

**KÖSZÖNTŐ / PREFACE**

- 51 Bevezető gondolatok**  
Introductory remarks

**ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEWS**

- 52 Hepaticus encephalopathia**  
Hepatic encephalopathy
- 63 Az immunosuppresszív és biológiai terápia időzítése gyulladásos bélbetegségben**  
Use of immunosuppressive and biological therapy in inflammatory bowel disease
- 68 Az antikoaguláns- és thrombocytaaggregáció-gátló-kezelés helyes gyakorlata tápcsatornai vérzésekben**  
Good practice for anticoagulant and antiplatelet treatment in gastrointestinal bleeding

**EREDETI KÖZLEMÉNY / ORIGINAL PAPER**

- 59 A széklettranszplantáció aktuális hazai helyzete**  
The current situation on fecal transplantation in Hungary

**ESETTANULMÁNY / CASE REPORT**

- 75 Az autoimmun hepatitis diagnosztikájának és kezelésének nehézségei egy eset kapcsán**  
Challenges in the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis

**IRÁNYELVEK / GUIDELINES**

- 83 A GERD diagnózisa és terápiaja**  
Az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium klinikai irányelve

**KLINIKAI KÉRDÉSEK / CLINICAL QUESTIONS**

- 85 A vashiányos anémia diagnosztikája és terápiás lehetőségei gyulladásos bélbetegségben**  
Diagnosis and treatment options for iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease
- 88 A stressz és gasztrointesztinális betegségek kapcsolata**  
Stress and gastrointestinal diseases

**TÁMOGATOTT KÖZLEMÉNYEK / SPONSORED PUBLICATIONS**

- 97 Probiotikum krónikus székrekedésben**  
Probiotics in chronic constipation
- 99 Gaucher-kór és ASMD: ritka, de kezelhető lipidtárolási betegségek**  
Rare but treatable lipid storage disorders

**SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS**

- 92 „A tehetség szorgalommal ötvözve biztos jövőt jelent”**  
Beszélgetés dr. Sápy Péterrel

**KONFERENCIA-ÖSSZEFOGLALÁS / CONGRESS REPORT**

- 95 Újabb ismeretek, újabb irányelvek az IBD ellátásában**  
New knowledges, new guidelines for IBD care
- 100 Akkreditált továbbképző tanfolyam**  
Continuous Medical Education

Új

NUTRICIA  
**Nutridrink**  
PlantBased

NUTRICIA  
**Nutridrink**  
PlantBased

Vegan

Mango &  
Passionfruit  
flavour

NUTRICIA  
**Nutridrink**  
PlantBased

Vegan

Mocha  
flavour

gluténmentes



laktózmentes



tehéntejfehérje  
mentes



## ISMERJE MEG A NUTRIDRINK TERMÉKCSALÁD LEGÚJABB TAGJÁT

Az első növényi alapú, iható, speciális  
gyógyászati célra szánt élelmiszer\*

\* az OGYÉI-nél regisztrált speciális gyógyászati célra szánt élelmiszerek listája alapján. [https://ogyei.gov.hu/ETREND\\_LISTA/](https://ogyei.gov.hu/ETREND_LISTA/) Ezen információs anyag egészségügyi szakemberek számára készült. A hirdetésben szereplő termékek iható speciális gyógyászati célra szánt élelmiszerek, kizárólag orvosi felügyelet mellett adhatók. Jelen hirdetés elválaszthatatlan részét képezik a címkeszövegek és az árlista, amelyeket az alábbi linken ér el: Naprakész termékinformációk:

<http://nutriciamedical.hu/termek-szures>

A Danone Kft. nem vállal felelősséget jelen anyag illetéktelen felhasználásáért. Danone Kft. 1134 Budapest, Váci út 35.

Kód: ONS23ALLSPE58OFFHU

Lezárás dátuma: 2023.04.14.



Download on the  
**App Store**

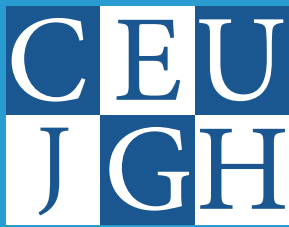


GET IT ON  
**Google Play**



NUTRICIA TERMÉKVÁLASZTÓ APPLIKÁCIÓ





# Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

## Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 9, Issue 2 / May 2023

## 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  
László Madácsy  
Béla Molnár  
Attila Oláh  
Károly Palatka  
Mária Papp  
András Rosztóczy  
Richárd Schwab  
Zoltán Szepes  
László Tiszlavicz  
István Tornai

### 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  
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  
Gyöngyi 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. box 176

**Phone number:** +(36)303274143  
**E-mail:** [recepicio@promenade.hu](mailto:recepicio@promenade.hu)

**Publishing Director:** Pálma Veress

**E-mail address for publications:**  
[editor.ceu-jgh@promenade.hu](mailto:editor.ceu-jgh@promenade.hu)

**Print manager assistant:**  
Andrea Szakony  
[szakony.andrea@promenade.hu](mailto:szakony.andrea@promenade.hu)

**Marketing assistant:** Adrienn Rigó  
[rigo.adrienn@promenade.hu](mailto:rigo.adrienn@promenade.hu)

**Layout Editor:** Andrea Pivarcsik

**Online edition:** [www.ceu-jgh.org](http://www.ceu-jgh.org)  
[www.gastronews.olo.hu](http://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:** 16 800 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.

©2023 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!

Az elmúlt hónapok végre ismét a hagyományos formák újraeledését jelezték, sikerrel zajlott a hagyományos februári budapesti továbbképzés, amelynek egyik fő témája a mikrobiom és változásainak jelentősége volt, azután nagyon eredményes volt a Colon Szekció szegedi vándorgyűlése is. Kár, hogy az orvostársadalmat sújtó fejlemények is történtek, így a Magyar Orvosi Kamara szerepének módosulása, ami az előttünk álló bonyolult feladatok közepette bizonyosan nem teszi egyszerűbbé a munkánkat. A szűkebb szakmánkat illető fontos fejlemény ugyanakkor, hogy az ERCP-licenc időszzerű szabályozása elindulni látszik. Rövidesen sorra kerül az MGT éves nagygyűlése, ennek a jövőben minél hatékonyabbá, időszerűbbé és gördülékenyebbé tétele érdekében széles körű közvélemény-kutatás indult. A CEU-JGH aktuális száma egy nagyszerű összefoglalással indul a hepatikus encephalopathia témakörében *Hunyady Béla* és *Horváth Gábor* tollából, a továbbiakban a pécsi munkacsoport jóvoltából áttekinthetjük a széklettranszplantáció hazai helyzetét, a szegedi munkacsoport részletesen értekezik a gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségek immunszuppresszív és biológiai kezelésének aktuális kérdéseiről. A gyakorlat számára fontos és értékes *Bubán Tamás* munkája az antikoaguláns és antitrombotikus kezelésben részesülő betegek esetében előforduló tápcsatornai vérzésekről, azok ellátásáról. Érdekes és fontos klinikai kérdés a stressz hatása a tápcsatornára – erről *Iványi Emese* és *Czakó László* ír –, valamint a vashiányos anémia kezelése a gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségek esetében *Vilmos Fruzsina* és *Miheller Pál* tollából. Az autoimmun hepatitis sokszínűségéről egy érdekes eset kapcsán *Kováts Patricia* és munkatársai értekeznek. Egyéb érdekes írások mellett örömmel ajánlom mindenki figyelmébe *Székely György* kiváló interjúját a hazai máj- és pancreassebészet egyik úttörő alakjával, *Sápy Péter* professzor úrral. Az előttünk álló nyári hónapokra mindenkinek jó pihenést, feltöltődést és szép élményeket kívánunk!

**Altorjay István dr.**  
főszerkesztő

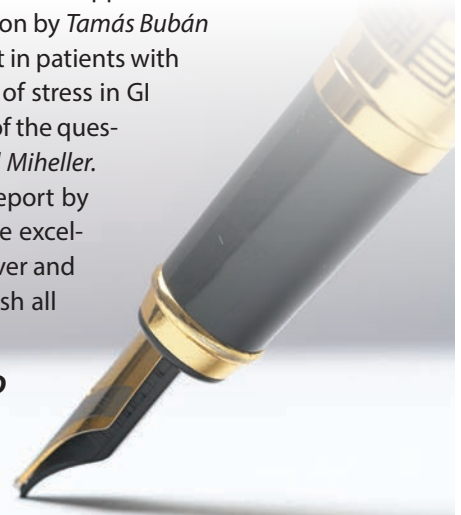
# Introductory remarks

## Dear Colleagues and Friends!

Thanks to the decreasing activity of the COVID-19 pandemic, the recent months were already filled with excellent congresses with personal appearance, among others the traditional conference in February in Budapest, where the most important theme was the significance of the human microbiome in different disorders. Also great success was the meeting of the Colon Section of the Hungarian Gastrointestinal Society in Szeged. Less optimal for the entire community of Hungarian doctors of medicine, that recently the position of the Hungarian Medical Chamber has changed, on the other hand in the area of gastroenterology important development seems to be, the way to introduction of ERCP license. Soon the annual meeting of the Hungarian Gastrointestinal Society will take place, in connection with its future form, in order to increase its efficacy extensive consultation is running. In the present issue of CEU-JGH several interesting publications are presented, first of all a review about hepatic encephalopathy by *Béla Hunyady* and *Gábor Horváth*, then the actual practice of fecal microbiota transplantation (FMT) is presented by the Pécs group. The Szeged group is presenting an outstanding summary about the actual questions of immunosuppressive and biological treatment in IBD. From practical point of view an important publication by *Tamás Bubán* deals with the significance of anticoagulant and antithrombotic drug treatment in patients with gastrointestinal bleeding. Interesting clinical questions arise regarding the role of stress in GI disorders, by *Emese Iványi* and *László Czakó* and also important is the overview of the questions of iron supplementation in patients with IBD, by *Fruzsina Vilmos* and *Pál Miheller*. The colourful clinical picture of autoimmune hepatitis is described in a case report by *Patricia Kováts* and co-workers. Finally I would like to draw your attention to the excellent interview made by *György Székely* with one of the pioneers of Hungarian liver and pancreatic surgery, *professor Péter Sápy*. For the coming summer period we wish all colleagues wholesome rest and regeneration, with colourful experiences.

**István Altorjay, MD**  
Editor-in-chief

*Acti labores iucundi. (Cicero)*



# Hepaticus encephalopathia

Hunyady Béla dr.<sup>1</sup>, Horváth Gábor dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék Pécs;

<sup>2</sup>Budai Hepatológiai Centrum, Budapest; Észak-közép-budai Centrum, Új Szt. János Kórház és Szakrendelő, I. sz. Belgyógyászati Osztály, Hepatológiai Szakambulancia, Budapest

Correspondence: bhunyady@yahoo.com

Ez az összefoglaló közlemény a krónikus májbetegségek előrehaladott stádiumában gyakran fellépő egyik súlyos komplikáció, a hepaticus encephalopathia klinikai jellemzőivel, diagnosztikájával, ellátásával foglalkozik. A potenciálisan reverzibilis állapot az érdemi klinikai tünettől nem járó működészavartól a májkómáig terjedő, széles skálán mozgó központi idegrendszeri működészavart jelent, a legkülönbözőbb neurológiai és/vagy pszichiátriai manifesztációkkal. Jelentősen rontja az életminőséget és az életkilátásokat, és mind az érintettek, mind a környezetükben élők, mind pedig az ellátórendszerek számára jelentős terhet jelent. A kórképpel és ellátásával kapcsolatban több szempontot megjelenítő összefoglalók és ajánlások láttak napvilágot. Patológiája nem teljesen ismert, nevezéktana és diagnosztikája nem teljesen egységes, megelőzése és terápiája nem teljesen megoldott. Abban viszont teljes a szakmai egyetértés, hogy megjelenése kedvezőtlen prognosztikai jel, fontos a korai felismerése, és elengedhetetlen a tünetekkel járó megjelenési formák és a kiváltó okok mielőbbi hatékony kezelése.

**KULCSSZAVAK:** májbetegség, májelégtelenség, encephalopathia

## Hepatic encephalopathy

This is a review article on hepatic encephalopathy, a frequent complication of advanced chronic liver disease, summarizing several clinical, diagnostic and management issues. The spectrum of this potentially reversible central nervous system disturbance extends from subclinical malfunctions to hepatic coma and may present in neurological and/or psychiatric manifestations. It is associated with a reduced quality of life, life-expectancy, and a huge personal and societal burden for the individuals, their relatives and for the healthcare system. Several reviews and recommendations have been published on different aspects of its pathology and management. The pathology is not completely explored, no complete agreement on the classification and diagnosis, and the prevention and therapy are not completely solved. However, there is a wide consensus regarding its negative prognostic value as well as regarding importance of early recognition and early effective treatment of overt manifestations and precipitating conditions.

**KEYWORDS:** liver disease, liver failure, encephalopathy

## Bevezetés

A hepaticus encephalopathia (HE) leggyakrabban előrehaladott májbetegség eredményeként alakul ki, a májelégtelenség egyik, gyakran első megjelenési formája. Kialakulhat mind akut májkárosodás során, mind a májcirrózis végstádiumában. Ritkábban elsődleges májbetegség nélkül, egyéb okból (v. porta trombózis, tumoros elzáródása) kialakuló portoszisztémás söntkeringés (PSSK) és portális hipertenzió (PHT) a kiváltó tényező. Bármelyik forma súlyosan rontja az egyén életminőségét, életkilátásait. Egyúttal jelentős terhet jelent a beteg számára, a

beteg környezetében élőkre csakúgy, mint az ellátórendszerre. A problémakörrel kapcsolatban 2014-ben jelent meg átfogó európai és amerikai szakmai ajánlás, de az azóta felmerült új szempontok beépítésével az elmúlt három évben újabb nemzetközi ajánlások láttak napvilágot (1–10). Az interneten elérhető adatbázisokban 2004-ben jelent meg utoljára magyar nyelvű áttekintő közlemény HE témakörben (11). Ebben a közleményben csak az EASL-ajánlásokat kiegészítő vagy azokban nem szereplő megállapításokra vonatkozó hivatkozásokat tüntettük fel. A szerzők a közleményt nem szakmai ajánlásnak, hanem szakmai áttekintésnek szánják.

## A kórkép rövid leírása

A hepaticus encephalopathia (HE) akut vagy krónikus májelégtelenség és/vagy portocavalis söntkeringés (PSK) talaján kialakuló, potenciálisan reverzibilis agyi működészavar a szubklinikustól a kómáig terjedő neurológiai és/vagy pszichiátriai megnyilvánulásokkal (3, 4, 10). Az Európai Májkutató Társaság (EASL) legújabb ajánlása a nemzetközi delíriumajánlásra hivatkozva a definícióban az *agyai működészavar (brain failure)* kifejezés helyett az *akut encephalopathia* kifejezés használatát ajánlja (7). Ez utóbbi ajánlás szerint viszont az *akut encephalopathia* elnevezés acute-on-chronic májelégtelenségben (ACLF) nem javasolt a HE szinonimájaként, mert ilyen betegek-nél a HE lehetősége mellett egyéb faktorok társulhatnak a tudatzavar kialakulásához. Ez a megállapítás persze alapvetően valamennyi májelégtelenségben kialakuló tudatzavarra igaz, és magunk – ha az állapot egyetlen oka az előrehaladott májelégtelenség – továbbra is a HE elnevezés általános használatát tartjuk észszerűnek.

## Epidemiológia

A nyilvánvaló klinikai tünetekkel járó manifeszt HE prevalenciája a cirrózis, illetve a dekompenzált cirrózis első diagnózisa idején 10-15%, illetve 15–25% lehet, és a cirrózissal diagnosztizáltak 30-40%-ában alakul ki a betegség fennállása során. Gyakorisága különösen magas a májcirrózis egyes szövődményeinek fellépésekor (varixvérzés, spontán bakteriális peritonitis, szepszis). A nyilvánvaló tünetekkel nem járó, rejtett HE incidenciája és prevalenciája értelemszerűen csak becsülhető, egyes szerzők szerint cirrózisos betegek körében elérheti a 20-80%-ot.

## Patomechanizmus

Számos patogenetikai faktor lehetősége merült fel, de a kórkép patofiziológiája továbbra sem pontosan tisztázott (12). Központi szerepe van az astrocyták károsodásának (swelling) és károsodott funkciójának, ami neuronális funkciózavarhoz vezet. A folyamatban igazoltan szerepük van a májsejtkárosodásban és a májban zajló gyulladá-

sos folyamatokban részt vevő citokineknek, valamint a csökkent hepaticus detoxifikációnak, a különböző toxikus anyagok felszaporodásának. Hasonlóképpen igazolt a PHT miatt kialakuló kollaterálisok, a portocavalis söntök (PCSK) szerepe. Fontos patofiziológiai tényező a megváltozott bélhártya permeabilitás és a megváltozott bélbaktérium-flóra (mikrobiom) is, amelyek hatására növekszik a toxikus és proinflammatorikus anyagok kínálata és keringésbe jutása egyaránt. Szintén igazolt az ammónia, a glutamin és más nitrogéntermékek metabolizmusának károsodása, az oxidatív/nitrozatív stressz, a mangánszint emelkedése a vérben és a mangán lerakódása az idegrendszerben, az inhibitoros neurotranszmitterek akkumulációja. Mindezek, és egyéb tényezők aktuális szerepének mértéke és aránya változhat – egyebek között a precipitáló tényezők függvényében.

## Diagnózis

A HE diagnosztizálásához elkerülhetetlen a májműködés komplex felmérése részletes laboratóriumi (vérkép, hepatocelluláris és cholestaticus májenzimek, bilirubin, szintetikus májfunctiók, vesefunctiók, véralvadás, CH-háztartás, lipidek), képalkotó (UH, CT, MRI) és egyéb vizsgálatokkal (elasztográfia, nem invazív fibrózisvizsgálatok). Indokolt továbbá a májbetegség etiológiáját célzó vizsgálatok elvégzése is. Mindezek részletes ismertetése meghaladja a közlemény kereteit.

A klinikai tünetekkel járó (manifeszt, overt) HE diagnózisa részben az előrehaladott májbetegség és/vagy a söntkeringés kimutatásán, részben a potenciálisan hasonló tüneteket okozó egyéb betegségek kizárásán alapul (1. táblázat). A kérdésben azonban az ajánlások nem egységesek. A legújabb francia ajánlás egyértelmű májelégtelenséget jelző klinikum és laboratóriumi eltérések esetén, a tudatzavar más kórereditére utaló körülmény hiányában, a HE diagnózisának felállítása céljából nem tarja feltétlenül szükségesnek széles körű eszközös diagnosztika (EEG, MRI stb.) végzését, különösen ismételt epizód esetén (8). Ezek a vizsgálatok elsősorban egyéb okok kizárását szolgálják, és célirányosan elvégzendők nem típusos klinikai kép, más kórereditre utaló anamnézis, vagy fizikális-laboratóriumi-

### 1. táblázat: A hepaticus encephalopathia differenciáldiagnosztikája (13)

KIR-trauma, tumor	Delirium tremens
Hypoxia	Wernicke–Korsakoff-szindróma (B <sub>1</sub> -vitamin-hiány)
Hypercapnia	Intracranialis vérzés
Acidosis	KIR-gyulladás, fertőzés (encephalitis)
Uraemia	Agyi ödéma/intracranialis nyomásfokozódás
Súlyos elektrolitzavar	Hypoglykaemia
KIR-gyógyszerek	Pancreaticus encephalopathia
Epilepszia utáni tudatzavar, nem konvulzív epilepszia	Súlyos stresszállapot
Stroke utáni tudatzavar	Gyógyszermérgezés
Demencia	Idegmérgek
Obstruktív alvási apnoe	Pszichés ok



## 2. táblázat: A hepaticus encephalopathia súlyosságának osztályozása a módosított West Haven kritériumok alapján

	Fokozat	Éberség	Klinikai tünet, jel
Rejtett (covert)	Grade 0	Éber	Nincs HE
	Minimális HE	Éber	Nincs érdemi személyiség- és viselkedésváltozás. A kezdeményezőképeség és a koncentráció csökkenése, enyhe memóriazavar előfordulhat. Gyakran csak speciális vizsgálatokkal kimutatható.
	Grade 1	Éber Dezorientáció	Az alvási ritmus változása, álmatlanság, meglassultság, depresszió, irritabilitás, nyugtalanság, agitáltság, a logikus gondolkodás és a figyelem csökkenése.
Manifeszt (overt)	Grade 2	Szomnolencia Letargia	Térben és időben tájékozatlan, agresszivitás, bizarr viselkedés. Ataxia, flapping tremor van.
	Grade 3	Szopor	Aluszékonyság, dezorientált, nyugtalan, agresszív. Fájdalomingerre reagál. Hiperaktív reflexek, Babinski-tünet van.
	Grade 4	Kóma	Ébreszthetetlen. Mély tudatzavar, areflexia, tág pupillák.

eszközös vizsgálati eredmények, főként pedig normális ammóniaszint esetén. A magas ammóniaszint önmagában nem jelent HE-t, önmagában nem diagnosztikus, illetve az emelkedés mértéke nem jelzi a HE súlyosságát és várható kimenetelét sem. Ha azonban az értéke normális, a HE diagnózisa megkérdőjelezendő. Szükség lehet továbbá kiterjedt vizsgálatokra, ha a HE szokásos kezelése nem eredményez javulást. A neurológiai tünetek értékelésében esetenként neurológiai konzílium lehet indokolt – amelyre azonban a legtöbb esetben nincsen szükség.

A manifeszt HE (WHK II–IV.) 2. táblázatban felsorolt nyilvánvaló jeleinek hiányában a rejtett HE felismeréséhez a pszichomotoros meglassultságra, az álmatlanságra, az alvás-ébredés ritmus megváltozására, az átmeneti dezorientációra, a beszédnehezítettségre vonatkozó célzott kérdések és vizsgálatok javasolhatók. Utóbbiak közé tartozik a számösszekötési teszt A vagy B, a vonalkövetési teszt, a számjegy-szimbólum helyettesítési teszt, a szériapontozásos teszt, illetve az ezek kombinálásán alapuló pontrendszer. Hasznos, napjaink modern informatikai lehetőségein alapuló módszer az okostelefonokra letölthető Stroop teszt (EncephalApp, <https://encephalapp.com/>). A kórházi ágy mellett gyorsan és egyszerűen elvégezhető új, javasolt módszer az állatmegnevezési teszt. Az érintettnek egy perc alatt a lehető legtöbb állatfajtát kell felsorolnia. Az elvárás 15-20 állatfaj megnevezése. Speciális eszközt igényel, de megbízható módszer a kritikus felvillanási/fúziós frekvenciavizsgálat. Javasolt küszöbérték: 38 Hz. Terápiás tesztként laktulóz vagy rifaximin adható a szokásos terápiás dózisban és ideig. Nem alkalmasak a rejtett HE igazolására a különböző morfológiai vizsgálatok (CT, MRI), és nem tekinthető rutinnak az EEG-vizsgálat sem.

### Osztályozás

Az osztályozás négy fő szempont szerint történik: típus, súlyossági fok, időbeni lefolyás, és hogy precipitáló tényező jelen van vagy nincs (3. táblázat).

### Típus

A: Akut májelégtelenséghez társuló HE. B: Portoszisztémás söntkeringés (bypass) miatt kialakuló HE. C: Cirrózis talaján kialakuló HE. A legújabb ajánlások nem tartják szükségesnek a májbetegség etiológiai tényezőjének megkülönböztetését HE esetén. Ugyanakkor az etiológia felderítése mind a kezelés, mind a megelőzés szempontjából indokolt.

### Súlyosság

A HE súlyosságának osztályozására a West Haven kritériumok (WHK) (2. táblázat), míg a tudatállapot felmérésére általánosságban a Glasgow kómaskála (GCS) alkalmazandó. Utóbbi a szemnyitáson, a verbális válaszkészségen és a motoros válaszkészségen alapul. Kiterjedten alkalmazzák a tudatállapot megítélésére bármely eredetű kórképben, így alkalmazása indokolt WHK  $\geq 2$  HE-fokozatokban is.

### Időbeni lefolyás

Epizodikus HE: elsőként vagy a rekurrens HE gyakoriságát el nem érő ismétlődéssel jelentkező, tehát ritkán fellépő, spontán vagy terápia hatására rendeződő HE. Rekurrens HE:  $\geq 2$  epizód jelentkezik 6 hónapon belül.

## 3. táblázat: A hepaticus encephalopathia osztályozása

Típus	Időbeni lefolyás
A: Akut májelégtelenség B: Portoszisztémás sönt (bypass) C: Cirrózis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Epizodikus</li> <li>Rekurráló</li> <li>Perzisztáló</li> </ul>
Súlyossági fok	Precipitáló tényező
<ul style="list-style-type: none"> <li>A Glasgow kómaskála alapján</li> <li>A West Haven kritériumok alapján</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nincs precipitáló tényező</li> <li>Van precipitáló tényező</li> </ul>

Perzisztens HE: egy akut epizód után nem tér vissza az epizód előtti állapot, a betegnél a HE tünetei tartósan fennállnak.

#### Precipitáló tényezők (4. táblázat)

A HE kialakulásához, manifesztálódásához, súlyosbodásához, rekurálásához és perzisztálásához egyaránt hozzájárulhatnak. Ezért kutatásuk és kezelésük mind a prevenció, mind a terápia szempontjából fontos.

#### Megelőzés

Optimális a májbetegség kialakulásának megelőzése lenne, ha ez nem sikerül, a májkárosodás korai felismerése, annak oki kezelése, amellyel megelőzhetjük a súlyos májkárosodás, a májcirrózis kialakulását. Az oki terápia már kialakult májcirrózis esetén is alapvető fontosságú, megakadályozhatja a további progressziót, a szövődmények – így a HE – kialakulását is, sőt számos esetben – egyebek mellett például krónikus hepatitis-B- vagy -C-vírus-fertőzés esetén – a májműködés javulását, akár a kifejezett fibrozis regresszióját is eredményezheti.

