápiás lehetőségeit tárgyaljuk.

Az NSAID-ok farmakológiai jellemzői

Nem-szelektív COX-gátlók

A nem-szelektív COX-gátlók elsősorban a COX-1-et gátolják, jóval kisebb mértékben a COX-2-öt. A COX-1 felelős a gyomorban, vérlemezkékben, vesében a fiziológiás funkciók szabályozásában szerepet játszó prosztoglandinok szintéziséért (2). Szabályozzák a gasztrointesztinális védelmet, az érrendszeri homeosztázist és a jó vesefunkciót, valamint a normális fiziológiai működések fenntartását végzik számos más sejtben.

OTC-készítmény formájában elérhető a legszélesebb alkalmazási elterjedésű szalicilátok: acetilszalicilsav (aszpirin, ASA), 5-ASA, szintén vény nélkül elérhetők a propionsav-származékok: ibuprofen, ketoprofen, naproxen, és az ecetsav-származékok: közül az indometacin, diclofenac.

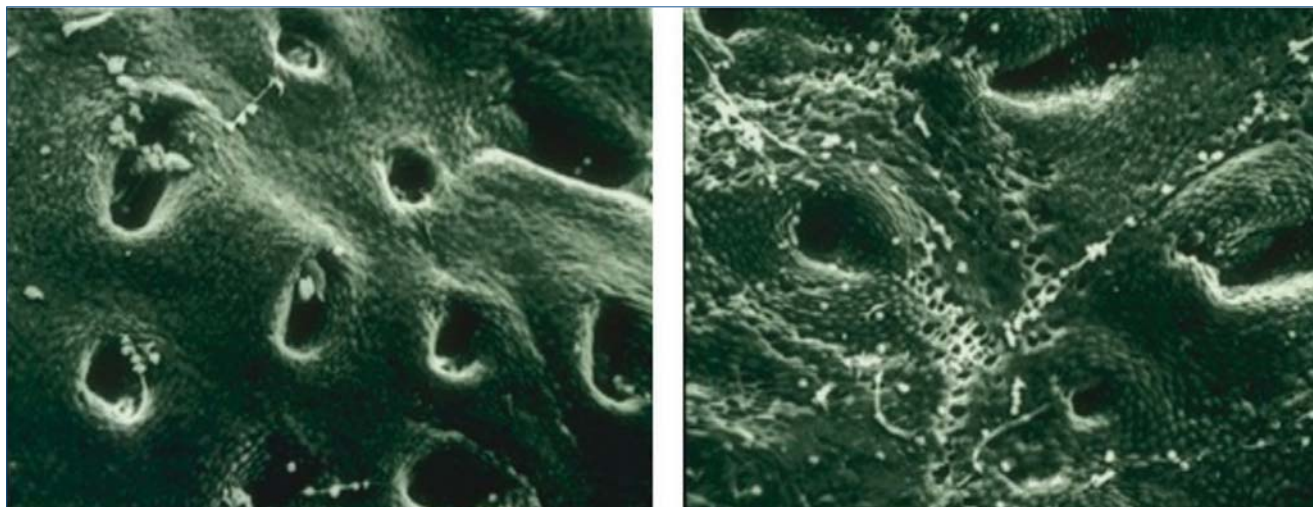
1. táblázat: COX-gátlók eltérő affinitása

Nem-szelektív gátlók
COX-1
ketorolac > flurbiprofen > indometacin > aszpirin > naproxen > ibuprofen > piroxicam > diclofenac > meloxicam
Preferenciális és specifikus gátlók
COX-2
paracetamol < celecoxib < nabumeton < nimesulid < meloxicam < etodolac < valdecoxib < etoricoxib < rofecoxib < lumiracoxib

2. táblázat: A COX-gátlók kémiai felosztása és rendelkezésük

	OTC-szerek	Vényköteles szerek
COX-1-gátlók	<ul style="list-style-type: none"> acetilszalicilsav (aszpirin, ASA) propionsav-származékok: ibuprofen, ketoprofen, naproxen ecetsav-származékok: indometacin, diclofenac pyrazolon-származékok: nor/aminophenazon (metamizol), phenylbutazon, phenazon 	<ul style="list-style-type: none"> aceclofenac enolsavak (oxicamok): piroxicam, tenoxicam, lornoxicam, meloxicam antranilsav-származékok: (fenamátok): mefenaminsav, nifluminsav, etofenamát
Szelektív COX-2-gátlók		<ul style="list-style-type: none"> alkanon-származékok: nabumeton szulfonanilidek: nimesulid szulfonamidok: celecoxib, parecoxib, rofecoxib, etorecoxib

1. ábra: NSAID mucosakárosodás S.EI.mi. képe. Aszpirin bevétele után 15 perccel
(Forrás: Lukman H. Z, SpPD-KGEH Management NSAID induced GI complication: the role of PPI)



A 2. táblázatban felsorolt alapanyagok több száz elnevezés alatt és kiszerelésben OTC-formában elérhető (3). Ez a betegek számára nem egyértelmű, más-más néven azonos vagy közel azonos hatóanyagú gyógyszereket vásárolva és alkalmazva fennáll a túladagolás veszélye. Ez a betegek számára nem egyértelmű, más-más néven azonos vagy közel azonos hatóanyagú gyógyszereket vásárolva és alkalmazva fennáll a túladagolás veszélye (6). A csak orvosi rendelvényre adható nem-szelektív NSAID-ok esetében a gyógyszer „over-use” veszélye kisebb, jóllehet az orvos tudta nélkül alkalmazott, a beteg által kiegészítőnek vélt kezelés esetén a előbbiekben említett probléma ugyanúgy fennáll, amely csak részletes felvilágosítással enyhíthető. A nem-szelektív COX-gátlók terápiás adagban mindkét enzimet jelentősen gátolják, de szerenként eltérést mutatnak relatív affinitásukban a COX-1- és COX-2-szerek irányában (1. táblázat). Az aszpirin mindkét irányban mutat aktivitást. A nem-szelektív és szelektív COX-gátlók kémiai felosztását és rendelkezésüket az 2. táblázat tartalmazza.

Szelektív COX-2-gátlók

Az NSAID-ok másik csoportja nincs jelen tartósan a szövetekben, a gyulladásban szerepet játszó prosztaglandinokat szintetizáló, indukálható COX-2, s a gyulladásos szövetekben a citokinek, mitogének, endotoxinok hatására aktiválódik a makrofágokban, szinoviális terekben (5). A két COX-gátló csoport közt az egyik leglényegesebb különbség a mellékhatás-spektrumukban van.

NSAID-ok által okozott gyomor-nyálkahártya-károsodás mechanizmusa

A gyomor nagyobb felületű mucosakárosodása érthetően súlyosabb mellékhatások kialakulására hajlamosít, de a nyelőcsőben is kialakulhatnak károsodások. Időskorban kevés folyadékkal bevett, letapadt tabletták „pill oesophagitis” eredményezhet, de a refluxbetegség, Barrett-oesophagus is akár fekélyek kialakulásáig is súlyosbodhat terápiás dózisu NSAID-ok szedése mellett. Ellentmondá-

sosnak tűnik, de a PGE₂-gátlás sajátos mechanizmusa kapcsán a kis dózisu COX-2-gátlók és coxibok savtermelést csökkentő terápiával kombinálva hatásosak lehetnek oesophagitis kezelésében (6). A gyomorban a COX-1 gátlása következtében csökkent prosztaglandinszintézis miatt gyengül a gyomornyálkahártya védelmi funkciója, és erózió, fekély, vérzés alakulhat ki, függetlenül a bevitel módjától. A prosztaglandin E₂ (PGE₂) gátolja a gyomorsav-szekréción, és szerepe van a mucosa védőnyák termelésében, és a gyomorsav submucosalis barrierfunkcióban. Az NSAID-szerek döntő többsége szerves sav, lokális irritatív hatása szerepet játszik a szisztémás gyomorkárosítás mellett. Savas karakterüknel fogva könnyen felszívódnak (7). A felszívódást követően a mucosasejtekben azonban a pH sokkal magasabb, a vegyületek ionizált állapotba kerülnek, így a membránokon nem képesek passzívan át-diffundálni, ezért a mucosalis sejtekben koncentrálódnak. Ennek következtében megváltozik a sejtek permeabilitása, és a hidrogénion a gyomorlumenből visszadiffundál a sejtekbe, ahol azok károsodását okozza (9). Ha a gyomornyálkahártya-károsodás relatív kockázati értékét vizsgáljuk, nagy az eltérés az egyes vegyületek között. Legnagyobb a relatív kockázat az azapropazon, a piroxicam és a ketoprofen, kisebb az indometacin, a naproxen és a diclofenac, legkisebb az ibuprofen esetében. A szelektív COX-2-gátló vegyületek esetében – mint az várható – 50-66%-kal kisebb esélyű a gastrointestinális nyálkahártya-károsodás (10). Az NSAID-gyógyszerek nem-szelektív, COX-1-gátló csoportjának a savszekréción, a mucosa védelemre való befolyásának következtében gyomornyálkahártya-károsodás lép fel.

A szalicilátok hányingert, hányást okozhatnak, ami részben lokális nyálkahártya-irritáció következménye, részben nagy szalicilát dózisu után a kemoszenzitív triggerzóna izgatásának az eredménye. Napi 3–4,5 g aszpirin, amely a gyulladásgátló dózis, tartósan adva a széklet normális napi 0,6 ml vérvesztését 3–8 ml/nap értékre emeli. Különösen nagy a nyálkahártya-károsodás veszélye a rosszul oldódó preparátumok alkalmazása esetében, amelyek részecskéi a

2. ábra: A gyomoreróziók endoszkópos képe
(Forrás: Interactive Atlas of Gastroenterology)



gyomor redői közé ékelődve irritálják a gyomornyálkahártyát. A nem acetilált származékok kevesebb gasztrointesztinális mellékhatást okoznak (11).

A lokális, direkt károsító hatás csökkenthető a vegyület étkezés utáni, bő folyadékkal való bevitelével (12). A rectalis és parenteralis bevittel csökkenthető a vegyület közvetlen gyomorkárosító hatása, de kialakulhat a szisztémás hatás következményeként is nyálkahártya-erozió, fekély (1–3. ábra).

NSAID-gastropathia kezelése

Első lépésként az alkalmazott NSAID-gyógyszer alkalmazásának, időtartamának és dózisának csökkentésével, elhagyásával, vagy cseréjével, COX-2-gátlók, coxibok alkalmazásával kell a mellékhatások kezelését kezdeni (13).

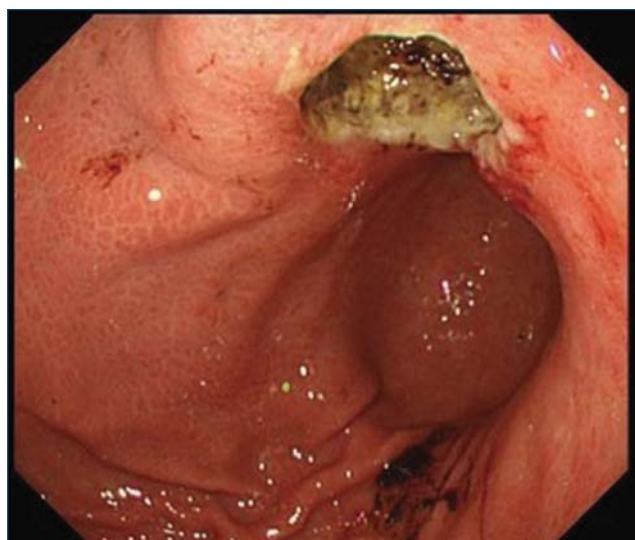
Kézenfekvő terápiás megoldás a nyálkahártya helyi védelme klasszikus Mg-Al-tartalmú bevonó szerekkel, felületaktív alginát-tartalmú, vagy a savtöbbletet inaktív formába alakító sucralfat készítményekkel (14). Mivel a károsodás legtöbbször kiterjedt, többfajta peptikus károsodás jelei láthatók a nyálkahártya-felületen (eróziók, fekély), szükséges a savszekréció csökkentése. A párhuzamosan fennálló *Helicobacter pylori* fertőzést eradikálni kell, a kívánt savcsökkentés eléréséért, és a mucosaregeneráció gyorsítása érdekében (15).

Többfajta szisztémásan alkalmazható savszekréciót csökkentő gyógyszeres kezelés is szóba jön.

H_2 -blokkolók

A H_2 -blokkoló famotidin-tartalmú készítmények ugyan csökkentik az eróziók, és a duodenalis fekélyek előfordulási arányát, de a gyomorfekély gyakoriságát nem. Megfelelő hatásidőtartam eléréséhez napi többszöri, nagyobb dózisa lehet szükség, egyes szerek hasznosulása csökkenhet egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek mellett (16).

3. ábra: A gyomorfekély endoszkópos képe
(Forrás: Interactive Atlas of Gastroenterology)



Misoprostol

Mint prosztoglandin analóg a bikarbonát-szekréció simulálásával megvédi a mucosát és stabilizálja a barrierfunkciót. Közel 40%-kal csökkenti az NSAID-ok okozta felső GI-szövődményeket (17). Sajnos azonban éppen gasztrointesztinális szövődmények miatt (hasfájás, hasmenés) rosszul tolerálható.

Protonpumpa-gátlók (PPI)

PPI alkalmazásával megfelelő pH érhető el, és a prevenció vagy akut terápia esetén a súlyos szövődmények jelentősen csökkennek. PPI-k az NSAID-terápia folytatása mellett is meggyógyítják a gyomor- és nyombélfekélyt, tartós remissziót eredményezve (18). Az ASTRONAUT-vizsgálatban a H_2 -blokkoló (famotidin) és a PPI (omeprazol) kezelés mellett fekély gyógyulási arányt hasonlították össze. 8 hetes kezelés alatt a H_2 -blokkolókkal 63%, míg a PPI-vel 80% volt a gyógyulási arány, amely a PPI prioritását igazolta az NSAID okozta fekélyek kezelésében (31). Az eredmények alapján a PPI-kezelés mind az amerikai mind az európai gasztroenterológiai társaság ajánlása lett. A hosszú idejű hatástartam (24 óra) miatt elegendő kisebb dózisok napi egyszeri alkalmazása.

A PPI kiválasztásánál mérlegelni kell a gyógyszer-kombinációk mellékhatásait (19). Korábbi in vitro és retrospektív megfigyelések alapján kardiológiai indikációval adagolt clopidogrel és egyidejű omeprazol alkalmazása növelte az infarktus kialakulásának a kockázatát. Az utóbbi években több RCT-study és széles körű metaanalízis is igazolta a korábbi elmélet hiányosságait, nem igazolódott egyértelműen az aggregációgátlás és a kardiovaszkuláris események gyakoriságának növekedése sem (20, 21). Jóllehet a megjelent és folyamatban lévő kutatási eredmények egyre több adatot szolgáltatnak, de betegbiztonsági okokból mind az EMA (Európai Gyógyszer Ügynökség), mind az FDA (Szövetségi Gyógyszer Ügynökség, USA) érvényben lévő javaslata alapján az omeprazol és clopidogrel, valamint az Európai Kardiológiai Társaság irányelve (ESC guideline 2017.) alapján esomeprazol és clopidogrel együttes adagolása is kerüendő (22).

ACILESOL

gyomornedv-ellenálló tabletta 10, 20mg rabeprazol-nátrium
GYOMORBARÁT VÉDELEM

- **GYORS¹**
- **HATÉKONY²**
- **MUKOPROTEKTÍV³**
- **ÉTKEZÉSTŐL ÉS NAPSZAKTÓL FÜGGETLENÜL BEVEHETŐ**
- **KLOPIDOGRÉLLEL, WARFARINNAL EGYÜTT ADHATÓ**

	Bruttó fogy. ár	Norm. tám. összeg	Tér. díj	Közgyógy
Aciclesol 20mg 28x	1197	387	810	Igen

Forrás: www.oep.hu, 2019. december 1-től érvényes árak



ACICLESOL 20 MG GYOMORNEDV-ELLENÁLLÓ TABLETTA
WWW.OGYEI.GOV.HU/ACICLESOL_20MG

BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL A GYÓGYSZEREK ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!

Az alkalmazási előírás elérhető az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet Gyógyszer adatbázisában.
www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis

Hivatkozások:

1: Acid suppression in gastro-oesophageal reflux disease: Why? How? How much and when? M P Jones Postgrad Med J 2002;78:465-468

2: Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. Pantoflickova D1, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Jun 15;17(12):1507-14.

3: Aciclesol alkalmazási előírás

TEVA Gyógyszergyár Zrt.

4042 Debrecen, Pallagi út 13.

Levelezési cím:

Vision Towers Irodaház

1134 Budapest, Váci út 29.

Telefon: (1) 288 6400, Fax: (1) 288-6410

További információk: www.teva.hu

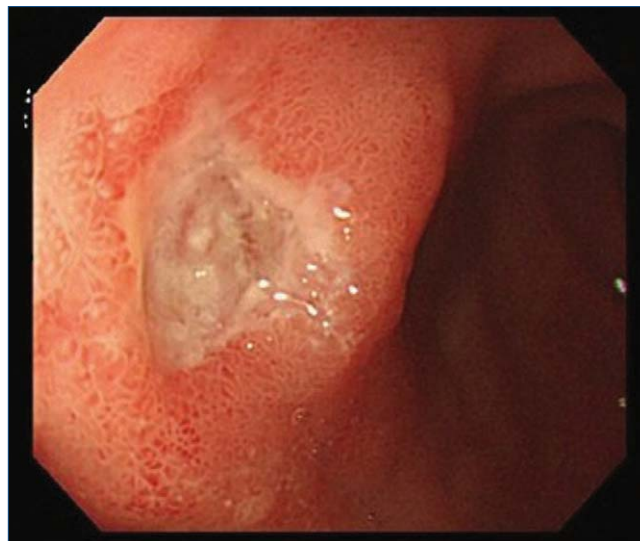
teva

Érdekes megfigyelés, hogy nagy dózisu szelektív COX-2-gátlók és ns-COX-gátlók alkalmazása esetén hasonló arányban alakult ki duodenalis fekély, de PPI mellett a gyógyulási arány is hasonló volt. Magas rizikófaktorú betegek esetén PPI alkalmazása javasolt (1.B evidencia). Ha hosszú távú NSAID-szedés mellett a vérzéses szövődmény szempontjából alacsony rizikófaktorú, de a PPI-készítményeknek ismert mellékhatásai miatt a kiemelten veszélyeztetett betegek kezelése szükséges, ezekben a betegcsoportokban a PPI fokozatos dóziscsökkentésére lehet szükség. Fenntartó terápia céljából a vényköteles, magas dózisu H₂-receptor-blokkolók (famotidin-, ranitidintartalmú szerek) alkalmazása javasolt de GI-mucosa-károsodás relapszusa irányában a beteg követése javasolt.