Kiemelten fontos a HE hajlamosító tényezőinek (4. táblázat) megelőzése, adekvát kezelése, mivel a HE-esetek közel 90%-a rendezhető a kiváltó ok megszüntetésével. Kifejezetten ajánlott a benzodiazepinek és a protonpumpagátlók kerülése májcirrózisos betegeknél (8).

#### Primer profilaxis

A HE primer gyógyszeres profilaxisa általánosságban nem indokolt. Ez alól kivétel a gasztrointesztinális vérzés. A tápcsatornába került vér mielőbbi eltávolítására laktulóz, vagy más ozmotikus laxatívum, mint a mannitol vagy a polietilén-glikol lehet alkalmas (14, 15). Felvethető továbbá a primer gyógyszeres profilaxis indokoltsága olyan

előrehaladott (dekompenzált) stádiumú májcirrózisos betegeknél is, akiknél a HE kialakulására egyéb, nem kellően kontrollálható hajlamosító tényező áll fenn (jelentős PHT-söntök, tartós elektrolitzavar, magas dózisú vízhajtóigény, visszatérő infekciók, jelentős sarcopenia, TIPS), de ezekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre egyértelmű evidenciák.

#### Szekunder profilaxis

Manifeszt HE epizód után a szekunder profilaxis kétségkívül szükséges. Elsőként ajánlott készítmény a laktulóz, amely szükség esetén rifaximinnel kombinálható (14, 15). A primer vagy szekunder gyógyszeres HE-profilaxis alatt álló betegeknél a májműködés javulása esetén egyénileg mérlegelendő annak esetleges csökkentése/elhagyása.

#### Kezelés

A kezelés részét képezi a megfelelő étrend és életmód kialakítása, valamint a gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiás lehetőségek.

#### Étrend, életmód

A májcirrózisban, HE-ben ajánlott „túlzott fehérjebevitel kerülése”, nem azonos a fehérjeszegény étrenddel. Az alultáplálás, a következményes sarcopenia rossz prognosztikai faktor, növeli a szövődmények (fertőzések, vaszkuláris dekompenzáció, HE) kialakulásának kockázatát, és csökkenti a transzplantáció-mentes túlélést is. A májcirrózis katabolikus állapot, a máj glikogénraktárai csökkennek, az energiafelhasználásban a glükóz helyett a zsírsavak szerepe nő, a glükoneogenezishez szükséges aminosavak (fehérjék) – elsősorban az izmokból – mobilizálódnak, aminek izomtömegvesztés, funkcióromlás (sarcopenia) a következménye. A jelentős fehérjemeg-

#### 4. táblázat: A hepaticus encephalopathia főbb precipitáló tényezői

Megnövekedett fehérjekínálat	Társuló akut májsejtkárosodás
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fehérjeabúzus (&gt;1,5 g/ttkg/nap)</li> <li>Gasztrointesztinális vérzés</li> <li>Székrekedés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alkoholfogyasztás</li> <li>Májkárosító gyógyszerek</li> <li>Addicionális vírushepatitis</li> </ul>
Fokozott fehérjelebomlás	KIR-gyógyszerek
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gyulladásos folyamatok</li> <li>Fertőzések</li> <li>Endotoxin hatás</li> <li>Szepszis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GABA-kötődést fokozó gyógyszerek (benzodiazepinek, barbiturátok, szedatívumok, tranquillánsok, fenotiazin)</li> </ul>
Stresszállapotok	Keringési zavarok
<ul style="list-style-type: none"> <li>Műtét</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypovolaemia</li> <li>Hipotenzió, hypoxia</li> <li>TIPS-beültetés</li> </ul>
Metabolikus zavarok	Csökkent nitrogénürítés
<ul style="list-style-type: none"> <li>Acidosis, laktátacidosis</li> <li>Azotaemia</li> <li>Cinkhiány</li> <li>Hypoglykaemia</li> <li>Elektrolitzavar (Na, K, Ca, Mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ureaciklust gátló diuretikumok</li> <li>Veseelégtelenség</li> <li>Túlzott vízhajtás</li> </ul>



szorítás ezért kifejezetten hátrányos. Kivétel a súlyos HE-epizód, illetve a gasztrointesztinális vérzés utáni állapot, de ilyenkor is csak rövid ideig indokolt a korlátozás. Az ajánlott napi fehérjebevitel 1,2–1,5 g/ttkg (ascitesmentes testtömegre számolva), de egyes tanulmányokban napi 1,8 g/ttkg sem fokozta a HE kialakulásának a kockázatát. Kerülendő azonban az ennél is magasabb fehérjetartalmú, „abúzus” jellegű, extrém nagy étkezések.

Bár HE-ben a növényi eredetű fehérjék preferálása elméletileg előnyös, ugyanakkor az erre vonatkozó viszonylag kevés klinikai vizsgálat eredménye nem egyértelmű. Ráadásul problémát okozhat, hogy számos beteg nem kedveli és/vagy nem, vagy rosszul tolerálja a növényifehérje-tartalmú ételeket, ez pedig fehérje- és kalóriahiányos táplálkozáshoz vezethet. A vörös húsoknál kedvezőbb lehet a fehér húsok fogyasztása (baromfi, halak és más vízi állatok).

Figyelni kell a megfelelő kalóriabevitelre is, ez napi 35–40 kcal/ttkg legyen. Az éhezés kerülendő, napi többszöri (5–6-szori) étkezés, az éhomi periódusok lerövidítése javasolt. Célszerű a főétkezések között és elalvás előtt kisebb étkezések beiktatása.

Fontos a megfelelő mennyiségű folyadékbevitel. Nem ritka, hogy a beteg a vízretenció kialakulásától vagy annak fokozódásától tartva kevés folyadékot fogyaszt, ami hypovolaemiát, elektrolitzavarokat okozhat, vagy legalábbis hozzájárulhat ezek kialakulásához (15, 16).

Javasolt a vitaminok, ásványi anyagok, mikrotápanyagok hiányállapotainak felmérése, hiány esetén a pótlásuk.

Kifejezetten előnyös a megfelelő (nem extrém) rendszeres fizikai aktivitás és az erőnlét fenntartása.

Manifeszt HE epizódon átesetteknel és rejtett HE fennállása esetén egyaránt fontos a beteg (és a vele egy háztartásban élők) tájékoztatása a vezetéssel, balesetveszélyes tevékenységekkel/foglalkozással kapcsolatos kockázatokról. Az EASL azt ajánlja továbbá, hogy az ilyen állapotú egyéneknél történjen hivatalos, formális gépjárművezetői alkalmassági vizsgálat.

### Gyógyszeres terápia

Mind a tünetekkel járó (manifeszt), mind a tünetekkel nem járó (rejtett) HE gyógyszeres kezelést tesz szükségessé. Ennek része a precipitáló faktorok keresése, hatékony kezelése is. Tekintettel az aspiráció és következményeinek kockázatára, a súlyos fokozatú (WHK  $\geq 3$ ) HE-ben szenvedő beteg kezelését kiemelt fekvőbeteg-ellátó egységben, preferáltan intenzív terápiás osztályon indokolt végezni (respiráció szükségessége esetén ez értelemszerű).

Nem felszívódó diszacharidok (laktulóz, laktit)

A laktulóz csökkenti a bél pH-ját, alacsonyabb pH-n az  $\text{NH}^3\text{-NH}^4$  arány az utóbbi irányába tolódik el, amely nem jut át a bélfalon. Szintén csökkenti az ammónia felszívódását, és következményesen a vérszintjét az, hogy a laktulóz laxatív hatása révén csökkenti a béltransziditót. Ezzel nő a nitrogénürítés a székletben. Növeli továbbá a bélbaktériumok ammóniafelvételét, valamint csökkenti az ammóniumszintézisben szerepet játszó, ureáztermelő bélbaktériumok számát is. Magyarországon a laktu-

lóz használjuk elősorban. A szájon át alkalmazható szirup dózisa egyéni toleranciától függ: napi 1–3-szor 1–3 evőkanál. A cél a napi két-háromszori laza széklet elérése. A relatív gyakori gasztrointesztinális mellékhatások (puffadás, hasmenés, hányinger, flatulencia) lehetnek alkalmazásának korlátai. Ha a beteg szájon át nem tudja bevenni, nasogastricus szondán keresztül vagy beöntés formájában is adható (1–3 liter 20%-os oldat formájában) (14–16).

### Antibiotikumok

A nem felszívódó antibiotikumok az ureáztermelő bélbaktériumok számának csökkentése révén hatnak. A rifaximin széles spektrumú antibiotikum, minimális mennyiségben szívódik csak fel, mellékhatása alig van. A dózisa napi  $2 \times 550$  mg vagy napi  $3 \times 400$  mg (16, 17). A laktulóz-monoterápia nem kellő effektusa esetén azal kombinálva, laktulózintolerancia esetén monoterápiában alkalmazható. A HE kezelésében a laktulóz + rifaximin kombináció a laktulóz-monoterápiánál hatékonyabbnak bizonyult, a kombinált kezelésben részesülők között csökkent a szepszissel kapcsolatba hozható halálozás is. A neomycin (Magyarországon nem forgalmazzák), a vancomycin és a metronidazol mellékhatásai és toxicitásuk miatt csak alternatívaként jönnek szóba, hosszú távú kezelésre nem alkalmasak (14–17). A májcirrózis kapcsán spontán bakteriális peritonitisepizód utáni rekurrencia megelőzésére a norfloxacin vagy trimetoprim/szulfametoxazol szekunder prevenciót használják. HE-prevenció vonatkozásában ezek nem szerepelnek az ajánlásokban.

### L-ornithine L-aspartate (LOLA)

Májcirrózisban a glutamin-szintetáz és a karbomil-foszfát-szintetáz enzim működése is csökkent. A LOLA mindkét enzim működését serkenti, fokozza a glutaminszintézist a perivenosus hepatocytákban, a vázizmokban és a központi idegrendszerben, stimulálja az ureaszintézist a periportalis hepatocytákban, így csökkenti az ammóniaszintet, javítja a klinikai tüneteket és a pszichometriai paramétereket. Leírták a LOLA vázizomzatra gyakorolt kedvező hatását is. Hétnapos parenterális LOLA-kezelés után javult az izomanyagcsere, az izomműködés, és csökkent a katabolizmus (18). Megfigyelték a LOLA hepatoprotektív hatását is, amelynek magyarázata lehet az L-ornithine transzaminációjával képződő glutamát antioxidáns hatása, valamint az, hogy az L-ornithine-ből az ureaciklusban képződő, nagyobb mennyiségű L-arginine (amely a nitrogén-oxid-szintetáz [NOS] obligát szubsztrátja) a fokozott nitrogén-oxid- (NO-) termelés révén javítja a mikroperfúziót a májban (19). A HE kezelésében a LOLA hatékonyabbnak bizonyult, mint a placebo, és hasonló hatékonyságú volt, mint a laktulóz vagy a rifaximin. A per os LOLA-kezelés különösen hatékonynak bizonyult MHE-ben. A LOLA biztonságos, hatékony és jól tolerálható kezelés, világszerte rutinszerűen alkalmazzák (az USA-t kivéve). Dózisa napi 3–4×5 gramm per os. A parenterális gyógyszerforma Magyarországon nincs forgalomban (14, 16, 18, 20, 21).

Albumin

A parenterális albumin pótlást régóta, széles körben alkalmazzák a májcirrózis és szövődményeinek kezelésében. Növeli a plazmavolumen, javítja a mikrocirkulációt, megköti és így csökkenti az epesavak, számos citokin és egyéb toxikus anyagok vérszintjét. Egy vizsgálatban összehasonlították az albumin- (1,5 g/tskg/nap) és laktulózkezelés hatékonyságát a laktulóz-monoterápiával HE-ben. A kombinált kezelésben részesülők között szignifikánsan alacsonyabb volt a mortalitás, és csökkent a kórházi ápolás napok száma is (22). Egy 2019-ben publikált metaanalízis eredményei szerint a parenterális albuminkezelés (a különböző vizsgálatokban az albumin dózisa napi 5-250 g, medián 30-40 g/nap között változott) májcirrózisos betegekben csökkentette a HE incidenciáját, illetve csökkentette a HE-epizódok súlyosságát, javította a tüneteket. Az albuminkezelés – a HE kialakulásától függetlenül – csökkentette a cirrózisos betegek kórházi mortalitását is (23). Májcirrózisos betegekben a parenterális albuminkezelés hatékony a HE megelőzésére és kezelésére (14, 15, 22, 23).

A polietilén-glikol 3550 (PEG)

A PEG ismert, biztonságos, ozmotikus hashajtó készítmény. Klinikai vizsgálatokban a hatása gyorsabb volt, és a kórházi kezelés hossza is rövidebb volt, mint a laktulózzal kezelt kontrollcsoport esetében, de ezek az eredmények még megerősítésre szorulnak (14, 15).

Elágazó láncú aminosavak (branched-chain amino acids, BCAA)

Az elágazó láncú aminosavak (BCAA) terápiás alkalmazásának elméleti alapja, hogy májcirrózisban az elágazó láncú (BCAA) és az aromás (AAA) aminosavak egyensúlya meg bomlik, az utóbbiak kerülnek túlsúlyba. Ezek pedig az agyi monoamin ingerületátvivő anyagok prekursorai. Így felmerül, hogy ez az eltérés hozzájárulhat a HE kialakulásához.

Ezentúl a csökkent BCAA-szint miatt csökkenhet a vázizmokban az ammónia-glutamin átalakulás. Klinikai vizsgálatokban azonban a BCAA-kezelés nem bizonyult hatékonyabbnak a laktulóznál, illetve a neomycinnél. Egy nemrég publikált prospektív multicentrikus klinikai vizsgálatban dekompenzált májcirrózisos betegeket kezeltek tartósan per os BCAA-kal. A betegek MELD- és Child-Pough-pontszáma javult, kevesebb HE-epizód fordult elő, mint a kontrollcsoportban, továbbá a kezelés előtt hypalbuminaemiás betegek albuminszintje nőtt. A BCCA-k alternatívát jelenthetnek a megfelelő fehérjebevitel biztosítására, különösen növényifehérje-diétán levő betegek esetében, azonban a kellemetlen íze problémát jelenthet (14–16).

Cink

A cink az ammóniadetoxifikációban részt vevő ureaciklus enzimeinek kofaktora, így felmerült, hogy a májcirrózisban gyakran észlelt cinkhiánynak szerepe lehet a HE kialakulásában. A cinkpótlás hatékonyságát azonban – eddig – igazolni nem sikerült.

Nem gyógyszeres terápia

Probiotikumok

A probiotikumok a bélflóra kedvező irányú megváltoztatása révén lehetnének alkalmasak a HE kezelésére. A klinikai vizsgálatok eddig egyértelműen nem igazolták hatékonyságukat (15–17).

Székettranszplantáció

Az elmúlt 2-3 évtizedben ugrásszerűen nőttek az ismereteink a mikrobiom szerepéről, jelentőségéről a homeosztázisban. Számos kórállapotban írták le a mikrobiom változását, de az esetek jelentős részében a mai napig nem világos, hogy okról vagy következményről van-e szó. A bélmikrobióta változása, ennek patogenetikai szerepe

5. táblázat: A hepaticus encephalopathia megelőzése, kezelése különböző klinikai helyzetekben

	Primer profilaxis	Szekunder profilaxis	HE kezelése
Kompenzált cirrózis	Étrend/életmód, precipitáló tényezők <sup>1</sup> megelőzése/kezelése	Étrend/életmód, precipitáló tényezők <sup>1</sup> megelőzése/kezelése, laktulóz, rifaximin, LOLA	Étrend/életmód
Dekompenzált cirrózis	Étrend/életmód, precipitáló tényezők <sup>1</sup> megelőzése/kezelése	Étrend/életmód, precipitáló tényezők <sup>1</sup> megelőzése/kezelése, laktulóz, rifaximin, LOLA, albumin <sup>3</sup>	Precipitáló tényezők <sup>1</sup> megelőzése/kezelése,
Dekompenzált cirrózis, HE kialakulására hajlamosító, nem jól kontrollálható tényezőkkel	Étrend/életmód, precipitáló tényezők <sup>1</sup> megelőzése/kezelése laktulóz <sup>2</sup> , rifaximin <sup>2</sup> , LOLA <sup>2</sup>	Étrend/életmód, precipitáló tényezők <sup>1</sup> megelőzése/kezelése, laktulóz, rifaximin, LOLA, albumin <sup>3</sup>	laktulóz, rifaximin,
GI vérzés után	Fehérjemegszorítás (rövid ideig), laktulóz, mannitol, PEG	Portalis hipertónia, oesophagus varicositas kezelése	LOLA, albumin <sup>3</sup>

Rövidítések:

LOLA = L-ornithine L-aspartate; PEG = polietilén-glikol 3550

<sup>1</sup>Lásd a 4. táblázatot. <sup>2</sup>Gyógyszeres profilaxis mérlegelendő. <sup>3</sup>Alkalmazása elsősorban hypalbuminaemia és/vagy vaszkuláris dekompenzáció esetén mérlegelendő.

májcirrózisban, HE-ben jól ismert, a bélflóra összetételének, funkciójának megváltoztatása a HE kezelésének egyik jelentős célpontja is. Egy klinikai vizsgálatban antibiotikum-előkezelés után végzett széklettranszplantáció javította a kognitív funkciókat, csökkentette a kórházi ápolás idejét és a relapszusok számát is (24). Jelenleg nem áll rendelkezésre a széklettranszplantáció rutinszerű végzését alátámasztó egyértelmű evidencia, ezért nem ajánlott. További vizsgálatok szükségesek az eljárás klinikai alkalmazhatóságának megítéléséhez (15, 16).

#### Portocavalis söntök obliterációja

Ha erre lehetőség van, stabil állapotú májcirrózisos betegeknél az adekvát gyógyszeres terápia ellenére rekuráló vagy perzisztáló HE kezelésére MELD score <11 esetén a portocavalis söntök obliterációja egyenlően mérlegelendő (8).

#### Májpótló kezelés

Más kezelésre nem reagáló HE esetében MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System), PROMETHEUS vagy terápiás apheresis kezelés jön szóba. Magyarországon jelenleg néhány intézményben lehetőség van az utóbbi végzésére. A hazai szakmai gyakorlatban elsősorban „bridging”-ként alkalmazzuk olyan akut májelégtelenség esetén, amikor az egyéb terápiák nem kellően hatásosak, és az eljárás alkalmazásával várhatóan idő nyerhető az akut májátültetés lebonyolításához, vagy a spontán javuláshoz. Mindhárom kezelési forma magas költségigényű, speciális felszereltséget, szaktudást és gyakorlatot igényel (16).

#### Rövidítések

- ▶ ACLF = acute-on-chronic májelégtelenségben;
- ▶ CP = Child–Pugh score;
- ▶ EASL = Európai Májkutató Társaság;
- ▶ GCS = Glasgow kómaskála;
- ▶ HE = hepatic encephalopathia;
- ▶ KIR = központi idegrendszer;
- ▶ MHE = minimális hepatic encephalopathia;
- ▶ MELD = model for end-stage liver disease;
- ▶ PHT = portális hipertenzió;
- ▶ PEG = polietilén-glikol 3550;
- ▶ PCSK = portocavalis söntkeringés;
- ▶ WHK = West Haven kritériumok

#### Májtranszplantáció

Előrehaladott krónikus májbetegség esetén ismétellen fellépő, vagy a kezelésre nem megfelelően reagáló HE esetében – ha nincs ellenjavallata – minden esetben májtranszplantáció mérlegelendő (EASL 2022). Ennek megítélésében és lebonyolításában a beavatkozást végző intézmény specialistái nyújtanak segítséget (jelenleg: Semmelweis Egyetem Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest, <https://semmelweis.hu/sebeszet/>).

A megelőzés és a kezelés általános szempontjait az 5. táblázat foglalja össze.

#### Irodalom

1. American Association for the Study of Liver Diseases and European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014 Sep; 61(3): 642–59. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>
2. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014 Aug; 60(2): 715–35. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
4. European Association for the Study of the Liver. Corrigendum to "EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis". (*J Hepatol* 2018; 69: 406–460.) *J Hepatol* 2018 Nov; 69(5): 1207. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.009>
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019 Jan; 70(1): 172–193. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>
6. Bajaj JS, Lauridsen M, Tapper EB, et al. Important unresolved questions in the Management of Hepatic Encephalopathy: an ISHEN consensus. *Am J Gastroenterol* 2020 Jul; 115(7): 989–1002. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000603>
7. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2022 Sep; 77(3): 807–824. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.001>
8. Thabut D, Bouzib C, Meunier L, et al. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy: The French recommendations. *Liver Int.* 2023 Apr; 43(4): 750–762. <https://doi.org/10.1111/liv.15510>
9. Nardelli S, Gioia S, Faccioli J, Riggio O, Ridola L. Hepatic encephalopa-

- thy – recent advances in treatment and diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2023 Mar; 17(3): 225–235. <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2183386>
10. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 2019; 79(Suppl 1): S5–S9. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1018-z>
  11. Szalay L. (Update treatment of hepatic encephalopathy) *Orv Hetil* 2004 Aug 22; 145(34): 1747–52.
  12. Lu K. Cellular Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy: An Update. *Biomolecules* 2023; 13(2): 396. <https://doi.org/10.3390/biom13020396>
  13. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroent Hepatol* 2010 Sep; 7(9): 515–525. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.116>
  14. Mangini C, Montagnese S. New therapies of liver diseases: hepatic encephalopathy. *J Clin Med* 2021 Sep 7; 10(18): 4050. <https://doi.org/10.3390/jcm10184050>
  15. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020 Dec; 73(6): 1526–1547. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.013>
  16. Hoilait GJ, Suhail FK, Adhami T, John S. Evidence-based approach to management of hepatic encephalopathy in adults *World J Hepatol* 2022 Apr 27; 14(4): 670–681. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i4.670>
  17. Hudson M, Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019 Apr; 31(4): 434–450. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001311>
  18. Butterworth RF. (2019a) L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Sarcopenia in Chronic Liver Disease: The Taming of a Vicious Cycle. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019 Apr 28; 2019: 8182195. <https://doi.org/10.1155/2019/8182195>
  19. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs* 2019 Feb; 79(Suppl 1): 17–21. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1017-0>
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.hu](http://www.gastronews.hu) weboldalon.



# A széklettranszplantáció aktuális hazai helyzete

Péterfi Zoltán dr., Varga Adorján dr., Vigvári Szabolcs dr., Sipos Dávid dr.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Infektológiai Tanszék, Pécs

Correspondence: peterfi.zoltan@pte.hu

Az elhúzódó hasmenéses kórképek gyógyítására már a negyedik században is alkalmazott eljárás az utóbbi időben került ismét a figyelem középpontjába, ami a refrakter *Clostridioides difficile* fertőzések alternatív, hatékony kezelési lehetőségeként vált ismertté. A széklet komplex összetétele miatt nehezen vizsgálható, és nincs összhangban a napjainkban divatos precíziós medicinával. Ennek ellenére egyre több adat áll rendelkezésünkre a hatékonyságáról, és egyre több, a minőségirányítási rendszerrel kompatibilis technológiák kifejlesztése és elterjedése válik ismertté. Közleményünkben röviden összefoglaljuk a jelen hazai fejlesztéseket, irányokat a széklettranszplantációban.

**KULCSSZAVAK:** *Clostridioides difficile*, fecalis mikrobióta-transzplantáció, székletkapszula

## The current situation on fecal transplantation in Hungary

The procedure of treating chronic diarrhoea, which has been used in the fourth century, has recently come back into focus. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) has become known as an alternative and effective treatment for refractory *Clostridioides difficile* infections. Due to the complex composition of the stool, it is difficult to examine and is not in line with precision medicine so popular today. Despite this, we have more and more data available about its effectiveness and the development and gain ground of more and more quality management systems compatible technologies are becoming known. In this paper, we briefly summarize the current developments and directions in fecal transplantation in Hungary.

**KEYWORDS:** *Clostridioides difficile*, fecal microbiota transplantation, fecal capsule

### Bevezetés

A széklettranszplantáció alatt az egészséges donor székletpreparátumának átültetését értjük a sérült mikroflórával rendelkező recipiens tápcsatornájába azzal a céllal, hogy helyreállítsuk a normál homeosztázist biztosító bélflórát. Több elnevezéssel is találkozhatunk a világirodalomban. A leggyakrabban használt terminus technicus a *székletmikrobióta-transzplantáció* (fecal microbiota transplantation, FMT), de *transzfaunáció* vagy *székletmikrobióta-transzfer* névvel is találkozhatunk. Ugyan a kezelés nincs összhangban az utóbbi években teret nyerő precíziós medicinával, mégis több mint 416 regisztrált klinikai vizsgálat zajlik világszerte a transzplantáció hatékonyságának felmérése céljából. A transzplantáció is eltér a megszokott transzplantációs kritériumoktól, ezért szerencsésebb lenne mikrobióta-transzferről beszélni. A transzplantáció során nincs szükség HLA-identikus vagy rokon donort kiválasztani, azonban itt is előfordulhatnak infekciók és kilökődésre utaló immunfolyamatok (1).

Az FMT egy agresszív terápiás beavatkozást jelent a mikrobiom megváltoztatására, ezért körültekintéssel kell alkalmaznunk (2). Használatával kapcsolatosan számos aggály merült fel már korábban is, mint például az eljárás kellemetlen volta, bizonyos esetekben az invazív adagolás szükségessége, a fertőzés átvitelének kockázata, valamint a megfelelő donor kiválasztásának nehézsége (3). Az FDA is felhívta a figyelmet a lehetséges súlyos kockázatokra, mint a multirezisztens kórokozók lehetséges átvitelére (4). A fertőzés átvitelének kockázata csökkenthető a donorok megfelelő szűrésével, a preparátum székletbankban történő tárolásával (fagyasztva, liofilezve) a donor újrászűrésének idejéig, így elkerülve a kórokozók ablakperiódusban való átvitelét. Lehetőség van a baktériummentes szűrletek létrehozására, ami a multirezisztens kórokozók átvitelének kockázatát jelentősen minimalizálja (5, 6). Ez utóbbi módszerrel azonban a vírusok és fágok átvitelét nem tudjuk megakadályozni. A körültekintőbb donorszűrésre az alapot a SARS-CoV-2 megjelenése és a kialakult világjárvány jelentette, ugyanis a vírus a gasztroin-

tesztinális nyálkahártyához is kötődik, és a széklettel hosszú ideig ürül. Ugyan a vírus RNS-e akár a fertőződés utáni 45. napon is kimutatható, azonban a jelenlétének klinikai relevanciája nem ismert, mivel az RNS kimutatása nem egyenértékű a fertőzőképes, viabilis vírus jelenlétével (7).