Az NSAID-ok alkalmazása következtében kialakult enteropathia

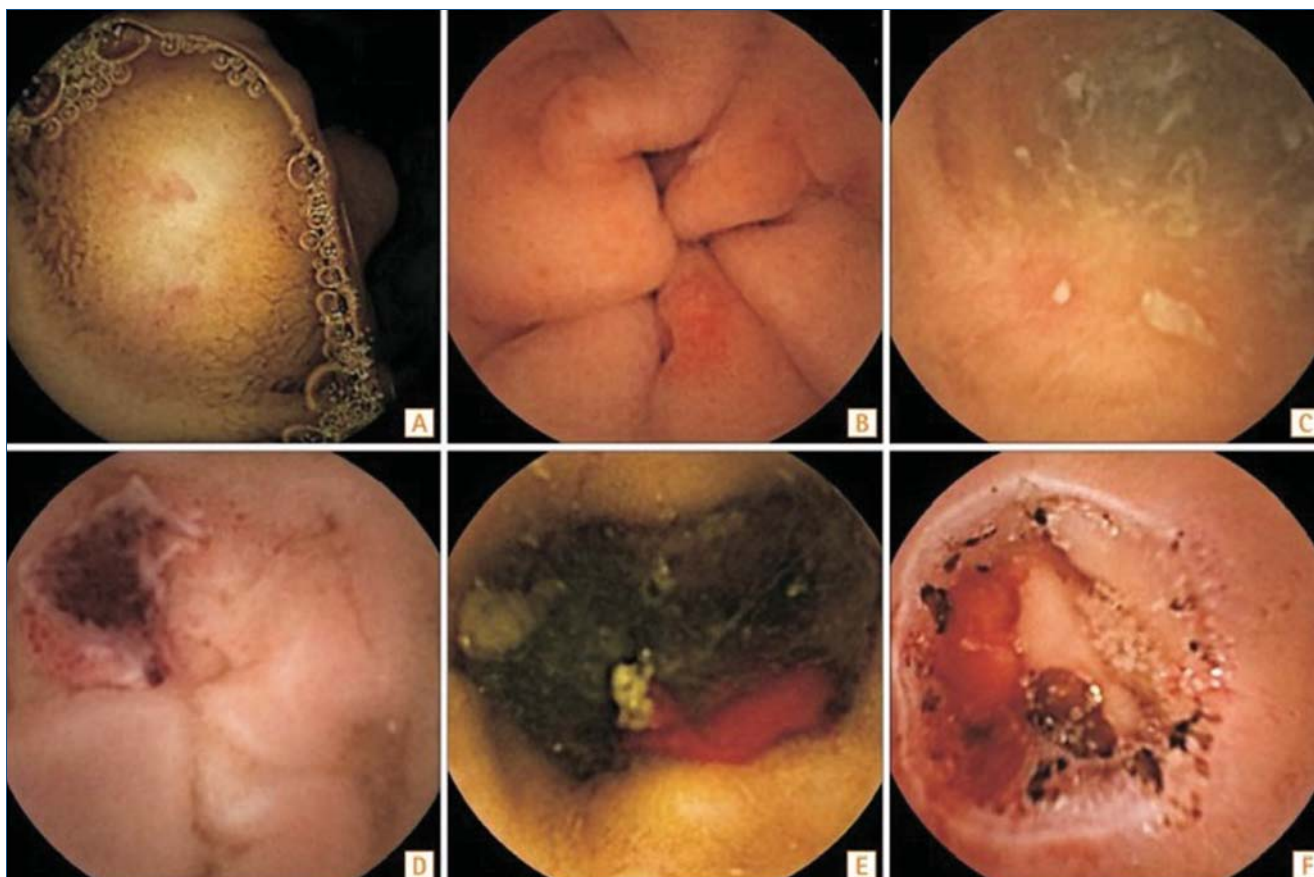
Az NSAID-gastropathia jelentősége mellett nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy az NSAID-enteropathia kevésbé markáns tünetekkel jelenhet meg a kezelés alatt. A rövid- vagy hosszú távú NSAID-alkalmazás következtében kialakult tüneteket okozó vékonybél-károsodás egyre többször fordul elő, larvált formájában egyes megfigyelések alapján gyakoribb lehet, mint az NSAID-gastropathia. A diffúz görcsökkel járó NSAID-enteropathia vérzéssel, a hasmenéssel járó felszívódási zavar proteinvesztést eredményez. Az anemizálódást kiváltó okkult vérzések kivizsgálásában tért hódított kapszula endoszkópia alkalmazásával lehet alaposabban kimutatni a károsodás jellegét (4–5. ábra). Az enteroszkópia további lehetőséget teremt, előnye a szövetmintavétel lehetősége, de a módszer kevésbé elterjedt elsősorban eszközigénye, a vizsgálat esetenkénti kivitelezési nehézségei, nagy időigénye miatt.

4. ábra: A duodenalis fekély endoszkópos képe (Forrás: Journal of Gastroenterology and Hepatology Research)

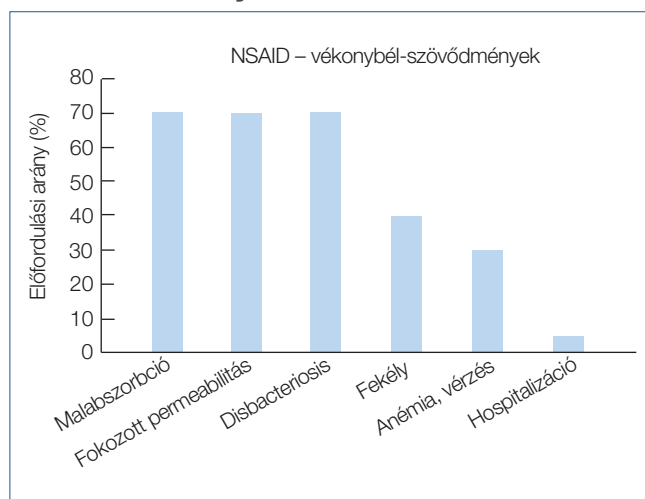


Az enteropathia mechanizmusa még nem tisztázott teljes mértékben, de lokális irritáció és szisztémás hatások együt-

5. ábra: Vékonybél-eróziók kapszulaendoszkópia képen (Forrás: Interactive Atlas of Gastroenterology)



6. ábra: NSAID vékonybél-szövődmények előfordulási aránya



tese okolható a zajló vizsgálatok alapján (23). Az NSAID-kezelés csökkenti a bélfal-integritást, fokozza a motilitást. A helyi hatásokért állatkísérletekben a szabad gyökök felhalmozódása háttérben a növekvő NO- és iNOS-szintet találták felelősnek (24). Az NSAID hatására a mucosa és az intesztinális mikrobiom egysége felbomlik, amely lehetőséget teremt oportunistá baktériális fertőzésekre, SIBO-ra, azaz dysbacteriosisra (6. ábra).

Az NSAID-enteropathia kezelése

A károsodás mechanizmusából adódik, hogy a savszekréció-gátló PPI-kezelés nem hatásos, a tüneteket ronthatja, mivel ismert mellékhatása a baktériumflóra kóros megváltoztatása. Az enteropathia terápiája aktív kutatási terület, alkalmazható nem felszívódó antibiotikum, ételmi rostban gazdag diéta, probiotikumok. Egyes távol keleti források jó gyógyulási effektust értek el nátrium-glutamát (umami-5. íz) alkalmazásával is (25, 26, 27).

A megfelelő NSAID kiválasztása, személyre szabott terápia

Az NSAID-ek hatása hasonló az optimális dózistartományban, ezért kiválasztásuk alapvetően fontos szempontja a biztonságos alkalmazás a mellékhatásprofil és a kockázathaszon aránya (25). A reumatológiai betegség kezelésének jellege (gyulladásos betegség, tartós szedés, nagyobb adag igénye – akut fájdalom szindrómák, rövid időtartamú kezelés, alacsonyabb adagok) és a társbetegségek (gasztrointesztinális, hematológiai, vérvaladási zavarok, kardiológiai) jelenlétének – figyelembevételével kell meghozni az egyedi terápiás döntéseket.

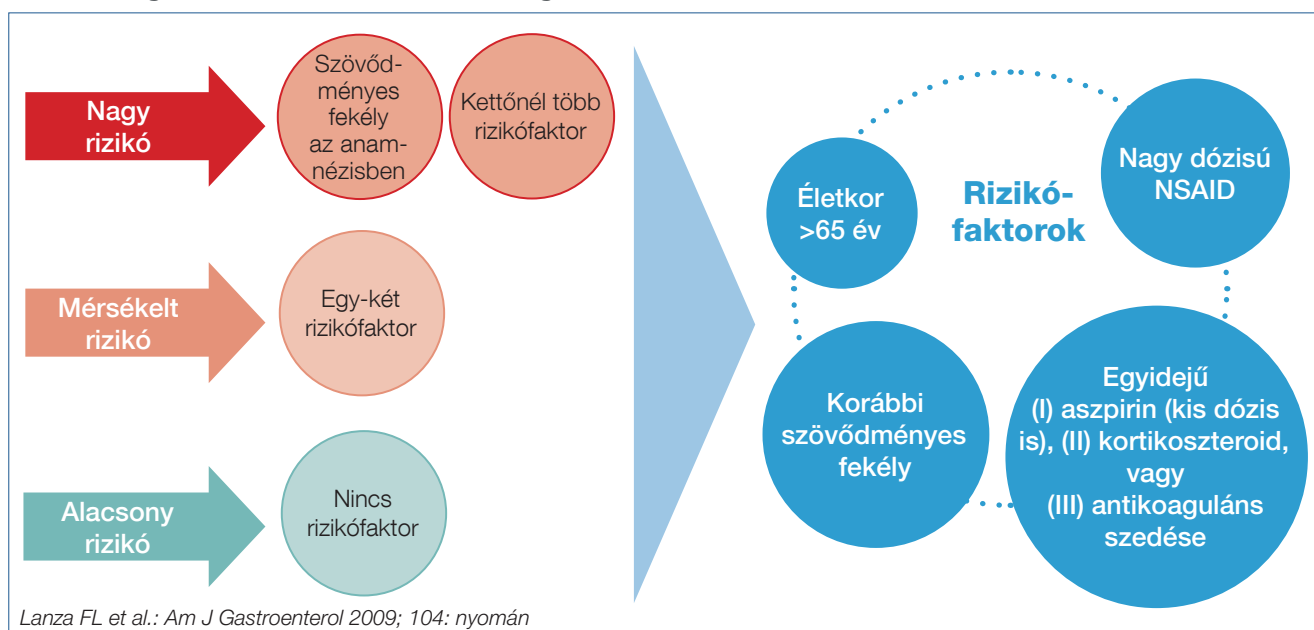
Multimorbid betegek kezelésekor azonban kombinált gyógyszeres kezelésre kényszerülünk (8). A nyálkahártya károsodása, változó hozamú vérzéssel járó sérülése gyakran tünetmentes is lehet. A károsodás fő kockázati tényezői az alábbiak:

- Hoszszú távú, vagy maximális dózisu NSAID-szedés szükségessége.
- Mindkét nem esetén a 65 évnél magasabb életkor.
- Idősebb nőbetegek, RA-ban szenvedők ebben a csoportban még inkább veszélyeztetettek.
- Anamnézisben gastroduodenalis fekély, gasztrointesztinális vérzés vagy perforáció szerepel (26).

A fentiek alapján kézenfekvő a gasztrointesztinális (GI) vérzés rizikófaktorainak becslése. Az amerikai gasztroenterológiai (ACG) és kardiológiai kollégium (ACC) 2009-es frissített állásfoglalása alapján gasztrointesztinális toxicitás kialakulásának veszélye alapján az NSAID-okat szedő betegek magasban, közepesen vagy alacsonyan veszélyeztetett csoportokba sorolhatók az alábbi rizikótényezők alapján (7. ábra):

- Kórtörténetben szereplő szövődménymentes fekély.
- 65 év feletti kor.
- Magas dózisu NSAID-terápia.
- Aszpirin (alacsony dózis is), glükokortikoidok, vagy anti-coagulánsok.

7. ábra: A gasztrointesztinális rizikó meghatározása



Lanza FL et al.: Am J Gastroenterol 2009; 104: nyomán

3. táblázat: Gasztrintesztinális nyálkahártya-károsodást okozó NSAID gyógyszer-kombinációk

Gyógyszer-kombináció	Gyakoriság-emelkedés (SIR)
NSAID (COX-1)+ kortikoszteroid	4,4 x; CI
NSAID + kumarin	8,0 x; (CI: 2,1–20, 4)
NSAID + acetilszalícilsav	~ 6,1x
NSAID + SSRI	12,4; (CI: 3,2–48,0)
NSAID + alkohol	2,7 (95% CI: 1,6–4,4)
NSAID + aldoszteron-antagonisták (pl. spironolacton)	4,5 x

SIR = Standardized Incidence Ratio, standardizált incidenciarány, CI = konfidencia-intervallum

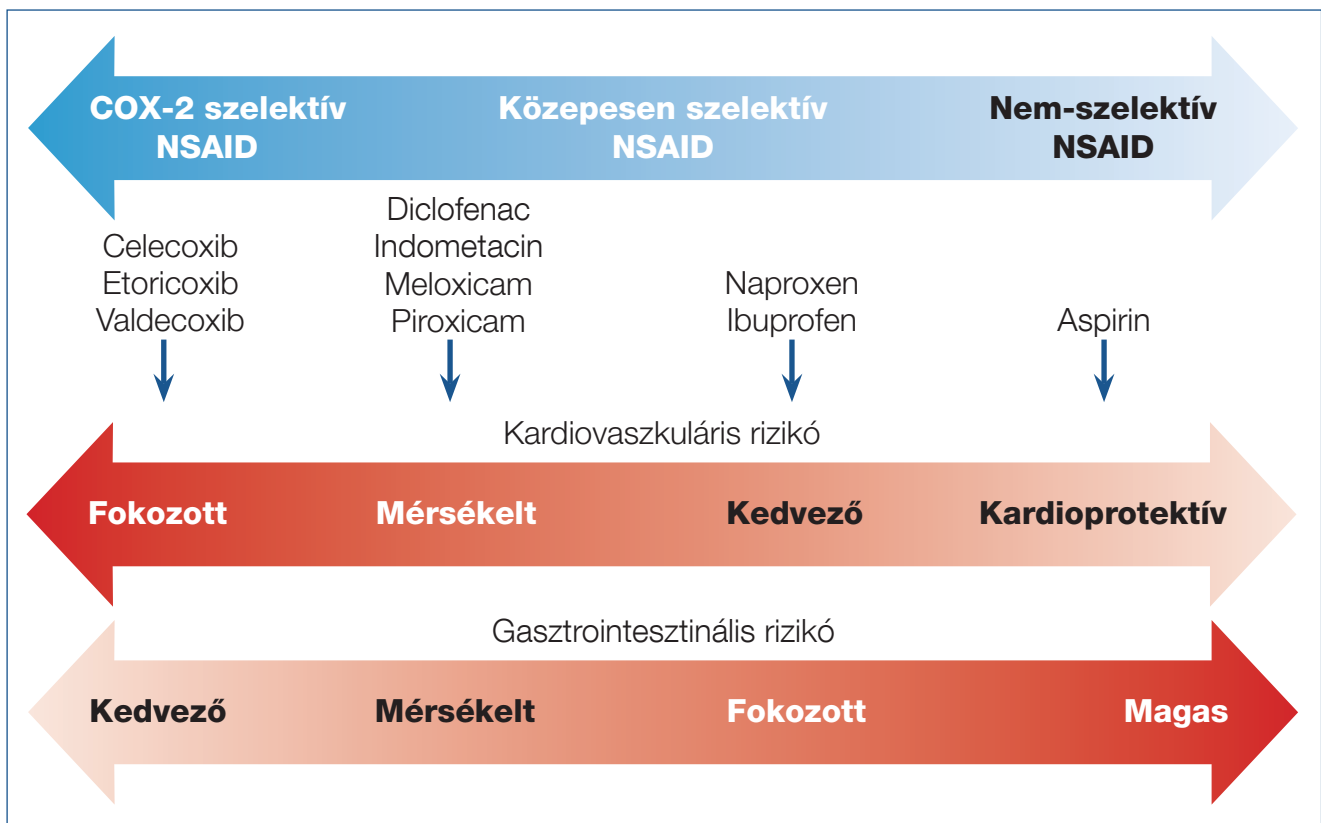
Magas veszélyeztetettséget jelent az anamnézisben szereplő szövődményes fekély vagy 3-nál több rizikófaktor jelenléte. Közepes kockázatú GI-károsodást jósol egy vagy két rizikófaktor jelenléte. Amennyiben a rizikófaktorok közül egy sem jellemző, alacsony kockázatú a GI- (gasztrintesztinális) károsodás kialakulásának esélye.

Multimormid betegek kezelésekor kombinált gyógyszeres kezelésre kényszerülhetünk (7). Moore és munkatársai részben a CYP-enzim-rendszeren való metabolizmus alapján metaanalízis útján vizsgálták a különböző kórképek terápiás készítményeinek és a NSAID együttes adásakor

kialakuló mellékhatásait. A gasztrintesztinális vérzés gyakoriságának is jelentős emelkedéséről számoltak be. Az interakciók figyelembevétele alapvetően fontos az általános terápiás rezsim kiválasztásakor, kerülendő a leggyakoribb kombinációk, amelyek magasabb arányban okoznak GI-szövődményeket (3. táblázat).

Antikoagulánsok, aszpirin, kortikoszteroidok párhuzamos szedése, amelyek a felső GI-vérzések veszélyét növelik, súlyos krónikusan fennálló kísérőbetegség; kardiovaszkuláris-, renalis-, hepatikus betegség, illetve DM, hipertónia (8. ábra). Mivel megnő a vérzési idő, aszpirint tilos adni súlyos májkárosodásban, K-vitamin-hiányban, haemophiliában (28). A *Helicobacter pylori* infekció eradicáció nélkül önmagában növeli a kockázatot a nem kezelt populációban (15). Alkoholabúzus, erős dohányzás szisztémásan és lokálisan rontja a mucosa vérellátását és regenerációját. Megelőzhető a komplikációként kialakuló a GI-vérzések előfordulása a szalicilát elhagyásával invazív endoszkópia, és műtéti beavatkozás előtt 1 héttel. Az NSAID-ok gyakori mellékhatásai mellett a kevésbé ismert az antidepresszívumként vényre széleskörűen rendelt SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) készítmények is fokozzák a gasztrintesztinális vérzés veszélyét. Metaanalízisek alapján az esélyhányados ráció 2,36 (1,44–3,85), míg NSAID-dal való egyidejű szedése az értéket 6,33 (3,40–11,8)-ra, több mint kétszeresére emeli. Masclee és munkatársai 2014-ben a Gastroenterology hasábjain 100 000 felső GI-vérzés rizikófaktorainak vizsgálata alapján az SSRI-k, glükokortikoidok, aldoszteron-antago-

8. ábra: Kardiovaszkuláris előnyök és gasztrintesztinális rizikó a COX-2-gátlók alkalmazásakor (Kohut László dr. engedélyével) (28)



nisták, nitrátok, és kalciumcsatorna-blokkolók FGI-vérzésrizikó emelkedését igazolták, NSAID-dal egyidejűleg alkalmazva a vérzés veszélye ezekben a csoportokban is jelentősen emelkedett (29).

Megbeszélés

A gyulladáscsökkentés és a fájdalomcsillapítás céljából alkalmazott szerek közül a jó effektusú NSAID-gyógyszerek széles körben elterjedtek. A számtalan gyári néven kapható OTC-k, forgalmazásuk miatt könnyen beszerezhetőek, közel azonos hatóanyag-tartalmú készítmények további aggodalomra adhatnak okot. A jó terápiás hatások mellett azonban ismert a több különböző szervrendszert érintő számos mellékhatásuk is. Egyes készítmények kardiológiai, nefrotoxikus hatása mellett kiemelkedő fontosságúak a gasztrointesztinális komplikációk. Erozív gastritis, fekély, intesztinális mucosásérülések alakulhatnak ki. Az NSAID-ok a mucosaprotektív PGE₂-szintézis gátlása révén, komplikációként a trombocitaaggregáció gátlása következtében akár életveszélyes diffúz, vagy fekélyeredetű gasztrointesztinális vérzés kialakulásának esélye sokszorososan növekszik. A megfelelő hatóanyag, és dózis kiválasztása személyre szabható a beteg kórtörténete, kísérőbetegségei figyelembevételével, így csökkentve a mellékhatások előfordulásának esélyét. A COX-2-gátló coxibok GI-mellékhatás spektruma szignifikánsan alacsonyabb, de adásuk csak a CV-státusz mérlegelése mellett javasolható. A GI-tünetek nem jelentkeznek az esetek közel 50%-ában, ezért a fájdalom és gyulladáscsökkentő terápia alkalmazásakor GI-prevenció bevezetésének legfontosabb szempontja a rizikófaktorok figyelembevétele kell, hogy legyen.