Az FMT a fent részletezett nehézségek ellenére bizonyítottan hatékonyságát, és magas evidenciaszinten (Ia) javasolt és elfogadott eljárás a rekurrens vagy refrakter *Clostridioides difficile* fertőzések kezelésére, amit randomizált klinikai vizsgálatok is alátámasztottak. A vezető nemzetközi gasztroenterológiai és infektológiai irányelvek mellett az Emmi és az OEK (Országos Epidemiológiai Központ) módszertani levele is a hatásos terápiás lehetőségek egyikeként javasolja a használatát. Az FDA 2022 novemberében engedélyezte az első fecalis mikrobióta-termék forgalmazását a visszatérő *C. difficile* fertőzések kezelésére (8). IBD vagy IBS esetében még hiányoznak a hatékonyságot megfelelően alátámasztó, nagy esetszámú randomizált, kontrollált vizsgálatok. Kis esetszámú végzett vizsgálatok bizonyos esetekben hatékonyak bizonyultak, de a hatékonyságát alátámasztó mechanizmusok nem teljesen ismertek (9).

## Az FMT célja

Az FMT célja helyreállítani az egészséges bélökoszisztémát, a mikrobiomhoz köthető funkcionális hálózatot és anyagcsere-állapotot, ezzel elérve a tartós gyógyulást vagy a tünetek megszűnését. Jellegzetes mikrobiális változások, lenyomatok figyelhetők meg a különböző anyagcsere, immunológiai, mentális betegségek kialakulása során. Habár nem ismert még, hogy a mikrobiom összetételének változása eredményezte-e az adott betegség kialakulását, de a mikrobiom ökoszisztémájának, összetételének helyreállítása ezen betegségek tüneteinek jelentős javulását eredményezi (10). A mikrobiom és a betegségek kapcsolatáról – annak ellenére, hogy rengeteg adat áll rendelkezésünkre – a kapcsolatok sokszintű összefonódása és bonyolultsága miatt mégis keveset tudunk. A megfelelő donor kiválasztásának többek között ez is a hátránya. Ugyanakkor a mikrobiom összetevőinek részletes vizsgálata is nehézségekbe ütközik. Ennek ellenére rendelkezünk használható protokollokkal, kritériumokkal, amelyek betartása mellett elérhetjük, hogy a recipienst rövid és hosszú távon a legkevésbé veszélynek tegyük ki.

## A donor szűrésének kritériumai

A donor megválasztása során arra kell törekedni, hogy a szűrés során az ismert átvihető fertőző betegségek kórokozóit kiszűrjük, nem veszélyeztetve a recipiens életét. Tekintettel arra, hogy a transzplantáció során átvitt mikrobiom közössége átveszi a helyét, a rezidens flórának a donáció előtt a következő feltételeknek kell megfelelnie. A donornak rendezett legyen a széklethabitus, és ne szenvedjen daganatos vagy krónikus anyagcsere-betegségben. A donor szűrését egy állapotfelmérés (előző fél évben történő gyógyszeresedés, utazás, életvitel, krónikus betegség, széklethabitus) után általános vérvétel és a széklettel is átvihető fertőző ágensek jelenlétének kizá-

rása követ. Szűrni kell HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, CMV, HIV, SARS-CoV-2, lues, toxoplazma, székletparazita, baktérium és *C. difficile* toxin és antigén irányában. MDR-kolonizáló baktériumok kizárására ánusztörletet vagy székletenyésztest szükséges vizsgálni. A székletenyésztest során azonban külön jelezni szükséges a vizsgálat célját, mivel a rutinyenésztestkor nem biztos, hogy az alkalmazott szelektív táptalajokon identifikálható a kérdéses mikroba, vagy elvégzik annak antibiotikumérzékenységi vizsgálatát (pl. *Enterococcus*, *E. coli*). Egyes protokollok ezen kívül előírják a norovírus, az adenovírus és a rotavírus RNS-vizsgálatát is (3, 11). A SARS-CoV-2 vírus átvitelének megelőzésére és szűrésére több protokoll is rendelkezésünkre áll (12, 13). Ha lehetőség van rá, akkor célszerű a donor székleletét fagyasztva tárolni, és karanténba helyezni, majd 14–21 nappal később ismételt negatív szűrővizsgálatok után alkalmazni (14). A székletranszplantációval foglalkozók szerint a donor szűrésének összetettsége és a szűrés költségei jelentik a módszer elterjedésének fő akadályát (15).

## Az FMT formái

Az elmúlt időszakban a donorszéklet recipiensbe juttatására számos módszert kipróbáltak. Minden módszernek megvannak az előnyei és hátrányai egyaránt. Az egyes preparátumok hatékonyságát összehasonlították, és nem találtak szignifikáns különbséget a preparátum típusai között (1, 16–20).

A friss széklethomogenizátumot 6 órán belül fel kell használni. Előnye, hogy nem kell a mikrobiom megváltozásával számolni, de tárolni nem lehet. A preparált széklethomogenizátum –80 Celsius-fokra fagyasztható, és kb. 6 hónapig megőrzi minőségét és hatékonyságát. A fagyasztás során bekövetkező mikrobakárosodások kivédése céljából krioprotektív anyag hozzáadását javasolják. A –20 Celsius-fokon való fagyasztás és tárolás során bizonyos enzimmrendszerek aktívak maradhatnak, ami a bélflóra eltolódásához vezethet (21).

A liofilizálás vagy fagyasztva szárítás során megfelelő körülmények mellett (pára- és oxigénmentes környezet) elméletileg a székletpreparátum akár korlátlan ideig is eltartható (6, 22).

## Az FMT hazai helyzete

Hazánkban nincs egységes eljárás és követelményrendszer a transzplantáció kivitelezését illetően. Ugyan létezik transzplantációs protokoll, de abban a székletpreparátum előállítás kritériumai szabad kezet adnak a beavatkozást végzőnek az általa preferált technika alkalmazására. Nincs egységes minőségi kritériumrendszer sem.

A transzplantációt végző centrumok többsége friss székleletet vagy fagyasztott székletpreparátumot alkalmaz. Ez a legkevésbé időigényes és műszerigényes eljárás. Az FMT hazai elterjedésében elsősorban országos és egyetemi központok járnak az élen (16, 17, 23, 24). Regiszter hiányában azonban pontos adatokkal nem rendelkezünk az elvégzett beavatkozások számát és a kimeneteli eredményeket illetően.

Budapesten a Dél-pesti Centrumkórház Infektológiai Osztályán végeznek nagy számban széklettranszplantációt. A székletpreparátumok elkészítésére és a transzplantáció kivitelezésére a hagyományos technológiát alkalmazva friss vagy fagyasztott székletpreparátumokat nasogastricus szondán keresztül alkalmazzák. Budapesten több magánrendelőben van lehetőség széklettranszplantátumhoz jutni. A Debreceni Egyetemen, ahol korábban részletes egyetemi módszertani ajánlás is született (25), Nagy és munkatársai egy technológiai fejlesztés során automatizálták a donorszéklet feldolgozását és transzfúziós zacskóba helyezését, amit később –80 Celsius-fokon működő fa-

gyasztóban bankolnak. A technológia alkalmas minőségirányítási környezet létrehozására és a beadott széklet mennyiségének pontos meghatározására.

A Pécsi Egyetemen Péterfi és munkatársai egy másik fejlesztési úton indultak el. A friss és fagyasztott székletpreparátumok mellett fagyasztva szárított (liofilizált) preparátumokkal is végeztek transzplantációt, vizsgálatokat, majd később a széklet kapszulázásával, a baktériumtartalmú és a baktériumszegény szűrlettel értek el technológiai fejlesztést és jó eredményeket (6, 16, 17, 22, 23, 26).

A módszer szintén alkalmas minőségirányítási környezet létrehozására, a beadott széklet minőségi megítélésére

**1. táblázat: Az egyes transzplantációs lehetőségek összehasonlítása**

Széklet-transzplantátum formája/típusa	Előnye	Hátránya
<b>Friss székletpreparátum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Könnyen elkészíthető</li> <li>• Nem időigényes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nem tárolható</li> <li>• Invazív beavatkozással juttatható a recipiensbe</li> <li>• Szövődmények előfordulnak</li> <li>• Kellemetlen a beteg számára</li> </ul>
<b>Fagyasztott székletpreparátum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hosszabb ideig tárolható</li> <li>• Székletbank hozható létre</li> <li>• Fagyasztót igényel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ki kell olvasztani használat előtt</li> <li>• Invazív beavatkozással juttatható a recipiensbe</li> <li>• Szövődmények előfordulnak</li> <li>• Kellemetlen a beteg számára</li> </ul>
<b>Fagyasztva szárított (liofilizált) székletpreparátum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Egyszerűbb tárolási lehetőség (akár szobahőmérsékleten is)</li> <li>• Tartósabb tárolás megfelelő körülmények között</li> <li>• Csak desztillált víz hozzáadásával már használatra kész</li> <li>• Székletbank hozható létre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Az elkészítés ideje kb. 36 órával megnyúlik</li> <li>• Invazív beavatkozással juttatható a recipiensbe</li> <li>• Szövődmények előfordulnak</li> <li>• Kellemetlen a beteg számára</li> </ul>
<b>Fagyasztott székletet tartalmazó kapszula</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Késsé körülményes a kapszulák töltése</li> <li>• Kényelmes a beteg számára</li> <li>• Fagyasztott tárolás</li> <li>• Székletbank hozható létre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sok kapszulára (30-40 kapszula) van szükség</li> <li>• Speciális kapszulát igényel</li> </ul>
<b>Liofilizált székletet tartalmazó enterosolvens kapszula</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kényelmes a beteg számára</li> <li>• Könnyű kezelés és tárolás</li> <li>• Kisebb mennyiség</li> <li>• Hosszabb tárolási lehetőség, mint a fagyasztott széklet esetében</li> <li>• Székletbank hozható létre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Időigényes az előállítása, a kisebb kapszulák miatt több kapszulára van szükség (15-20 kapszula)</li> <li>• Speciális kapszulát igényel</li> </ul>
<b>Liofilizált székletet tartalmazó lágy zselatinkapszula</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kényelmes a beteg számára</li> <li>• Könnyű kezelés és tárolás</li> <li>• Kisebb mennyiség (8-10 kapszula)</li> <li>• Hosszabb tárolási lehetőség, mint a fagyasztott széklet esetében</li> <li>• Nincs szükség speciális kapszulára</li> <li>• Székletbank hozható létre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Időigényes az előállítása</li> </ul>
<b>Liofilizált, baktériumdús üledéket tartalmazó kapszula</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kényelmes a beteg számára</li> <li>• Könnyű kezelés és tárolás</li> <li>• Kisebb mennyiség (4-5 kapszula)</li> <li>• Hosszabb tárolási lehetőség, mint a fagyasztott széklet esetében</li> <li>• Nincs szükség speciális kapszulára</li> <li>• Székletbank hozható létre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Időigényes az előállítása (4-5 nap)</li> <li>• Pluszcentrifugálást igényel</li> </ul>
<b>Liofilizált, baktériumszegény kapszula</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kényelmes a beteg számára</li> <li>• Könnyű kezelés és tárolás</li> <li>• Kisebb mennyiség (4-5 kapszula)</li> <li>• Hosszabb tárolási lehetőség, mint a fagyasztott széklet esetében</li> <li>• Nincs szükség speciális kapszulára</li> <li>• Székletbank hozható létre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Időigényes az előállítása (4-5 nap)</li> <li>• Pluszcentrifugálást igényel</li> </ul>



és mennyiségének pontos meghatározására. Székletbank könnyen létrehozható. A *C. difficile* fertőzések kezelésére bevezették a baktériumszegény székletkapszulák alkalmazását, ami mellett a klinikai siker ugyanolyan jónak mutatkozott, mint a teljes széklettel végzett beavatkozás. Ezzel szemben a csak baktériumot tartalmazó kapszulákkal végzett transzplantáció sikere ezen eredményektől lényegesen elmaradt. A Szegedi Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján első sorban gyulladásszerű bélbetegségek kezelésére, de *C. difficile* fertőzések kezelésére is alkalmaznak széklettranszplantációt.

Néhány esetben az ország több kórházában terápiareszisztens, recidiváló *C. difficile* infekció kezelésére FMT-t végeztek. Az észak-magyarországi és észak-alföldi régió vezető centrumkórházi intézetei egymás közötti együttműködésében mikrobióta-készítmények átadásával oldják meg, hogy a betegek hozzájussanak a terápiás lehetőséghez.

Saját vizsgálataink eredménye: a baktériumok túlélési ideje nagyban függ a tárolási hőmérséklettől, szobahőmérsékleten vagy hűtőhőmérsékleten. Ahogy az megjósolható, max. 30 napig várható életképes baktériumtúlélés. A fagyasztott tárolás (–20 vagy –80 Celsius-fok) esetén 90 nap után kezd csökkenni a baktériumok csíraszama.

A liofilizálás során a rövid szénláncú zsírsavak (SCFA) aránya és mennyisége érdemben nem változik, és a sikeres transzplantáció után a recipiensekben a donoréhoz hasonló mértékben megnövekszik a butirát mennyisége. A székletfehérje mikrocip-gélelektroforézises vizsgálata azt mutatta, hogy a liofilizálás nem változtatja meg a fehérjeprofil, de a tárolás során az egyik be nem azonosított fehérje mennyisége, ami a transzplantáció sikerének egyik mutatója is, idővel bomlik, a mennyisége csökken. A metagenomikai vizsgálatok azt mutatták, hogy függetlenül attól, hogy a recipiens baktériumszegény székletkapszulával vagy baktériumtartalmú kapszulával volt transzplantálva, a recipiens székletének biodiverzitása jelentősen javult. A készítmények valós összetétele azok komplexitása és vizsgálatának nehézségei miatt sajnos nem ismert. A transzplantáció során „OO” lágy zselatin-kapszulákat alkalmaztunk. A kapszulák előnye, hogy könnyen tölthetők, a méréseink szerint a gyomorból kiürülve oldódnak, és a béltranszidő függvényében a béltraktus különböző szakaszain indul el a szaporodásuk (6, 22).

Az egyes alkalmazási módszerek összehasonlító tulajdonságait az 1. táblázatban tüntettük fel.

További megoldásra váró feladat az FMT finanszírozása. Jelenleg nem finanszírozott a beavatkozás, ezért a donor-

szűrés és a transzplantátum előállítás, a transzplantáció kivitelezésének költségeit a transzplantációt végző intézetnek kell előteremtenie. A közfinanszírozás megszerzésére tett erőfeszítések reményeink szerint hamarosan meghozzák az eredményt. A finanszírozás megoldása elősegíthetné az FMT szélesebb körben való alkalmazását és a jobb, kényelmesebb technikák meghonosodását.

## Összefoglalás

Az FMT szabályozása és osztályozása az idők folyamán sokat fejlődött. A széklettranszplantációt érintő kutatás területén való aktív részvétel az országok és régiók között is nagy változatosságot mutat. 2014-ben az Európai Bizottság javaslata az volt, hogy a széklettranszplantációt egy „összetett anyagnak” – amely emberi és nem emberi összetevőket tartalmazó anyag – minősítsék. Az FMT aktív összetevői valószínűleg kapcsolódnak a nem emberi összetevőkhöz, ami az Európai Szövetek és Sejtek Direktíváján (European Tissues and Cells Directive) kívül esik, ezért helyi/nemzeti szinten javasolták a transzplantáció szabályozását (27, 28). Az FMT egyelőre csak a recidív vagy refrakter *C. difficile* fertőzések kezelésére jóváhagyott és a legmagasabb evidenciaszinten javasolt terápiás lehetőség. A legutóbbi években megjelent összefoglalók és metaanalízisek egyre több adattal szolgálnak az FMT biztonságos és hatékony használatáról. Hatékonyágát jelenleg is intenzíven tanulmányozzák és finomítják több emésztőrendszeri és nem emésztőrendszeri betegség kezelésére is. Az aktív colitis ulcerosa kimenetelét jótékonyan befolyásolja, de májbetegségekben, metabolikus szindrómában, obesitasban, neurológiai és pszichiátriai kórképek és antibiotikumrezisztens kórokozók esetében is komoly érdeklődés mutatkozik az FMT iránt. A beavatkozás az eddigi vizsgálatok alapján biztonságosnak mutatkozik, és szövődménnyel is alig lehet találkozni (29).

A transzplantátum előállításának standardizálása, a minőségirányítási rendszernek megfelelő módszerek, ellenőrzések kidolgozása, valamint a transzplantáció finanszírozásának bevezetése egyszerűbbé és könnyebben kivitelezhetővé teheti a széklettranszplantációt. A klinikai vizsgálatok adatai a közeljövőben nemcsak a *C. difficile* infekció kezelése, hanem más betegségek előtt is megnyitják a kapukat.

Az FMT további fejlődését illetően a jövő kifejezetten a kapszulás transzplantáció irányába mutat, mivel ez egy nem invazív, jobban tolerálható és csaknem mellékhatásmentes beavatkozás.

## Irodalom

- Halaweish HF, Boatman S, Staley C. Encapsulated fecal microbiota transplantation: Development, efficacy, and clinical application. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 826114. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.826114>
- Zhang S, Deng F, Chen J, et al. Fecal microbiota transplantation treatment of autoimmune-mediated type 1 diabetes: A systematic review. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 1075201. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1075201>
- Bálint A, Born A, Fried K et al. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a hagyományos széklettranszplantációs eljárás kivitelezéséről. *Egészségügyi Közlöny* 2020; 70(12): 1658–1681.

- FDA report: Fecal Microbiota for Transplantation: Safety Alert – Risk of Serious Adverse Events Likely Due to Transmission of Pathogenic Organisms 2020. 07. 04.

<https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-alert-risk-serious-adverse-events-likely-due-transmission>

- Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, et al. Efficacy of Sterile Fecal Filtrate Transfer for Treating Patients With Clostridium difficile Infection. *Gastroenterology* 2017; 152(4): 799–811.e7.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.010>

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.hu](http://www.gastronews.hu) weboldalon.



naponta egyszer  
**ZEPOSIA**<sup>TM</sup>  
(ozanimod) | 0,92 mg  
kapszula

A ZEPOSIA<sup>®</sup> (ozanimod)  
egy hatékony és biztonságos  
napi egyszeri per os készítmény,  
amely közepesen súlyos vagy  
súlyos, aktív colitis ulcerosában  
(CU) szenvedő felnőtt betegeknek  
a kezelésére javallt.\*<sup>1</sup>

\*Aki nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre vagy biológiai gyógyszerre, akinek a terápiás válasz megszűnt, vagy akik intoleránsak voltak ezekre a kezelésekre.



#### HATÁSOSSÁG

Gyors klinikai válasz a 10. héten és tartós klinikai remisszió az 52. héten<sup>1</sup>



#### MEGBÍZHATÓSÁG

A placebohoz hasonlóan alacsony a mellékhatások előfordulása és a súlyos fertőzések vagy rosszindulatú daganatok kockázata<sup>1</sup>



#### ADAGOLÁS

A ZEPOSIA<sup>®</sup> egyenletes, szájon át történő, napi egyszeri adagolást biztosít<sup>1</sup>



#### HATÁSMECHANIZMUS

A ZEPOSIA<sup>®</sup> új lehetőséget kínál a colitis ulcerosa kezelésében innovatív hatásmechanizmusának köszönhetően<sup>1</sup>

#### ▼ ZEPOSIA<sup>®</sup> (ozanimod) 0,23 mg, 0,46 mg, 0,92 mg kemény kapszula

**Kiadhatóság:** A szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszerek (Sz). **A gyógyszer rendelése előtt bővebb információért olvassa el az alkalmazási előírást:** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_hu.pdf). **Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár:** A készítmény társadalombiztosítási támogatásban nem részesül. **A forgalomba hozatali engedély jogosult magyarországi képviselője:** Bristol Myers Squibb Kft., 1124 Budapest, Csörsz utca 49-51., tel: (+36) 1 301 9797, e-mail: [medinfo.hungary@bms.com](mailto:medinfo.hungary@bms.com)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

2084-HU-2300002  
Lezárás dátuma: 2023. 03. 03.

<sup>1</sup> Hatályos Zeposia<sup>®</sup> alkalmazási előírás ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_hu.pdf))

 **Bristol Myers Squibb**<sup>TM</sup>

A Zeposia<sup>®</sup> márkanév és kapcsolódó logó a Celgene vállalat, a Bristol Myers Squibb vállalat bejegyzett védjegyei.  
© 2022 Bristol Myers Squibb vállalat. Minden jog fenntartva!

# Az immunszuppresszív és biológiai terápia időzítése gyulladásos bélbetegségben

Farkas Bernadett dr., Molnár Tamás dr., Farkas Klaudia dr.  
Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Szeged  
Correspondence: farkas.klaudia@med.u-szeged.hu

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) kezelése drámai változáson ment keresztül az immunszuppresszív és a biológiai terápia megjelenésével. A legújabb szakirodalmi adatok arra utalnak, hogy a kórkép természetes lefolyására gyakorolt hatásukat bevezetésük időzítése is befolyásolja. Ugyanakkor továbbra is kihívást jelent azon betegek azonosítása, akik számára a korai hatékony kezelés biztosítaná a legkedvezőbb kimenetelt, megóvva az enyhébb betegség-fenotípust mutató egyéneket a felesleges kockázatoktól és potenciális mellékhatásoktól. Ezen közlemény célja, hogy bemutassa a jelenleg Magyarországon elérhető, középsúlyos-súlyos aktivitást mutató IBD-ben alkalmazható terápiás lehetőségeket, és összefoglalja az ezek optimális időzítésével kapcsolatos jelenlegi ismereteinket, valamint javaslatot tegyen egy, a mindennapi betegellátásban használható kezelési algoritmusra.

**KULCSSZAVAK:** Crohn-betegség, colitis ulcerosa, biológiai terápia, időzítés, immunszuppresszív kezelés, gyulladásos bélbetegségek, top-down terápia

## Use of immunosuppressive and biological therapy in inflammatory bowel disease

The management of inflammatory bowel disease has changed dramatically with the development of immunosuppressive and biological therapies. Recent literature suggest that the impact of biological and immunomodulatory therapy on the natural history of disease might be dependent on the timing of their introduction. However, the challenge remains to identify patients for whom early effective treatment would provide the most beneficial outcome, protecting individuals with milder disease phenotype from unnecessary risks and potential side effects. The aim of this review is to highlight the therapeutic options for moderate to severe IBD currently available in Hungary, to summarize our current knowledge on the optimal timing of their initiation, and to propose a treatment algorithm that can be used in everyday patient care.

**KEYWORDS:** Crohn's disease, ulcerative colitis, biological therapy, timing, immunosuppressive treatment, inflammatory bowel disease, top-down therapy

A gyulladásos bélbetegségben (IBD – colitis ulcerosa [UC]; Crohn-betegség [CD]) szenvedők gondozása jelentős változáson ment keresztül az elmúlt néhány évben. A korábban elsődleges terápiás célként megfogalmazott klinikai és szteroidmentes remisszióindukció és -fenntartás mellett egyre nagyobb hangsúlyt kapott a biomarkerek normalizációja, valamint az endoszkópos és a hisztológiai (UC)/transzmurális gyógyulás (CD) elérése is (1, 2). Bár a biologikumok és kis molekulájú szerek alkalmazása forra-

dalmasította az IBD-ben szenvedő betegek ellátását, ezek és a hagyományos immunszuppresszív szerek gyakorlati alkalmazása, illetve a kezelési algoritmusban való elhelyezése sokszor nem könnyű feladat. A jelen összefoglaló közlemény egy gyakorlatorientált áttekintést kíván adni a jelenleg IBD-ben alkalmazható, Magyarországon is elérhető terápiás lehetőségekről, miközben az immunszuppresszív készítmények és biologikumok megfelelő időzítéséhez is próbál segítséget nyújtani.



Az IBD-s betegek kezelési elvében az elmúlt években paradigmaváltás következett be. Az ezelőtt elsőként alkalmazott felépítő séma („step up”) mellett megjelent a „top down” megközelítés is. Míg az előbbi a kórkép súlyosságához fokozatosan igazodik, addig az utóbbi séma már a betegség korai stádiumában alkalmazott agresszív kezelést részesíti előnyben azoknál a betegeknél, akiknél súlyosabb betegséglefolyásra számíthatunk. *Baert F. és munkatársai* által végzett prospektív klinikai vizsgálat eredményei alapján a top-down kezelési stratégiát követő Crohn-betegek körében jóval nagyobb arányban volt megfigyelhető teljes nyálkahártya-gyógyulás a 4 éves utánkövetési periódus alatt, mint a konvencionális terápiában részesülő betegcsoportnál (72% vs. 28,6%). Ezenfelül a korai stádiumú CD-ben (<2 év a diagnózis után) a komplett nyálkahártya-gyógyulás elérése után szignifikánsan magasabb volt a szteroidmentes remisszió aránya a terápiainiciálást követő 4 évben (16/24 [70,8%] vs. 6/22 [27,3%];  $p=0,036$ ). Ezen adatok tovább bizonyítják, hogy a korai nyálkahártya-gyógyulást eredményező kezelés kedvezően befolyásolja a későbbi lefolyást (3). Az IBD patogenezisének széles körű vizsgálata során bebizonyosodni látszik, hogy a korai, hatékony kezelés csökkenti a gyulladási aktivitást, megelőzheti a bélkárosodást, a későbbi bélreszekció szükségességét, valamint jelentősen csökkentheti a szövődmények rizikóját, illetve az életminőségbeli romlást. Ugyanakkor kihívást jelent azon betegek kiválasztása, akik a legtöbbet profitálnának a korai intenzív terápiából, megkímélve az indolens kórképlefolyást mutató betegcsoportot a felesleges kockázatoktól és potenciális mellékhatásoktól (4–8). Az optimális terápia megválasztásához elengedhetetlen a szövődményes CD- és UC-fenotípusra hajlamos betegcsoportot azonosítása már a diagnóziskor, illetve a kezelés folyamán. A napi gyakorlatban a rizikóbesorolás egyelőre elsősorban a klinikai és az endoszkópos eredmények alapján történik, az újabb genetikai, szerológiai, esetleg mikrobiom-alapú prediktorok rutinszerű alkalmazására még nincs lehetőség. A CD negatív kimenetelének előrejelzői többek között a fiatal kor (<30 év), vékonybél- és perianalis érintettség, dohányzás, szteroidkezelés és bélreszekció korai szükségessége, illetve mély fekélyek jelenléte az endoszkópia során. UC esetén szintén kedvezőtlen prognosztikai tényezőnek számít a fiatal életkor (<30 év) és a korai szteroidigény, ugyanakkor a kiterjedt betegség, az anamnesztikus *Clostridioides difficile*

### 1. táblázat: A komplikált betegséglefolyás klinikai és endoszkópos prediktorai, amelyek korai intenzív kezelést indokolnak (8–11)

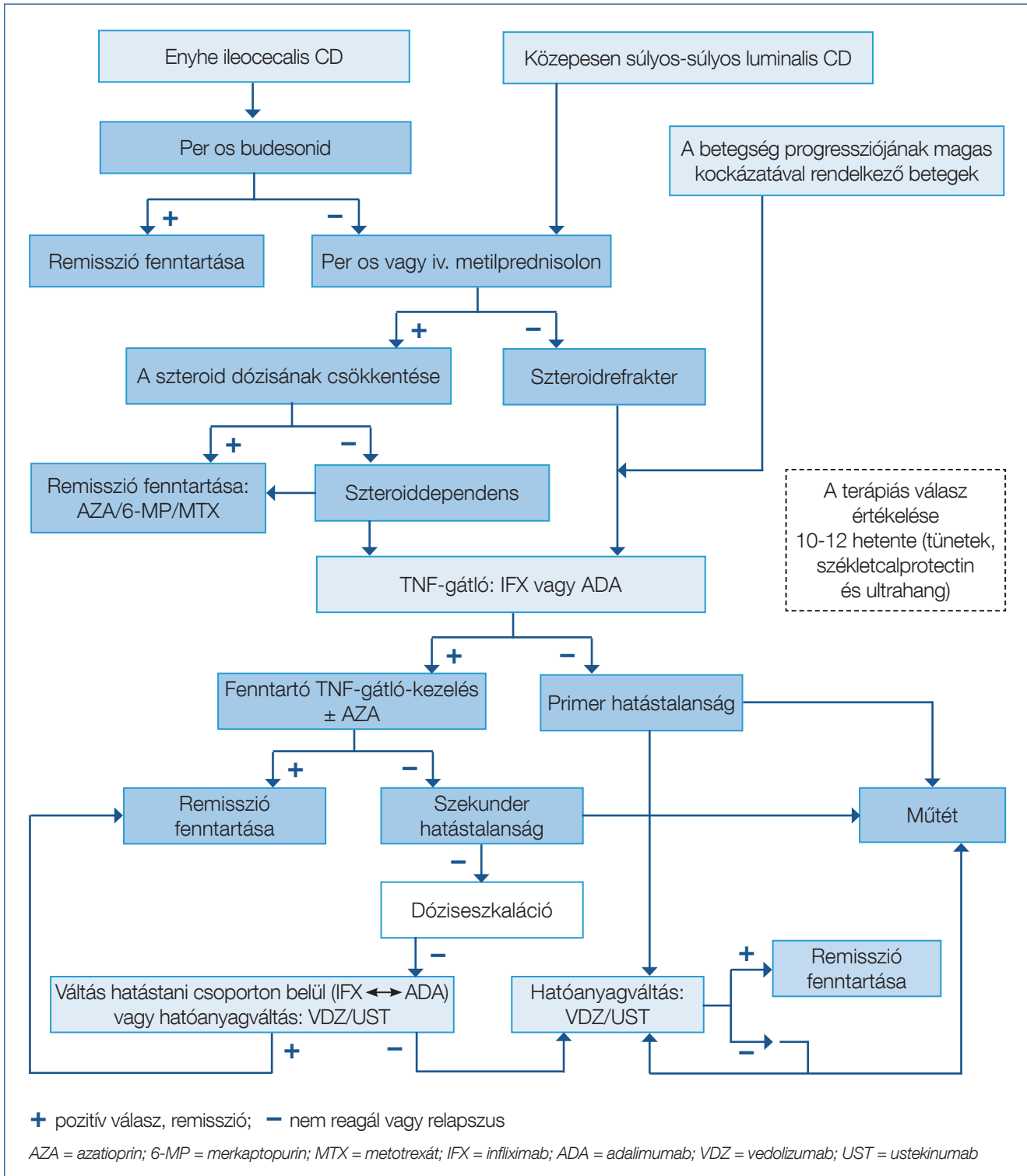
Magas kockázatú betegek
30 év alatti kor a diagnózis idején.
Kiterjedt betegség (vékonybél, felső GI).
Perianalis vagy súlyos rectumérintettség.
Mély fekélyek.
Korábbi reszekció.
Strikturáló és/vagy penetráló viselkedés.
Korai szteroidigény, illetve gyakori relapszus.

és CMV-infekció, illetve a C-reaktív protein magas szintje is a komplikált betegséglefolyás magasabb kockázatára utalhat (1. táblázat) (8–12).

Bázissterápiára nem reagáló IBD esetén, illetve fellángolás alkalmával lehet szükség a szisztémás kortikoszteroidok (metilprednisolon, prednisolon) alkalmazására. Kiemelendő, hogy sem UC-ben, sem CD-ben nem javasolt alkalmazásuk fenntartó kezelésként, így a remisszió elérése után fokozatos leépítésük szükséges a hosszú távú szövődmények elkerülése érdekében. Ennek ellenére az IBD-s betegek kb. egyharmadánál szteroiddependencia figyelhető meg (13). A kortikoszteroid-igény csökkentésére, illetve a gyógyszeresen vagy műtétilag indukált remisszió fenntartására jól alkalmazhatók az immunmoduláns készítmények közepes-súlyos CD-ben és UC-ben. Számos tanulmány bizonyította már az anti-TNF és immunszuppresszív szerek együttes használatának hatékonyságát a kortikoszteroidmentes klinikai és endoszkópos remisszió elérésében. Az infliximab (IFX) és a tiopurinok kombinációja igazoltan hatékony a remisszió kiváltásában, illetve együttes alkalmazásuk az immunogenitás csökkentése révén a súlyos adverz reakciók kialakulásának esélyét is redukálja. Ezzel szemben az immunmodulátorok adalimumabbal (ADA) történő kombinációjáról ellentmondások az eredmények (14, 15). A DIAMOND-tanulmány nem talált szignifikáns különbséget a 26. heti klinikai remissziók arányában (monoterápia: 71,8% vs. kombinált terápia: 68,1%;  $p=0,63$ ), ugyanakkor jobb endoszkópos válasz volt megfigyelhető a kombinált kezelésben részesülő betegeknél (63,8% vs. 79,6%;  $p=0,36$ ), ami arra utalhat, hogy az ADA és az azatioprin kombinációja hamarabb idéz elő javulást a nyálkahártya állapotában, mint az ADA-monoterápia (16). *Reenaers és munkatársai* által végzett retrospektív vizsgálat során a kombinációs terápia az indukciót követő 6 hónapban csökkentette a relapszusok előfordulási gyakoriságát (36% vs. 14%;  $p=0,02$ ), ugyanakkor ezen vizsgálat sem tudta kimutatni a kombinációs terápia előnyét a klinikai válasz és remisszió kiváltásában (17). *Yanai és társai* által közölt adatok szerint azon IBD-s betegek, akiknél immunogenitás miatt történt terápiaváltás IFX-ről ADA-ra, hajlamosabbak ADA-ellenes antitestek termelésére, és ez a rizikó az anti-TNF switch idejében indított konkómittáns immunmodulátor alkalmazásával sem csökkenthető ebben a betegcsoportban ( $p=0,3076$ ). A másodvonalbeli anti-TNF-terápián maradás ideje azonban szignifikánsan hosszabb volt immunmodulátor együttes adása esetén (IFX-ről ADA-ra,  $p=0,045$ ; ADA-ról IFX-re,  $p=0,05$ ) (18). Míg a kombinált kezeléstől számos terápiás előny várható, egyre több adat utal rizikófaktor hatásukra az opportunista fertőzések és daganatos megbetegedések kialakulásában (19, 20). A CESAME (Cancers Et Surrisque Associé aux Maladies Inflammatoires Intestinales En France) kohorsz eredményei alapján a biológikum tiopurinnal való együttes alkalmazása hosszú távon növeli a limfoproliferatív betegségek (pl. hepatosplenikus T-sejtes lymphoma) kockázatát (21). A tiopurinok vedolizumabbal vagy ustekinumabbal történő kombinált használatának előnyeit egyelőre egy tanulmány sem tudta bizonyítani (22).

Az IBD korai szakaszában indított immunszuppresszióval kapcsolatban ellentmondások az eredmények. Bár szá-

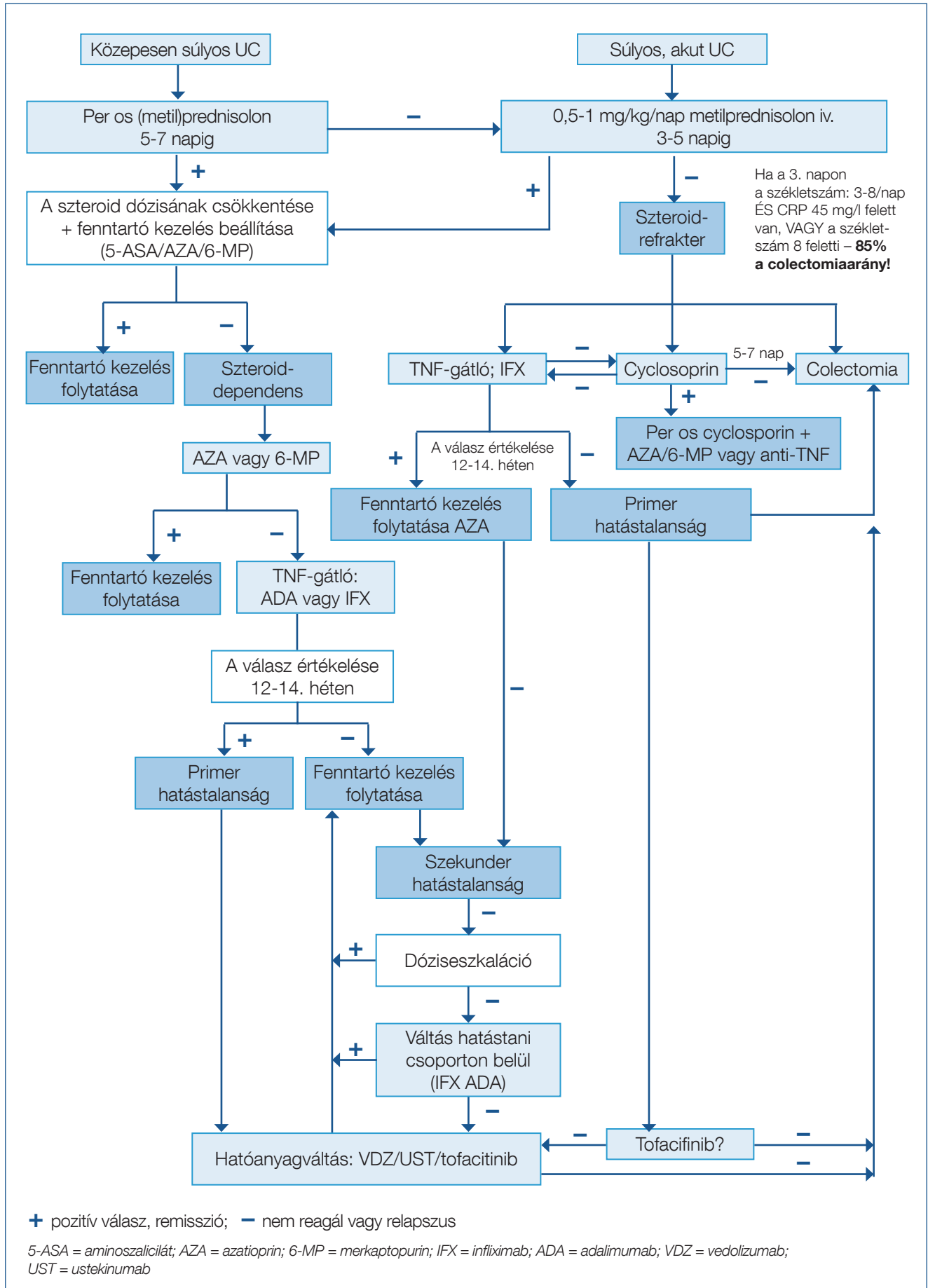
1. ábra: A közepesen súlyos vagy súlyos luminális CD terápiás algoritmus



mos prospektív és retrospektív vizsgálat az immunmoduláns-kezelés (azatioprin, metotrexát) korai alkalmazása mellett csökkenő sebészeti igényt és nagyobb klinikai remissziós rátát igazolt (7, 23), ezen feltevést nem támogató szakirodalmi adatok is megjelentek már. Az AZTEC-tanulmány újonnan diagnosztizált CD-betegeknél (<8 hét) nem mutatott szignifikáns különbséget a szteroidmentes remisszió tekintetében a korai azatioprinterápia és a placebo között (44% vs. 36,5%; p=0,48) (24). Hasonlóképpen,

a 6 hónapon belül diagnosztizált Crohn-betegek körében végzett RAPID-vizsgálat sem mutatott érdemi eltérést a klinikai remisszió kiváltásának sikerességében (p=0,69), ugyanakkor a korai azatioprinkezelésben részesülőknél szignifikánsan kisebb volt a perianalis sebészeti beavatkozások kockázata az utánkövetés 36. hónapjában (p=0,049) (25). Ezen tanulmányok eredményeinek ellentmondanak a Kwak és munkatársai által leírtak, miszerint a korai immunmodulátor-használat effektívebb a klinikai (p=0,043)

2. ábra: A közepesen súlyos vagy súlyos UC terápiás algoritmus





és kortikoszteroid-mentes ( $p=0,035$ ) remisszió indukciójában, mint a konvencionális terápia (26).

Habár a kortikoszteroid- vagy immunmoduláns-kezelésre refrakter IBD-s betegek terápiájában nagy előrelépést hoztak a biológiai készítmények – elsőként az anti-TNF szerek – megjelenése, bevezetésük időzítése nem mindig egyértelmű. CD-ben különösen a rossz prognosztikai faktorokkal (pl. fistulázó, illetve perianális kórkép, kiterjedt bélbetegség, mély fekélyek jelenléte, szövődményes fenotípus) rendelkező egyének számára lehet előnyös az anti-TNF szerek korai – diagnózist követő első két évben történő – bevezetése a sebészeti beavatkozások, hospitalizáció, illetve a kórképpel kapcsolatos szövődmények elkerülése érdekében (13, 27). *Kugathasan és munkatársai* által közölt tanulmány eredményei is ezt bizonyítják, miszerint a korai anti-TNF-kezelés mellett kevesebb penetráló szövődménnyel számolhatunk, ugyanakkor a szűkületek kialakulásából adódó komplikációk arányát szignifikánsan nem csökkenti ( $p=0,0296$  vs.  $p=0,76$ ) (28). A CD-vel ellentétben az UC korábbi szakaszában alkalmazott anti-TNF szerek fokozott hatékonyságát eddig nem sikerült igazolni (27, 29, 30). Még az IBD-ben a mai napig leggyakrabban alkalmazott biológikumok (IFX és ADA) esetében is a betegek jelentős részében primer hatástalanság, illetve a szekunder hatásvesztés figyelhető meg, amelyek másod-, harmad-, vagy akár negyedvonalbeli szerek alkalmazását is szükségessé tehetik. *Singh és társai* által készített metaanalízis biológiaiszer-naiv és expozíció után átesett UC- és CD-betegek körében vizsgálta a különböző biológikumok és kis molekulájú szerek hatékonyságát a klinikai remisszió indukciójában. UC-ben első vonalban az IFX (OR: 4,22;  $p<0,00001$ ) és a vedolizumab (OR: 4,26;  $p=0,004$ ), míg másodvonalbeli terápiaként a tofacitinib (OR: 12,57;  $p=0,002$ ) bizonyult a legsikeresebbnek közvetett összehasonlítások alapján (31). CD-ben az eredmények arra utalnak, hogy az IFX (OR :6,35;  $p<0,00001$ ) és az ADA (OR: 3,80;  $p<0,0006$ ) előnyben részesítendő első vonalban, míg az ustekinumab (OR: 2,66;  $p<0,0001$ ) alkalmazása leginkább másodvonalban preferálandó (32). Mindazonáltal a jelenleg elérhető készítmények terápiás algoritmusban elfoglalt helyének optimális meghatározásához további head-to-head vizsgálatok szükségesek biológiaiterápia-naiv, illetve annak kitett betegeken.

A NEAK finanszírozási protokollja nyújtotta lehetőségek UC-ben anti-TNF hatástalanság esetén a vedolizumab, ustekinumab, illetve a kis molekulájú szerek közül a tofacitinib. Kiemelendő, hogy az antiintegrin készítmények hatékonysága csökken megelőző anti-TNF-expozíció után (29), azonban számos esetben (pl. demyelinisatióval járó

szindrómák, gasztrointesztinális traktuson kívüli, aktív malignus daganat, szívelégtelenség súlyos formája) bélszelektivitása révén elsővonalbeli alkalmazása előnyös lehet (16, 32). Továbbá előzetes szakirodalmi adatok alapján – az anti-TNF készítményekhez hasonlóan – a CD korai szakaszában (diagnózist követő 2 évben) alkalmazott vedolizumab-terápia növeli a szteroidmentes klinikai és endoszkópos remisszió gyakoriságát (33). A gyors hatáskezdetű ustekinumab biológikumra naiv és anti-TNF-ellenes kezelésben már részesült IBD esetén is hatékonynak bizonyult, továbbá extraintesztinális manifesztációt mutató betegcsoportnál is biztonsággal alkalmazható (34–36). A nem szelektív JAK-gátló tofacitinib is hatékonynak mutatkozott a kortikoszteroid-mentes remisszió kiváltásában anti-TNF-expozíció után (másodvonalban: 57,4%;  $p=0,77$ ; harmadvonalban: 55,4%;  $p=0,61$ ; negyedvonalban: 56,7%  $p=0,007$ ) UC-ben (37). Anti-TNF mellett megfigyelhető hatásvesztés vagy allergiás reakció esetén elsősorban hatóanyagcsoporton belüli váltás, „switch” javasolt (38). A folyamatábrák a luminalis CD (1. ábra), a szteroiddependens és a szteroidrefrakter UC (2. ábra) terápiás algoritmusát ábrázolják.

A korai és hatékony gyógyszeres kezelési lehetőségek ellenére az IBD terápiájában továbbra is jelentős szerepet töltenek be a sebészeti beavatkozások, mivel bizonyos esetekben ezek kínálják a legjobb kimenetelt a betegek számára, rövid és hosszú távon egyaránt.

## Összefoglalás

A leghatékonyabb terápiás stratégia megtalálása és alkalmazása a betegség kezdeti szakaszában kulcsfontosságú az IBD progressziójának elkerülése érdekében. A korai intervenció mérsékelheti a gyulladással járó aktivitást, megelőzheti a bélkárosodást, és ezáltal csökkentheti a sebészeti beavatkozások szükségességét, valamint javíthatja az életminőséget. Megfelelő klinikai döntéstámogató eszközök hiányában azonban továbbra is kihívást jelent azon vulnérabilis betegpopuláció azonosítása, amelynek tagjai számára a legelőnyösebb ezen kezelési stratégia alkalmazása. Összességében elmondható, hogy a fiatal korban kialakuló, korai kortikoszteroid-igényű, penetráló típusú, izolált vékonybél-lokalizációjú vagy kiterjedt bélbetegségnek nagy a kockázata a súlyos lefolyásra és szövődmények kialakulására, így a korai intenzív terápia ennél a betegcsoportnál jótékony hatású lehet. A biológiai készítmények és kis molekulájú szerek tekintetében további vizsgálatok szükségesek az elérhető hatóanyagok optimális alkalmazási rendjének felállításához.

## Irodalom

- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021; 160(5): 1570–1583. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>
- Le Berre C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, et al. Selecting End Points for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT Consensus From the IOIBD. *Gastroenterology* 2021; 160(5): 1452–1460.e21. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.065>

- Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal Healing Predicts Sustained Clinical Remission in Patients With Early-Stage Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2010; 138(2): 463–468. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.056>
  - Hashash JG, Mourad FH. Positioning biologics in the management of moderate to severe Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2021; 37(4): 351–356. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000735>
  - Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(2): 289–297. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.579>
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.hu](http://www.gastronews.hu) weboldalon.

# Az antikoaguláns- és thrombocytáaggregációgátló- kezelés helyes gyakorlata tápcsatornai vérzésekben

Bubán Tamás dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen  
Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika, Debrecen  
Correspondence: buban.tamas@med.unideb.hu

Az antitrombotikus kezelés jelentősen megnöveli a tápcsatornai vérzések kockázatát. Az ehhez társuló mortalitás hátterében részben a vérzés miatti keringésmegingás, sokk, iszkémia, részben éppen a vérzés miatt felfüggesztett antitrombotikus kezelés következtében fellépő tromboembóliás szövődmények állnak. A kezelés során lényeges szempont a korai endoszkópia időzítése. Súlyos, életet veszélyeztető vérzés esetén szükséges lehet az antikoaguláns szerek hatásának felfüggesztése. K-vitamin-antagonisták esetén protrombinkomplex-koncentrátum adása javasolt, friss, fagyasztott plazma csak ennek hiányában alkalmazandó. Direkt hatású orális antikoaguláns szerek esetében specifikus antidótumok, vagy ha ezek nem elérhetők, szintén protrombinkomplex-koncentrátum adása javasolt. Az acetyl-szalicilsavat kontrollálható vérzésben nem szükséges kihagyni, kettős thrombocytáaggregáció-gátlás esetén a második szer adását azonban célszerű ideiglenesen felfüggeszteni. A tromboembólia megelőzése gasztrointesztinális vérzés esetén is létfontosságú, ezért a vérzés megszűnése után az antikoaguláns-kezelés korai újraindítása indokolt. Ha az újravérzés rizikója magas, a véralvadásgátlók 7. nap utáni, alacsony kockázat esetén 4-7 napon belüli újratelepítése javasolt.

**KULCSSZAVAK:** K-vitamin-antagonisták, direkt hatású orális antikoagulánsok, thrombocytáaggregáció-gátló szerek, gasztrointesztinális vérzés, tromboembólia

## Good practice for anticoagulant and antiplatelet treatment in gastrointestinal bleeding

Antithrombotic treatment significantly increases the risk of bleeding in the gastrointestinal tract. The associated mortality is partly due to circulatory stasis, shock, ischemia owing to hemorrhage and partly due to thromboembolic complications resulting from the interruption of antithrombotic therapy for the reason of hemorrhage. Timing of early endoscopy is an important aspect of treatment. In severe, life-threatening bleeding, it may be necessary to suspend anticoagulation. In the case of vitamin K antagonists, it is recommended to give prothrombin complex concentrate, fresh frozen plasma should be used only in the absence of this. For direct acting oral anticoagulants, specific antidotes or, if these are not available, also prothrombin complex concentrate is proposed. Acetyl-salicylic acid should not be omitted in controlled bleeding, nor in the case of dual antiplatelet therapy, but the second agent should be suspended for a while. The prevention of thromboembolism is also essential in gastrointestinal bleeding, and therefore the reintroduction of anticoagulation is justified after the bleeding has stopped. If the risk of rebleeding is high, it is recommended to restart anticoagulants after day 7, and within 4-7 days in case of low risk.

**KEYWORDS:** vitamin K antagonists, direct acting oral anticoagulants, antiplatelet agents, gastrointestinal hemorrhage, thromboembolism

## Bevezetés

Az antitrombotikus terápia során alkalmazott véralvadásgátló-kezelés és thrombocytáaggregáció-gátlás (TAG) jelentősen megnövelik a tápcsatornai vérzések kockázatát. A gyakran alkalmazott acetil-szalicilsav (ASA) vagy clopidogrel szedésekor a felső gasztrointesztinális traktus (gastrointestinal tract, GIT) vérzésének esélye 2-4-szer nagyobb a kontrollcsoporthoz képest (1). Az antikoaguláns szedők körében a vérzés rizikója megkétszereződik a TAG-ban részesülő betegekhez viszonyítva (relatív kockázat, relative risk, RR: 4,2 vs. 2,1) (2). A rizikót fokozza az antikoaguláns szerek és a TAG kombinálása, valamint nem szteroid gyulladáscsökkentő párhuzamos szedése.

Súlyos GIT-vérzésről a klinikai tünetek alapján akkor beszélünk, ha a beteg nagy mennyiségű friss vért hány (haematemesis) vagy ürít (haematochesia), ha szurokszéket (melaena), hemodinamikai instabilitás vagy sokk észlelhető, ha a vérzés >3 napig tart, vagy egy héten belül jelentős újravérzés jelentkezik. Laboratóriumi paraméterek alapján pedig akkor, ha a hemoglobinszint hirtelen  $\leq 60$  g/l-re csökken, legalább 4 egység vörösvérsejt-szuszpenzió transzfúziójára van szükség. Ha az endoszkópia során aktív, szivárgó vagy pulzáló vérzést, ércsonkot vagy tapadó koagulumot találunk (Forrest I/a–II/b fekély), az szintén súlyos GIT-vérzésnek számít (3).