Rövidítések

- ▶ ACG = American College of Gastroenterology;
- ▶ IBD = gyulladós bélbetegségek;
- ▶ CV = kardiovaszkuláris,
- ▶ GI = gasztrointesztinális,
- ▶ NSAID = (nonsteroidal anti inflammatory drug) nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer;
- ▶ ns-NSAID = (non-selective non-steroidal anti-inflammatory drug) nem-szelektív nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer;
- ▶ NOS = nitric oxid szintetase;
- ▶ iNOS = indukálható nitric oxid szintetase;
- ▶ OTC = (over the counter), vény nélkül kapható gyógyszerek;
- ▶ PGE₂ = prosztaglandin-E₂,
- ▶ PPI = (proton-pump inhibitor) protonpumpa-gátló;
- ▶ TAG = trombocitaaggregáció-gátló; WHO: World Health Organization

Amennyiben a veszély a legmondosabb terápiás protokoll alkalmazása ellenére még fennáll, preventív és terápiás céllal is a protonpumpa-gátlók alkalmazása javasolt (28). Az CYP-rendszeren belül eltérően metabolizálódó PPI-ok alkalmazásakor figyelembe kell venni a gyógyszerinterakciókat. Hatékonyan csökkentik a savtermelést, megelőzve a vérzéses szövődmények kialakulását. Akut ellátásban, megfelelően adagolva a vérzés hozamának jelentős csökkentésével jobban időzíthetővé válik a sürgősségi endoszkópos beavatkozás, hatásosabbá tehető a vérzéscsillapítás.

Irodalom

1. Chronic rheumatic conditions in: Chronic diseases and health promotion WHO 2019 <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>
2. Gyires K. Nem szteroid gyulladásgátlók, nem opioid fájdalomcsillapítók, antireumatikumok és kószvényellenes szerek. In: Gyires K, Füst Zs (szerk.). Farmakológia Budapest: Medicina; 2007. p. 632–664.
3. A Helyes Gyógyszer-gyártási Gyakorlat (GMP) irányelvei. A hatályos európai irányelv (Eudralex Volume IV) fordítása megnevezés, gyógyszerformák, gyógyszerkészítménydózisok, alkalmazási módok, forgalomba hozatali engedély jogosultja a tagállamokban. OGYI 2019.
4. Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biology 231(25): 232–5.
5. Solomon DH. Overview of COX-2 selective NSAIDs [www: UpToDate](http://www.UpToDate.com) May 30, 2019.
6. Herszényi L. Nem szteroid gyulladáscsökkentők ritkább felső és alsó tápcsatornai mellékhatásai.
7. A gyógyszeres fájdalomcsillapításról és gyulladásgátlásról a reumatológiai betegségekben (módosított változat). Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. Készítette: a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium Egészségügyi Közlöny 21. szám 3532–3541.
8. Bjarnason I, et al. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Gastroenterology 2018; 154: 500–514.
9. Rojkovich B, Inotai A. A nem szteroid gyulladáscsökkentők cardiovascularis biztonságossága. LAM 2011; 21(2): 123–125.
10. Sostres C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. Arthritis Research & Therapy 2013; 15: S3.
11. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Antithrombotic therapy. In: Goldman-Cecil Medicine E-Book Chapter 38. Elsevier Health Sciences; 2015. ápr. 21.
12. Feldman M. NSAIDs (including aspirin): Pathogenesis of gastrointestinal toxicity [www: UpToDate](http://www.UpToDate.com) Jan 09, 2019.
13. Hodinka L, et al. Nem szteroid gyulladáscsökkentők peroralis és transzdermalis alkalmazása regionális mozgásszervi fájdalmi szindrómákban. Orv Hetil 2017; 158(Suppl 3): 3–30.

14. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. Therapeutics and Clinical Risk Management 2015; 11: 1061–1075.
 15. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Interaction between Helicobacter pylori infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: old question new insights. World J Gastroenterol 2014; 20(28).
 16. Kim TJ, et al. Effectiveness of acid suppressants and other mucoprotective agents in reducing the risk of occult gastrointestinal bleeding in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. Nature Scientific Reports 2019; 9: 11696.
 17. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dubé C, McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol 2000 Sep; 27(9): 2203–14.
 18. Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, et al. Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo controlled trial. Arthrosc Osteoarthritis Study Group. J Rheumatol 1998 Aug; 25(8).
 19. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 2009 Mar; 104(3).
 20. Przespolewski ER, et al. Evaluating the Effect of Six Proton Pump Inhibitors on the Antiplatelet Effects of Clopidogrel. J Stroke Cerebrovasc Dis 2018 Jun; 27(6): 1582–1589. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.011. Epub 2018 Feb 12.
 21. Demcsák A, Lantos T, Bálint ER, Hartmann P, Vincze Á, et al. PPIs Are Not Responsible for Elevating Cardiovascular Risk in Patients on Clopidogrel. A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Physiol 9:1550. doi: 10.3389/fphys.2018.01550
 22. Valgimigli M, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal 2018; 39: 213–254. ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehx419
- További irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.olo.hu weboldalon.

COVID-19 az emésztőrendszerben

Kovács Ágota dr.

Péterfy Sándor Utcai Kórház, Gasztroenterológia, Budapest

Correspondence: kovacs_agota@yahoo.com

A szerző rövid áttekintést ad napjaink súlyos betegségéről, a COVID-19-ről és annak emésztőszervi vonatkozásairól. A gyorsan változó diagnosztikus és terápiás tennivalók jelenleg érvényben levő lehetőségei mellett ismerteti az emésztőszervi tünetek és eltérések korai felismerésének járványügyi jelentőségét.

KULCSSZAVAK: SARS-CoV2, COVID-19, emésztőrendszer

COVID-19 in the digestive system

This brief review focuses on the gastrointestinal features of the COVID-19, pandemic. Presentation of the illness in the digestive system provides novel opportunities for clinical, diagnostic and therapeutic activities. Early recognition of the disease through its gastrointestinal symptoms may have significant future epidemiologic importance.

KEYWORDS: SARS-CoV2, COVID-19, digestive system

Kína Wuhan városában, Hubei-tartományban, 2019 decemberében jelentkezett először az új koronavírus (SARS-CoV2, korábban 2019-ben CoV). Az általa okozott betegség a WHO meghatározása szerint COVID-19. A kórokozó a *Coronaviridae* víruscsaládhoz tartozik és genetikailag rokon a SARS-CoV és a MERS-CoV kórokozókkal, amelyek 2003-ban, illetve 2012-ben járvány kialakulásával fenyegettek Kínában és a Közel-Kelet országaiiban.

A koronavírus-fertőzés légúti tünetei jól ismertek ma már: láz, száraz köhögés, nehézlégzés, pneumónia. Terjedésének útja a cseppfertőzés, és a fizikai érintkezés. Súlyos légúti tünetegyüttest okozhat, főleg a 60 év feletti fertőzöttekben.

Emésztőrendszeri tünetek

Kevésbé ismertek azonban azok az emésztőszervi panaszok, amelyek COVID-19 során megelőzhetik a légúti tüneteket, elsősorban émelygés, hasmenés. Ezek előfordulási gyakoriságában a leírásokban nagy eltérések mutatkoznak: 5-50%-ig szórnak az adatok. Az első SARS-CoV2 fertőzött beteg az USA-ban két napja tartó émelygéssel, hányingerrel jelentkezett, majd hasmenés alakult ki. A vírus genetikai markerei kimutathatók voltak a beteg székletében. Később kiderült, hogy a vírusgenom kimutatható

a legtöbb beteg nyálában is, ami a nyálmirigyek fertőzöttsége mellett szól.

Korábbi víruskutatások igazolták a koronavírus (SARS-CoV) orientációját a tápcsatorna sejtjeihez. Ezt megerősítette a vírus kimutatása a tápcsatornai biopsziás anyagokban és a székletben, a betegek kórházból való távozása után is. Jelen korunk vírusa (SARS-CoV2) genetikailag csaknem 80% azonosságot mutat ezzel a korábbi koronavírus-típussal. Bár ismeretes, hogy a virális RNA kimutatása nem jelenti a vírus fertőzőképességét, a tenyésztéses vizsgálatok igazolták a kórokozó virulenciáját a tápcsatornában is. Tehát az emésztőrendszer, a széklettel átvihető betegség a fertőzés egy alternatív útja lehet, amennyiben az egyén fertőzött betegekkkel, vagy akár tünetmentes, esetleg csak enyhe emésztőszervi panaszokkal rendelkező hordozókkal érintkezik. Ez magyarázatot adhat a betegség kiújulására, a folyamatos fertőzőképességre. Ezeknek a panaszoknak a monitorozása tehát jelentős előrelépés lehet járványügyi szempontból (1).

SARS-CoV2 vírus sejtbe történő belépési helye

A SARS-CoV2 vírus sejtbe történő belépési helye a SARS-CoV-fertőzéshez hasonlóan az angiotenzin-konvertálóenzim-2 (ACE-2) receptor. Ez egy transzmembrán (exokarboxi-peptidáz) enzim, amely számos szövet sejtjeinek felszínén expresszálódik. Igazolódott az is, hogy a humán

koronavírus patogenitását, fertőzőképességét a vírusnak a receptort felismerő, a receptorhoz való kötődési képessége határozza meg elsősorban. Az ACE-2-receptorfehérje kötődik a SARS-CoV2 felszínén levő fehérjéhez. A kötődés létrejötte után a sejt felszínén levő receptor mennyisége csökken, ugyanis a koronavírus downregulálja azt. Az ACE-2-receptor egy protektív hatású fehérje, amelynek csökkenése a renin-angiotenzin rendszer felborulásával súlyosbítja a gyulladást, elsősorban a légutakban, a tüdőben és a tápcsatornában is (8). Ezen folyamat ismeretében az ACE-1-gátlók adásának kezdetben feltételezett, előnytelen hatása nem igazolódott, adásuk inkább előnyösnek bizonyult COVID-19-ben (2).

Mi történik a fertőzés során ezután?

A vírus behatol a sejtbe, kiszabadul a vírusból az RNA-genom és megindul a vírusreplikáció. A virális antigének az antigén-prezentáló sejtek útján aktiválják a humorális és a sejtes immunitást, a T-limfocitákból citokinek (citotoxikus T-sejtek), a B-limfocitákból pedig antitestek kerülnek a keringésbe. A vírus hatására ezen immunsejtek száma a vérben lecsökken, következményes leukopeniával és lymphopeniával, párhuzamosan ezzel a szövetekben számuk felszaporodik és gyulladást okoz. A termelődő gyulladáskeltő citokinek közül kiemelendő az IL-1, IL-6 és a TNF α emelkedett plazmaszintje. Ennek az ún. citokinviárnak a következménye a súlyos szisztémás tünetek kialakulása a COVID-19 esetek 10-20%-ában.

Kezelési lehetőség

Mindezek alapján teoretikusan a COVID-19 súlyos eseteiben szóba jöhet az IL-6-gátló tocilizumab, vagy a TNF α -gátló adalimumab terápia (3). Ezeket a gyógyszereket a reumatológiában és a gasztroenterológiában immun-mediált krónikus gyulladással járó betegségekben (pl. IBD) sikerrel alkalmazzák.

A D-vitamin immunmoduláns tulajdonsága, a proinflammatorikus citokinek downreguláló hatása is felhasználható COVID-19 gyógyításában. Adása napi 2000 NE felső határral előnyös, különösen D-vitamin-hiány esetén (4).

A hasmenések kezelésében tünetileg hatásos szorbens anyagok közül kiemelkedően előnyös a COVID-19 vonatkozásában az enteroszorbens kolloidális szilícium-dioxid. Nagy adszorpciós kapacitása, a fehérje természetű toxinok megkötése, a bélmikroflóra regenerációja révén hatékony veszélyeztetett egyéneknél a megelőzésben és a súlyos hasmenéssel járó COVID-19 kezelésében egyaránt (9, 11, 12).

További vizsgálatok igazolták, hogy a bél gyulladással járó COVID-19 kezelése során a fertőzések növelik az ACE-2-receptor denzitását a bélhámsejteken. Ez az „izgalmi állapot” fokozza a SARS-CoV2 ACE-2-receptorhoz való kötődését, a sejtekbe való bejutását, növekszik a súlyos COVID-19 kialakulásának esélye. Feltételezik, hogy emiatt nem előnyös COVID-19-ben probiotikumok adása (9).

Az ismeretek bővülésével ismeretessé vált, hogy az ACE-2-receptor nagymértékben együtt expresszálódik a gazdaszervezet sejtjein a transzmembrán-szerin-proteáz-2 enzimmel (TMPRSS2), amely szükséges a koronavírus ha-

tásának kifejlődéséhez. Ígéretes terápiás lehetőség a jövőben ennek gátlása, és fontos az ACE-2 fúziós proteineknek, a vírus sejtbe való bejutásában szerepet játszó fehérjéknek a pontos ismerete a COVID-19 megelőzésében, diagnosztikájában is.

Az ACE-2-receptor nem csupán a felső légutak epithelsejtjein és az alveoláris pneumocitáknak a felszínén található nagy mennyiségben, hanem a nyelőcső-nyálkahártya hámsejtjein, az ileum és a colon epithelsejtjein és enterocitáiban is. COVID-19-ben a koronavírus behatolásának lehetősége a légutakhoz hasonlóan tehát a tápcsatornába is fokozott. Következmény a gyomor- és a bélnyálkahártya-permeabilitás fokozódása, a barrierfunkció romlása, hasmenés és felszívódási zavar (1).

Vizsgálatok a gasztrointesztinális tünetek megismerésére és a vírus kimutatására

Egy retrospektív, több mint 2000 beteg adatait feldolgozó felmérés szerint a COVID-19 gasztrointesztinális tünetei közül leggyakoribb, több mint 50% az étvágytalanság és a hasmenés, majd az egyéb tünetek gyakorisági sorrendben hányás, émelygés, hasi fájdalom, az esetek több mint tíz százalékában tápcsatornai vérzés. Ezek a tünetek légzőszervi panaszok nélkül is előfordulnak és a súlyos klinikai esetekben gyakoribbak, mint enyhe lefolyású fertőzés esetén. A gasztrointesztinális tünetekkel, főleg a hasmenéssel jelentkező COVID-19 lefolyása súlyosabb, prognózisa rosszabb (10).

A láz, köhögés gyakran később jelentkezik a betegség során (5).

A megfigyelések szerint a széklet vírus-PCR-pozitivitása egy héten belül követte a köpet pozitív tesztjét és a víruspartikulumok tovább kimutathatók székletben, mint a légutakban. A WC-kagyló, a vízöblítő lehúzójának fogantyúja vagy nyomógombja, az ajtókilincs vizsgálata mind pozitív volt fertőtlenítés előtt. Így bizonyított a fekális fertőzés lehetősége a nem kellően tisztított nyilvános, vagy a családban közösen használt WC esetében. A fertőzött egyén izolálásának tehát erre is ki kellene terjedni. A fertőzés továbbadásának meggátolására a közös mosdó használata utáni fertőtlenítés éppen úgy fontos, mint a kézhigiéne betartása (5).

Az elhunyt betegek boncolásakor a nyelőcső, gyomor, a vékony-, a vastagbél és a végbél nyálkahártyájának szegmentális gyulladást, nekrozisát, míg szövettani vizsgálattal ezen részekben a nyálkahártya-limfociták infiltrációját, nagyszámú plazmasejtet és interstitialis ödémát észleltek. A vírus tokjából származó fehérjét a nyelőcsőben nem, csak a bélrendszerben tudták kimutatni. Ez a megfigyelés igazolta, hogy a gasztrointesztinális tüneteket a vírus közvetlen károsító hatása is okozza az immunológiai folyamatok mellett (1). Endoszkópos adat a vizsgálat extrémén nagy fertőzési veszélye miatt alig áll rendelkezésre.

A tápcsatornán kívül eltérések észlelhetők a máj működésében is COVID-19-ben: májenzim-emelkedés, csökkent fehérjeszint, a protrombinidő megnyúlása. Bár szövettani vizsgálattal kimutatható a vírus a májszövetben, a direkt

Az új típusú koronavírus-fertőzés gasztroenterológiai vonatkozásai

Buzás György Miklós dr.

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Nonprofit Kft., Gasztroenterológia, Budapest
Correspondence: drbgym@gmail.com

Az új típusú koronavírus okozta járványban a tüdő érintettsége mellett gyakoriak az emésztőszervi tünetek. A fertőzés kezdetén a szaglás és ízérzés zavara gyakori és megelőzheti a légzőszervi panaszokat. A hasmenés gyakorisága változó, keletkezésében nemcsak a fertőzés, de a gyógyszerhatások is közrejátszhatnak. A hányinger, hányás, gyakorisága és súlyossága változó. A tápcsatornai vérzések ritkák. Májenzim-emelkedések gyakoriak, hátterükben a fertőzés, a gyulladáshoz vezető állapot és gyógyszeres sérülések állhatnak. A panaszok hátterében az angiotenzin-konvertáló enzim-2 áll, amelyhez a vírus tüskéi szerinproteázok segítségével kötődnek és behatolnak az epithelsejtekbe. Az endoszkópos vizsgálatok végzése szigorúan szabályozott, előtérbe helyezve a betegek és a vizsgáló személyzet biztonságát. A májbetegek kivizsgálása, gondozása és kezelése – beleértve a májátültetést is – szintén az infektológiai szemlélet jegyében történik. Több tucat gyógyszer áll kivizsgálás alatt: ezek hatásossága még nem ismert, de emésztőszervi mellékhatásaik igen. Célzott, innovatív szer nincs. A probiotikumok preventív és protektív hatása feltételezhető, de rutinszerű adásuk nem indokolt.

KULCSSZAVAK: ACE2-receptor, COVID-19, emésztőszervi tünetek, polimeráz-lánreakció, SARS-CoV2

Gastroenterological issues of the new coronavirus infection

Besides the pulmonary disease caused by the new type of coronavirus, digestive symptoms can often occur. Olfactory and gustatory disturbances are quite frequent and can precede pulmonary symptoms. The frequency and severity of diarrhea are variable and can be caused by the infection itself but also by the given medication. Nausea and vomiting also vary in frequency and severity. Gastrointestinal bleeding is rare. Elevations of liver enzymes are common, as a consequence of the inflammatory state, drug-induced liver injury or pre-existent liver disease. Angiotensin-converting enzyme 2 receptors are widely distributed along the digestive tract, where the coupling of the virus is facilitated by serine proteases. Once having entered the epithelial cells, the virus follows its life cycle, damaging the infected cells. Endoscopic examinations are strictly restricted to emergencies and must be performed under the bidirectional protection of both patients and staff. The diagnostic approach, management and follow-up of liver diseases – including transplantation – should also be conducted with preventive restrictions. Dozens of drugs are under investigation: their efficacy for COVID-19 is not yet established but the digestive side effects are well known. There is no innovative compound against the virus. It is presumed that probiotics may have preventive and protective effects, but their routine administration is not recommended.

KEYWORDS: ACE-2 receptor, COVID-19, gastrointestinal symptoms, polymerase chain reaction, SARS-CoV-2

A 2019 decemberétől Kínából kiinduló és világszerte elterjedt koronavírus-fertőzés felkészületlenül érte az orvostársadalmat, az egészségügyi hatóságokat, sőt a politikusokat is. A COVID-19 tudományos közlemények lavináját indította el: a kézirat írásakor a PUBMED-adatbázisban 2019 decemberétől több mint 9000 közlemény sorakozik (1). A fertőzéssel kapcsolatos teendőkről ismételt minisz-

tériumi rendeletekből és szakmai kollégiumi állásfoglalásokból tájékozódhattunk (2, 3), az Orvosi Hetilap ez évi 17. számában 13, szakértők által írt közleményben foglalták össze a tudni- és tennivalókat: ebből azonban a COVID-19 gasztroenterológiai vonatkozásai kimaradtak (4). A jelen közlemény célja a SARS-CoV2-fertőzés és az emésztőszervek kapcsolatának összefoglalása.

A koronavírusok története

Az emberiség történetében az első fertőzések a neolitikumban (Kr. e. 10 000-15 000 év) jelentek meg párhuzamosan a mezőgazdaság és állattenyésztés kialakulásával, illetve a lakosság településekbe való tömörülése idején. Az első emberi fertőzések állati eredetűek voltak. Az első európai grippejárvány 1173–1174-ben, az első pandémia 1510–1557 között zajlott le, majd következett az 1918-as, tévesen spanyolnáthának nevezett világjárvány. Elsőként 1898-ban írták le a szarvasmarhák száj- és körömfájás vírusát, majd 1902-ben a sárgaláz kórokozóját azonosították: ez volt az első igazolt emberi vírusos betegség. A humáninfluenza vírusát 1933-ban mutatták ki (5). Az 1. táblázatban ismertetjük az eddig felfedezett koronavírusok adatait. Eredetük kb. 8000 évre vezethető vissza, természetes gazdájuk a denevér és a madarak, köztesgazdaként felmerült a tevé és újabban a házimacska szerepe is (5–7). Magyarországon az első koronavírus-fertőzést 2005-ben észlelték a Honvéd Kórházban: egy Indiából hazatért férfinél SARS-CoV-fertőzést igazoltak (8).