A felső tápcsatornai vérzés mortalitása az emiatt kórházi kezelésre felvett betegek esetén hozzávetőlegesen 10%, az alsó tápcsatornai vérzésnél 2-4% körüli. Azonban, ha a hospitalizáció alatt bekövetkező vérzéseket is beleszámítjuk, az általános halálozás elérheti a 30%-ot is (4, 5). Mindezt súlyosbítja az idősödő társadalom számos potenciális társbetegsége. A halálozásban részben a vérzés okozta hemodinamikai megingás, sokk, következményes iszkémia, miokardiális infarktus is szerepet játszik, másrészt a tromboembóliának (TE) a vérzés miatt felfüggesztett antitrombotikus terápia következtében fellépő szövődményei is hozzájárulnak.

A hangsúly a GIT-vérzés endoszkópos ellátásán van, de már az endoszkópia előtt meg kell kezdeni a beteg stabilizálását folyadékpótlással, szükség esetén transzfúzióval, mérlegelnünk kell az antikoaguláns hatás felfüggesztését, és meg kell határozni az endoszkópia biztonságos elvégzésének időpontját. A vizsgálat után a vérzéscsillapítás eredményességének, az újravérzés és a TE kockázatának figyelembevételével döntenünk kell az antitrombotikus kezelés folytatásáról (6).

### A gasztrointesztinális vérzés kockázata antikoaguláns-kezelés során

A GIT-vérzés előfordulása véralvadásgátló-kezelés mellett évente mintegy 1,5-5%-ra tehető (7). A leggyakrabban alkalmazott K-vitamin-antagonista (vitamin K antagonist, VKA) warfarin háromszoros kockázatot jelent GIT-vérzés tekintetében az átlagos populációhoz viszonyítva (8). A direkt hatású orális antikoagulánsok (direct acting oral anticoagulant, DOAC) a warfarinhoz képest nagyobb eséllyel okoznak súlyos GIT-vérzést pitvarfibrillációban

(PF) (RR: 1,25) (9). A dabigatran 150 mg-os napi dózisa 50%-kal emelte a súlyos GIT-vérzés relatív rizikóját (10). Rivaroxaban szedése mellett a betegek 3,15%-ában alakult ki súlyos vérzés, míg a warfarint szedőkben csak 2,16%-ban ( $p < 0,001$ ) (11). Edoxaban mellett szintén több vérzést észleltek, mint a warfarin esetében, igaz, csak a nagyobbik, 60 mg-os dózis szedésénél (12). A képet árnyalja *Abraham és munkatársai* tanulmánya, amelyben a 65 év alatti betegeknek kisebb, a 65 év felettiéknél magasabb GIT-vérzés-rizikót tapasztaltak DOAC-szedésnél a warfarinhoz viszonyítva. 65 év alatt a kockázati arány (hazard ratio, HR) 0,79 (dabigatran) és 0,93 (rivaroxaban) volt, míg 65 év felett 2,49 (dabigatran), 2,91 (rivaroxabanszedés PF-ben), illetve 4,58 (rivaroxabanszedés PF nélkül) volt (13). Egyedül az apixaban mellett volt kevesebb GIT-vérzés a warfarinhoz és az összes többi DOAC-hoz képest is (14, 15). DOAC szedésekor magasabb hatóanyagszinttel és így fokozott vérzésrizikóval kell számolni krónikus vesebetegségben (GFR <50 ml/min) vagy májbetegségben szenvedőknél, illetve azoknál, akik a citokróm P450 rendszeren lebomló gyógyszereket szednek (pl. antiaritmiás szerek, antibiotikumok).

### A gasztrointesztinális vérzés rizikója thrombocytáaggregációgátló-kezelés alatt

A TAG becslések szerint a felső GIT-vérzés mintegy 14,5%-áért tehető felelőssé. *McQuaid és Laine* metaanalízise alapján az alacsony dózisú (75-300 mg) ASA szedése kétszeresére emeli a súlyos GIT-vérzés kockázatát a placebohoz képest (RR: 2,08), és a clopidogrelhez viszonyítva is (RR: 1,45), de nem GIT-vérzéseknél nem találtak különbséget (16). Az ASA és clopidogrel együttes adása a betegek 2,7%-ában tette szükségessé az ismételt kórházi kezelést GIT-vérzés miatt (17). A vérző betegek átlagéletkora 71 év volt, az egy hónapon belüli mortalitás 3,7%, ugyanakkor a nem vérző kontrollcsoportban az átlagéletkor 66 év volt, haláleset pedig nem történt 30 nap alatt. Az újabb P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-antagonista prasugrel erőteljesebb vérlemezkegátló hatással rendelkezik, ennek megfelelően a vérzés kockázata is nagyobb a clopidogrelhez képest (HR: 1,32), a súlyos vérzés tekintetében – beleértve a GIT-vérzést is – pedig még nagyobb (1,4 % vs. 0,9%, HR: 1,52) (18). A másik újabb adenosin-difoszfát-(ADP-) receptor-antagonista ticagrelor alkalmazásánál nem észleltek különbséget a súlyos vérzések arányában a clopidogrelhez viszonyítva, de arányaiban a GIT-vérzés gyakoribb volt (19).

### Az antikoaguláns-kezelés felfüggesztése K-vitamin-antagonisták esetén

Az antikoaguláns szer hatásának felfüggesztése javasolt súlyos, életet veszélyeztető GIT-vérzés esetén, ha az INR (Nemzetközi Normalizált Ráta) >2,5. A legtöbb irányelv protrombinkomplex-koncentrátum (prothrombin complex concentrate, PCC) adását javasolja első helyen, és csak másodvonalon friss, fagyasztott plazma (fresh frozen plasma, FFP) és/vagy K-vitamin al-



kalmazását. A PCC gyorsan bevethető, 30 percen belüli a hatáskezdet, állandó a faktorkoncentrációja, és nem okoz volumenterhelést, ellentétben az FFP-vel. Ajánlott dózisa INR-től függően 25-50 E/testsúlykilogramm. A betegek nagyobb hányadában érték el PCC-vel hatékony vérzéscsillapítást az FFP-hez képest (72,4% vs. 65,4%), hamarabb jutott a beteg a terápiához (17,5 óra vs. 23,9 óra), rövidebb infúziós idővel (16 perc vs. 210 perc) és kisebb volumenterheléssel (103 vs. 870 ml) (20, 21). *Karaca* tanulmányában magasabb INR-értékről indulva (13,2 vs. 9,97) gyorsabban normalizálódott az INR PCC adása után, mint FFP adásakor ( $p=0,000$ ), továbbá az endoszkópia során szignifikánsan kevesebb aktív vérzést észleltek ( $p=0,008$ ) (22). A K-vitamin fokozza a K-vitamin-dependens véralvadási (II., VII., IX., X.) faktorkok termelődését, de intravénásan adva is csak 4-6 óra múlva kezd el hatni. A maximális hatáskifejtés akár 36 órába is telhet, ezért súlyos vérzésben PCC vagy FFP adása javasolt elsősorban. Kiegészítő terápiaként számos szakmai szervezet javasolja, ugyanakkor adásakor figyelembe kell venni, hogy az ismételt warfarinterápia beállítását megnehezíti és a kórházi tartózkodás idejét megnyújthatja (23). Az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium (American College of Gastroenterology, ACG) éppen ezért csak akkor javasolja K-vitamin adását VKA okozta GIT-vérzésben, ha hosszabb időre, legalább 2-4 hétre fel akarják függeszteni a warfarin hatását, vagy eleve el akarják hagyni (24).

### Az antikoaguláns-kezelés felfüggesztése DOAC esetén

A VKA-kal ellentétben DOAC-ok esetén az antikoaguláns hatás ellenőrzése nehézkes. Az INR mérése helyett a direkt X. faktor-inhibitor meghatározása vagy a rotációs tromboelasztometria (ROTEM vagy ClotPro) vizsgálat jön szóba, de ezek kevés helyen elérhetőek. GIT-vérzés esetén elégséges lehet a DOAC-kezelés megszakítása, mivel (a fentebb említett veszélyeztető állapotok hiányában) elhagyásuk után 12-24 órán belül megszűnik a hatásuk, így hatássemlegesítés valószínűleg nem szükséges. Ha maximum 2-3 óra telt el az utolsó dózis bevétele után, aktív szén bevétele csökkentheti a maximális antikoaguláns hatás kialakulását. Súlyos, életet veszélyeztető vérzésben azonban specifikus antidótumok (dabigatran, apixaban, rivaroxaban esetében elérhetőek), vagy ezek hiányában PCC adása indokolt lehet. Utóbbi javasolt dózisa DOAC-ok esetén 50 E/testsúlykilogramm. Edoxaban esetén nincs antidótum, itt csak PCC adása jöhet szóba. Az Amerikai Hematológiai Társaság és az Amerikai Kardiológiai Társaság is 5 g idarucizumab intravénás adását javasolja a dabigatran hatásának felfüggesztésére, illetve andexanet alkalmazását rivaroxaban és apixaban okozta súlyos GIT-vérzésben. Utóbbi dózisa függ a DOAC dózistól és az utolsó dózis bevétele óta eltelt időtől is. A specifikus DOAC-ellenes szerek hozzáférhetőségét, alkalmazását akadályozza a magas árak. Jelenleg a Magyarországon is kapható idarucizumab beadandó dózisának ára kb. 750 ezer Ft (szabadár), a nálunk nem elérhető andexanet dózis-

tól függően kb. 9,7-19,4 millió Ft (!), bár egy tanulmány szerint az átlagos költség betegenként „csak” 8,5 millió forintnyi dollárba kerül. Folyamatban van és a II. fázisban tart egy általános DOAC-antidótum, a ciraparantag kifejlesztése (23).

A ReverseAD-tanulmányban az 5 g idarucizumab intravénás adása 100%-ban felfüggesztette a dabigatran hatását az ecarinalvadási idő és a hígított trombinidő alapján. Ahol mérni tudták, a vérzés átlagosan 2,5 óra alatt állt el (25). Az ANNEXA-4-vizsgálatban az andexanet a X. faktor elleni aktivitást 92%-kal csökkentette az apixaban és a rivaroxaban esetében is. A betegek 82%-ában észleltek jó vagy kiváló haemostasist (26).

A PCC hatását DOAC esetén jóval kevesebben vizsgálták a VKA-hoz képest. PCC-kezelés után a szövődményekről illetően többnyire nem találtak különbséget a warfarin és a DOAC okozta vérzés ellátása során (TE, mortalitás, kórházi tartózkodás ideje), kivéve az újrávérzést, ahol az egyik vizsgálat a DOAC esetében szignifikánsan több GIT-vérzést észlelt (18,9%, míg VKA-kezeltekben 8,8%) (27, 28).

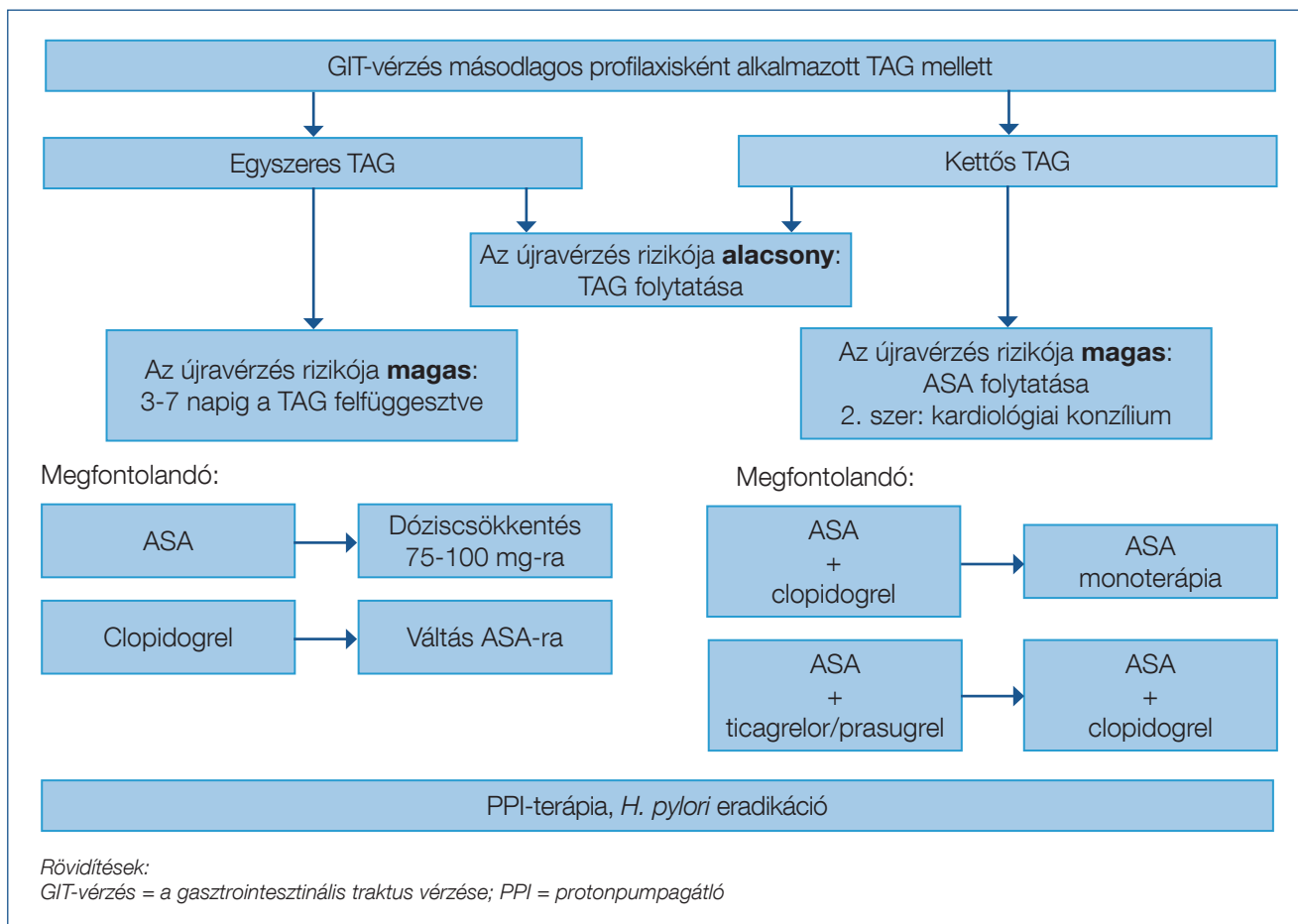
Az FFP-t a DOAC hatásának felfüggesztésére egyáltalán nem javasolják, ázsiai, európai és amerikai irányelvek sem tartalmazzák mint választható lehetőséget. A PCC faktortartalma többszöröse a plazmáénak, 17-25 percen belül beadható, az infúzió beadása hétszer gyorsabb, és volumenterhelést sem okoz (23).

### A TAG felfüggesztése gasztrointesztinális vérzésben

Az ASA-szedés felfüggesztését nem javasolják GIT-vérzésben, különösen alacsony újrávérzés- és magas TE-rizikó esetén a mortalitás megnövekedett kockázata miatt (24). Az ASA hatása ugyanis annak kihagyása után is érvényesül az első 1-2 napon (a tromboxánszintézis 7-10 nap múlva normalizálódik teljesen, de már 3 nap múlva 70%-os trombocytafunkció mérhető). Ha a vérzés ellátása után azonnal újraindítják az ASA-t, a hatása már akkor érvényesül, mielőtt a felfüggesztés következtében az eredeti ASA-hatás elmúlt volna, így a szer kihagyásának nincs különösebb hatása a vérzésre. Más a helyzet, ha a vérzésforrás nem azonosítható, az újrávérzés rizikója fokozott, vagy nem ASA típusú TAG-ot alkalmaznak. Ilyenkor a TAG felfüggesztése javasolt 3-7 napig (5).

Az ASA-szedés folytatása a vérzés megszüntetése után több előnnyel jár, mint hátránnyal: az összmortalitás csökken (HR: 0,2), az újrávérzés aránya nem magas (HR: 1,9) és a vérzés nem súlyos az ASA-t szedők között, míg a kezelést abbahagyók között a kardiovaszkuláris eredetű halálozás jelentősen nő (HR: 6,8) (29, 30).

Megfontolandó a clopidogrel és az újabb P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-inhibitorok átváltása ASA-ra, vagy az ASA dózisának csökkentése. Fokozott a TE rizikója gyógyszerkibocsátó stent vagy fém koronárisztent behelyezése után 12, illetve 1 hónapon belül. Ilyenkor kettős TAG alkalmazása meghatározott ideig mindenképpen indokolt. Kettős TAG melletti GIT-vérzés esetén az ASA szedésének folytatása javasolt, a második gyógyszer szedését azonban átmenetileg fel kell függesz-

**1. ábra: Thrombocytáaggregációgátló-kezelés (TAG) gasztrointesztinális vérzés esetén (5)**

teni. Korai endoszkópos vérzéscsillapítás után kardiológiai konzultáció szükséges az antitrombotikus kezelés folytatásáról (pl. a kettős TAG helyett csak ASA adása, esetleg ticagrelor/prasugrel lecserélése clopidogrelre) (1. ábra). Protonpumpagátló (proton pump inhibitor, PPI) szedése is javasolt, amely a TAG melletti GIT-vérzés rizikóját jelentősen csökkenti (2).

A thrombocytáaggregáció-gátlás melletti súlyos GIT-vérzés esetén a korábbi irányelvek a szer szedésének abbahagyásán kívül még thrombocytatranszfúziót is tartalmaztak, azonban a TE és a mortalitás fokozott rizikója (OR: 1,35, illetve 5,57) miatt ezt már nem javasolják normál thrombocytaszám esetén (31).

### Az endoszkópia időzítése gasztrointesztinális vérzésben

Az Amerikai Gasztrointesztinális Endoszkópia Társaság (American Society of Gastrointestinal Endoscopy, ASGE) és az ACG VKA-hoz társult GIT-vérzésben haladéktalan endoszkópos vérzéscsillapítást javasol INR <2,5 esetén, míg 2,5 feletti INR-nél a warfarin hatásának felfüggesztését, akár már az endoszkópia előtt megkezdve (32, 33). A legtöbb szakmai társaság a 24 órán belüli endoszkópiát javasolja felső és alsó, súlyos GIT-vérzésben egyaránt. *Lau és munkatársai* vizsgálata alapján a hat órán belüli sürgős felső tápcsatornai endoszkópiának nincs előnye a 6-24

órán belüli korai beavatkozáshoz képest a 30 napon belüli mortalitás (8,9% a sürgős, 6,6% a korai csoportban) és újravérzés tekintetében (sürgős endoszkópia után: 10,9%, korai endoszkópia után: 7,8%) súlyos, Glasgow–Blatchford Score (GBS) 12 pont feletti GIT-vérzésben (34). Kevesebb vérző fekélyt vagy ércsonkot találtak (korai: 47,8%, sürgős: 66,4%), és kevesebb vérzéscsillapításra volt szükség a korai endoszkópia során a 6 órán belül elvégzett vizsgálathoz képest (korai: 48,4%, sürgős: 60,1%). Mivel a tanulmányban a kezdeti terápiára nem reagáló, hipotenzív sokkos betegeket (<5%) kizárták, az ACG 2021-es irányelve az ilyen betegek részére továbbra is sürgős endoszkópos vagy radiológiai intervenciót javasol (35). Általános elvként javasolható, hogy a sürgős endoszkópia előtt kezdődjön meg a beteg állapotának stabilizálása, szükség esetén az antikoaguláns szer hatásának felfüggesztése és a beteg transfundálása.

### Az antikoaguláns-kezelés folytatása vérzéscsillapítás után

A GIT-vérzés endoszkópos vérzéscsillapítása után az antitrombotikus kezelés visszaállításának dilemmája kiváló alkalom a TAG- vagy antikoaguláns-kezelés indikációjának felülbírálatára, esetleges elhagyásuk megfontolására, például paroxizmális PF, posztoperatív profilaktikus antikoaguláció, akut szívizominfarktus utáni antikoaguláns-

**1. táblázat: Antikoagulált betegek tromboembólia- (TE-) rizikója (5)**

Tromboembólia-rizikó	Az antikoaguláció indikációja		
	Mechanikus szívbillentyű	Pitvarfibrilláció	Vénás trombózis
<b>Nagyon magas</b>	Mitrális műbillentyű 6 hónapon belüli stroke vagy TIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHADS<sub>2</sub>-VASc score ≥6, vagy CHADS<sub>2</sub> score 5–6</li> <li>• 3 hónapon belüli stroke vagy TIA</li> <li>• Reumás szívbillentyű-betegség</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 hónapon belüli TE</li> <li>• Súlyos thrombophilia (protein C, S, antitrombinhiány, antifoszfolipid szindróma)</li> </ul>
<b>Magas</b>	Aorta-műbillentyű és ≥1 az alábbiakból: PF, korábbi stroke vagy TIA, hipertónia, DM, szívelégtelenség, >75 év	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHADS<sub>2</sub>-VASc score 4–6, vagy CHADS<sub>2</sub> score 3–4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-12 hónapon belüli TE</li> <li>• Nem súlyos thrombophilia (Leiden-mutáció)</li> <li>• Ismétlődő TE</li> <li>• Malignus tumor</li> </ul>
<b>Mérsékelt</b>	Aorta-műbillentyű PF és más stroke-rizikó nélkül	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHADS<sub>2</sub>-VASc score 2–3, vagy CHADS<sub>2</sub> score 0–2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TE 12 hónapnál régebben</li> </ul>

Rövidítések:

PF = pitvarfibrilláció; TIA = átmeneti agyi iszkémia; DM = diabetes mellitus

kezelés (bal kamrai thrombus nélkül) esetén (23). Felső GIT-vérzés után a primer profilaxisként alkalmazott ASA szedését nem javasolják. Ha mindenképpen folytatni kell az antitrombotikus kezelés valamelyik formáját, együttesen kell mérlegelnünk a TE (1. táblázat) és az újrávérzés kockázatát (5). A PF-fel kapcsolatos TE-rizikó felméréséhez a CHADS<sub>2</sub> vagy CHADS<sub>2</sub>-VASc score-t használjuk (2. táblá-

**2. táblázat: A tromboembólia felmérése pitvarfibrillációban a CHADS<sub>2</sub> és a CHADS<sub>2</sub>-VASc score segítségével (36)**

CHADS <sub>2</sub> -score	
Kockázati tényező (PF mellett)	Pontszám
Congestive szívelégtelenség	1
Hipertónia	1
Age (kor) >75 év felett	1
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/tromboembólia	2
<b>Maximum</b>	<b>6</b>
CHADS <sub>2</sub> -VASc score	
Kockázati tényező (PF mellett)	Pontszám
Congestive szívelégtelenség	1
Hipertónia	1
Age (kor) >75 év	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/tromboembólia	2
Vaszkuláris betegség	1
Age (kor) 65–74 év	1
Sex (női nem)	1
<b>Maximum</b>	<b>9</b>

Nagyon magas TE-rizikó: CHADS<sub>2</sub> score ≥5, CHADS<sub>2</sub>-VASc score ≥6.

Rövidítések:

PF = pitvarfibrilláció; TIA = átmeneti agyi iszkémia

zat) (36). Utóbbi az életkort két részre bontva tartalmazza, illetve belekerült az érbetegség és a női nem mint önálló rizikótényező. A vérzés kockázatát PF-ben a HAS-BLED score alapján becsüljük meg, függetlenül az antikoaguláns szer típusától (VKA vagy DOAC), bár labilis INR-rel elősorban VKA-terápia során számolhatunk (3. táblázat) (37). A három hónapon belül ismétlődő GIT-vérzés kockázata kétszeres ≥3 pont esetén, ilyenkor az egy éven belüli mortalitás is jelentősen magasabb (5). Általánosabb, és a felső GIT-vérzés ellátása során végzett endoszkópia eredményét is figyelembe veszi a Rockall-pontrendszer. Legalább 5 pont esetén mind az újrávérzés, mind a mortalitás aránya jelentősen megnő, további pontszámoknál meredeken emelkedik (4. táblázat) (38). Vérző, ércsonkot vagy koagulomot tartalmazó (Forrest I/a–II/b) fekélyek esetén az újrávérzés esélye nagyobb, ezek az endoszkópos vérzészcsillapítás után is fokozott obszervációt igényelnek, nagy dózisú PPI intravénás adása mellett.

**3. táblázat: Az ismételt vérzés kockázatának felmérése pitvarfibrillációban (HAS-BLED score) (37)**

Az újrávérzés rizikója magas ≥3 pont esetén.

Kockázati tényező, társbetegség	Pontszám
Hipertónia	1
Abnormális vese/májfunkció	1 vagy 2
Stroke az anamnézisben	1
Bleeding (vérzeshajlam/korábbi vérzés)	1
Labilis INR	1
Elderly (idős, >65 éves kor)	1
Drogok (NSAID, TAG, antikoaguláns szerek, alkohol)	1 vagy 2
<b>Maximum</b>	<b>9</b>

Rövidítések:

INR = nemzetközi normalizált arány; NSAID = nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; TAG = thrombocytáaggregáció-gátlás



#### 4. táblázat: Az újravérzés és a mortalitás rizikója felső gasztrointesztinális vérzésben a Rockall score alapján (38)

Rizikófaktor		Pontszám
Életkor (év)	<60	0
	60–79	1
	>80	2
Sokkindex	Nincs sokk; P <100/min., RR >100 Hgmm	0
	Tachycardia; P >100/min., RR >100 Hgmm	1
	Hipotónia; RR <100 Hgmm	2
Társbetegségek	Nincs súlyos társbetegség	0
	Szívélgtelenség, ISZB, egyéb súlyos társbetegség	2
	Vese-, májélgtelenség, metasztatikus tumor	3
Endoszkópos diagnózis	Mallory–Weiss-lézió	0
	Minden más diagnózis	1
	GI malignitás	2
Vérzés jele	Nincs/savhematinos foltok	0
	Vér, koagululum, ércsonk, spriccelő vérzés	2

Az újravérzés és a halálozás aránya		
Pontszám	Újravérzés (%)	Mortalitás (%)
0	4,9	0
1	3,4	0
2	5,3	0,2
3	11,2	2,9
4	14,1	5,3
5	24,1	10,8
6	32,9	17,3
7	43,8	27
≥8	41,8	41,1

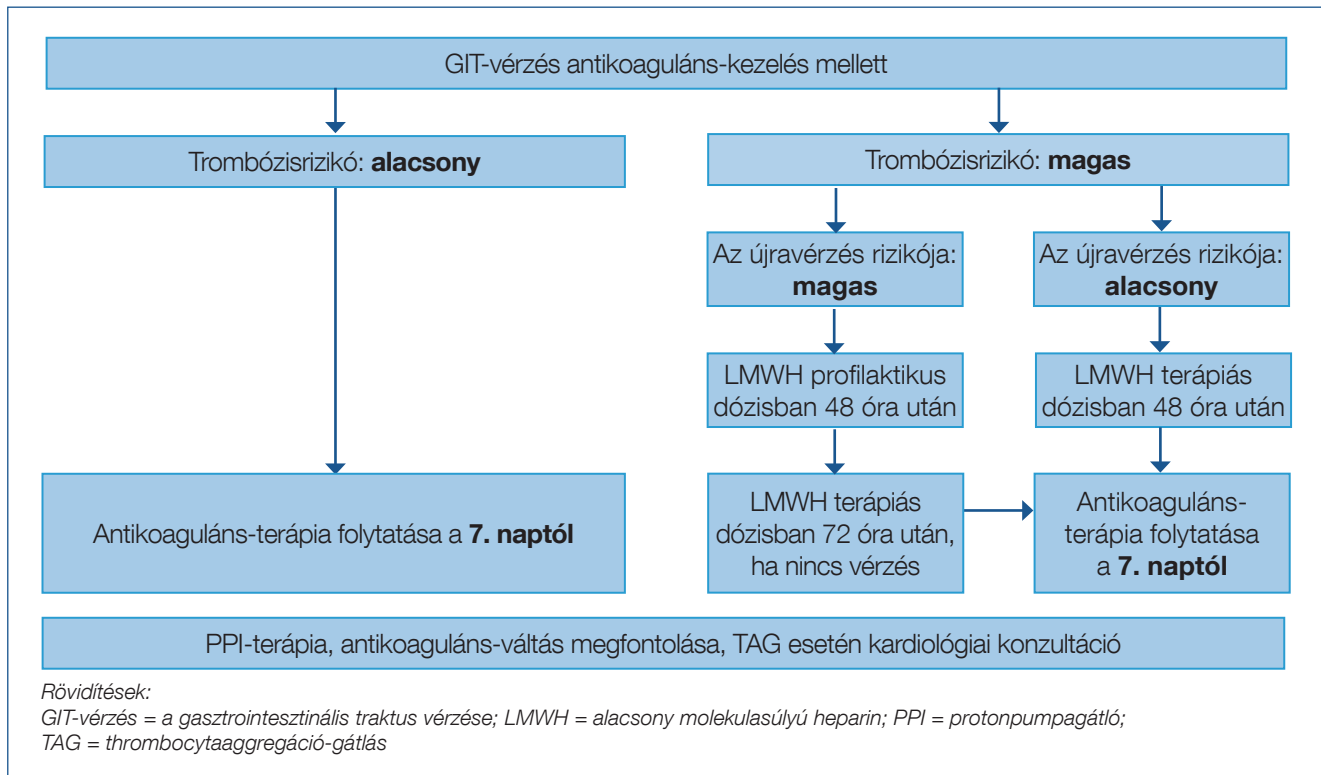
Rövidítések:

P = pulzus; RR = szisztolés vérnyomás; ISZB = iszkémiás szívbetegség; GI = gasztrointesztinális

Qureshi és munkatársai tanulmánya, de más vizsgálatok eredményei alapján is úgy tűnik, hogy a GIT-vérzés megszűnése utáni antikoaguláns-kezelés folytatása jelentősen csökkenti mind a TE (HR: 0,71), mind a mortalitás rizikóját (HR: 0,67), ugyanakkor az ismételt GIT-vérzés kockázata csak minimálisan növekszik (HR: 1,18). A halálozás a warfarin nélküli csoportban négyszeres volt (TE következtében), míg a warfarint újra szedő betegek közül csak egy halt meg (GIT-vérzés miatt) (39). A warfarint 7 napon belül visszaadva észlelték a legalacsonyabb mortalitást, de az újravérzés aránya ekkor kétszeres volt azokkal összehasonlítva, akik a 7. nap után kapták vissza a warfarint. Ezt tapasztalták Witt és munkatársai is, amikor a warfarint a vérzés után egy héten belül adták vissza a betegeknek, az ismétlődő GIT-vérzés aránya kétszeres volt azokhoz képest, akik később kezdték újra szedni az antikoagulánsot (12,4% vs. 6,23%; p=0,03) (40). A TE-re és a mortalitásra gyakorolt jótékony hatást a TAG egyedüli vagy antikoagulánssal kombinált alkalmazásával, illetve a DOAC-okkal kapcsolatban is igazolták (41, 42).

Mivel a véralvadásgátlás korai, 7 napon belüli visszaállítása kétszeres GIT-vérzés rizikóval jár, és a TE események többnyire 7 nap után fordulnak elő, az antikoaguláns terápia visszaállítása a vérzés megszűnte utáni hetedik naptól javasolható (5). Nagyon magas TE-rizikó esetén a vérzés ellátása után 2-3 napon belül profilaktikus, majd terápiás dózissal alacsony molekulásúlyú heparin (low molecular weight heparin, LMWH) adása megfontolandó (2. ábra) (5). Amerikai kardiológus- és gastroenterológus-társaságok alacsony vérzésrizikó esetén mind a warfarin, mind a DOAC-ok esetében a korábbi, 4-7 napon belüli, sőt stabil állapotú betegben nagyon magas TE-rizikó esetén akár a vérzéscsillapítás utáni, azonnali visszaállítást szorgalmazzák (23). Warfarin mellett bekövetkező GIT-vérzés esetén szorosabb INR-ellenőrzésre kell törekednünk, vagy megfontolhatjuk az apixabanra váltást, amely mellett a legalacsonyabb a GIT-vérzés kialakulásának kockázata. Direkt hatású orális antikoagulánsok szedése mellett kialakuló GIT-vérzés esetén válthatunk warfarinra vagy szintén apixabanra. Ha a vérzés apixabanterápia alatt alakul ki,

2. ábra: Az antikoaguláns-kezelés újraindítása gasztrointesztinális vérzés után (5)



warfarinra váltás jön szóba szoros INR-ellenőrzéssel, vagy csökkenthetjük az apixaban dózisát 2x2,5 mg-ra (5). Egy-idejű TAG esetén konzultáljunk kardiológussal a kettős antitrombotikus kezelés szükségességéről. *Helicobacter pylori* pozitívitás esetén eradikáció, illetve ettől függetlenül is savcsökkentő kezelés (PPI) adása indokolt.

### Összefoglalás

Az antitrombotikus (antikoaguláns és TAG) terápia mellett bekövetkező GIT-vérzés ellátása a kezelésben részesülő betegek egyre növekvő száma, az idős betegek arányának emelkedése, a lehetséges súlyos kísérőbetegségek jelenléte miatt egyre fokozódó egészségügyi és anyagi terhet jelent. A kezelésben lényeges szempont a korai endoszkópia időzítése (6-24 órán belül). Súlyos, életet veszélyeztető vérzésben szükséges lehet az antikoaguláns szerek hatásának felfüggesztése. A VKA esetében PCC,

másodvonalban FFP javasolt, DOAC esetében specifikus antidótum, vagy ennek hiányában szintén PCC javasolható. Az ASA-t kontrollálható vérzésben nem szükséges kihagyni, de primer profilaxisként adása a továbbiakban nem javasolt. Kettős TAG és kellő indikáció fennállása esetén az ASA-t nem célszerű elhagyni, míg a második aggregációgátló adását ideiglenesen fel kell függeszteni. Az antikoaguláns- és a TAG-kezelés a TE megelőzésében GIT-vérzés esetén is létfontosságú, annak megszűnése után újraindításuk indokolt. Az ismételt vérzés fokozott kockázata miatt azonban az időzítés kérdése szintén kiemelt jelentőségű. A mérlegelésnél figyelembe kell venni a TE és az újvérzés kockázatát, meg kell győződni a sikeres vérzéscsillapításról (akár ismételt endoszkópiával), a beteg stabil hemodinamikai állapotáról. A legtöbb szakmai irányelv a véralvadásgátlók 4-7 napon belüli újakezdését javasolja alacsony vérzésrizikó, míg 7 nap után magas kockázat esetén (43).

### Irodalom

- Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 235–242. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02759.x>
- Lanas A, Lasfuentes PC, Arguedas Y, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 906–912. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.11.007>
- Sadeghi A, Zali MR, Shalmani HM, et al. An algorithmic approach to gastrointestinal bleeding in patients receiving antithrombotic agents. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2020; 13: S8–S17.
- Pipilis A, Makrygiannis S, Chrisanthopoulou E, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving antiplatelet and anticoagulant therapy: practical guidance for restarting therapy and avoiding recurrences. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55: 499–509.

- Scott MJ, Veitch A, Thachil J. Reintroduction of anti-thrombotic therapy after a gastrointestinal haemorrhage: if and when? *Br J Haematol* 2017; 177: 185–197. <https://doi.org/10.1111/bjh.14599>
- Kyaw MH, Chan FKL. Managing Antithrombotic Agents in the Setting of Acute Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018; 28: 351–361. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2018.02.007>
- Deutsch D, Boustiere C, Ferrari E, et al. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Ther Adv Gastroenterol* 2017; 10: 495–505. <https://doi.org/10.1177/1756283X17702092>
- Radaelli F, Dentali F, Repici A, et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 621–627. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.03.029>

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.hu](http://www.gastronews.hu) weboldalon.

# PANGROL®

emésztésre hangol

## SEGÍTSÉG KRÓNIKUS PANCREATITIS ESETÉN, A MEGFELELŐ ENZIMPÓTLÁS BIZTOSÍTÁSÁRA<sup>1</sup>



### Közel 100% Lipáz kioldódás<sup>2</sup>


Minitablettákat tartalmazó kapszula a gyomron történő áthaladás közben megvédi az enzimeket, amelyek így a vékonybélben maximális hatást fejthetnek ki.<sup>1,2</sup>

### Diagnosztizált maldigestió esetén<sup>1</sup>

Funkcionális teszt elvégzése nélkül, a klinikai tünetek triáza is elégséges a hasnyálmirigy exokrin elégtelenség megállapításához.<sup>3</sup>

### Saválló minitablettákat tartalmazó kapszula<sup>1</sup>

**Hivatkozás:** 1. Pangrol 25 000 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula alkalmazási előírát 2014.10.02. 2. Böhm R et al Therapiewoche 1995, 33: 1-7 3. Szűcs Á., Hegyi P., Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology 1, 4 December 2015

**Pangrol alkalmazási előírás: Hatóanyag:** Serfés pankréász por 356,1 mg, a következő aktivitással: lipáz 25000 Ph.Eur.E., amiláz 22500 Ph.Eur.E., proteáz 1250 Ph.Eur.E. **Javallatok:** Maldigestióval járó emésztési zavarok, melyek a hasnyálmirigy enzimek hiányzó vagy nem megfelelő képződése, felszabadulása vagy duodenalis aktivitása következtében lépnek fel. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén. Acut pancreatitis. Krónikus pancreatitis acut fellángolása a betegség kiteljesedett stádiuma idején. **Adagolás és alkalmazás:** Általánosan javasolt adag 20 000-40 000 Ph.Eur.E lipáz adag étkezésenként. A szükséges adag ennél magasabb is lehet. Az adag növelése csak orvosi felügyelet mellett végezhető, és a tünetek (pl.: steatorrhoea és hasi fájdalmak) javítását célozza. A maximális napi lipáz bevitel testtömeg-kilogrammra számítva nem haladhatja meg a 15 000-20 000 egységet. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások (nagyon ritka, <0,01%):** túlérzékenységi reakciók, hasmenés, hasi diszkomfort/fájdalom, hányinger, hányás, az ileocecalis bélszakasz és a colon ascendens szűkülete cisztás fibrózisban szenvedő betegeknél, magas dózisú pankréász por bevétele után. **Kiadhatóság:** Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN). A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezésetudományi Intézet (<https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/>) honlapján. Az OGYÉI honlapon keresztül történő elérési útvonal: <https://ogyei.gov.hu/>; Információ: Gyógyszer-adatbázis > Gyógyszer neve, a keresés indítása  OGYÉI-7601/01-06 Alkalmazási előírás dátuma: 2014.10.02.

**Bővebb információért, a mellékhatások, ellenjavallatok és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések teljes listájáért, kérjük olvassa el az alkalmazási előírások teljes szövegét!** Közfelirás alapján elfogadott ár: Pangrol 25000 100x: 7838 Ft. Szakorvosi javaslatra EU 70% (5. EU 70 pont) ártámogatásban részesül (térítési díj: Pangrol 25000 100x: 2351 Ft, az ártámogatás összege Pangrol 25000 100x: 5487 Ft). Szakorvosi javaslatra EU 100% (9/a. EU 100 pont – cisztás fibrózis) ártámogatásban részesül (térítési díj: Pangrol 25000 100x: 300 Ft, az ártámogatás összege Pangrol 25000 100x: 7538 Ft). Az aktuális árak tekintetében kérjük ellenőrizze a [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu) honlapon található információkat. Elérési útvonal: [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu)>szakmának.gyogyszer/gyse/gyogyfurd>egeszsegugyi szakembereknek>publikus gyogyszertors>vegleges torzs>Publikus gyogyszertors>lakossagi tajekoztato.

Lezárás dátuma: 2022.04.05. Érvényesség dátuma: 2024.04.05.  
HU-PAN-01-2022-v01-ad-#29747



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**  
Innovációval az életminőség javításáért.

**Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.**  
1087 Budapest, Hungária krt. 30/A.  
Tel.: +361 799 7320

**BERLIN-CHEMIE MENARINI  
GASZTROENTEROLÓGIA**



# Az autoimmun hepatitis diagnosztikájának és kezelésének nehézségei egy eset kapcsán

Kováts Patrícia Julianna dr.<sup>1,2,3,4</sup> Sipeki Nóra dr.<sup>1,2,3</sup> Papp Mária dr.<sup>1,2,3</sup>

Munkahely: <sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen; <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika, Debrecen; <sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Ritka Májbetegségek Európai Referenciahálózata (ERN RARE-LIVER) Társult Centrum, Debrecen; <sup>4</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laki Kálmán Doktori Iskola, Debrecen  
Correspondence: papp.maria@med.undideb.hu

Az autoimmun hepatitis (AIH) epidemiológia, klinikai megjelenés és kórlefolyás szempontjából igen heterogén betegség. A patognomikus tünetek és markerek hiánya miatt diagnosztikája és kezelése kihívást jelenthet a mindennapi klinikai gyakorlatban.

Esetismertetésünkben egy akut megjelenésű AIH-ban szenvedő, fiatal nőbeteg esetén keresztül mutatjuk be a diagnosztika kiemelt figyelmet érdemlő pontjait és a standard kezelésre nem reagáló esetekben alkalmazható, alternatív terápiás lehetőségeket.

KULCSSZAVAK: autoimmun hepatitis, heveny sárgasággal járó forma, differenciáldiagnosztika, azatioprintolerancia, másodvonalbeli kezelés

## Challenges in the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis – a case report

Autoimmune hepatitis (AIH) is a heterogeneous disease with respect to its epidemiology, clinical presentation and disease course. Its diagnosis and management can be challenging in daily clinical practice owing to the lack of pathognomonic symptoms and markers.

In our case report, we present a young female patient with acute-onset AIH, highlighting the diagnostic difficulties and alternative therapeutic options in cases of failure of standard treatment.

KEYWORDS: autoimmune hepatitis, acute icteric presentation, differential diagnosis, azathioprine intolerance, second-line therapy

### Háttér

Az autoimmun hepatitis (AIH) egy ritka, multifaktoriális, immunmediált, krónikus gyulladással járó májbetegség. Kialakulásának pontos oka nem ismert, a tudomány jelenlegi állása szerint a genetikailag predisponált egyéneknél környezeti hatásokra toleranciavesztés alakul ki egyes májantigénekkal szemben, amelyek gyulladást okozó folyamatot indukálnak (1, 2). A betegség bármely életkorban manifesztálódhat, és alapvetően női dominancia jellemzi (3). A kórállapot felismerése a változatos klinikai megjelenési forma miatt nehéz. Heveny esetekben az AIH-ra jellemző, azonban nem betegség-

specifikus laboratóriumi és szövettani eltérések is hiányozhatnak, míg a krónikus, gyakran aszimptomatikus betegség lefolyás esetén a betegség diagnózisa késhet, és egyes esetekben a már kialakult májcirrózis szövődésének kapcsán ismerik fel (4). A diagnosztika három alappillére a jellegzetes laboratóriumi (transzaminázok szintjének emelkedése, hypergammaglobulinaemia és/vagy immunglobulin- [Ig]G- emelkedés és májautoantitest-pozitivitás) és szövettani eltérések, valamint a májbetegség alternatív etiológiájának kizárása. A betegek többsége élethosszig tartó kezelésre szorul. Fontos a terápia monitorozása, a terápiás válasz elmaradása, valamint az első vonalban alkalmazott készítmények-

kel szembeni intolerancia kialakulása másod-, illetve harmadvonalbeli szerek adását teszi szükségessé (5). Akut májelégtelenség képében jelentkező, gyógyszeres terápiára nem reagáló AIH, valamint előrehaladott, végstádiumú májbetegség esetén a végső megoldást a májtranszplantáció jelentheti.

## Esetismertetés

30 éves kaukázusi nőbeteg fokozódó heveny sárgaság és emelkedett májenzimek miatt vették fel 2022 januárjában a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Gasztroenterológiai Klinikájának fekvőbetegosztályára. Anamnéziséből a 2014 óta ismert immunthrombocytopenia (ITP) emelhető ki, amelyre első terhessége során derült fény, emiatt

többször időszakos szteroidkezelésben részesült. 2021-ben kivizsgálták *Sjögren-szindróma* irányába, amely a diagnosztikus kritériumokat akkor nem merítette ki. Fizikális vizsgálat során a sárgaságon kívül egyéb eltérést nem észleltünk, és hepatikus encephalopathia sem volt jelen. Konvencionális laboratóriumi vizsgálatokban hyperbilirubinaemia, jelentősen emelkedett szérumtranszaminázértékek (GOT = AST és GPT = ALT; a normáltartomány felső értékének [ULN] 30-szorosa, GOT-dominanciával), mérsékelt emelkedett koleszterikus enzimek (az ULN 2-szerese) voltak észlelhetők (MELD Na: 19 pont; MELD: 18 pont). Ezek alapján a májkárosodás biokémiai mintázatát meghatározó, ún. R-faktor (R = ALT/ALT ULN-aránya az ALP/ALP ULN-hez viszonyítva) 15-nek adódott, amely jelentős hepatocelluláris károsodás mellett szólt (6–9). Továbbá

### 1. táblázat: Laboratóriumi és szövettani eredmények

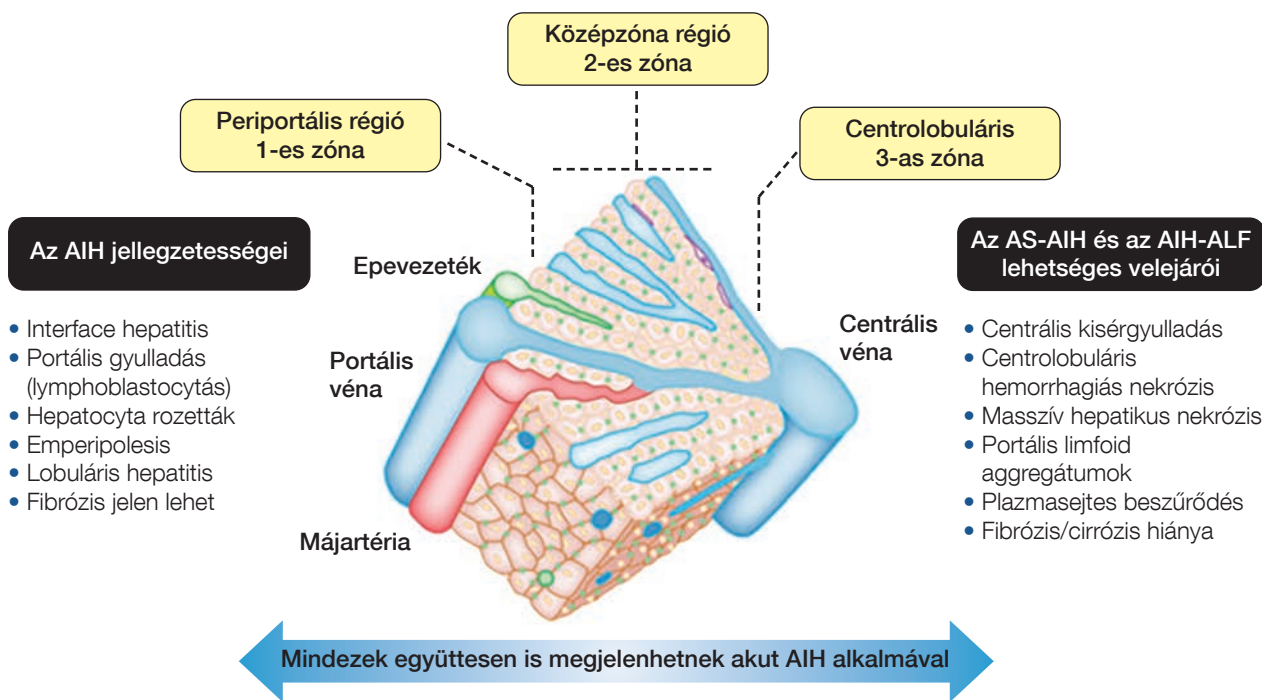
Laboratóriumi értékek	Normáltartomány	Érték	Anti-testek	Eredmény	Titer	Szövettani eredmények	
GOT	<40 U/l	1253	ANA	Granuláris mintázat	1:5120	<b>Májbiopszia</b>	<b>Duodenumbiopszia</b>
GPT	<40 U/l	1116	AMA	Negatív		Plazmasejtekben dús, portális mononukleáris infiltrátum	Hipertrófiás kripták (boholy/kripta arány 2:1)
GGT	7–50 U/l	101	LKM	Negatív		Periportális piecemeal-nekrózis	CD3-, CD8-pozitív intraepithelialis lymphocyták (kevesebb mint 70-75/100 hámsejt)
ALP	40–115 U/l	242	SLA/LP	Negatív		Rozettaképződés	Krónikus duodenitis
Összibilirubin	<20 µmol/l	232,7	LC	Negatív		Emperipolesis	Marsh-pontszám: 2
Direkt bilirubin	<5 µmol/l	208,2	Ro-52	Erősen pozitív		Fokális és konfluáló lobáris nekrózis	
Albumin	35–52 g/l	31	Parietális sejt elleni antitest	Pozitív	1:100	Hepatocytá ballooning	
Immunglobulinok			Anticito-plazmatikus antitest	Szemcsés citoplazmatikus mintázat		Intrahepaticus cholestasis és enyhe epeúti károsodásra utaló jelek	
IgG	7–16 g/l	30,35	Endomysium IgA e. at.	Negatív		Ishak-pontszám: 5/12 + 1/6	
IgA	0,70–4 g/l	7,49	Endomysium IgG e. at.	Negatív		HAI: 11 pont	
IgM	0,40–2,30 g/l	4,20	Transzglutamináz IgA e. at.	4,2 U/ml			
Gamma-globulin	8–18%	34,2	Transzglutamináz IgG e. at.	1,7 U/ml			
Cörol plazmin	0,200–0,600 g/l	1,83					
Alfa-1-antitripszin	0,90–2 g/l	0,209					
INR		1,31					
<b>ÉRTÉKELÉS</b>							
Autoimmun hepatitisz módosított diagnosztikus pontrendszere: <b>19 pont</b> (definitív AIH)							
Egyszerűsített AIH pont: <b>6 pont</b> (lehetséges AIH)							

#### Rövidítések:

AIH = autoimmun hepatitisz; ALP = alkalikus-foszfataz; AMA = antimitochondriális antitest; ANA = antinukleáris antitest; CD = cluster of differentiation; e. at. = elleni antitest; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; HAI = hisztológiai aktivitási index; IAIHG = International Autoimmun Hepatitis Group; Ig = immunglobulin; INR = international normalized ratio; LC = májcitoszol elleni antitest; LKM = máj-vese-mikroszóma elleni antitest; SLA/LP = szolúbilis májantigén/máj-pancreas antigénellenes antitest

## 1. ábra: A súlyos akut autoimmun hepatitis (AS-AIH) szövettani megjelenése (12)

Az akut formában jelentkező AIH diagnosztikája során a legnagyobb kihívást az aspecifikus eltérések adják. A krónikus AIH-ra jellemző laboratóriumi leletek sokszor csak az akut szakasz lezajlása után láthatóak, a szövettani eltérések alapján sok esetben más etiológia (gyógyszer indukálta májkárosodás vagy vírushepatitis) irányába terelődhet el a klinikus figyelme. A szövettani kép értékelése során kiemelendő, hogy az AS-AIH esetében az ábrán látható elváltozások elsősorban a centrilobuláris zónában észlelhetők. A szövettani jellegzetességek elhelyezkedése fontos differenciáldiagnosztikai szempont lehet az egyéb etiológiai tényezőkkel szemben. Az akut és krónikus eredet elkülönítésében ezen túl fontos szerepe van a fibrózis kimutatásának, amely a stádiummeghatározás alapjául is szolgál.