A SARS-CoV2-fertőzés emésztőszervi tünetei

Bár a SARS-CoV2 elsődleges affinitása a felső és alsó légutak, a tünetek alapján felmerült az emésztőszervek érintettsége is, amely nemcsak a betegek sorsát befolyásolhatja, de a vírus terjedését is. Az emésztőszervek részvételét támasztják alá a tünetek jelenléte, a virális RNS kimutatása a székletből, illetve az ACE2-receptorok kimutatása

egy emésztőszervi epithelsejteken. Indirekt bizonyíték, hogy a MERS-t okozó koronavírus is emésztőszervi panaszokat okozott (9).

Az eddigi tanulmányok kórházi esetsorozatok rövid idejű megfigyelésén alapulnak és a tünetek értékelése hozzávetőleges, ugyanis azokat a domináns légzőszervi panaszok háttérében kevésbé pontosan regisztrálták. A fertőzés hosszú távú hatása az emésztőszervekre nem ismert. A 2. táblázatban egy áttekintés (10), két kínai metaanalízis (11, 12) és egy amerikai esetkontroll-tanulmány (13) alapján a SARS-CoV2-fertőzés emésztőszervi tüneteit ismertetjük.

A járvány rövid ideje tart, a szerzők a forrongó téma miatt igyekeztek gyorsan közölni eredményeiket, így az adatok ideiglenesnek tekintendők és az egyes tünetek gyakorisága, súlyossága a tapasztalatok bővülésével biztosan változni fog.

Amit mind a gasztroenterológusnak, mind a háziorvosnak fontos tudni, hogy az esetek 20%-ában az emésztőszervi panaszok légúti betegség hiányában keletkeznek. Összességében, a COVID-19 esetek 18-36%-ában jelentkeznek emésztőszervi tünetek. Fontos, hogy a szaglás- és ízérzés zavara igen gyakori, és megelőzik a légzőszervi/emésztőszervi panaszokat. A hasmenés keletkezéséhez az antibiotikum-kezelések is hozzájárulhatnak. Manifeszt tápcsatornai vérzés ritka, bár boncoláskor gyakran találtak többszörös, vérző elváltozásokat (nyelőcsővarix, gyomor- és béleroziók): nem tudni, hogy ezek direkt virális hatástól vagy a gépi lélegeztetés okozta stressztől keletkeztek, illetve már előzetesen léteztek.

Az emésztőszervi tünetek gyakoribbak a súlyos klinikai formákban, mint a kevésbé súlyosokban (17, illetve 12%).

1. táblázat: A koronavírusok története (5–7)

Év	Vírus	Ország	Betegség	Megjegyzés
1931	Csirke bronchitis-vírus	Egyesült Államok	Bronchitis	Újszülött csirkéknél 40-90%-os mortalitást okozó légúti fertőzés
1946	Sertések gastroenteritis vírusa	London, Anglia	Hasmenés	
1951	Rágcsálók hepatitis vírusa	Rockefeller Intézet, New York	Hepatitis	Egerekben májgyulladást okozó vírus
1965	Myxovírus	British Medical Research Council, Salisbury, Anglia	Influenza	Önkénteseknél végzett mintavétel során kimutatott, B814-nek nevezett vírus
1967	Madár bronchitis-vírus	Chicagói Egyetem	Bronchitis	E229-nek nevezett, B814-hez hasonló vírus
1967	HCoV OC53	Bethesda, Egyesült Államok	Emberi bronchitis	Emberi tracheából vett mintából tenyésztett vírus
1968	Koronavírus	Anglia, St. Thomas Kórház	Influenza	A vírus sikeres tenyésztése és elnevezése, 1975-ben a Nemzetközi Taxonomiai Bizottság elfogadta az elnevezést
2003	SARS-vírus	Kína, Guangdong tartomány	Súlyos tüdőgyulladás	29 országban 8089 beteg, 774 halálest, 9%-os mortalitás
2012	MERS-vírus	Szaud-Arábia	Súlyos tüdőgyulladás	2519 eset, 886 halálest, 35%-os mortalitás

2. táblázat: A SARS-CoV2-fertőzés emésztőszervi tünetei (9–13)

Tünet	Gyakoriság (%)	Jellegzetesség
Anosmia	52,3%	Megelőzi a légzőszervi tüneteket
Ízérzés zavara	43,9%	Szintén lehet bevezető tünet
Étvágytalanság	24-55%	Gyakori, okának a gyulladáshoz vezető állapotot, hipoxiát, májbetegséget, depressziót tartják
Hasmenés	2-55%	Gyakran első tünetként jelentkeznek, átlagban 4-5 ± 2,5 napig tart, napi 3,3 ± 1,6 vizes széklet ürül, székletvér csak 1,7%-ban pozitív. Súlyos esetek 88%-ában van jelen. Melaenát nem írtak le
Hányinger	4-15%	Gyermekeknél gyakoribb, mint felnőtteknél. Köhögés, láz nélkül is jelentkezhet
Hányás	2-14%	Haematemesis lehetséges hosszú ideig lélegeztetett esetekben
Hasi fájdalom	2-10%	Nem lokalizált, okozhatják a fertőzést megelőző betegségek
Tápcsatornai vérzés	Ritka, számszerű adat nincs	Fellépése előzetesen meglévő betegségekre vagy a stresszre utal. Boncoláskor gyakran súlyos vérző eltérések láthatók

A tünetek értelmezésében zavaró tényező, hogy különösen idős betegeknél a már azelőtt meglévő emésztőszervi betegségek, esetleg daganatok tünetei rátevéődnek a fertőzés tüneteire (9–12).

Speciális csoportot képeznek a gyulladáshoz vezető bélbetegségek, amelyben a SARS-CoV2 a tünetek fellángolásához vezethet, bár úgy tűnik, az IBD nem jár a fertőzés fokozott kockázatával. A szakmai társaságok (BSG, ECCO, IOIBD) részben egymásnak ellentmondó javaslatokat tettek az IBD kezelésére COVID-19-ben (szteroidok, azathioprin adása/felfüggesztése? Biológiai terápia megválasztása, cseréje, megkezdése vagy folytatása?). Az IBD-s betegeknek centrumokban való ellátása és követése szükséges (14).

Endoszkópia COVID-19-ben

A hazai és nemzetközi szakmai szervezetek, társaságok elsők között dolgozták ki az endoszkópos vizsgálatok végzésének irányelveit, szabályait COVID-19-ben (3, 15). Általános az egyetértés abban, hogy fertőzött vagy fertőzésre gyanús betegen elektív vizsgálatok végzése tilos és meghatározottak azon sürgős állapotokat, ahol a beteg és a vizsgálók személyes védelme mellett az endoszkópia elvégezhető. Az elektív vizsgálatok halasztása révén jelentős várólisták alakultak ki mindenütt és az eltelt hetekben már azon gondolkodtak, hogyan lehetne visszatérni a rutinendoszkópos vizsgálatok végzéséhez (16). Bizonyosnak tűnik, hogy az endoszkópos vizsgálatok tárgyi és személyi követelményei jelentősen szigorodni, költségei pedig növekedni fognak. A szigorú korlátozások miatt csak néhány közlemény jelent meg a COVID-19-ben végzett vizsgálatokról: Wuhanban – a járvány kiindulópontja! – 31 sürgős ERCP-t végeztek el, egyetlen eset bizonyult SARS-CoV2-pozitívnak, bár a gyakorlatban, több esetben a teszt végzése csak az endoszkópos beavatkozás után volt lehetséges, ezért ott minden új beteget potenciális SARS-CoV2-fertőzöttnek tekintettek, függetlenül, attól, hogy alacsony vagy magas kockázatú csoportba sorolták be (17). Leírták nyelő-

csővarix ligatúráját is gépi lélegeztetésű COVID-19-betegben, ahol sikerült a vérzést megállítani és a beteg állapota nem romlott (18).

Tekintettel az endoszkópia invazív jellegére és a fertőzés lokalizációjára a légutakban és emésztőszervekben, felmerül a lehetősége a vírus nozokomiális továbbításának kockázata az aeroszolok és cseppfertőzések révén: ennek elkerülésére különböző protokollokat dolgoztak ki (kínai, japán, angol, spanyol, amerikai), lebontva a tennivalókat a beavatkozás előtti triász időszakára, a vizsgálat közbeni és utáni védekezésre: aranystandard irányelv még nincs (19). Nincs adat arról, hogy sikerült-e COVID-19-betegeken végzett vizsgálatok után a kórokozó kimutatása a használt eszközökről (20).

A teendők alapos és ismételt oktatása és a tréning igen fontos, mert vészhelyzetben a stressz, a tapasztalat hiánya, a kifáradás és a kiegészítő az emberi hibák halmozódásához vezet (20).

Képalkotó vizsgálatok

A nemzetközi és hazai ajánlások az elektív, előjegyzett ultrahang- és CT/MRI-vizsgálatok halasztását javasolják mind a gyomor-bél traktus, mind a máj, epeutak és pancreas esetében: ez értelemszerűen hosszú távon a vizsgálatok felhalmozódásához és várólistákhoz vezet. SARS-CoV-fertőzött betegek vizsgálatánál az endoszkópiában használt protokollokat kell alkalmazni. Mind a mellkas, mind a has vizsgálatában az ágy mellett használható hordozható készülékeket javasolják (21, 22).

Kilégzési tesztek

Bár nem invazív vizsgálatok, de hasonló problémák merülnek fel a kilégzési tesztek esetében is - urea teszt, hidrogén kilégzési teszt -, mivel a beteg szájnyálkahártyája kontaktusba kerül a mintavételi eszközzel és az alveolaris levegőmintákban meghúzódhat a vírus: erre vonatkozóan állásfoglalás nincs. A néhány napja az angliai Coventry-ben megjelent útmutatás szerint kilégzési tesztek végzésénél is szükséges a beteg kérdőív triáza, a vizsgálatot végző szakasszisztens

védekezése (maszk, kesztyű, szemüveg vagy plexi arcvédő), gyanús esetben előzetesen PCR végzése, valamint az egyszerű használatos tartozékok megfelelő kezelése és az alapos felületfertőtlenítés (22). Nincs elképzelés arról, hogyan lehetne fertőtleníteni a nagy értékű mérőműszereket.

A széklet-PCR-vizsgálat jelentősége

A SARS-fertőzés óta ismert, hogy SARS-CoV kimutatható a biopsziás mintákból és székletből. Elsőként az Egyesült Államokban mutatták ki a SARS-CoV2 jelenlétét a székletben, azt követően Kínából jelentettek hasonló eseteket (10). Utóbb kiderült, hogy az igazolt betegek 36-56%-ában a vírus kimutatható a székletből és ez nincs összefüggésben sem a betegség súlyosságával, sem a tünetekkel és a betegek életkorával. A székletpozitivitás időtartama 1-16 nap. Az esetek 23-82%-ában lehetséges, hogy a negatív felső légúti eredmény ellenére a széklet PCR-positív marad 1-11 napig, utalva arra, hogy a vírus hosszabb ideig él az emésztő- mind a légzőszervben (23). Az adatok alapján feltevődik a fekális-orális terjedés lehetősége, ennek minden higiéniai következményével. A kezdeti hezitálás után most már eldöntött, hogy COVID-19-betegeknél rutinszerűen széklet-PCR-vizsgálatot kell végezni a betegség során, sőt, gyógyulás után is.

A COVID-19 és a máj

SARS-CoV2-fertőzésben változatos májelváltozások jelenhetnek meg. Májenzim-emelkedések a fertőzött esetek 15-50%-ában észlelhetők, általában a normális értékek felső határának az 1-2-szeresére növekednek. Ezt követi az alkalikus foszfatáz és bilirubin emelkedése: ezek értéke a COVID-19 során hullámzó. Súlyos esetekben jelentős transzamináz-emelkedés látható (9). A magas májenzim-értékeknek prediktív szerepe van, jelzik a kedvezőtlen kórlehetőséget, ezért monitorozásuk indokolt. Az intrahepatikus cholestasis lehetséges, de ritkább. A hypoalbuminaemia utalhat a fertőzésre is, de azt megelőző májbetegsége is. Leírtak súlyos májelégtelenséget (24), és felléphet az „acute on chronic” májelégtelenség is (25). Nem tisztázott, hogy a májelváltozásokat maga a vírus okozza vagy az általános gyulladás, citokinvihar következményei, vagy már létező májbetegség miatt lépnek fel. Felmerült a vírusellenes kezelés okozta DILI is (26). A COVID-19 kezelésére adott, különböző csoportba tartozó szerek okozhatnak májenzim-emelkedést (remdesivir, tocilizumab, umifenovir, favipiravir, baricitinib, camostat) (27).

Az EASL állásfoglalása szerint a krónikus vírusos hepatitiszes betegeknél nincs fokozott kockázat a COVID-19 súlyosabb kimenetelére, viszont NAFLD/NSASH esetében az obesitas, cukorbetegség és hipertónia jelenthet fokozott kockázatot. Autoimmun hepatitisben az immunuszuppresszív kezelés megszakítása nem javasolt. Májátültetést csak előrehaladott májbetegség esetén szabad végezni, mind a donort, mint a recipienst tesztelni kell. Az orvos-beteg-találkozások számát csökkenteni kell, ahol lehetséges, a telemedicinát kell igénybe venni. A májbiopsziák, endoszkópos és képkalkoló vizsgálatok halasztása szükséges (25–27).

Kórélettan

Az ACE2-receptor gén expressziója fokozott a gyomor-bél traktusban, ennek megfelelően az ACE2-fehérjereceptor kifejeződése is magasabb a duodenumban, vékonybélben, vastag- és végbélben és az epehólyagban. Az ileumban az epithelsejtek 32%-a ACE2-receptor-positív (28). Az ACE2-receptor az enterocyták kefeszegélyén helyezkedik el. A májban kimutatták jelenlétét a cholangiocytákon, amely magyarázza a cholestasist, viszont nincs jelen a hepatocytákon. A vékonybélben jelen lévő szerin-proteáz enzim két ágra bontja a vírus tüskéit, így azok az ACE2-receptorokhoz (S1-domén) és a sejthártyához is kapcsolódnak (S2-domén), biztosítva a vírus behatolását a sejtbe, ahol beépülve azok genetikai állományába, sejthalálhoz vezetnek (29). Az ACE2-receptor expresszióját nem befolyásolja az életkor és a nem, így nem magyarázza az idősök fokozott fogékonyságát és férfiaknál a gyakoribb fertőzést. A DPP4 szerin-exopeptidáz jellegű enzim, amely jelen van a tüdőben, bélrendszerben, májban, vesében és immunsejteken. Szerepe a kemokinek, növekedési faktorok, vazóaktív peptidok és inkretinek lebontása. Ennek alapján feltételezték, hogy a diabetológiában használt DPP4-gátlók hatásosak lehetnek a SARS-CoV2-fertőzés megelőzésében/progresz-sziójában. Kísérleti modellekben azonban nem sikerült kimutatni kapcsolatot a DPP4 és SARS-CoV2 között, de ez nem zárja ki, hogy a DPP4-gátlóknak gyulladást és fibrogenézist gátló hatása kedvező lehet (30). A pancreasban az ACE2-receptorok megtalálhatók mind az endokrin, mind az exokrin sejteken és ez magyarázhatja a cukorbetegség fokozott fogékonyságát a fertőzés iránt, a hyperglykaemia megjelenését és a betegeknek észlelt magasabb mortalitást. Társszerephez jut a hipertónia és az obesitas is (31).

Patológia

Boncoláskor az emésztőszervek makroszkópos vizsgálatánál ödéma, nekrozis, a nyálkahártya hámlása látható. Szövettanilag jellemző a nyelőcső, gyomor, vékonybél és rectum limfociták beszűrődése. Az ACE2-receptorok festése kimutatta jelenlétüket e területeken, a virális nukleokapszid proteint is ki lehet mutatni, ami arra utal, hogy az elváltozásokat a vírus direkt hatása okozza (32). A máj vizsgálatánál sinusoidális dilatáció, glikogénlerakódás, fokális macrovesicularis steatosis és a portális traktusok limfociták infiltrációja látható. Regeneratív elváltozások és rostos kötegek arra utalnak, hogy régebbi májbetegség állt fenn. A májban még nem sikerült a SARS-CoV2-t kimutatni.

A SARS-CoV2 és a probiotikumok

Mint annyi más területen, itt is feltételezték a probiotikumok kedvező hatását a COVID-19 lefolyására. Két előző metaanalízisben kimutatták, hogy a probiotikumok mérsékelten lerövidítik és enyhítik a vírusos légúti fertőzések lefolyását (33, 34) és két randomizált tanulmányban mutatták ki, hogy a probiotikumok (*Lactobacillus rhamnosus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*) placebohoz képest csökkentik a gépi lélegeztetést igénylő betegek tüdőgyul-

adásának gyakoriságát (35, 36). Kínai adatok szerint a SARS-CoV2 dysbiosist okoz, csökkentve a *Lactobacillus* és *bifidobacterium* fajok arányát (37). Állatkísérletben a probiotikumok nem csökkentik az ACE2-receptorok kifejeződését. Kontrollált klinikai tanulmányok még nincsenek, így a probiotikumok adása COVID-19-ben egyénileg lehetséges, de rutinszerű adásuk egyelőre nem indokolt és hatásuk az emésztőszervi tünetekre nem ismert. Nem tudható, hogy a probiotikumoknak van-e profilaktikus hatásuk a fertőzéssel szemben.

Perspektívák

Az új típusú koronavírus pandémia váratlanul, jelentős morbiditást és mortalitást okozva csapott le a világra. A gyakran egymásnak ellentmondó klinikai és kutatási eredmények mellett továbbra sem ismerjük pontosan a vírus terjedésének módozatait: A járvány becslésére magyar szerzők és nemzetközi csoportok által kidolgozott modellekben a pandémia mérete és időtartama jellemezhető, de nem tudni, hogy egyedi vagy visszatérő eseményről van szó (38, 39). A COVID-19 kezelésére bizonyítottan hatékony, innovatív gyógyszer nincs: a nagy reményekkel várt klorokin/hidroxiklorokin egy nemzetközi regiszter adatai szerint nem bizonyult hatásosnak, sőt, növelte a mortalitást (40), aminthogy várni kell az oltóanyagokra is. Mindezek mellett ne feledkezzünk meg arról, hogy a SARS-CoV-2-fertőzés okozhat jelentős emésztőszervi panaszokat, amelyek befolyásolhatják a betegség lefolyását és a beteg sorsát.

Rövidítések

- ▶ ACE2 = angiotenzin-konvertáló enzim-2. típus;
- ▶ BSG = British Society of Gastroenterology;
- ▶ COVID-19 = coronavirus-disease 2019 (koronavírus okozta betegség 2019);
- ▶ DILI = drug-induced liver injury, gyógyszer okozta májkárosodás;
- ▶ DPP4 = dipeptidil-dipeptidáz-4 enzim;
- ▶ EASL = European Association for the Study of the Liver;
- ▶ ECCO = European Crohn and Colitis Organization;
- ▶ IBD = gyulladósos bélbetegség;
- ▶ IOIBD = International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease;
- ▶ MERS-CoV = Middle-Eastern respiratory syndrome (közép-keleti légzőszervi szindróma);
- ▶ PCR = polimeráz-láncreakció;
- ▶ SARS-CoV2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (súlyos légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2)

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönettel tartozik Oláh Ilonának (Simmelweis Egyetem, Élettani Tanszék) az irodalomkutatásért, Józán Jolánnak a szövegszerkesztésért és Douglas Arnott úrnak (EDMF translation, Budapest) az angol összefoglaló lektorálásáért.