Rövidítések:

AIH = autoimmun hepatitis; ALF = akut májelégtelenség; AS-AIH = súlyos akut autoimmun hepatitis

mérsékelt vashiányos hypochrom, microcytaer anaemia és a már ismert thrombocytopenia emelhető ki, amelyet a véralvadási paraméter eltérései és sokszervi elégtelenségre utaló jelek nem kísérték. A fehérje-elektroforézis gamma-globulin-szaporulatot igazolt, és az IgG-szint is emelkedett volt. Immunszerológia során magas titerű antinukleáris antitest (ANA 1:5120, granuláris mintázat) mellett Ro-52 elleni antitest, parietális sejt elleni antitest (PCA) és atípusos perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest (atípusos P-ANCA) pozitívitas igazolódott. Extenzív vírusserológiai vizsgálatok akut és krónikus vírushepatitis irányába (hepatitis A, B, C és E, citomegalovírus [CMV], Epstein-Barr-vírus [EBV], herpes simplex [HSV], parvovírus, valamint humán immunodeficienciavírus [HIV-1 és -2] és SARS-CoV-2) negatívnak bizonyultak. Öröklött májbetegségek közül a réz- (Wilson-kór) és vasanyagcsere zavarait (herediter haemochromatosis), valamint az  $\alpha$ -1-antitripszin-hiányt kizártuk. Hasi ultrahang és májvénák duplex ultrahangvizsgálata segítségével az icterus és emelkedett májenzimértékek hátterében az intra- vagy extrahepatikus epeúti obstrukciót, a keringészavart és a malignitást kizártuk. Zsírmájra utaló radiológiai eltérés látszódott a hasi ultrahang felvételen. Krónikus májbetegségre, májzsugorra utaló laboratóriumi, radiológiai, illetőleg klinikai eltérés nem volt észlelhető.

A beteg kiindulási laboratóriumi értékeit az 1. táblázat, míg a vírushepatitis diagnosztikájában jelenleg alkalmazott szerológiai és molekuláris diagnosztikai eljárásokat a 2. táblázat foglalja össze.

A klinikai kép, a laboratóriumi eltérések, illetve az egyéb etiológiai tényezők hiánya miatt akut ictericus AIH merült fel kóroki tényezőként, így még a bennfekvés során percután májbiopsziát végeztünk, amely alátámasztotta a kórképet. A szövettani mintában az AIH-ra jellemző hisztológiai eltéréseket láttak minimális portális fibrózisra utaló jelek (Ishak-fibrózis, stádium: 1) mellett (1. ábra és 1. táblázat). Míg az egyszerűsített AIH-pontrendszer (6 pont) lehetséges, az autoimmun hepatitis módosított diagnosztikus pontrendszere (19 pont) definitív AIH-ra utalt. Akut megjelenésű AIH esetén szakirodalmi adatok is alátámasztják, hogy heveny formára specifikus pontrendszer hiányában a jelenleg alkalmazott klinikai pontrendszerek közül egyelőre az IAIHG által kifejlesztett átfogó pontrendszer jobban alkalmazható, mint az egyszerűsített forma, amelyet jelen esetünk is megerősített (10). Remisszióindukció céljából szteroidkezelés indult (prednisonon, 1 mg/ttkg/nap dózisban), amelynek hatására a laborértékei javulást mutattak. A kórházi elbocsátás után a beteg hozzájárulásával 2022 márciusában tiopurin-S-metiltranszferáz (TPMT) genetikai analízis történt, amellyel a kaukázusi populációban

## 2. táblázat: Vírushepatitisek szerológiai és molekuláris diagnosztikája (41)

Vírushepatitisek	Diagnosztika
Epstein–Barr-vírus (EBV)	Virális kapszidantigén-specifikus IgM típusú antitest (VCA-IgM), korai (early) D antigén antitest (EA-D), Epstein–Barr nukleáris antigén-specifikus antitest (EBNA), EBV kvantitatív PCR
Citomegalovírus (CMV)	CMV IgG típusú antitest, CMV kvantitatív PCR
Herpes simplex vírus (HSV 1, 2, 6)	HSV 1 és 2 IgM típusú antitestek, HSV kvalitatív PCR
Varicella zoster vírus (VZV)	VZV IgM típusú antitestek, kvalitatív PCR
Humán immunodeficiencia-vírus (HIV)	HIV-1/-2 antitestek, kvantitatív PCR
Parvovírus B19	Parvovírus B19 IgM, kvalitatív PCR
Súlyos, akut légúti szindrómát okozó koronavírus 2 (SARS-CoV-2)	Pozitív PCR vagy rapid antigénteszt légzőszervi mintában
Influenza A, influenza B, légúti sincitiális vírus (syncytial respiratory virus, RSV)	Pozitív PCR légzőszervi mintában
Hepatitis B vírus (HBV) infekció vagy reaktiváció	Emelkedett HBV-DNS, emelkedett HBsAg (S-variánsokban negatív), 10-25%-ban pozitív anti-HBc IgM
Krónikus hepatitis B fertőzésre rakódott hepatitis D (HDV)	Pozitív HDV IgM és IgG, emelkedett PCR (HDV-RNS)
Hepatitis A (HAV)	Pozitív anti-HAV-IgM
Hepatitis E (HEV)	Anti-HEV-IgM (és IgG) és kvantitatív PCR (HEV-RNS)
Hepatitis C (HCV)	Emelkedett HCV-RNS

Rövidítések:

DNS = dezoxiribonukleinsav; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; Ig = immunglobulin; RNS = ribonukleinsav; PCR = polimeráz-lánreakció

előforduló defektív allélok több mint 95%-át képesek dektálni. A vizsgálattal a leggyakoribb \*2, \*3A, \*3B, \*3C és ritkább (\*3D, \*4, \*7, \*8, \*9, \*10, \*16, \*19, \*20, \*22, \*25, \*27, \*28, \*32, \*33, \*34, \*37) allélok kimutatása lehetséges. Mivel a génben funkcióvesztéssel járó mutációt nem tudtak kimutatni, a beteg nagy valószínűséggel normál TPMT enzimaktivitással rendelkezik, így standard dózisu (1 mg/ttkg/nap) fenntartó azatioprin- (AZA-) kezelés indult további szoros laboratóriumi kontroll (vérkép és májenzimek) mellett. Mivel számos mellékhatás a TPMT-aktivitástól független, illetve nem zárható ki patogén mutáció jelenléte a gén nem vizsgált régióiban, az AZA-gyógyszertoxicitásra utaló laboratóriumi paraméterek és klinikai tünetek szoros monitorizálása a mutációanalízis után is elengedhetetlen. Az AZA beépítését az icterus mérséklődését követően, 100 µmol/l összbilirubinszint alatt javasolják, így jelen esetben is ennek megfelelően jártunk el. Emellett, bár a laboratóriumi rutindiagnosztikának nem része, azonban a Debreceni Egyetem Klinikai Központjában elérhető, így az AZA-metabolitszinteket is regulárisan monitoroztuk (3. táblázat). Az alacsony dózisu AZA-t a beteg jól tolerálta, a 6-thioguanin-nukleotid- (6-TGN-) szint alapján (terápiás céltartomány:

## 3. táblázat: Azatioprin-metabolitmérés

A minta dátuma	Az azatioprin dózisa	6-TGN pmol/8×10 <sup>8</sup> VVT	6-MMP pmol/8×10 <sup>8</sup> VVT
2022. 03. 08.	50 mg/nap	70	34
2022. 03. 28.	50 mg/nap	109	25
2022. 04. 19.	75 mg/nap	68	4

Rövidítések:

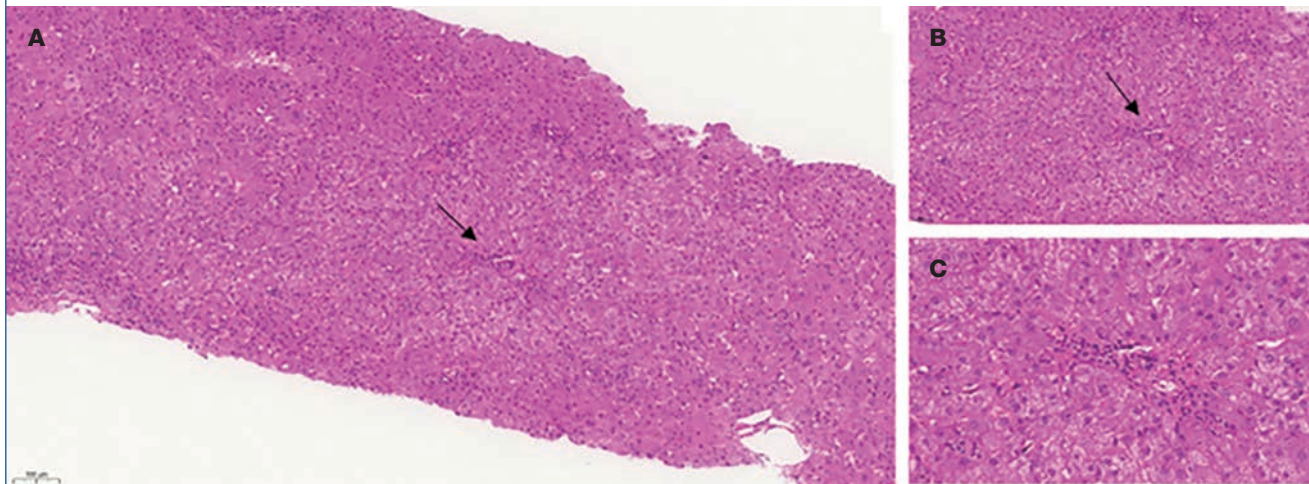
6-MMP = 6-metil-merkaptopurin; 6-TG = 6-thioguanin; VVT = vörösvértest

235–450 pmol/8×10<sup>8</sup> vörösvértest [VVT]) további dózis-emelés történt az 1-2 mg/tskg ajánlott dózis elérésére. A beteg megfelelő gyógyszeresedési adherenciája mellett az AZA-metabolitszintek továbbra is terápiás tartomány alatti 6-TGN-szintet igazoltak (<220 pmol/8×10<sup>8</sup> VVT), illetve a toxicitásért felelős 6-metil-merkaptopurin (6-MMP) szintje sem volt emelkedett (<5700 pmol/8×10<sup>8</sup> VVT), azonban további dózisemelésre már nem került sor, ugyanis súlyos akut gastroenteritisnek megfelelő tünetegyüttes (hányinger, hányás, hasmenés) alakult ki, amelynek megjelenése egyértelműen a gyógyszer beviteléhez volt köthető. A panaszok okának tisztázására gasztroszkópia történt, amelyen az epés reflux mellett peptikus fekély nem igazolódott, azonban makroszkóposan colikiára utaló jeleket láttak a duodenum területén. Bár a genetikai vizsgálat igazolta a HLA-DQB1\*0201 allél hordozását, továbbá a beteg vashiányos anémiáját, sőt akár májenzimteléréseit is magyarázhatta volna egy esetlegesen fennálló, kezeletlen colikia, azonban az immunszuppresszív kezelést megelőző szérumbintából mért colikiáspecifikus autoantitestek negativitása (normál totál IgA-szint mellett) és a szövettani vizsgálat során a colikiával kompatibilis, de boholyatrófiát nem mutató aspecifikus kép (Marsh–Oberhuber 2) végül nem támasztotta alá a diagnózist (2. ábra). Az anamnézisben szereplő ITP-re, a panaszok jellegére, valamint az aspecifikus duodenum-szövettani képre való tekintettel a *Helicobacter pylori* infekciót is kizártuk ureakilégzési teszt segítségével. A panaszok hátterében AZA-intoleranciát véleményeztünk, amely miatt másodvonalbeli, a forgalomba hozatali engedélyben jóváhagyott alkalmazási előírásban nem szereplő (indikáción túli, ún. „off label”) terápiaként – az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi



## 2. ábra: Az autoimmun hepatitis (AIH) szövettani képe

Az AIH-ra jellemző szöveti kép a plazmasejtekből dús, portális mononukleáris infiltrátum (nyíl), a periportális piecemeal nekrozis (interface hepatitis), a fokális és a konfluáló lobális nekrozis. Bár korábban az AIH-ra jellegzetesnek tartották, a rozetta-képződés, az emperipolesis és a hepatocytá ballooning nem tipikusnak mondható eltérések, inkább a májsejtek károsodását és regenerációját tükrözik a májkárosodással összefüggésben. Ishak-pont: 5/12 + 1/6; HAI: 11 pont (közepes fokú hepatitis).



**A:** HE 10-szeres nagyítás; **B:** HE 20-szoros nagyítás; **C:** HE 40-szeres nagyítás

Rövidítések:

AIH = autoimmun hepatitis; HAI = hepatitisaktivitási index; HE = hematoxilin-eosin

Intézet (OGYÉI) engedélyével, valamint a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) által jóváhagyott egyedi méltányossági kérelemmel (EMK) a birtokunkban, a beteg részletes tájékoztatása után – 2022 júniusában mikofenolát-mofetil- (MMF-) kezelést kezdtünk 1000 mg/nap kezdő dózisban, szoros laborkontroll mellett (vérképpenőrzés kéthetente, majd 2022 szeptemberétől havonta, valamint hypogammaglobulinaemia veszélye miatt az immunglobulinszintek rendszeres kontrollja). Tekintettel arra, hogy betegünk fogamzóképes korú, és az MMF igazoltan teratogén (a spontán abortusz aránya 45-49%, míg a veleszületett rendellenességek becsült aránya 23-27% között mozog), a kezelés megkezdése előtt betegünkkel tisztáztuk, hogy 3 egészséges gyermeke mellett újabb terhességet nem tervez, valamint a terhességet két, egymástól 8 nap különbséggel végzett, legalább 25 mIU/ml érzékenységgű terhességi tesztel kizártuk. Emellett tájékoztattuk arról is, hogy a teratogén kockázat minimalizálása érdekében a kezelés megkezdésekor, alatt és a befejezést követő 6 héten belül, legalább egy hatékony, de ideális esetben két, egymást kiegészítő fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása javasolt (11). Az MMF-kezelés és a javuló laboreredmények mellett megkezdtük a szteroid lépcsőzetes leépítését, majd 2023 januárjában a beteg stabil állapota és kedvező laboreredményei miatt a szteroid elhagyása mellett döntöttünk. Az MMF jelenlegi, fenntartó dózisa 2000 mg/nap. Az AIH remissziója a kezelésnek köszönhetően sikeresen elérhető volt (GOT-, GPT-érték és IgG a normáltartományban, gamma-globulin-szaporulat nem észlelhető; GPT < az ULN fele, és egyidejűleg IgG <12 g/l). A vashiányos anémia okán betegünk 2022 májusában intravénás vaspótlásban részesült vas(III)-karboximaltóz formájában, amelyet orális

vaspótlással egészítettünk ki. Vasfelszívódási problémát nem észleltünk, a vasparaméterek normalizálódása, a vashiányos anémia rendeződése és a vasraktárak telítődése miatt 2022 augusztusában az orális vaspótlás elhagyása mellett döntöttünk, amióta vashiány nem jelentkezett. Az anémia nagy valószínűség szerint az AIH megjelenését egy évvel megelőző terhesség és a szoptatás következménye lehetett. Mivel a beteg az AIH manifesztációjának időpontjában már nem szoptatott, ezt a gyógyszeres kezelések esetén nem kellett külön mérlegelni. Azonban hasonló esetben elmondhatjuk, hogy prednisonon és AZA mellett a szoptatás folytatható (szoptatás szempontjából nagyon alacsony rizikócsoportba sorolt készítményekről van szó). Az MMF esetén, bár a szakmai ajánlások többnyire biztonságosnak tartják szoptatás mellett a használatát, mivel vélhetőleg érdemi mennyiségben az anyatejbe nem kerül, így alacsony rizikócsoportba sorolt készítmény. Ugyanakkor mivel kevés humán adat áll erről rendelkezésre, szoptatás mellett (különösen kora-, illetve újszülöttek esetén) más, biztonságosabb alternatíva alkalmazása, vagy ha klinikai döntés alapján mindenképp MMF adása szükséges, a szoptatás felfüggesztése javasolt.

### Megbeszélés

Az AIH klinikai megjelenés szempontjából igen heterogén betegség, amely a tünetmentes, krónikus hepatitistól akár májelégtelenséget okozó akut hepatitis formájában is fel léphet (12). A klinikai gyakorlatban első lépésként fontos az akut hepatitis egyéb, gyakrabban előforduló okainak kizárása (vírushepatitis – beleértve a parvovírust és a COVID-19-et is –, gyógyszer indukálta akut májkárosodás, Wilson-

krízis, akut alkoholos hepatitis, *Budd–Chiari-szindróma*) (3. ábra). A bakteriális vagy virális infekciót követően megjelenő AIH már régóta ismert jelenség (13). A 2019-ben újonnan megjelent SARS-CoV-2 tovább bővítette azon vírusok körét, amelyeknek külön figyelmet kell szentelni nemcsak differenciáldiagnosztikai szempontból, hanem egy már meglévő betegség esetén is, hiszen egy aktív vírusfertőzés ronthatja a fennálló májkárosodást (13–15). A kezelés során alkalmazott immunszuppresszió hajlamossá teheti ezt a betegpopulációt a fertőzésekre, így hangsúlyt kell helyezni a beteg oltottsági státuszának felmérésére, és a szükséges védőoltások beadására. Betegünk igazolt koronavírus-fertőzésen nem esett át, a COVID-19 elleni védőoltásokat megkapta, amelyek időbelisége nem mutatott összefüggést a tünetek megjelenésével (a második védőoltás beadásának ideje: 2021. június). Jelentek meg a közelmúltban vektor- és mRNS-alapú, SARS-CoV-2 ellen kifejlesztett vakcinák alkalmazása után kialakult AIH-esetekről beszámolókat, azonban ezeket az eseteket elsősorban atípusos, egyeseknél kifejezetten gyógyszerindukált AIH-szerű kép (szeronegativitás, normál IgG-szint, atípusos szövettani kép eosinophileket is tartalmazó infiltrátummal) jellemezte, és az idiopátiás AIH-val szemben nem igényeltek élet-hosszig tartó immunszuppresszív kezelést sem (14, 15). A vakcinák szerepe azonban az AIH kialakulásában egyelőre kétséget kizáróan nem bizonyítható. *Rüther és munkatársai* felvetették, hogy ennek az összefüggésnek a pandémia és a tömeges vakcináció következtében az epidemiológiai adatokban is meg kéne mutatkoznia, azonban az AIH incidenciája a vizsgált periódusban nem nőtt, sőt inkább

csökkenő tendencia volt megfigyelhető (16). Az általunk bemutatott eset kapcsán a vakcina triggerszerepe az eltelt hosszú időre való tekintettel (1 év) nem merült fel.

A gyakorlatban egy gyakran elhanyagolt differenciáldiagnosztikai tényező a háttérben álló cöliákia. Bár tünetei elsősorban emésztőrendszeri eredetűek, szisztémás betegségnek tekinthető, amely több szervet is érinthet (pl. vastagbél, pajzsmirigy, bőr, hasnyálmirigy, máj). A cöliákia indukálta hepatitis esetén a beteg általában tünetmentes, vagy a betegségre aspecifikus tünetek jelentkezhetnek (mint pl. fáradtság, rossz közérzet) (17). Kezeletlen cöliákias betegek körében 13-60%-ban észlelhető szérumaminotranszferáz-emelkedés, míg az ismeretlen eredetű transzaminázemelkedések 9%-ában igazolódik a háttérben cöliákia. A májérntettség a legtöbb esetben enyhe vagy közepes mértékű izolált aminotranszferáz-emelkedéssel (3-5-ször ULN, GOT: GPT <1) jár, ezért minden, cöliakiában szenvedő beteg esetén ajánlott a májenzimek rendszeres ellenőrzése, amelyek a gluténmentes diéta szigorú betartása mellett a legtöbb esetben normalizálódnak (18, 19). Az alkalikus foszfatáz (ALP) általában normál értéket mutat, csakúgy, mint a bilirubin és a gamma-glutamil-transzferáz (GGT). A protrombinidő (PT) megnyúlása és az alacsony albuminértékek ebben az esetben a májfunkció vonatkozásában nem tekinthetők specifikus eltéréseknek, ugyanis a cöliákia következtében kialakuló malabszorpció súlyosságától függően is változhatnak. A képzővizsgálatok eredményei szintén nem specifikusak, a májbiopszián (ha végeznek) aspecifikus eltérések látszódnak (17). Ritkán a cöliákia indukálta akut hepatitis

### 3. ábra: Az akut hepatitis okai

A hasonló klinikai megjelenés ellenére az akut hepatitis háttérben sokféle kórok állhat. A gyakori okok (vírushepatitisek, alkoholos vagy gyógyszer indukálta májkárosodás, zsírmáj) mellett mindig gondoljunk a ritkábban előforduló etiológiai tényezőkre is (mint pl. *Budd–Chiari-szindróma*, hereditár és autoimmun májbetegségek vagy cöliákia).

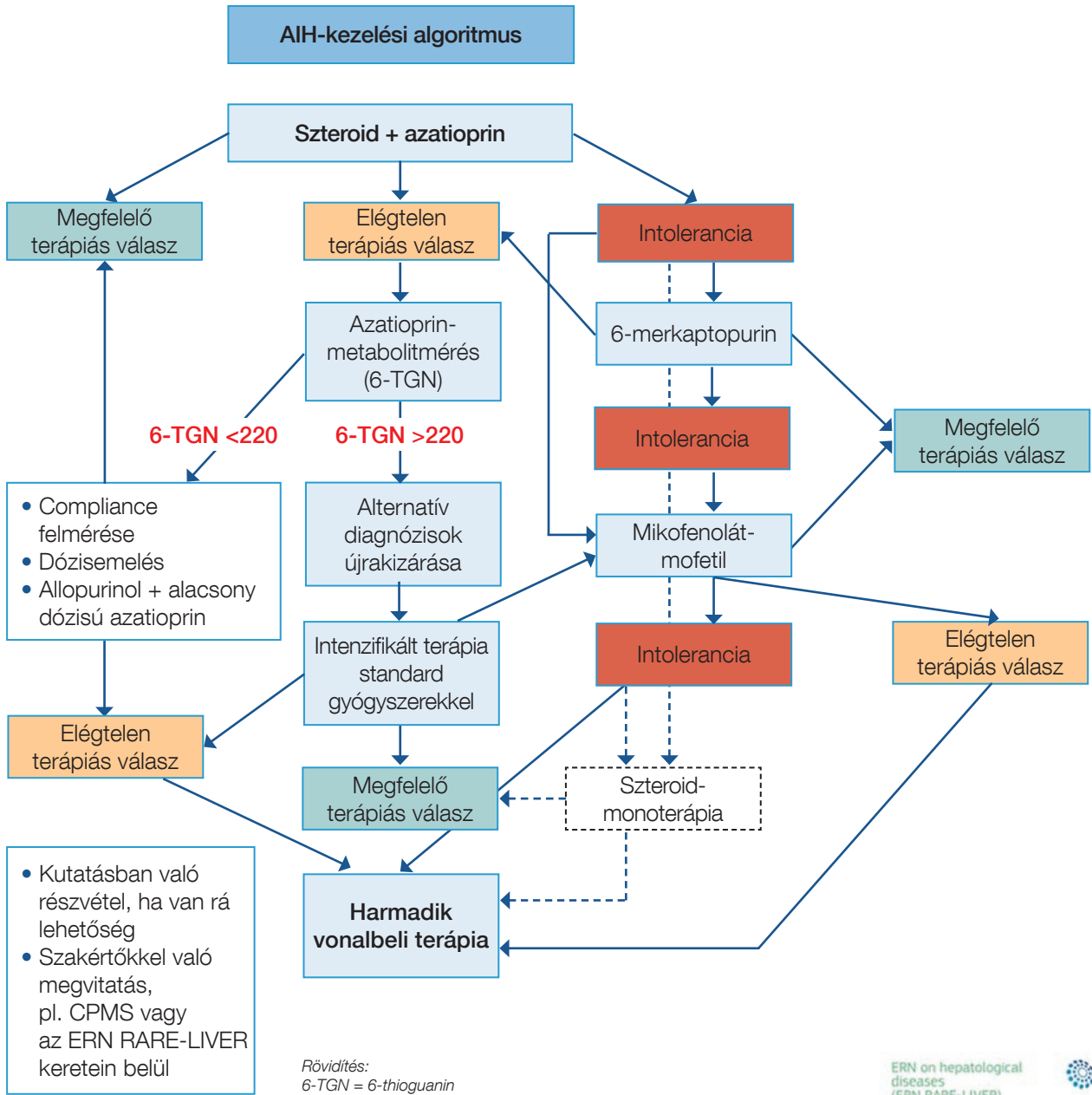


Rövidítések:

AIH = autoimmun hepatitis; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HAV = hepatitis A vírus; HBV = hepatitis B vírus; HCV = hepatitis C vírus; HEV = hepatitis E vírus; NAFLD = nem alkoholos zsírmáj; NASH = nem alkoholos steatohepatitis

4. ábra: Az autoimmun hepatitis (AIH) kezelési algoritmus (36)

Az első vonalban alkalmazott szteroid- és azatioprinkezelés esetén a cél a biokémiai remisszió elérése, vagyis a transzaminázértékek és az immunglobulinszintek (elsősorban IgG) normalizálódása. A terápiás válasz felmérése kulcsfontosságú a továbbiak tekintetében. A betegek többsége élethosszig tartó fenntartó terápiára szorul. Az elsővonalbeli szerek hatástalansága esetén másod- és harmadvonalbeli szereket kell alkalmazni, továbbá fontos lehet a terápia részeként az azatioprin-metabolitmérés, amely elégtelen terápiás válasz esetén kiemelt jelentőségű.



súlyos formában, akár életet veszélyeztető akut májelégtelenség képében is jelentkezhet (20–29). A szövettani kép ekkor sem jellegzetes, adott esetben változó mértékű intralobuláris gyulladás (lymphocytainfiltráció), májsejtnekrózis és intenzív kis epeúti proliferáció látható. Mivel igen ritka kórképről van szó, egyelőre csak esettanulmányok és esetsorozatok állnak a témában rendelkezésre (20–29). Több ilyen esetben is sikerült elkerülni ezeknél a betegeknél a májtranszplantációt pusztán gluténmentes diétával (GFD), amely megerősíti a cöliákia etiológiai sze-

repét nemcsak krónikus májbetegség, hanem akut májkárosodás, májelégtelenség hátterében is (29, 30). Emellett abban az esetben, ha már egy ismert kóros májbetegség kezelése után nem javulnak a beteg laborértékei, mindig gondoljunk egy háttérben álló, még nem diagnosztizált cöliákiára mint kóros tényezőre (18).