Irodalom

1. COVID-19, available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> [accessed at May 5, 2020].
2. [Nemzeti Népegészségügyi Központ. Eljárásrend a 2020. évben azonosított új koronavírussal kapcsolatban (követendő járványügyi és infekció szabályok)]. 2020. március 31.
3. Szepes Z, Bor R, Fábrián A, Dubravcsik Zs. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Szekciójának SARS-CoV-2 járványügyi vész-helyzeti protokoll javaslata az endoszkópos ellátásra vonatkozóan (<http://www.gastronews.hu/cikkek>, accessed at 08.05.2020)
4. Várdi A, Ferenci T, Falus A. The coronavirus-induced COVID-19 pandemic. Previous experiences and scientific evidences at the end of March, 2020. (A koronavírus okozta COVID-19-pandémia. Korábbi tapasztalatok és tudományos evidenciák 2020. március végén.) *Orv Hetil* 2020; 161: 644–651.
5. Berche P. Une histoire des microbes. John Libbey Eurotext, Mountrouge 2007; 149–164.
6. Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *BMJ* 1965; 1: 1467–1470.
7. Weiss SR. Forty years with coronaviruses. *J Exp Med* 2020; 217: e10100537, doi: 10.1084/jem.2020537
8. Rókus L, Jankovics I, Jankovics M, et al. Miért aktuális 2013-ban a súlyos akut respirációs szindrómát okozó koronavírus-fertőzés 2005-ben Magyarországon igazolt esete? *Orv Hetil* 2013; 154: 1877–1882.
9. Aroniadis OC, DiMaio CJ, Rebekah E, et al. Current knowledge and research priorities in the digestive manifestations of COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.039 (pre-proof)
10. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 843–851.
11. Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020, doi: 10.1177/0194599820926473. [Epub ahead of print]
12. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065. (Epub ahead of print)
13. Nobel YR, Phipps M, Zucker J, et al. Gastrointestinal symptoms and COVID-19: case-control study from the United States. *Gastroenterology* 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.017. (Journal pre-proof, epub ahead of print).
14. Hanzel J, Ma C, Marshall K, et al. Managing inflammatory bowel disease during COVID-19: summary of recommendations from gastrointestinal societies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.033 (Journal pre-proof, Epub ahead of print)
15. Grainek IM, Hassan C, Beilenhoff U, et al. ESGE and ESGENA position statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. *Endoscopy* 2020; doi: 10.1055/a-1155-6229. (Epub ahead of print)
16. Gupta S, Shadidi N, Gilroy N, et al. A proposal for the return to routine endoscopy during the COVID-19 pandemic. *Gastrointestinal Endoscopy* 2020. doi: 10.1016/j.gie.2020.04.050 (Journal pre-proof, Epub ahead of print)
17. An P, Huang X, Wan H, et al. ERCP during the pandemic of COVID-19 in Wuhan, China. *Gastrointestinal Endoscopy* 2020. doi: 10.1016/j.gie.2020.04.022. (Journal pre-proof, Epub ahead of print)
18. El-Kassas M, Al Shafie A, Abdel-Hameed AS, et al. Emergency endoscopic variceal band ligation in a COVID-19 patient presented with hematemesis while on mechanical ventilation. *Dig Endosc* 2020. doi: 10.1111/den.13694. (Epub ahead of print)
19. Ong J, Cross CB, Dan YY. Prevention of nosocomial SARS-CoV2 transmission in endoscopy: international recommendations and the need for a gold standard. *Gut* 2020; 69: 1145–1148.
20. Magro F, Abreu C, Rahier J-F. The daily impact of COVID-19 in gastroenterology. *UEG Journal* 2020. doi: 10.1177/205064020920157 (Epub ahead of print)
21. Wilson MP, Katiariwala P, Low G. Potential implications of novel coronavirus disease (COVID-19) related gastrointestinal symptoms for abdominal imaging. *Radiography (London)* 2020; doi: 10.1016/j.radi.2020.04.16. (Epub ahead of print)
22. Chandrapalan S, Persaud K, Arasaradnam RP. Breath diagnosis in the era of SARS-CoV-2 – clinical and research arena. *J Breath Res* 2020; doi:10.1088/1752-7163/ab924a. Online ahead of print.
23. Zhang J, Wang S, Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *J Med Virol* 2020. doi: 10.1002/jmv.25742
24. Weber S, Mayerle J, Irlbeck M, et al. Severe liver failure during SARS-CoV-2 infection. *Gut* 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321350.
25. Qiu H, Wander P, Bernstein D, et al. Acute on chronic liver failure from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Liver Int* 2020. doi:10.1111/liv.14506. (Epub ahead of print)
26. Li J, Fan JG. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J Clin Trans Hepatol* 2020; 8: 13–17. *További irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.olo.hu weboldalon.*

A protonpumpa-gátlók biztonságossága az új klinikai adatok tükrében

Herszenyi László dr., Weissenberger Orsolya dr., Virág Alexandra dr., Horváth Dóra dr.

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest
Correspondence: herszenyi.laszlo@gmail.com

A protonpumpa-gátló (PPI)-szerek világszerte a leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak. A PPI-szerek hosszú távú, megalapozatlan használata bizonyos aggodalomra adhat okot. Az újabb irodalmi adatok tükrében a szerzők áttekintik a hosszú távú PPI-kezelés biztonságosságát. A túlzott és indokolatlan használat tükrében, a gyakorló orvos csak körültekintéssel, egyértelmű javallattal, a legkisebb hatékony dózisban és megfelelő időtartamig kezdeményezzen PPI-kezelést. A körültekintően alkalmazott PPI-kezelés biztonságos, klinikai haszna jóval meghaladja az esetleges elhanyagolható kockázatot. **KULCSSZAVAK:** protonpumpa-gátló, klinikai haszon, mellékhatás, javallat, biztonságosság

Safety of proton pump inhibitors in the light of new clinical data

Proton pump inhibitors (PPIs) represent one of the most commonly prescribed classes of drugs worldwide. Inappropriate long-term PPI use is a matter of concern. The purpose of this review is to evaluate the safety of long-term use of PPIs according to the new clinical data. Given known problems with overuse, clinicians should maintain appropriate vigilance in prescribing PPIs only for patients with defined indications at the lowest effective dose and proper duration. The prudent use of PPIs is associated with excellent safety profile with clear-cut benefits and negligible risks.

KEYWORDS: proton pump inhibitor, clinical benefit, adverse event, indication, safety

Bevezetés

Az 1970-es évek végén a parietális sejtekben elhelyezkedő protonpumpa felfedezése (*Ganser, Forte és Sachs*) és annak felismerése, hogy a savszekréció végső lépéscsoja a protonpumpa (H^+ , K^+ -ATPáz enzim), az 1980-as években lehetővé tette a protonpumpa-gátlók (PPI-szerek) megalkotását, amelyek az enzim közvetlen gátlása révén rendkívül hatékony savszekréció-gátlást idéznek elő (1, 2). A PPI-szerek forradalmasították a savfüggő kórképek kezelését és a savszekréció-gátlás „aranystandardját” képezik (3). A rövid- és hosszú távú PPI-kezelés megalapozott klinikai javallatait nemrég megjelent közleményekben foglaltuk össze (4–6). A mindennapi gyakorlatban a hosszú távú PPI-kezelést leginkább Barrett-nyelőcső és súlyos eróziós nyelőcsőreflux-betegség (GERD) esetén, valamint nemszteroid-gyulladásgátló (NSAID), trombo-

citaaggregáció-gátló (TAG) és antitrombotikus szerek alkalmazása során gyomorvédelem (gasztroprotekción) céljából alkalmazzuk (7).

Az elmúlt évtizedekben a PPI-használat rohamos növekedésnek indult, napjainkban világszerte, így Magyarországon is a PPI az egyik leggyakrabban felírt gyógyszer-csoport (6, 8).

A PPI-szerek hosszú távú, megalapozatlan használata világszerte gondot jelent. Az USA-ban több felmérés is azt igazolta, hogy a betegek akár 40%-a indokolatlanul, megfelelő javallat nélkül szedi a PPI-szereket (9). Az indokolatlan PPI-szedést illetően Európa több országában is hasonló tendenciákat láthatunk (10–12). Munkacsoportunk által végzett hazai prospektív vizsgálat során a nemzetközi adatokhoz hasonló következtetésekre jutottunk. A vizsgálatunkban résztvevő 185 beteg közül a betegek csupán 35%-ában volt egyértelműen dokumentálható a

...NSAID-k által okozott gastroduodenalis fekélyek megelőzésére!



Újból támogatott,
közgyógyra is írható!

Noacid[®]
pantoprazol 20 mg, 40 mg

NO REFLUX

NO PROBLEM

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer
alkalmazási előírását!



Noacid[®] 20 mg gyomornedv-ellenálló tableta

[https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis
&action=show_details&item=27148](https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=27148)

Árinformáció: Noacid[®] 20 mg 28x: fogyasztói ár: 573 Ft,
TB támogatás: 195 Ft, térítési díj: 378 Ft



Noacid[®] 40 mg gyomornedv-ellenálló tableta

[https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis
&action=show_details&item=27149](https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=27149)

Árinformáció: Noacid[®] 40 mg 28x: fogyasztói ár:
1 095 Ft, TB támogatás: 391 Ft, térítési díj: 704 Ft

Termékeink árváltozásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvoslátogató kollégáinkhoz,
illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu.

Amennyiben termékeink alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse
a pharmacovigilance@egis.hu e-mail címen vagy a +36-1-803-22-22-es telefonszámon.

NOA151

**MAGYAR
GYÓGYSZER**
KÖZÖS A MÚLTUNK, KÖZÖS A JÖVŐNK.

További információk:
Egis Gyógyszergyár Zrt. Kardiometabolikus Üzletág, 1134 Budapest, Lehel u. 15.
tel.: 06-1-803-2222, e-mail: marketing@egis.hu, honlap: hu.egis.health
Lezárás dátuma: 2020. 06. 02.

MB | **MAGYAR
BRANDS
2019**



PPI-szedés javallata (13, 14). A megfelelő indikáció nélküli hosszú távú PPI-kezelés, különösen idős betegek esetében jelentős költségekkel terheli meg az egészségügyi kiadásokat (15).

A tartós PPI-kezeléssel összefüggésbe hozott esetleges mellékhatások értékelése és valós klinikai jelentősége

Felmerült, hogy a tartós, különösen a megfelelő javallat nélküli PPI-kezelés kismértékben növelheti a szív- és érrendszeri, az idült vesebetegségben és a daganatos betegségekben szenvedő betegek mortalitását, de a rendszerint obszervációs adatok igen ellentmondásosak, az ok-okozati összefüggés nem egyértelmű (16–18). A hosszú távú, nem megfelelő javallattal és indokolatlanul nagy dózisu PPI-kezeléssel kapcsolatban felmerült néhány mellékhatás lehetősége is. Az indokolatlanul hosszú ideig alkalmazott PPI-kezelés, különösen idős betegekben jelenthet gondot, akiknél társbetegségekkel és a gyógyszer-interakciók nagyobb kockázatával is számolni kell. Fontos hangsúlyozni, hogy a felvetett legtöbb mellékhatás esetében az összefüggés bizonytalan, az adatok rendszerint retrospektív, obszervációs, epidemiológiai vagy kis esetszámú, kontrollcsoport nélküli tanulmá-

1. táblázat: A hosszú távú protonpumpa-gátló (PPI) kezeléssel kapcsolatban felmerült mellékhatások (19, 26. irodalmak alapján)

Savszekekráció-gátlással összefüggésbe hozható esetleges mellékhatások

- Hypergastrinaemia
- Gyomor karcinoid
- Fundusmirigy-hiperplázia
- Gyomorrák-vastagbélrák
- Bél microbiota változása
- Vékonybél bakteriális túlnövekedés
- Enterális fertőzések, *C. difficile*-fertőzés
- Malabszorpció
- Vashiány
- B₁₂-vitamin-hiány
- Hypomagnesiaemia
- Pneumónia
- Osteoporosis
- Csonttörés

Savszekekráció-gátlástól független esetleges mellékhatások

- Mikroszkópos-kollagén colitis
- Akut intersticiális nephritis
- Krónikus vesebetegség
- Iszkémiás szívbetegség
- Cerebrovaszkuláris iszkémiás betegség
- Alzheimer-betegség, demencia, depresszió
- Idült májbetegség
- Hepatikus encephalopathia
- Spontán bakteriális peritonitis
- Gyógyszer-interakció

nyokból származnak, tudományos megalapozottságuk nem megfelelően alátámasztott (19–25).

A tartós PPI-kezeléssel összefüggésbe hozott esetleges mellékhatásokat az 1. táblázat foglalja össze (19, 26).

Az alábbiakban röviden összefoglaljuk a felmerült mellékhatások valós klinikai jelentőségét.

Hypergastrinaemia, hypochlorhydria, daganatképződés

A hatékony savszekekráció-gátlással összefüggő hypergastrinaemia elméletileg szerepet játszhat a gyomor- és vastagbél-daganatok, valamint az emésztőrendszeri neuroendokrin tumorok kialakulásában. Tartós PPI-kezelés enterokromaffinsejt-hiperpláziához és jóindulatú fundusmirigy-polipok kialakulásához vezethet, de karcinoid tumor kialakulását nem figyelték meg. A PPI-kezelés abbahagyását követően rövid időn (5 napon) belül a kezelés ideje alatt megemelkedett szérumszintű gasztrin- és kromogranin-A-szint egyaránt normalizálódik. A gyomorrák kialakulását illetően számos vizsgálat igazolta, hogy a tartós PPI-kezelés nem növelte a gyomorrák előfordulását a PPI-szert nem szedő népességhez képest. A *H. pylori*-fertőzés mellett alkalmazott PPI-kezelés növelheti a corpus-gastritis előfordulását és gyorsíthatja a nyálkahártya-atrófia kialakulását. A *H. pylori*-fertőzés eradikációja megelőzheti a corpus gastritis súlyosbodását, és az esetek egy részében akár az atrófia regressziójához is vezethet. Összefoglalva, a hosszú távú PPI-kezelés jóindulatú fundusmirigy-polipok kialakulásához vezethet; PPI-kezelés mellett nem nő a gyomor-, a vastagbél-daganatok vagy a karcinoid gyakorisága (27–30).

Malabszorpció

A gyomorsavnak fontos szerepe van a mikro- és a nyomelemek, valamint a B₁₂-vitamin felszívódásában. Felmerült, hogy a PPI-kezelés által kiváltott hypochlorhydria felszívódási zavarhoz vezethet.

Kalciumfelszívódás

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a jelentős savszekekráció-gátlás befolyásolhatja a kalciumfelszívódást. A savgátlás azonban nem érinti a vízoldékony kalciumsókat vagy a tejtermékekben megtalálható kalciumot. Tartós PPI-kezelés mellett nem szükséges a rutinszerű szérumszint ellenőrzése (23).

Vasfelszívódás

Kis esetszámú retrospektív vizsgálatban azt találták, hogy a PPI-kezelés kismértékben csökkentheti a hemoglobinszintet. Nincs egyértelmű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a PPI-kezelés vashiányos anémiát okozna. Tartós PPI-kezelés mellett nem szükséges a rendszeres vérvizsgálat vagy szérumszint ellenőrzése (23).

B₁₂-vitamin-felszívódás

A PPI-kezelés által előidézett hypochlorhydria (különösen idős betegekben) elméletileg ronthatja a B₁₂-vitamin felszívódását és csökkentheti a szérumszintet. A gyakorlatban azonban PPI-kezelés során az esetleges B₁₂-vitamin-hiány klinikailag nem tekinthető releváns

kérdésnek. Idős betegekben a B₁₂-vitamin-hiány a PPI-kezeléstől függetlenül is előfordulhat. Hosszú távú PPI-kezelés során nem szükséges a rutinszerű B₁₂-vitaminszint-ellenőrzés (23).

Hypomagnesiaemia

Az alacsony szérummagnézium-szint rendszerint vesebetegségek és malabszorpciós szindróma következménye. Esettanulmányok és kis esetszámú vizsgálatok összefüggést véltek felfedezni a hosszú távú PPI-kezelés és az alacsony magnéziumszint között. Az alacsonyabb magnéziumszint kockázatát növelheti kacsdiuretikum, thiazid-típusú vízhajtó vagy digoxin egyidejű szedése. A jelenlegi adatok alapján a PPI-kezeléssel összefüggő hypomagnesiaemia pontos prevalenciája ismeretlen. Súlyos hypomagnesiaemia esetén az egyéb kockázatot növelő gyógyszerek mellett a PPI-kezelést is átmenetileg fel kell függeszteni. A mindennapos gyakorlatban azonban hosszú távú PPI-kezelés során nem szükséges a rutinszerű magnéziumszint-ellenőrzés (23).

Vesebetegségek

A PPI-kezeléssel összefüggésbe hozható heveny intersticiális nephritis ritka jelenség, az összefüggés bizonytalan. A pontos előfordulása ismeretlen, vélhetően idioszinkrázia következménye lehet. Hevenyen jelentkező nephritiszindróma és heveny veseelégtelenség esetén a PPI-kezelés leállítása javasolható. Ezt követően a veseműködés részben vagy teljesen helyreállhat. A PPI-szedés és az idült vesebetegségek kockázatát illetően az adatok bizonytalanok és nem jelentenek ok-okozati összefüggést (23, 31, 32).

Osteoporosis és csonttörések

A tartós PPI-kezeléssel kapcsolatban felmerült annak a veszélye, hogy fokozódhat a csonttritkulás és az osteoporosisal összefüggő csípő-, csukló- és csigolyatörések aránya. A rendelkezésre álló adatok alapján a PPI-kezelés csonttritkulást és csonttörést fokozó hatása ellentmondásos. Megfelelő javallat és ellenőrzés esetén a hosszú távú PPI-kezelést a csonttritkulástól és a csonttöréstől való félelem miatt nem kell felfüggeszteni. Ebben az esetben a haszon (hatásos gasztroprotekciónak) jóval felülmúlja a felmerült kismértékű, klinikailag nem releváns kockázatot. Tartós PPI-szedés mellett nem szükséges a rutinszerű csontsűrűség- (osteodenzitometria-ODM) mérés (23, 33).

Pneumónia

A savszekréció gátlása elméletileg fokozhatja a baktériumok gyomorkolonizációját. Felmerült, hogy a tartós PPI-kezelés (különösen idős betegekben) növelheti a közösségben szerzett pneumónia kockázatát. Az eredmények e téren is ellentmondásosak: a rendelkezésre álló adatok szerint a pneumónia kialakulása szempontjából a PPI-szedés kezdete előtt már fennálló kockázati tényezők a mérvadóak nem pedig maga a PPI-szedés. Randomizált vizsgálatok azt igazolták, hogy a PPI-kezelés az intenzív ellátást igénylő betegekben sem növelte meg a pneumónia és a mortalitás arányát (23, 34–36).

Bélmikrobiom változása

A gyomorsav baktericid hatása, a PPI által előidézett hypochlorhydria azonban dysbiosist okozhat: kb. 20%-ban módosulhat a baktériumflóra. Igazolták, hogy az orális baktériumok az alsó tápcsatorna felé migrálhatnak, a mikrobiális változás pedig proinflammatorikus mikrokörnyezetet idéz elő. A PPI-kezelés által előidézett dysbiosis vékonybél bakteriális felülnövekedéshez (small intestinal bacterial overgrowth – SIBO) vezethet (37–40).

Clostridium difficile (*C. difficile*) fertőzés

Jóllehet a PPI-szerek nem befolyásolják közvetlenül a vastagbél pH-értékét, a PPI által előidézett mikrobiális változás és a proinflammatorikus környezet növelheti a *C. difficile* fertőzés kockázatát. Az obszervációs vizsgálatok alapján a PPI-szedés mellett a fertőzés kockázata jóval kisebb, mint az antibiotikumok esetében. Ennek ellenére, általánosságban elmondható, hogy idős, polimorbid, egyéb enterális fertőzésre hajlamosító tényezők esetén, hospitalizált betegek esetében csökkenteni kell a PPI dózist, vagy átmenetileg le kell állítani a PPI-kezelést (23, 41).

Mikroszkópos colitis

Újabban felmerült annak a lehetősége, hogy az NSAID, a SSRI típusú antidepresszánsok mellett a tartós (4-12 hónapig történő) PPI-szedés is növelheti a mikroszkópos colitis előfordulásának kockázatát. Ez a kockázat az NSAID és a PPI együttes adásakor fokozódhat. Az egyértelmű összefüggés ebben az esetben is tisztázásra vár (42, 43).

Májbetegség

A felső tápcsatornai vérzés jelentős kockázata miatt a legtöbb cirrózisos beteg csaknem rutinszerű PPI-kezelésben részesül. Az utóbbi időben, elsősorban retrospektív és kis esetszámú vizsgálatok vetették fel azt, hogy a PPI-kezelés által előidézett hypochlorhydria fokozhatja a bélpermeabilitást és a bélfalon keresztüli bakteriális transzlokációt. Mindez növelheti a fertőzésveszélyt, a spontán bakteriális peritonitis és a hepaticus encephalopathia kockázatát. Jóllehet az összefüggések nem meggyőzőek, nem megfelelő javallat esetén májbeteggekben kerülni kell az indokolatlan, rutinszerű és különösen a nagy dózisú PPI-kezelést (44–46). Egy friss dél-koreai vizsgálat a PPI és a cholangitis lehetséges összefüggésére is felhívja a figyelmet. Az obszervációs vizsgálat eredménye azonban nem jelent ok-okozati összefüggést, nem tér ki a lehetséges hatásmechanizmusra, a vizsgálat során nem volt egyértelmű a PPI-szedés javallata (a betegek egyrésze akár a cholangitis miatt is szedhette a PPI-t) (47).

Neuropszichiátriai eltérések

Általában retrospektív, kontrollcsoport nélküli adatok alapján felmerült a dementia, az Alzheimer-kór vagy akár a depresszió és a tartós PPI-szedés közötti összefüggés lehetsége. A vizsgálatokban szereplő számos zavaró tényező, a gyenge statisztikai összefüggés, a hatásmechanizmus tisztázatlansága alapján összességében elmondható, hogy a jelenlegi eredmények nem igazolják az ok-okozati összefüggést (48–50).

2. táblázat: A tartós PPI-kezeléssel összefüggésben felmerült lehetséges mellékhatások tudományos megalapozottsága és valós klinikai jelentősége (23, 25, 57 irodalmak alapján)

Lehetséges mellékhatás	Korábbi vizsgálatok típusa	Tudományos megalapozottság	Új adatok a 3 éves PPI-kezelés során**	Odds-arány 95%CI***
GI malignitás	Obszervációs RCT	Nagyon gyenge	Nincs összefüggés	1,04 (0,7–1,4)
Szív-ér rendszeri*	Obszervációs RCT	Nagyon gyenge	Nincs összefüggés	1,04 (0,9–1,1)*
Malabszorpció Mikroelemhiány	Obszervációs	Kisfokú vagy nagyon gyenge	Nem értékelték	
Vesebetegségek	Obszervációs	Nagyon gyenge	Nincs összefüggés	1,17 (0,9–1,4)
Dementia	Obszervációs	Nagyon gyenge	Nincs összefüggés	1,20 (0,8–1,8)
Csonttörés	Obszervációs	Kisfokú vagy nagyon gyenge	Nincs összefüggés	0,96 (0,8–1,1)
SIBO	Obszervációs	Kisfokú	Nem értékelték	
SBP	Obszervációs	Nagyon gyenge	Nem értékelték	
Pneumónia	Obszervációs	Nagyon gyenge	Nincs összefüggés	1,02 (0,9–1,2)
<i>C. difficile</i> -fertőzés	Obszervációs	Kisfokú	Lehetséges összefüggés	2,26 (0,7–7,3)
Egyéb enterális fertőzés	Obszervációs	Kisfokú	Fokozott kockázat	1,33 (1,0–1,7)

Rövidítések:

PPI: protonpumpa-gátló; Odds: esélyhányados; RCT: randomizált kontrollcsoportos vizsgálat; GI: gasztrointesztinális;

C. difficile: Clostridium difficile; SIBO: vékonybél bakteriális túlnövekedés, small bowel bacterial overgrowth; SBP: spontán bakteriális peritonitis

*Szív-ér rendszeri mellékhatás: Miokardiális infarktus, Stroke, Szív-ér rendszeri halálozás

** Új adatok a 3 éves PPI-kezelés során: 57. irodalom alapján

*** Odds arány: 57. irodalom alapján

PPI-clopidogrel interakció, szív-ér rendszeri kockázat

Elsősorban farmakodinámiás-experimentális és megfigyeléses vizsgálatok alapján merült fel a PPI-clopidogrel interakció lehetősége, amelynek következtében csökkenhet a clopidogrel tromboticitaaggregáció-gátló hatása. A prospektív, randomizált vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy a clopidogrel és a PPI együttes adása nem növeli a szív-ér rendszeri kockázatot (51–54). A legmegbízhatóbb adatok a COGENT-vizsgálatból származnak: a kis dózisú aszpirint és PPI-t szedő betegek a randomizáció során clopidogrelt vagy placebót kaptak. A 3761 beteg adatainak értékelése során a szív- és érrendszeri események arányában nem volt különbség a PPI-clopidogrel kombinációt (4,9%) és a csak clopidogrelt szedő (5,7%) betegek között (PPI esetében a kockázati hányados, hazard ratio: 0,99, 95% CI: 0,68–1,44, $p = 0,96$) (51). A PRODIGY-vizsgálatban 1970, kettős TAG (clopidogrel és aszprin) kezelésben részesülő beteg közül 738 beteg (résztevők 37,5%-a) PPI-kezelésben is részesült. Az egy évig tartó követés során a vizsgálat elsődleges, összetett végpontja terén (bármilyen okból bekövetkező halál, miokardiális infarktus, cerebrovaszkuláris esemény) nem volt különbség a PPI nélküli és a PPI-vel kezelt csoportok között (9,2% vs. 11,5%, hazard ratio: 1,05, 95% CI: 0,78–1,4, $p = 0,73$) (52). A mérvadó randomizált, kontrollcsoportos eredmények alapján, amennyiben jelentős a tápcsatornai (GI) vérzés kockázata (pl. kettős TAG-gátlás, clopidogrel és aszpirin együttes adása esetén), PPI-alapú gyomorvédelmet (gasztroprotekciónak) kell alkalmazni (55).

A tartós PPI-kezeléssel összefüggésben felmerült lehetséges mellékhatások tudományos megalapozottságát, valós klinikai jelentőségét a 2. táblázat foglalja össze (23, 25, 57).

A tartós PPI-kezelés biztonságosságát alátámasztó legfrissebb adatok

Egy friss nemzetközi, multicentrikus, prospektív, kettős vak, randomizált vizsgálat, amelyben 33 országból 550 vizsgálati centrum vett részt (COMPASS – Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategy vizsgálat), amely a PPI-kezelés hosszú távú hatékonyságának és biztonságosságának értékelését tűzte ki célul (56, 57). Ebben a vizsgálatban stabil ateroszklerotikus eredetű szív-ér rendszeri betegek vettek részt, akik a randomizáció szerint három különböző csoportban 2×2,5 mg rivaroxaban + 100 mg aszpirin-kombinációban, vagy 2×5 mg rivaroxaban, illetve 100 mg aszpirin-monoterápiában részesültek. Azon résztvevőket, akik a vizsgálat kezdetekor még nem szedtek PPI-szert (az összes vizsgálati egyén 64%-át) a további randomizáció során napi 1×40 mg pantoprazol vagy placebo csoportokba sorolták. A vizsgálat elején 29 874 egyént szűrtek, közülük 27 395 egyént a randomizálás során rivaroxaban- és/vagy aszpirincsoportokba sorolták, majd 17 598 egyén újabb randomizálására került sor: 8791 egyén a pantoprazol (napi 1×40 mg) karba, 8807 egyén pedig a placebo karba került. A pantoprazol szignifikánsan, csaknem 50%-kal csökkentette a gastroduodenalis eredetű vérzések kockázatát (16 vérzéses esemény vs. 31 vérzéses esemény a placebo csoporttal szem-

ben) (esélyhányados, hazard ratio 0,52, 95% CI: 0,28–0,94, $p=0,03$) (56).

A 3 éves, összesen több mint 53 000 betegév követés során a mellékhatások, adverz események aránya alapvetően megegyezett a napi 1×40 mg pantoprazollal és a placebóval kezelt csoportokban. A vizsgálat időtartama alatt a két vizsgálati kar esetében nem volt különbség a miokardiális infarktusz, a stroke, a heveny végtagi iszkémia, a malignus betegségek előfordulása, valamint a hospitalizáció és az összmortalitás tekintetében. A pantoprazollal és a placebocsoportokban az előre meghatározott nem szív- és érrendszeri mellékhatások-események előfordulási gyakorisága között sem volt statisztikailag szignifikáns különbség (pneumónia, csonttörés, újonnan felfedezett diabétesz, idült vesebetegség, demencia, idült obstruktív tüdőbetegség, gyomornyálkahártya-atrófia). A pantoprazollal kezelt csoportban a 3 éves időtartam alatt csupán az enterális fertőzések előfordulása volt gyakoribb (1,4% vs. 1,0% a placebocsoportban) (119 eset vs. 90 eset; $p=0,04$; Odds ratio 1,33, 95% CI: 1,01–1,75). Az enterális fertőzé-

sektől elkülönítve vizsgálták a kisszámú *C. difficile*-fertőzést, e téren nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (a 3 éves időtartam alatt a pantoprazolcsoportban csupán 9 esetben, a placebocsoportban pedig 4 esetben fordult elő *C. difficile*-infekció, $p=0,18$). Meglepő módon a gyomornyálkahártya-atrófia ritkábban fordult elő a pantoprazollal kezelt csoportban a placebocsoportéhoz képest ($n=19, 0,2\%$ vs. $n=26, 0,3\%$), de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns ($p=0,3$, Odds ratio 0,73, 95% CI: 0,4–1,32). Az eddigi legnagyobb esetszámú, prospektív vizsgálat is megnyugtatóan igazolta a tartós PPI-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát (57).

Következtetések

Összegezve elmondható, hogy a megfelelő javallattal és időtartammal, szükséges dózisban alkalmazott PPI-kezelés klinikai haszna jóval meghaladja az esetleges minimális kockázatot. A PPI-kezelés racionális és helyes alkalmazásával ez a csekély kockázat is elkerülhető.

Irodalom

- Sachs G, Shin JM, Briving C, et al. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺,K⁺ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 277–305.
- Herszényi L, Bakucz T, Barabás L, et al. Pharmacological approach to gastric acid suppression: past, present, and future. *Dig Dis* 2020; 38: 104–111.
- Herszényi L, Müllner K, Juhász M, et al. A gyomorsav-elválasztás gátlásának új megközelítése. *Magyar Belorvosi Archívum* 2015; 68: 6: 323–326.
- Herszényi L, András P, Bakucz T, Pálkás D. Protonpumpagátlók: a hatékony savszekréciógátlás előnyei és lehetséges mellékhatásai. *Magyar Belorvosi Archívum* 2017; 70: 88–91.
- Herszényi L. A protonpumpagátló „overuse” és a „step-down” terápia kivitelezésének szempontjai a mindennapi gyakorlatban. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2018; 23: 1–6.
- Herszényi L. Havi egy millió – van amikor sok, van amikor kevés. *Central European Journal of Gastroenterology Hepatology* 2019; 4: 223–226.
- Yadlapati R, Kahrlas PJ. When is proton pump inhibitor use appropriate? *BMC Medicine* 2017; 15: 36.
- Pottgård A, Broe A, Hallas J, et al. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study *Ther Adv Gastroenterol* 2016; Vol. 9(5): 671–678.
- Chey WD, Mody RR, Wu EQ, et al. Treatment patterns and symptom control in patients with GERD: US community-based survey. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1869–1878.
- Reid M, Keniston A, Heller JC, et al. Inappropriate Prescribing of Proton Pump Inhibitors in Hospitalized Patients *J Hosp Med* 2012; 7: 421–425.
- Sauvaget L, Rolland L, Dabadie S, et al. Survey of the prescriptions of proton pump inhibitors in patients admitted in an internal medicine ward: how is the compliance to the French guidelines? *Rev Med Interne* 2015; 36 (10): 651–657.
- Vuillamanan E, Ruano M, Lara C. Reasons for initiation of proton pump inhibitor therapy for hospitalised patients and its impact on outpatient prescription in primary care. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 652–658.
- Bakucz T, Weissenberger O, Virág A, et al. Protonpumpa-gátlók alkalmazása: mindig helyes a javallat? *Central European J Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 41–44.
- Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care* 2010; 16(9): e228–234.
- Moriarty F, Cahir C, Bennett K, et al. Economic impact of potentially inappropriate prescribing and related adverse events in older people: a cost-utility analysis using Markov models. *BMJ Open* 2019 Jan 30; 9(1) e021832. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021832
- Xie Y, Bowe B, Yan Y, et al. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ* 2019 May 29; 365: l1580. doi: 10.1136/bmj.l1580

- Tvingsholm SA, Dehlendorff C, Østerlind K, et al. Proton pump inhibitor use and cancer mortality. *Int J Cancer* 2018; 143(6): 1315–1326.
- Lanas-Gimeno A, Hijos G, Lanas Á. Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality. *Expert Opin Drug Saf* 2019; 18(11): 1043–1053.
- Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016; 14(1): 179.
- Laine L, Nagar A. Long-term PPI use: balancing potential harms and documented benefits. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 913–915.
- Abramowitz J, Thakkar P, Isa A, et al. Adverse events reporting for proton pump inhibitor therapy: an overview of systematic reviews. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2016; 155: 547–554.
- Herszényi L, Bakucz T, Weissenberger O. Safety of long-term proton pump inhibitor therapy. *CEU J Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 36–40.
- Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152: 706–715.
- Hastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, et al. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: a review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 123(2): 114–121.
- Corley DA. Safety and complications of long-term proton pump inhibitor therapy: getting closer to the truth. *Gastroenterology* 2019; 157: 604–607.
- Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? *Front Neurol* 2019 Jan 8; 9: 1142. doi: 10.3389/fneur.2018.01142
- Pregun I, Herszényi L, Juhász M, et al. Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin-A level. *Digestion* 2011; 84(1): 22–28.
- Lundell L, Vieth M, Gibson F, et al. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(6): 649–663.
- Martin FC, Chenevix-Trench G, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors. *APT* 2016; 44: 915–925.
- Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Therap Adv Gastroenterol* 2019 Mar 11; 12: 1756284819834511. doi: 10.1177/1756284819834511
- Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, et al. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc* 2018; 93(2): 240–246.
- Kamal F, Khan MA, Molnar MZ, et al. The association between proton pump inhibitor use with acute kidney injury and chronic kidney disease. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52(6): 468–476.
- Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton pump inhibitors and fracture risk: A review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health* 2019 May 5; 16(9). pii: E1571. doi: 10.3390/ijerph16091571

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta.
A közleményben szereplő információk a szerző(k) nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

A *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 jótékony hatása a SIBO megelőzésében hosszú távú PPI-kezelés mellett

■ Szőnyi Mihály dr.

Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Gasztroenterológiai Profil, Budapest
Correspondence: mihalyszonyi@gmail.com

A protonpumpa-gátló gyógyszerek (PPI) a savfüggő kórképek kezelésének hatékony eszközei. Gasztroprotektív hatása miatt egyéb készítményekkel paralell szedése is javasolt: antikoaguláns, antiaggregáns és a nem-szetroid gyulladásgátló készítmények (NSAID) mellett gyakran javasolt gyógyszercsoportról van szó. Hosszú távú szedésük során azonban különböző mellékhatások fordulhatnak elő. A gyomornedv pH-változása a normál barrier funkciót betöltő bélflóra kolonizációjának lassulását, és bélflóra diverzitásának csökkenését idézheti elő, amely többek közt vékonybél-kontaminációs szindrómához (SIBO) vezethet. Hasonló ok miatt a *Clostridium difficile* infekció lehetősége is nagyobb lehet. Több felnőtt-, és gyermek páciens bevonásával végzett vizsgálat igazolta, hogy a fenti nemkívánatos mellékhatások kialakulását a PPI-kezelés mellett alkalmazott *Lactobacillus reuteri*-t tartalmazó probiotikum-készítmény jelentősen csökkentheti. **KULCSSZAVAK:** protonpumpa-inhibitor, hosszú távú ppi kezelés, hosszú távú ppi kezelés mellékhatások, vékonybél kontaminációs szindróma, probiotikum, *Lactobacillus reuteri*

Beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* on the prevention of SIBO with long-term PPI treatment

Proton pump inhibitor drugs (PPIs) are effective therapies against gastric acid-dependent diseases. Concurrent administration with other medications is recommended due to its gastroprotective effect, it is a frequently recommended class of drugs with anticoagulants, antiaggregants and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In case of long-term administration several side effects may occur. Changes in gastric juice pH may cause a slowing of the colonisation of gut microbiome, which provides the normal barrier function, and a decrease in the diversity of gut microbiome. These processes may predispose, among other conditions, small intestine bacterial overgrowth (SIBO). The prevalence of a *Clostridium difficile* infection may be higher due to similar reasons. Several clinical studies —involving paediatric and adult patients— have confirmed that the concurrent administration of probiotics containing *Lactobacillus reuteri* with PPI treatment significantly decreases the previously mentioned adverse side effects.

KEYWORDS: proton pump inhibitor, long term ppi therapy, side effects of long term ppi therapy, small bowel bacterial overgrowth syndrome, SIBO, probiotics, *Lactobacillus reuteri*

A protonpumpa-gátló (PPI) gyógyszerek bevezetése a savfüggő kórképek kezelésében forradalmi áttörést jelentett. Manapság az egyik leggyakrabban használt gyógyszer-csoport. Sajnos időnként olyan helyzetekben is felírásra kerülnek, amilyen eltérések, szimptómák esetén hatásuk nem, vagy egyáltalán nem bizonyított. Rendkívül sokat használt gyógyszercsoportról van szó: több mint 25 mil-

liárd dollárt költünk protonpumpa-gátló készítményekre évente a Földön (2).

Több hatóanyaggal ígértes rövid-, és hosszú távú eredményeket sikerült elérni: a kiváltó okokat és a tüneteket hatásosan szüntetik és gyógyítják ezek a készítmények. Alapvetően biztonságosan alkalmazható gyógyszerekről van szó, használatuk hosszú távon azonban körültekintést igényel.

A protonpumpa-gátlók mellékhatásai

A korszerű és hatékony protonpumpagátló-kezelésnek mellékhatásaival is számolnunk kell. Alapos mérlegelést igényel a terápia hosszának meghatározása, és a dózis beállítása. A PPI javaslatra történő nemzetközi guideline-ok meghatározásánál a mellékhatásprofil ismerete is befolyásoló tényező volt. Az egyik ismert mellékhatása a vékony-, és vastagbél normálflórájában bekövetkezett károsodás lehet.

A protonpumpa-gátlók egyéb mellékhatásai szerzeágazók lehetnek. *Clostridium difficile*-fertőzés és vékonybélkontaminációs-szindróma (angol nomenklatura. rövidítése SIBO: small intestinal bacterial overgrowth) mellettdemenciára, tüdőgyulladás kialakulására, veseelégtelenségre, csonttrikulásra gyakorolt hatásait is vizsgálták. Vizsgálták továbbá az antiaggregáns típusú gyógyszerek és PPI-k közti interakció lehetőségét is. Jól ismert a clopidogrel és a protonpumpa-gátlók CYP2C19-enzimre való metabolizációjának problematikája. A magnézium, kalcium, B₁₂-vitamin-szintekre és felszívódásukra is hatással lehet. A PPI okozta SIBO mára már külön entitásnak számít.

A patogén flórák kolonizációjának elkerülése, a normál összetétel fenntartása és visszaállítása a PPI-kezelés kapcsán is alapvető cél kell, legyen.

A SIBO egy klinikai entitás. A kórkép kialakulása esetén abnormálisan magas bélflóra jelenik meg a vékonybelek területén. Számuk több mint 10⁵/ml. Testsúlyvesztés, felszívódási zavarok, vitaminhiány, puffadás, zsírfényű székletürítés tartoznak a típusos panaszok közé (10).

PPI okozta mellékhatások csökkentése, megelőzése

A prokinetikus készítmények használata protonpumpa-gátló-kezelés mellett segítheti a vékonybél-kontamináció kialakulásának megakadályozását (10). A probiotikus készítmények alkalmazása hasonló indikációval egy újfajta megközelítést jelent.

„A probiotikumok olyan élő mikroorganizmusok, amelyek megfelelő mennyiségben adva a fogadó szervezet előnyére válnak” – áll a World Health Organisation (WHO) definíciójában.

A probiotikus készítmények ma már széles indikációs körrel rendelkeznek. Több hasznos, jól bevált készítményt ismerünk. Amerikában a 3. leggyakrabban használt étrendkiegészítőnek számítanak. A piacon megtalálható termékekkel körültekintően és óvatosan kell bánnunk! A protonpumpagátló-kezelés következtében esetlegesen kialakuló vékony-, és vastagbélflóra-károsodás megelőzésének hatékony módja lehet a *Lactobacillus reuteri* törzset tartalmazó probiotikumok alkalmazása.

A *Lactobacillus reuteri* antimikrobiális molekulákat, mint például szerves savakat, etanolt, reuterint tud előállítani. Ennek köszönhetően a patogén mikroorganizmusok kolonizációját meg tudja akadályozni, segít a normálflóra helyreállításában, támogatja az immunrendszert. Mindezek mellett a proinflammatorikus citokinek termelését gátolja és a hasznos T-sejtek regulációjában és fejlődésében segítséget nyújt.



Próbálta már? Kevesebb mellékhatás, hatékonyabb terápia!



Protonpumpa-gátló alkalmazása mellett kialakult Vékonybél-kontamináció / SIBO kiegészítő terápiájához

- ✓ SIBO prevalenciáját szignifikánsan csökkenti³
- ✓ SIBO-ban szenvedő betegek gasztrointesztinális tüneteit (hasi fájdalom, diszkomfort, puffadás, gázképződés, hasmenés) szignifikánsan csökkenti³

Helicobacter pylori-fertőzés kiegészítő terápiájához

- ✓ Csökkenti az antibiotikum-terápia gasztrointesztinális mellékhatásait¹
- ✓ Mérsékli a gyulladás és fertőzés tüneteit^{1,2}
- ✓ Hozzájárul az eradikációs ráta növekedéséhez²

BioGaia étrend-kiegészítők *L. reuteri* Protectis és Gastrus élőflórákkal

Irodalom: 1. Francavilla R et al. *Lactobacillus reuteri* Strain Combination In *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Jour Clin Gastroenterol.* 2014;48(5):407-413 2. Emara M et al. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Therap Advances Gastroenterol.* 2014;7(1):4-13. 3. Belei O. et al. Is it useful to administer probiotics together with proton pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux? *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:51-57

BioGaia
Klinikailag Igazolt Probiotikumok

A protonpumpagátló-kezelés elősegítheti a *Clostridium difficile* okozta hasmenés kialakulását is (5, 6, 7).

A *L. reuteri* elsővonalbeli segítségnek számít a protonpumpagátló-kezelés okozta vékonybélkontaminációs-szindróma és *Clostridium difficile*-fertőzés megelőzésében és kezelésében egyaránt.

A PPI-típusú készítmények használata esetén a SIBO mellett irritábilis bélszindrómára (IBS) jellemző tünetek is gyakran jelentkeznek. Az IBS tüneteit nagy arányban produkálják azon betegek, akiknél a PPI-szedés miatt SIBO alakult ki.

Egy tanulmány szerint a PPI-használat során a páciensek 50%-ánál jelentkezik SIBO, és az ilyen formában kialakult SIBO és IBS jellegű tünetek közt is szoros összefüggés van (11).

Jól ismert tény, hogy a PPI-k hatásos fegyverek lehetnek az NSAID-ok gyomor és patkóbél területén kifejtett mellékhatásainak kivédésben. A protonpumpa-gátlók azonban az NSAID-ekhez hasonlóan a vékonybélflórát is befolyásolni tudják, valamint a PPI-k védő hatása nem terjed ki az NSAID-ok vékonybélben gyakorolt ismert mellékhatásainak csökkentésére (2). Így, bár az NSAID-ok felső tápcsatornai mellékhatásainak elkerülését a PPI-k segíthetik, az alsó traktusbeli mellékhatásukat éppen, hogy potencírozhatják.

A dysbacteriosis kutatása 1960 óta igen nagy érdeklődésnek örvend. A dysbiosis kifejezést angolul elsőként 1985-ben írták le (3).

A protonpumpa-gátlók és a SIBO összefüggéséről elsőként 2008-ban jelent meg közlemény (4). Az említett cikk óta számos tanulmány foglalkozott a PPI-k és a gastrectomia bélflóra-módosító hatásával.

A PPI-használat és a *Clostridium difficile*-fertőzések, valamint a SIBO gyakorisága közti összefüggésnek több oka lehet. A *Clostridium difficile* elszaporodásáért a hatásos gyomorsavszekekráció-csökkentéssel elért normál barrierfunkciót betöltő bélflóra kolonizációjának lassulása, és bélflóra diverzitásának csökkenése lehet elsősorban felelős (8).

Klinikailag igazolt hatás *L. reuteri* DSM 17938 probiotikummal

A jelentős, dysbiosist jelentő mellékhatás vizsgálatával gyermekpáciensek közt is sokat foglalkoztak. A gyermekek körében végzett vizsgálat eredményeiből a felnőtt páciensekre is releváns következtetések vonhatók le.

Belei és munkatársai egy tanulmány során a dysbiosis és *Clostridium difficile*-fertőzést megelőzendő, a PPI-vel együtt adott *Lactobacillus reuteri* hatását vizsgálták (9). A vizsgálat egyszeres vak, placebokontrollált volt, amelybe 1 és 18 év közötti 128 refluxos tünetekkel jelentkező és 120 egészséges gyermeket vontak be. A tüneteket mutató gyermekeket két csoportra bontották: a 12 hetes kezelés során a PPI mellett probiotikumot, és a PPI-kezelés mellett placebót kapó gyermekek alkották a két alcsoportot.

A protonpumpagátló-kezelés előtt és a 12 hetes kezelés végén glükóz használatával, hidrogén-kilégzéses tesztet végeztek. A SIBO előfordulását és az emésztőszervi tünetek (hasi fájdalom, hasi feszülés, diszkomfort, flatulencia) jelenlétét vizsgálták. A kontrollcsoportnál a vizsgálatot megelőző hidrogénkilégzéses teszt során SIBO-t 5%-ban igazoltak, míg a „placebo” (= PPI + placebót kapó betegek) és „probiotikus” (= PPI + probiotikumot kapó betegek) csoportban nem volt SIBO-ra jellemző eltérés. A vizsgálat végén a „placebocsoportban” 56,2%-ban, a „probiotikus csoportban” csupán 6,2%-ban igazolták a SIBO-t.

A kezelést megelőzően gasztrointesztinális tüneteket mutató, később PPI mellé placebót kapó gyermekek 63,8%-a panaszkodott a vizsgálat végén emésztőszervi panaszokra. Ezzel szemben a vizsgálatot megelőzően pozitív hidrogénkilégzéses-tesztet produkáló, a vizsgálat során PPI mellett *Lactobacillus reuteri*vel kiegészített terápiával ellátott gyermekek a vizsgálat lezárultával egyáltalán nem említettek emésztőszervi tüneteket.

Az eredmények egyértelműen alátámasztották a protonpumpa-gátlókkal szimultán adott *Lactobacillus reuteri* jótékony hatását.

Következtetés

Összességében megállapítható, hogy a hosszú távú protonpumpagátló-kezelés mellett kiegészítő terápiaként a *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 probiotikumtörzs adása egyértelműen előnyös: mind a SIBO és a *Clostridium difficile*-fertőzés kialakulásának lehetősége, mind pedig a kezelés elején meglévő emésztőszervi tünetek, mint a puffadás, flatulencia, fájdalom jelentősen csökkennek, sőt akár meg is előzhetők.

Irodalom

- Wallace JL, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1314–1322., 1322.e1-5.
- Fujimori S, et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest. Endoscopy* 2009; 69: 1339–1346.
- Bai K, On the mechanism of cereobiogen readjustment to dysbiosis. *Prog Clin Biol Res* 1985; 181: 169–170.
- Spiegel BM, Chey WD, et al. Bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: unifying hypothesis or a spurious consequence of proton pump inhibitors? *Am J Gastroent* 2008; 103: 2972–2976.
- Lo WK et al. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin. Gastroent Hepatol* 2013; 11: 483–490.

- Paik CN, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in post-gastrectomy patients. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: e191-e196.
- Tleyjeh, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2012; 7: e50836.
- Khortuts A, Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 354–360.
- Belei O, et al. Is it useful to administer probiotics together with proton pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux? *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24(1): 51–57.
- Pruthvi, et al. Risk of small intestinal bacterial overgrowth in patients receiving proton pump inhibitors versus proton pump inhibitors plus prokinetics. *JGH Open* 2018; 2(2): 47–53.
- Lombardo, et al.: Proton Pump Inhibitors, Irritable Bowel Syndrome, and Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Coincidence or Newton's Third Law Revisited? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 6: 504–8.

A magyar sebészi iskola útját járva

Beszélgetés prof. dr. Horváth Örs Péterrel

■ Székely György dr.

Észak-Közép-budai Centrumkórház, Új Szt. János Kórház és Szakrendelő, I. sz. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Budapest
Correspondance: szekelygy@gmail.com

V*Volt-e családi indíttatása a pályaválasztáshoz?*
1965-ben érettségiztem, családomban nem volt orvos. A biológia érdekelt, ezért az Eötvösre jelentkeztem biológus szakra. „Szerencsére” nem vettek fel, és a balassagyarmati kórházban műtőssegédi állást kaptam. Bár az első nap el akartak küldeni a raktárba nikkelezett szemmértékért, később jól beilleszkedtem. Nagyon sok mindent rám bízta, tanítottak, és eltűnt minden korábbi félelmem a kórházi tevékenységekkel kapcsolatban. Szegeden jártam aztán egyetemre, ahol 1972-ben végeztem. Minden szigorlatom jeles volt, valamint a Mikrobiológiai Intézetben voltam demonstrátor, így bekerülhettem a *Petri Gábor* professzor által vezetett I. sz. Sebészeti Klinikára, ami akkor az egyetem és talán az ország egyik legjobb klinikája volt, sok profillal és kiváló specialistaikkal (*Kulka Frigyes, Imre József, Kovács Gábor, Boros Mihály, Baradnay Gyula*).

Milyen tervekkel indult pályája elején, és ezekből mit tudott megvalósítani?

Minden pályakezdő fiatalnak azt javaslom, hogy az első években csak azzal törődjön, hogy a szakmát megtanulja, így idővel elválik, hogy alkalmas-e a pályára mentálisan, fizikailag és manuálisan. Így tettem annak idején én is, és elismerésként értékeltem, hogy szakvizsga után két évvel már ügyeletvezető lehettem. Már ekkor elhatároztam, hogy szeretnék egyszer önálló lenni. Figyeltem *Petri Gábor* professzor vezetői koncepcióját, a közéletiség fontosságát és a szakmaiságot, amelyet *Imre József* mellett tanulhattam, aki egészen kivételesen jó sebész volt.

Mit jelentett az Ön számára a magyar sebésziskola? Mi az, amit a mai napig érvényesnek tart belőle?

Sebészeti iskola kialakítására tulajdonképpen három kitűnő példa állt előttem, amelyekből tanulhattam. *Petri Gábor* professzor előrelátó, koncepciózus vezető volt, aki kiváló specialistákat nevelt. Belénk oltotta a beteg tiszteletét, a megbízhatóság fontosságát és az igényességet. Többször elmondta, hogy nekünk versenyezni a világ élvonalával kell. *Imre József* a sebészi technikát, az onkológiai sebészetben a meg nem alkuvó radikalitást és a funkcionalitást helyezte előtérbe, valamint a következetességet a műtét alatt és

a posztoperatív szakban. Példamutató volt önzetlenségéből és etikából. Münchenben azt tanultam, hogyan lehet világszínvonalon végezni klinikai és tudományos munkát, valamint hogyan kell a nemzetközi, szakmai közéletben részt venni. Ezeket a szempontokat próbáltam megvalósítani a pécsi sebészeti klinikán. A kérdést, hogy iskola lett-e, azt majd az utódok szereplése fogja eldönteni.

Mikor dőlt el, hogy a hepatogasztroenterológiai sebészet lesz a fő működési területe? Mennyire hagyták a külső körülmények a szuverén gyógyító és tudományos tevékenységét érvényesülni?

A végzés után két évvel már az *Imre József* vezette munkacsoport tagja lehettem. Az egész országból érkeztek bonyolult, nehéz esetek hozzám. Naponta 6-8 órát töltöttem műtőben, és nagyon hamar résztvevővé lettem, majd egyre komolyabb műtéteket operálhattam önállóan is. A hatalmas beteganyag nagy lehetőséget adott tudományos munka végzésére, így számos közlemény után 1983-ban megvédtem a kandidátusi dolgozatomat. *Imre* professzor korai halála és idősebb munkatársaim főorvosi kinevezése miatt 1984-ben én lettem a nagy múltú nyelőcsősebészeti osztály vezetője. Ekkor átmenetileg úgy tűnt, hogy specialista is lehetek. Ezt támogatta, hogy elnyertem egy Humboldt-ösztöndíjat Münchenben, ahol Európa egyik legjobb nyelőcsősebészeti központja működött. Hazatérésem után több új módszert vezettem be elsőként hazánkban: így a radikális lymphadenectomiát nyelőcső- és gyomorrákban és a szabad jejunumátültetéssel végzett pharyngolaryngectomiát. Jó körülmények között, kiváló munkatársakkal (*Oláh Tibor, Lázár György, Szendrényi Vilmos*) dolgozhattam, és az itt végzett munkám képezte az MTA doktori munkám anyagát, amelyet 1994-ben védtem meg.

Teherként vagy sikerélményként élte meg tanszékvezetői, a szakmai kollégiumban és a szakmai társaságban végzett elnöki feladatait? Mi az, ami ebből az időszakból építő volt, és mi az, amit inkább elfelejtene?

A saját klinikai és tudományos munkám jól haladt és családommal együtt jól éreztük magunkat Szegeden. Ugyanakkor a beosztottságot rosszul tűrtem, több szakmai és vezetési kérdés megoldásával nem értettem egyet. Alapvetően

kompromisszumkereső ember vagyok, de a konfliktust nem tudtam magamban megoldani, és ez már az egészségem rovására kezdett menni. Ekkor határoztam el, hogy pályázni kezdek. Szerencsére 1992-ben ült a pécsi egyetemen az I. sz. Sebészeti Klinika, ahol az általános sebészet nem minden területén zajlott színvonalas tevékenység. Ekkorra már számos kiváló pécsi belgyógyász (Solt Jenő, Losonczy Hajna, Németh Annamária, Garamvölgyi Mária) Szegedre küldte a speciális és bonyolult eseteit, amelyeket igyekeztem jól megoldani. Jó híreket keltettek Pécsen, és így kiváló budapesti pályázókat megelőzve megkaptam a tanszékvezetői megbízatást. A tanszékvezetői munkámat alapvetően sikeresnek tartom, mert sokprofilú klinikát alakítottunk ki, és a profilvezetők országosan elismert szakemberek voltak. A Sebészeti Szakmai Kollégiumnak két ciklusban voltam elnöke. Sikeresnek tartom a rezidensképzés programjának kidolgozását és a sebészeti varrógépek és később a hálós sérvműtétek finanszírozásának elintézését. A HBCs átalakításának próbálkozásait és a minimumfeltételek kidolgozását nem kísérte siker, bár nagy energiát fektettünk bele. A Sebész Társaság elnökeként a leggyakoribb kórképek kezelési protokolljainak kidolgozását és több multicentrikus tanulmány levezetését tartom értékesnek. Mindkét funkciómban lépéseket sürgettem az orvosi műhibaperek elszaporodásával kapcsolatban. Több minisztériumi, akadémiai és kamarai fórumon szorgalmaztam, hogy a biztosító nagyobb részt vállaljon a kártérítési igények fedezésében. Azt is felvettem, hogy magának az egészségbiztosítónak is részt kellene vállalnia a költségekben. Egy kisebb kórházat egy 100 milliós polgári per tönkre tehet, tehát egy szegény országban, ahol szegény az egészségügy, a bíróságoknak meg kellene húzni egy felső határt. Fontos kihatása a műhibapereknek, hogy növekszik a defenzív ellátás, ami erőforrásokat von el az igazi gyógyítástól. A szakmai közéleti aktivitás időnként terhes, mert elvonja az embert attól, amit legjobban szeret csinálni, nevezetesen a betegeket gyógyítani. Ugyanakkor nagyon sok értékes kapcsolatra lehet szert tenni, amit aztán intézete és saját javára tud fordítani.

A hepatogastroenterológiai sebészet folyamatosan fejlődik, ebben hazánkban önnek is nagy szerepe volt. Publikációk, előadások a nemzetközi életben is tükrözik elképzeléseit, hogyan látja a modern sebészi technikák helyzetét manapság?
A gastroenterológiai sebészet elsősorban a társszakmák fejlődésének is köszönhetően hatalmas fejlődésen ment keresztül az elmúlt 25 évben. A mi legfontosabb hozzájárulásainkat az alábbiakban lehet röviden összefoglalni: számos új módszert vezettünk be a gastroenterológiában, onkológiában, transzplantológiában és a plasztikai sebészetben, amelyekkel jelentősen javítottuk a betegek életkilátásait és életminőségét. Az országban először bevezetett neoadjuváns-kezeléssel jelentősen javult a gyomor- és nyelőcsőrákos betegek túlélése. Új műtéti módszerekkel javult a betegek biztonsága és életminősége (aborális pouch totális gastrectomia után, új antirefluxműtétek bevezetése, mikrovaszkuláris technika alkalmazása nyelőcső- és emlőpótlásban). Igazoltuk, hogy a nyelőcső adaptív reakciókkal védekezik a gastroesophagealis refluxsal szemben és ennek terápiáját is kidolgoztuk. Bevezettük a hasnyálmirigy-transzplantációt hazánkban, és úttörő munkát végeztünk a minimálisan invazív és bariátriai sebészetben. Új módszereket vezettünk be kitűnő eredmé-

Prof. dr. Horváth Örs Péter (Mezőkövesd, 1947)



A Szegedi Orvostudományi Egyetemen végzett 1972-ben summa cum laude eredménnyel. A Szegedi Orvostudományi Egyetem I. sz. Sebészeti Klinikán 1972–1992 között dolgozott, azóta a Pécsi Orvostudományi Egyetem Sebészeti Klinikán működik, ahol 1992–2012 között intézetvezető egyetemi tanár volt. 1976-ban

általános sebészetből, 1993-ban gastroenterológiából tett le szakvizsgát. Kandidátusi értekezését (1983) „A nyelőcsőrák sebészi kezelését befolyásoló prognosztikus tényezők”, míg doktori értekezését (1994) „Új módszerek a nyelőcsőbetegségek sebészi kezelésében” címmel védte meg. Tudományos közleményeinek száma: 322, citációk száma: 1550, össz. impaktfaktora: 135 366. Szakmai, társasági funkciói: Sebészeti Szakmai Kollégium elnöke (2000–2004, 2009–2011), a Magyar Sebész Társaság alelnöke (1997–1999), a Magyar Gastroenterológiai Társaság vezetőségi tagja, a Magyar Sebész Társasági elnöke (2005–2007), PTE OEC elnökhelyettes (2003–2005), az MTA Orvosi Osztály állandó meghívottja (2005–2010). Kongresszusi elnökségei: Magyar Sebész Társaság kongresszusa, Pécs (2004), Magyar Sebész Társaság kongresszusa, Budapest (2006), ISDE XI. World Congress, Budapest (2008). Kitüntetései: Simor Pál – Pro optimo merito in pancreatico oncologia (1999), Hetényi Géza-émlékérem (2006), Pro merito optimo in gastroenterologia (2008), Balassa János-émlékérem (2009), Magyar Köztársaság tisztikeresztje (2014).

nyekkel a máj- és a hasnyálmirigy-sebészetében. Ezeket az eredményeket sikerült tekintélyes nemzetközi szaklapokban publikálni és ennek következményeként részt venni a nemzetközi szakmai közéletben. Ennek legjelentősebb állomása volt, hogy a Nemzetközi Nyelőcső Társaság világkongresszusát sikerült Budapestre hozni, és én voltam a kongresszus társelnöke. A sebészetben a pályám alatt a legnagyobb változást a kb. 30 éve elkezdett minimálisan invazív sebészet térhódítása jelentette. Az új technikából szerencsére elsősorban a betegek profitálnak. A továbbfejlődés iránya is jól látszik, ez a robottechnika bevonulása a manuális szakmák mindegyikébe. Sajnos ebben a tekintetben lemaradásunk van nemcsak a nyugati világgal szemben, hanem a környező országokkal történő összevetésben is.

Hogyan ítéli meg a jelenlegi orvostársadalom presztízsét?
Saját közvetlen gyakorlatomon keresztül is meg tudom a kérdést világitani. A 20 éves intézetvezetői tevékenységem alatt 20 munkatársam távozott külföldre, és Angliától,

Németországon át Dubajig gyógyítják a helyieket. Közöttük legalább három olyan kiváló képességű volt, akiből itthon egyetemi tanár válhatott volna. Az egyik munkatársamnak most ajánlottak évi 200 000 eurós állást, többen már robottal operálnak, és nem fordul meg a fejükben, hogy hazajöjjenek. Szinte teljesen hiányzik egy generáció az orvostársadalomból. Teljesen típusos, hogy nem akarnak a kollégák kórházakba kimenni még vezetőnek sem, mert létszámihiánnyal és megszorításokkal kell szembenéznük. Nagyon drukkolok az új Orvosi Kamarának, hogy sikerüljön legalább a béremelést elérni. Ugyanakkor peszsimista is vagyok, hogy sikeresek lesznek. Nagyon hiányolok két kérdést a tervek közül, mégpedig azt, hogyan lehetne megoldani az orvosok motivációját, hogy többet és minőségileg jobban dolgozzanak. Továbbá hivatalosan rendezni kellene az ún. "megkért orvos" kérdést, ami jelenleg jogilag is teljesen rendezetlen. A szabad orvosválasztást nem szabad megszüntetni, mert sajnos jelentős különbségek vannak az ellátóhelyek színvonala között. Ha egy vádlott választhat magának ügyvédet, akkor ezt a jogot meg kell adni a bajban lévő betegnek is.

Hogyan egyezettette össze a családi, a munkahelyi és a közéleti feladatait? Mit ajánl feszültségkezelésnek orvoskollégáink számára, önnél mi vált be?

Intézetvezetőként 20 év alatt nagyon szoros időbeosztásom volt. Hetente három egész napot operáltam, egy napot ambuláltam, és szinte minden hétre jutott egy „közéleti” feladat. A Pécs–Budapest IC-re már bérletem is lehetett volna.

Emellett három nyelven folyt az oktatás, szakorvosképzési központ voltunk. Közel húsz munkatársam szerzett PhD-fokozatot, őket is irányítani kellett. Emellett tudományos munka, azaz cikk- és előadásírás is hozzátartozott egy egyetemi tanár feladatához. Az átlagos napi munkaidőm 10-12 óra volt. Minden hétvégén bejártam vizitálni. Legkedveltebb elfoglaltságom a tenisz volt, amelyet hetente 2-3-szor gyakoroltam. Még versenyekre is kijutottam, négyszer nyertem sebészbajnokságot. Emellett feleségemmel, aki évfolyamtársam volt, gyakran túrázunk, biciklizünk és nyáron úszunk. Három éve emeritus vagyok, sok szabad idővel, nyugalmasan telnek a napok. Részt veszek az oktatásban és csaknem az összes szigorló hallgatót én vizsgáztatom. Jelenlegi fő feladatam egy új kiadású sebészeti műtéttankönyv szerkesztése, amit nagyon élvezek. Régi munkatársaimmal nagyon jó viszonyban vagyok, és igyekszem segíteni tanácsokkal, ha kéri. Két fiam van és hat unokám, akiket ugyan nem elég gyakran látok, de sok örömet szereznek, ahogy fejlődnek.

Milyen jövőképet lát a szakmában dolgozó fiatalok számára?

A sebészet is nagy lépésekben fejlődik. A minimálisan invazív sebészet technikai kihívásai, a robotsebészetről nem beszélve, vonzóak lehetnek a fiatal sebészek számára. Ebben a rendszerben a fiatalok fejlődése vagy inkább érése lényegesen gyorsabb, mint a régi, nyitott műtétek idején volt, ami egy korábbi önálló tevékenységet is lehetővé tehet. Ugyanakkor, a sebészet teljes embert kíván, állandó tanulást és naponta történő megmérettetést, ami csak a stabil idegrendszerű egyéneknek való, akinek a család biztos hátteret biztosít.

Entocort®

budesonide

3 mg retard kemény kapszula

- ▶ Az ileumot és/vagy a colon ascendenst érintő **Crohn-betegség** kezelésére
- ▶ Remisszió kiváltására és fenntartására, **mikroszkópos colitisben** szenvedő betegeknél

szerepl javallatok figyelembevételével. Elfogadható BNO kódok: K5090. Az aktuális árakról, árváltozásokról és az emelt indikációs felírhatóságról kérjük tájékozódjon a www.neak.gov.hu weboldalon (Érvényesség kezdete: 2020.06.01.). Kommunikációs partner: Goodwill Pharma Kft. 6724 Szeged, Cserzy M. u. 32. Tel.: +36 62 443 571. Amennyiben gyógyszerünk alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@goodwillpharma.com e-mail címen vagy a +36 30 222 2763 telefonszámon.

A dokumentum lezárásának dátuma: 2020.06.02. ENT/HRD/20/06

Részletes információ:
https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=11400



Útmutatás a szerzőknek

A folyóirat áttekintő elemzéseket, összefoglalókat, eredeti közleményeket, esettanulmányokat közöl, angol vagy magyar nyelven. Emellett hivatalos irányelvek, orvostörténeti írások, interjúk és szakmai közéleti beszámolók képezik még a folyóirat részét.

A kéziratokat a kiadóhoz kérjük beküldeni Microsoft Word formátumban, a közölni tervezett képeket pedig jpg formátumban kérjük (300 dpi felbontással).

A közlemények formai szerkezete: cím, összefoglaló (max. 500 leütés), kulcsszavak angol és magyar nyelven. További tagolás értelemszerűen: bevezetés, történeti áttekintés, anyag és módszer, eredmények ismertetése, megbeszélés, irodalmi hivatkozások, táblázatok, ábrák, képek, köszönetnyilvánítás, etikai nyilatkozat.

A közlemények mérete: az összefoglaló közlemények esetében max. 15 000 karakter, az esetismertetések esetén max. 8000 karakter legyen.

Irodalmi hivatkozások: ezeket konszekutív számozással kérjük, abban a sorrendben, ahogy a közleményben először megjelennek, a Pub Med hivatalos formátumában.

A hivatkozások száma legfeljebb 50 legyen, kivételes esetben a többi hivatkozás az online kiadásban lehet elérhető, kérjük valamennyi szerző, valamint az első és utolsó oldal feltüntetését, az et al. rövidítés nem fogadható el. Kérjük a hivatkozott irodalom doi azonosítójának megadását.

A magyar nyelvű írásoknál törekedjünk a legelfogadottabb, igényes helyesírási formákra, az erőltetett és indokolatlanul magyarosított helyesírás kerülendő, nem engedhető meg azonban a következetlenség sem, nevezetesen, hogy egy íráson belül ugyanaz a szó többféle formában jelenjen meg. Az angol nyelvű írásoknál a szerzők törekedjenek a stílusban hibátlan, magas színvonalú angolság elérésére, sz. e. anyanyelvi lektor igénybevételével.

A felkért közleményeket a felelős szerkesztőség tekinti át, az egyéb közlemények esetén a szerkesztőbizottság tagjai közül ketten véleményezik a művet, és a bírálókat nyomán születik döntés a közlemény elfogadásáról.

Instruction for authors

The Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology is publishing reviews, literary analyses, original publications and case reports in English or Hungarian language. Besides official guidelines, interviews with leading gastroenterologists and society news and reports will appear in the Journal.

Manuscripts should directly be sent per email to the publisher in doc., docx. format, pictures for publications should be added in jpg. format.

The structure of a publication contains title page, summary (max. 500 characters), key words in English and in case if the publication is written in Hungarian, also in Hungarian.

Further structuring is as usual: introduction, historical background, material and methods, results, discussion, references, tables, figures, pictures, acknowledgement, ethical disclosure.

The size of the publication should not exceed 15 000 characters for reviews and 8000 characters for case reports.

References should appear in consecutive numbering, as they first appear in the publication, in the official form of Pub Med. The maximum number of references should not exceed 50, in special exceptions higher number of references may appear in the online version. We ask for listing all authors and the first and last page of the publication, the abbreviation „et al.” is not accepted. We ask in the cited literature the yielding of the identifier of doi.

The style of Hungarian publications should be of high literary level, the authors should avoid extreme writing forms, for foreign words, nevertheless a single word should be consequently written in the same format within one publication. In English-language publications the authors should use a high level literary English, and ask for help of native English lector if necessary. The editors will consider the level and quality of English language.

Invited publications will be reviewed by the responsible editors, otherwise all publications are subjects for peer review by two members of the editorial board, with subsequent decision of the Board. Any questions for further information should be directed to the publisher.

Tisztelt Orvoscolléga!

A lapunk hasábjain aktuálisan zajló akkreditált továbbképző tanfolyamunk 2 lapszám szakmai anyagára épül, vagyis 2 modulból áll. A továbbképzés szabadon választható kategóriába tartozó távoktatás, aminek sikeres teljesítése esetén összesen 8 kreditpont szerzhető. Minden lapszámban, vagyis modulonként 12 tesztkérdés található, ezek 75%-ának helyes megválaszolásáért részpontszám jár a következők szerint: 1 modul teljesítése esetén 4 kreditpont, 2 modul teljesítése esetén 8 kreditpont.

A tanfolyamon megszerzett kreditpontok a következő szakvizsgák esetén szakma szerinti pontként kerülnek elszámolásra: belgyógyászat, gasztroenterológia, gyermekgasztroenterológia, háziorvostan, infektológia, klinikai onkológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül). A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

Amennyiben részt kíván venni a lapunk által nyújtott kreditpontoszerző tanfolyamon, kérjük, hogy látogasson el az **orvosikreditpont.hu** internetes oldalra, ahol minden információt megtalál, hogy kitölthesse a tesztkérdéssort. Az oldalra való belépés regisztrációt követően lehetséges, mivel az oldal zárt szakmai portál. A regisztráció ingyenes.

A tesztkérdéssor megoldása által megszerzett kreditpontokról az **oftex.hu** internetes oldalon tájékozódhat a kitöltési határidő után.

Kitöltési határidő: 2020. június 30.

A tápláltsági állapot jelentősége gyulladásoz bélbetegségekben *Pigniczki Daniella dr.*

1. Milyen célt szolgál a Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)?

- A:** A beteg energiaszükségletének a kiszámítására szolgál.
- B:** A beteg aktuális tápláltsági állapotának felmérésére szolgál.

C: Alultápláltsági rizikó megítélésére szolgál.

D: Táplálásterápia elrendelésére vonatkozó javaslatokat tartalmaz.

2. Mennyi az alapanyagcsere energiaszükséglete IBD-s obes beteg esetén?

- A:** 15 kcal/ttkg/nap.
- B:** 20 kcal/ttkg/nap.
- C:** 25 kcal/ttkg/nap.
- D:** 30 kcal/ttkg/nap.

A perianális fisztulázó Crohn-betegség konzervatív kezelési lehetőségei

Palatka Károly dr.

3. Hol a helye a szteroidoknak a fisztulák kezelésében?

- A:** Hosszú távú kis dózisú fenntartó kezelés javasolt.
- B:** Gyors indukciós kezelés javasolt.
- C:** A szteroidoknak nincs helye a fisztulák kezelésében.

4. Melyik biológiai szer használatára van a legtöbb adat a fisztulák záródására?

- A:** Adalimumab.
- B:** Infliximab.
- C:** Ustekinumab.

5. Mikor ajánlott az összejtkezelés a fisztulák gyógyításában?

- A:** Korábbi kezelésre refrakter komplex fisztulák esetén.
- B:** Minden perianális fisztulában.
- C:** Csak egy fisztula járat esetén alkalmazható.

Az NSAID-ok mellékhatásai és kezelési lehetőségei

Hamvas József Péter dr.

6. Melyik COX-gátló a felelős az NSAID gasztrointesztinális és kardiovaszkuláris mellékhatásokért?

- A:** COX-1, és COX-3.
- B:** COX-1, és Szelektív COX-2.
- C:** Szelektív COX-2 és COX-3.

7. Melyik állítás helyes?

- A:** A COX-gátlók kiváltotta vékonybél-nyálkahártya-sérülés jól kezelhető protonpumpa-gátlóval.
- B:** A súlyos gasztroduodenális szövődmények megelőzése és kezelése céljából elegendő H₂-blokkolók adása.
- C:** NSAID adása mellett a gasztrointesztinális szövődmények larváltan is kialakulhatnak, de életet veszélyeztető vérzés is kialakulhat.

COVID-19 az emésztőrendszerben

Kovács Ágota dr.

8. Mely szövetekben a legkifejezettebb az ACE-2-receptor jelenléte?

- A:** Légutak és tüdő.
- B:** Tápcsatorna.
- C:** Mindkettő.

9. Mi a citokinvihar lényege?

- A:** A vírus antigénje aktiválja az immunsejteket.
- B:** A gyulladáskeltő citokinek plazmaszintje nő.
- C:** Mindkettő.

Az új típusú koronavírus-fertőzés gasztroenterológiai vonatkozásai

Buzás György Miklós dr.

10. Milyen védekezési módszer ajánlott hidrogén kilégzési teszt esetében?

- A:** Nem szükséges védekezés, mivel nem invazív módszer.
- B:** Kérdőíves triázs.
- C:** Kérdőíves triázs + a mintavételhez maszk, kesztyű, szemüveg, arcvédő + tartozékok fertőtlenítése.
- D:** PCR-teszt.

11. Melyik állítás igaz a SARS-CoV-2-fertőzés és a probiotikumok kapcsolatára nézve?

- A:** A probiotikumoknak profilaktikus hatásuk van.
- B:** A probiotikumok hatásossága COVID-19-ben igazolt.
- C:** A probiotikumok adása COVID-19-ben egyénileg mérlegelendő.
- D:** A probiotikumok adása COVID-19-ben ellenjavallt.

12. Mi vonatkozik a széklet-PCR-vizsgálatra SARS-CoV2-fertőzésben?

- A:** Nem indokolt.
- B:** El kell végezni a betegség lefolyása alatt és a gyógyulás után is.
- C:** Csak hasmenés esetén kell elvégezni.

Making our world more productive

COVID-19 járvány idején is alkalmazható!^{1,2,3,4}



LIVOPAN®

50% dinitrogén-oxid (N₂O) és 50% oxigén (O₂)

Szabaduljon meg a szorongástól!
Fájdalomcsillapítás néhány
lélegzetvétellel.

- ✓ Vastagbél tükrözés során az intravénás benzodiazepin és opiod analgetikum kombinációval elért éber szedációval azonos mértékű analgéziát biztosít.
- ✓ Nem igényel véna biztosítást.
- ✓ Nem okoz hypoxiát.
- ✓ Azonnal hat, majd gyorsan kiürül a szervezetből.
- ✓ Nem szükséges tartósabb megfigyelés a vizsgálat után, és a beteg kísérelő nélkül távozhat, 30 perc múlva önállóan közlekedhet.

2018 GYAGA, Gyakorlati Gasztroenterológia konferencia
Endoszkópos Szekciósülés előadás
Dr. Vincze Áron PTE, Gasztroenterológiai Tanszék,
I.sz. Belgyógyászati Klinika
'Livopan szedációval szerzett tapasztalataink kolonoszkópia során'

- 1 Sem az ESGE*, sem az ESA** nem figyelmeztet hivatalos weboldalain, hogy a COVID-19 járvány terjedésére vonatkozóan – az egészségügyi dolgozókra vagy a betegekre nézve – magasabb lenne a rizikója a N₂O/O₂ terápia alkalmazásának a páciensek éber szedációja alatt.
- 2 Az Egyesült Királyságban az MHRA*** nem adott ki külön figyelmeztetést – és a legtöbb EU tagállam sem – a N₂O/O₂ terápiát illetően, mert a gyártói utasításokat és a Public Health England útmutatásait a SARS-CoV-2 pandémia alatt is elégségesnek találta. Nem rendelkezik nagyobb kockázattal a N₂O/O₂ terápia használata COVID-19 járvány idején sem, mint pl. a betegek orvosi O₂ vagy Szintetikus levegő túlnyomásos orvosi gáz ellátása. Az RCOG**** legfrissebb (2020. május 13.) ajánlásában továbbra sem tekinti az N₂O/O₂ (Entonox®) terápiát „aerosol-generating-procedure”-nek (aeroszolkepződéssel járó eljárásnak).
Forrás: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-05-13-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
- 3 Az RCOG**** ajánlása alapján „az eddig birtokunkban lévő evidenciákat áttekintve nincs ok arra, hogy ne lehetne alkalmazni járvány idején a terápiát”. Forrás: www.rcog.org.uk -> Guidelines & research services -> Coronavirus infection and pregnancy -> General information and advice for all pregnant women during the coronavirus pandemic -> Entonox®
- 4 Gyártói ajánlás: A N₂O/O₂ gázvételezéshez használt ún. „On-demand” szelepek páciensek közötti tisztítására és fertőtlenítésére kiemelt figyelmet kell fordítani a COVID-19 járvány alatt. Az egyszer használatos eszközöket minden páciens kezelését követően ki kell dobni az egészségügyi intézmény által biztosított, fertőző egészségügyi hulladék gyűjtésére szolgáló konténerbe. Az „On-demand” kezelési mód – a COVID-19 pandémias vírusterjedést minimalizáló, az előírt, egészségügyi és gyártói biztonsági intézkedések betartásával, az eddig rendelkezésünkre álló evidenciák tükrében – továbbra is alkalmazható.

Linde Gáz Magyarország Zrt.
Egészségügyi üzletág, 1097 Budapest, Illatos út 11/a.
Dr. Bencze Tünde; gáz terápiák specialista
Telefon: (30) 349-2237; e-mail: tunde.bencze@linde.com

* European Society of Gastrointestinal Endoscopy
** European Society of Anaesthesiology
*** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
**** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Esomeprazol Sandoz®

esomeprazol

20 mg, 40 mg gyomornedv-ellenálló tableta, 28x

SAVÁN FOGJA



ÁRAK ¹				
Készítmény megnevezése	Közgyógyra írható	Bruttó fogyasztói ár	Normatív támogatás	Térítési díj normatív támogatással
Esomeprazol Sandoz® 20 mg gyomornedv-ellenálló tableta, 28x	✓	984 Ft	260 Ft	724 Ft
Esomeprazol Sandoz® 40 mg gyomornedv-ellenálló tableta, 28x	✓	1 850 Ft	521 Ft	1 329 Ft

¹ 2020. április 1-től érvényes árak alapján.

Bővebb információért kérjük olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!
A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapon.
Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Adatbázisok, nyilvántartások; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve: Esomeprazol Sandoz® 20 mg, 40 mg gyomornedv-ellenálló tableta; a keresés indítója, .

Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat!
Elérési útvonal: <http://www.neak.gov.hu>; szakmának; gyógyszer/gyse/gyógyfürdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszertervezés; végleges; Publikus gyógyszertervezés – lakossági tájékoztatás.
Kizárólag egészségügyi szakembereknek szóló kommunikáció. Kérjük, ne tegyék a fogyasztók részére elérhetővé vagy láthatóvá! • A dokumentum lezárásának időpontja: 2020. március 3. • RESO2487/03.20