Az AIH sokszínű klinikai megjelenésénél és a betegség-specifikus eltérések hiányából adódóan a Nemzetközi Autoimmun Hepatitis Társaság pontrendszerek létrehozásával segítette a diagnózis megállapítását, amelynek egyik meg-

határozó része a májbiopszia során nyert szövettani minta értékelése (31–33). A klinikai megjelenés ideje fontos a szövettani eredmények interpretálásában és kontextusba helyezésében. Az 1999-ben megalkotott, majd 2008-ban felülvizsgált és egyszerűsített pontrendszer esetén a szövettani kritériumok főként a krónikus megjelenésű betegségekre íródtak, amely elváltozások akut prezentáció esetén sokszor nem láthatóak, így más kórokat állapítanak meg (pl. gyógyszer indukálta vagy vírushepatitis). Az értékeléskor figyelembe kell venni a gyulladással infiltrátum lokalizációját (krónikus AIH esetén főleg portális, akut prezentációnál inkább lebenyi infiltráció). Ezenkívül kiemelt figyelmet kell szentelni a mintában látható fibrózis mértékének, amely nemcsak a stádium meghatározásában, de differenciáldiagnosztikai szempontból is kiemelt jelentőséggel bír. Az irodalom jelenlegi állása szerint az interface hepatitis, a rozettaképződés és az emperipolesis nem kizárólag AIH-ra jellegzetes eltérések, inkább a májsejtek károsodását és regenerációját tükrözik a májkárosodással összefüggésben (34).

Bár az elsővonalbeli terápiára a betegek jelentős része megfelelően reagál, a biokémiai és szövettani remisszió elmaradása esetén másod- vagy harmadvonalbeli terápia válhat szükségessé. Bár az AZA-metabolizmus mérése ebben az indikációban, Magyarországon még nem elterjedt gyakorlat, és az irodalom is megosztó a téren, hogy az adherencia felmérésén túl van-e klinikai jelentősége, már léteznek erre vonatkozó, biztató ajánlások (35, 36). Betegünknek 3 alkalommal mértük az AZA-metabolizmus szintjét (2. táblázat), amely a terápiás tartománynál alacsonyabb 6-TGN-szintet mutatott. Az AZA-metabolizmus mérésének másik fontos aspektusa a toxicitásért felelős 6-MMP szintjének felmérése, amelynek magas szintje esetén a gyulladással járó betegségek kezelésében már bevett gyakorlatként alkalmazott alacsony dózisu allopurinol adásával lehet az AZA hatását potenciózni, amely hatékonyan csökkenti a 6-MMP útvonalat, ez azonban egyelőre off-label indikáció (37, 38). Abban az esetben, ha a metabolizmus mérés nem elérhető, ajánlott a beteg vérében az MCV (átlagos korpuszkuláris erythrocyta-térfogat) szintjének felmérése, ugyanis a megfelelő dozírozás mellett az MCV értékének növekedése tapasztalható (39, 40). Azatioprintorelancia esetén 6-merkaptopurin (6-MP) ajánlott, ugyanakkor mivel ez kevés indikációban és országban elérhető, általában az MMF-re esik a választás, ez utóbbinál fontos felhívni a

## Rövidítések

- ▶ 6-MMP = 6-metil-merkaptopurin
- ▶ 6-MP = 6-merkaptopurin
- ▶ 6-TGN = 6-thioguanin-nukleotid
- ▶ AIH = autoimmun hepatitis
- ▶ ALP = alkalikus foszfatáz
- ▶ ALT = alanin-aminotranszferáz
- ▶ ANA = antinukleáris antitest
- ▶ AST = aszpartát-aminotranszferáz
- ▶ AZA = azatioprin
- ▶ CMV = citomegalovírus
- ▶ COVID-19 = koronavírus-betegség 2019
- ▶ EBV = Epstein-Barr-vírus
- ▶ GGT = gamma-glutamiltanszferáz
- ▶ GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz
- ▶ GPT = glutamát-piruvát-transzamináz
- ▶ HIV = humán immunodeficiencia-vírus
- ▶ HLA = humán leukocyta antigén
- ▶ HSV = herpes simplex
- ▶ IAHG = Nemzetközi Autoimmun Hepatitis Társaság
- ▶ IgA = immunglobulin A
- ▶ IgG = immunglobulin G
- ▶ ITP = immunthrombocytopenia
- ▶ MCV = átlagos korpuszkuláris erythrocyta-térfogat
- ▶ MMF = mikofenolát-mofetil
- ▶ mRNS = mikro-RNS
- ▶ P-ANCA = perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest
- ▶ PCA = parietális sejt elleni antitest
- ▶ PT = protrombinidő
- ▶ SARS-CoV-2 = súlyos, akut légúti szindrómát okozó koronavírus 2
- ▶ TPMT = tiopurin-S-metiltranszferáz
- ▶ ULN = a normáltartomány felső határértéke
- ▶ VVT = vörösvértest

reproduktív korban levő betegek (főként nők) figyelmét a gyermekvállalási szándék mellőzésére az MMF teratogén hatása következtében (36). Az autoimmun hepatitis terápiás algoritmusát a 4. ábra foglalja össze.

## Irodalom

1. Sebode M, Hartl J, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver Int* 2018; 38: 15–22.
2. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18017.
3. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, et al. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013; 382: 1433–44.
4. Pape S, Schramm C, Gevers TJ. Clinical management of autoimmune hepatitis. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 1156–1163.
5. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193–213.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70: 1222–1261.
7. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272–6.

8. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950–66; quiz 967.
9. Fehér KE, Papp M. A májenzimértékek értékelése a klinikai gyakorlatban. *Magy Belorv Arch* 2019; 18–30.
10. Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2011; 31: 1013–20.
11. Mycophenolate mofetil (Myfenax) EU EMA approved prescribing information [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myfenax-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myfenax-epar-product-information_hu.pdf).
12. Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. *JHEP Rep* 2020; 2: 100149.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.hu](http://www.gastronews.hu) weboldalon.



# A GERD diagnózisa és terápiája

## Az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium klinikai irányelve

A gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD) továbbra is a gasztroenterológusok, sebészek és háziorvosok által leggyakrabban látott betegségek közé tartozik. A GERD különböző formáinak megértése, diagnosztikája és terápiás megközelítései jelentős fejlődést mutatnak, és számos vizsgálatot végeztek a protonpumpagátlók (PPI) alkalmazásával is. Bár a PPI-k továbbra is első választást jelentenek a gyógyszeres terápiában, több publikáció is kérdéseket vetett fel a hosszú távú használat biztonságosságával kapcsolatban. Az ACG-irányelvek új adatokat szolgáltatnak a sebészeti és endoszkópos beavatkozásokról is.

### A GERD definíciója és tünetei

A GERD-et ma olyan állapotként határozzuk meg, amelyben a gyomortartalomnak a nyelőcsőbe való visszaáramlása tüneteket és/vagy szövődményeket okoz; objektíven pedig endoszkópiával észlelt nyálkahártya-károsodás és/vagy kóros nyelőcső-savexpozíció jellemzi. A refluxált gyomornedv citokineket szabadít fel, és reflux oesophagitishez vezet. Jellemző lehet még a késleltetett gyomorürülés és a nyelőcső túlérzékenysége.

A GERD leggyakoribb tünete a gyomorégés, amely az epigastriumból a nyak felé terjedő égő érzés, a regurgitáció pedig gyakran savas vagy keserű ízzel jár. A szívűti, mellkasi fájdalom jelentkezhet ezek mellett, vagy egyedüli GERD-tünetként is. A GERD összetéveszthető lehet achalasiával, erozív oesophagitisszel (EE), szív- vagy tüdőbetegséggel stb. Extraoesophagealis tünetek lehetnek a rekedtség, a torokkaparás, a krónikus köhögés, a gége- vagy torokgyulladás, a fogerózió, és súlyosbíthatja az asztmát.

### A GERD diagnózisa

A GERD diagnózisa a tünetek, az endoszkópos lelet és a terápiára adott válasz kombinációján alapul. A gyomorégés és a regurgitáció kevésbé megbízhatóak, mint gondolnánk, a legtöbb irányelv az ilyen tünetek esetén diagnosztikai „tesztként” a PPI-kezelés kipróbálását javasolja. A GERD-hez kapcsolódó mellkasi fájdalom eredetének kiderítésére is gyakran alkalmaznak PPI-próbát; tüneti javulás csak EE vagy kóros pH-monitorozási lelet esetén várható.

Nem alapozható a GERD diagnózisa báriumos röntgenvizsgálatra sem; az így refluxot mutató betegek csak mintegy felénél volt kóros a pH-monitorozás. A legobjektívebb vizsgálat a nyelőcső nyálkahártyájának értékelésére az endoszkópia. Ha a tipikus GERD-tünetek mellett riasztó

dysphagia, fogyás, vérzés, hányás és/vagy vérszegénység jelentkezik, az endoszkópiát a lehető leghamarabb el kell végezni. Az EE és a Barrett-oesophagus endoszkópos leletei specifikusak a diagnózis felállításához, az extraoesophagealis tünetek értékelésében az endoszkópia szerepe kevésbé egyértelmű. EE jelenléte ilyenkor nem erősíti meg a GERD-et, mivel az EE az általános populáció 16%-ában is megtalálható.

A nyelőcső-manometria (HRM) önmagában nem alkalmas a GERD diagnosztizálására, mert egyetlen manometriai eltérés sem specifikus a GERD-re. A HRM-et azonban mindig el kell végezni sebészi vagy endoszkópos antireflux eljárás előtt, mert achalasiás betegnél a téves GERD-diagnózis miatt végzett antireflux eljárások súlyos dysphagiát eredményezhetnek. Az ambuláns refluxmonitorozás (pH vagy impedancia-pH) lehetővé teszi a nyelőcső savas expozíciójának értékelését. Végezhető vezeték nélküli telemetriás kapszulával vagy transznazális katéterrel. A PPI-terápia alatti refluxmegfigyelés akkor javasolt, ha az objektíven megállapított GERD PPI-re nem reagál. A gégetükrözést általában az extraoesophagealis GERD felmérésére használják.

### A GERD terápiája

#### Diéta és életmód

A diétás és életmódbeli változtatások közé tartozik a túlsúlyos betegeknél a testsúlycsökkentés, az ágy fejének megemelése, a dohányzás és az alkoholfogyasztás abbahagyása, a késő esti étkezések kerülése, az étkezések alatti és utáni függőleges testhelyzet, valamint bizonyos élelmiszerek, pl. a kávé, csokoládé, szénsavas italok, fűszeres, savas és magas zsírtartalmú ételek elhagyása.

Laboratóriumi vizsgálatokban a kávé, a koffein, a citrusfélék és a fűszeres ételek alig vagy egyáltalán nem voltak hatással a LES-nyomásra (ezek az ételek önmagukban is

# emozul<sup>®</sup>

gyomornedv-ellenálló kemény kapszula  
20 mg, 40 mg

ezoneprazol

- Specifikus, célzott hatásmechanizmussal csökkenti a gyomorsósav-szekréciót<sup>(1)</sup>
- Szabadalommal védett gyógyszerforma - kapszula pelletekkel<sup>(1, 2)</sup>

Megbízható  
védelem,  
pelletekbe zárva



Az anyag lezárásának dátuma: 2022. szeptember 14. - HU/EMOHC/202222

	Bruttó fogyasztói ár (Ft)	Normatív támogatási összeg (Ft)	Térítési díj normatív támogatás esetén (Ft)	Közgyógyon kiváltható-e
<b>Emozul 20 mg</b> gy.nedv-ellenálló kemény kapszula 28x	1 064	261	<b>803</b>	✓
<b>Emozul 40 mg</b> gy.nedv-ellenálló kemény kapszula 28x	1 899	523	<b>1 376</b>	✓

Az árak 2022. szeptember 1-jétől érvényesek. A mindenkor aktuális árakkal kapcsolatos és a közgyógyellátás keretében kiválthatóság feltételeiről bővebb információkat a NEAK honlapján - <http://neak.gov.hu/> - találhat.

**Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A hatályos alkalmazási előírás:**

[https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show\\_details&item=32940](https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=32940); [https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show\\_details&item=32941](https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=32941)

**Irodalom:**

1. Emozul alkalmazási előírás; OGYI-T-21181 (A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2017. április 12) 2. Krka ezoneprazol hatóanyag és a gyógyszerforma (pelletek) innovatív szintézise szabadalmi védelemmel bíró az Európai Szabadalmi Hivatalnál. European Patent Office (EPO), Munich. Granted 25.6.2014, published in bulletin 2014/26 (EP 2376476 B1). Available from [<http://www.epo.org>]

Krka Magyarország Kereskedelmi Kft. 1138 Budapest, Dunavirág utca 2-6., 3. torony 6. emelet;  
Tel.: (1) 355 84 90; Fax: (1) 214 95 20; [www.krka.co.hu](http://www.krka.co.hu)

 KRKA

ki tudják váltani a GERD tüneteit), míg az alkohol, a csokoládé, a borsmenta és a magas zsírtartalmú ételek valóban csökkentik a LES-nyomást, de kevés tanulmány dokumentálja ezek kerülésének előnyeit. Fontos az utolsó étkezés és a lefekvés közötti idő megnyújtása is.

### A GERD gyógyszeres terápiája

A protonpumpa-inhibitorok (PPI-k) a leghatékonyabb és a leggyakrabban felírt gyógyszerek. A PPI-k nagyobb arányban eredményeznek „teljes” tünetmentességet (általában 4 hét után) EE-s betegeknél, mint NERD-es betegeknél; sok NERD-es betegnek valószínűleg csak funkcionális gyomorégése van, és ezért nem reagál PPI-kre.

Klasszikus GERD-tünetekkel rendelkező betegeknek gyomorégés és regurgitáció esetén, ha nincs riasztó tünet, 8 hetes empirikus PPI-terápia javasolt, naponta egyszer étkezés előtt. Ha a GERD tünete a 8 hetes empirikus kezelésre javulnak, javasolható a PPI-kezelés leállítása. Ha ezután a tünetek visszatérnek, diagnosztikus endoszkópia javasolt, a kezelés abbahagyását követően 2-4 hét múlva. Annak ellenére, hogy a vizsgálatok különbséget mutatnak a pH-szabályozásban, a metaanalízisek szerint a 7-féle PPI az eredményességben alig különbözik egymástól. Az „omeprazol-egyenérték”-hez (OE=1) viszonyítva a standard dózisú pantoprazol, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol és rabeprazol relatív, savszuppresszióra vonatkozó hatásossága 0,23, 0,90, 1,00, 1,60 és 1,82 OE-érték.

Mivel az étkezés serkenti a protonpumpa aktivitását, a PPI-k étkezés előtt 30-60 perccel adva a leghatásosabbak, a lefekvés előtti adagolás kevésbé hatékony. Súlyos EE és Barrett-nyelőcső esetén fenntartó PPI-terápiát kell alkalmazni, ezek hiányában – ha a PPI-terápia abbahagyása után is fennállnak a tünetek – megfontolandó az igény szerinti, on demand terápia. A H<sub>2</sub>RA-kra való áttérés is egy lehetőség, különösen a NERD-es betegeknél. A legalacsonyabb hatásos dózis alkalmazása ajánlott, de egyénre szabottan kell meghatározni. A PPI-k hirtelen abbahagyása rebound effektust eredményezhet, de a tünetek fokozódására nincs erős bizonyíték.

Az antacidákat kizárólag a tünetek szükség szerinti enyhítésére használják. A prokinetikus metoklopramid növeli a LES nyomását, és fokozza a gyomorürülést, de alkalmazásáról GERD-ben kevés adattal rendelkezünk. A székrekedésre engedélyezett prukaloprid is kiegészítő terápia lehet a PPI-t szedő GERD-es betegek számára. A GABA-agonista baklofen szintén csökkenti a refluxesemények számát, de használatát mellékhatásai (szédülés, álomság, székrekedés) korlátozzák. A szukralfát egy nyálkahártyavédő szer, de kevés adat dokumentálja hatékonyságát a GERD-ben. Mivel nem szívódik fel, és nincs szisztémás toxicitása, terhességben ajánlható.

### Sebészi és endoszkópos terápiás technikák

A legtöbb betegnél a GERD tünete a jelei gyógyszeres kezeléssel könnyen megszűnnek, és a betegek nem igényelnek invazív terápiát. A nagyon hatékony, hosszú távon is tolerálható és biztonságos PPI szerek, azon belül is az esomeprazol alkalmazása révén ritkán van szükség sebészi megoldásokra.

Az antireflux eljárások indikációja lehet a beteg döntése, illetve a gyógyszeres terápiára nem reagáló GERD, noha el lehet mondani, hogy a PPI-kre való válasz elmaradása piros zászlónak tekintendő, amely arra utal, hogy ilyenkor nem GERD okozza a tüneteket. Általában egyébként azok a betegek reagálnak a legjobban az antireflux műtétre, akik jól reagálnak a PPI-kre, feltehetőleg azért, mert ilyenkor egyértelmű a reflux, amit a műtét hatékonyan kontrollál.

### A PPI szerek mellékhatásairól

A PPI-k leggyakoribb mellékhatásai közé tartozik a fejfájás, a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás, a hasmenés, a székrekedés és a puffadás. Ezek a viszonylag enyhe mellékhatások ritkán fordulnak elő, és a gyógyszerek abbahagyásával megszűnnek, illetve mivel készítményspecifikusak lehetnek, készítményváltás is segíthet.

A PPI-k a gyomorsav-szuppresszió miatt kismértékben növelhetik a bélfertőzés vagy az aspiráció révén kialakuló tüdőgyulladások kockázatát, és a hipaciditás ronthatja pl. a B<sub>12</sub>-vitamin, a kalcium és a magnézium felszívódását.

A PPI mellékhatásaira vonatkozó vizsgálatok általában csak gyenge összefüggéseket mutatnak ki, és ritkán állapítható meg ok-okozati kapcsolat. Például a PPI-használat és a nyelőcső-adenokarcinóma közötti kapcsolat esetében valószínű, hogy maga a GERD volt a később kialakult rák valódi kockázati tényezője.

Egy nemrégiben *Moayyedi és munkatársai* által közzétett nagy, placebokontrollos, randomizált vizsgálatban 17 598, ≥65 éves, ateroszklerózis, TAG-kezelésben részesülő beteget osztottak be véletlenszerűen pantoprazolra (napi 40 mg) vagy placebóra, majd 3 éven keresztül figyelték a mellékhatásokat (pneumónia, *Cl. difficile* és egyéb fertőzés, kardiovaszkuláris és daganatos betegségek stb.). Noha a tanulmány megnyugtatóan tűnik, nem biztos, hogy a követési idő elegendő egyes nemkívánatos események, pl. gyomorrák kialakulásához, néhány esemény (pl. *Cl. difficile* fertőzés) ritka előfordulása miatt pedig a levonható következtetések korlátozottak.

VÁ

### Rövidítések

- ▶ ACG = Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium
- ▶ EE = erozív oesophagitis
- ▶ GERD = gastrooesophagealis refluxbetegség
- ▶ H<sub>2</sub>RA = H<sub>2</sub>-receptor-antagonista
- ▶ HRM = nyelőcső-manometria
- ▶ LES = lower esophageal sphincter; alsó nyelőcső-záróizom
- ▶ MSA = mágneses záróizom-augmentáció
- ▶ NERD = oesophagitis nélküli reflux
- ▶ OE = omeprazol-egyenérték
- ▶ PPI = protonpumpagátló
- ▶ RYGB = Roux-en-Y gastric bypass
- ▶ TAG-kezelés = thrombocytáaggregációgátló-kezelés



# A vashiányos anémia diagnosztikája és terápiás lehetőségei gyulladásos bélbetegségben

Vilmos Fruzsina dr., Miheller Pál dr.

Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest

Correspondence: vilmos.fruzsina@med.semmelweis-univ.hu; miheller.pal@med.semmelweis-univ.hu

A gyulladásos bélbetegség egyik leggyakoribb szisztémás szövődménye, extraintesztinális manifesztációja a vashiányos anémia. A kórkép amellet, hogy rontja a betegek életminőségét, növeli a hospitalizációt, ezáltal az egészségügyi költségeket is. Habár diagnosztikája rutin laboratóriumi paramétereken alapul, gyakran aluldiagnosztizált, ennek következtében kezeletlen marad. Terápiás lehetőségei napjainkban kiterjedtek, a megfelelő készítmény kiválasztásához azonban számos tényezőt figyelembe kell vennünk. Jelen közlemény a vashiányos anémia diagnosztikájának, terápiás lehetőségeinek bemutatására hivatott gyulladásos bélbetegekben.

**KULCSSZAVAK:** gyulladásos bélbetegség, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, anémia, vashiány

## Diagnosis and treatment options for iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease

One of the most common systemic complications, extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease is iron deficiency anaemia. This disease influences patients' quality of life, elevates the risk of hospitalization and health care costs. Although diagnosis is based on simple laboratory parameters, in many cases it remains underdiagnosed and therefore undertreated. Nowadays therapeutic options are wide-ranging, but choosing the best drug a lot of factors needs to take into consideration. The goal of this publication is to overview the diagnostic and therapeutic options of iron deficiency anaemia in IBD patients.

**KEYWORDS:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, anaemia, iron deficiency

Gyulladásos bélbetegekben (IBD) az anémia előfordulása és fennállásának ideje is közel duplája a normál populációban tapasztaltnak (51,2/1000 fő/év vö. 92,8/1000 fő/év, valamint 27 nap vö. 57 nap) (2). Gyakoribb nőkben, mint férfiakban, valamint Crohn-betegekben, mint colitis ulcerosásokban (3). Az IBD-asszociált anémia leggyakoribb formája a vashiányos (IDA) és a krónikus betegséghez társuló anémia (ACD), de gyakori ezek kombinációja is (4, 5). Ritkábban fordul elő B<sub>12</sub>- vagy folsavhiány, esetleg gyógyszer toxicitás okozta vérszegénység. Gyulladásos bélbetegekben az IDA kialakulásának hátterében elsősorban a krónikus gasztrointesztinális vérzés, a gyulladt nyálkahártyán keresztüli csökkent vasfelszívódás, illetve a betegek

nem megfelelő diétája áll. Az anémia okozta tünetek – fáradékonyság, gyengeség, fejfájás, csökkent terhelhetőség és koncentrációs képesség, súlyosabb esetben tachycardia, syncope, terhelésre fokozódó nehézlégzés, transzportiszkémia – jelentősen rontják a betegek életminőségét, növelik a hospitalizációs időt és költségeket (6).

### Vasanyagcsere

A vas szervezetünk számára esszenciális nyomelem, amely részt vesz a hemoglobin felépítésében, illetve számos enzimatisz folyamatokhoz is nélkülözhetetlen. Az emberi szervezet vas előállítására képtelen, így azt



a környezetből táplálék formájában szükséges felvennünk. A vasigény egyes speciális állapotoktól (pl. terhesség, szoptatás) eltekintve állandó, kb. 0,5-1 mg/nap. Normális esetben a vas felszívódása és vesztesége egyensúlyban van. Az anyagcsere szabályozása a megfelelő mennyiségű vas felvételén alapul, külön kiválasztó folyamatról ugyanis nem beszélhetünk. A vasvesztés elsősorban az izzadság, a hámsejtek lelökődése, enterocyták gyors turnover, nőkben menstruációs vérzés során valósul meg.

A felszívódás a duodenumban és a proximális jejunumban zajlik, amelynek módja függ a vas fizikokémiai megjelenésétől. Fiziológias pH-n a vas oxidált, ferri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) formában található, felszívódásához azonban ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) állapotba történő redukálására van szükség. A táplálék alapvetően kétféle, hem és nonhem formában tartalmazhat vasat. A hem vas ( $\text{Fe}^{2+}$ ) abszorpciója egyszerű, egy ún. hemtranszporterrel keresztül történik. A nonhem ferri vasat ( $\text{Fe}^{3+}$ ) azonban először a citokróm B ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) vassá redukálja, amely a DMT1 (divalent metal-cation transporter 1) carrieren keresztül jut a sejtekbe. Az enterocytákban a vas ( $\text{Fe}^{3+}$ ) egy része ferritin formájában raktározódik, másik része a szervezet igényeitől függően a ferroportinon keresztül jut a keringésbe, ahol  $\text{Fe}^{3+}$  ionná oxidálódva, transferrinhez kötődve szállítódik – ez utóbbi folyamatért a hephaestin, illetve cöruoplazmin molekula felelős.

A szabályozás kulcsmolekulája a hepcidin, amelyet a hepatocyták termelnek akutfázis-fehérjeként. A szervezet

magas vastartalma, gyulladásozó citokinek és oxigén a hepcidin szintjének emelkedéséhez vezetnek. A hepcidin a ferroportinhoz kötődik, annak internalizációját, degradációját okozva csökkenti a vas bélből történő felszívódását (7).

## Diagnosztika

A WHO érvényben lévő definíciója alapján anémiáról beszélünk férfiakban 130 g/l, nem terhes nőkben 120 g/l alatti hemoglobin- (Hgb-) koncentráció esetén (8). Az anémia diagnosztikájában alapvető a teljes vérkép, amelyből képet kaphatunk a vörösvértestek átlagos térfogatáról (MCV) is – vashiányos anémiában microcytosis észlelhető. A vashiány jelenlétének és súlyosságának megállapításához a szérumvas szintjén kívül (seFe) a ferritin, a szolúbilis transferrinreceptor (sTfR) és a transferrinszaturáció (TfS) elemzése is szükséges (9, 10).

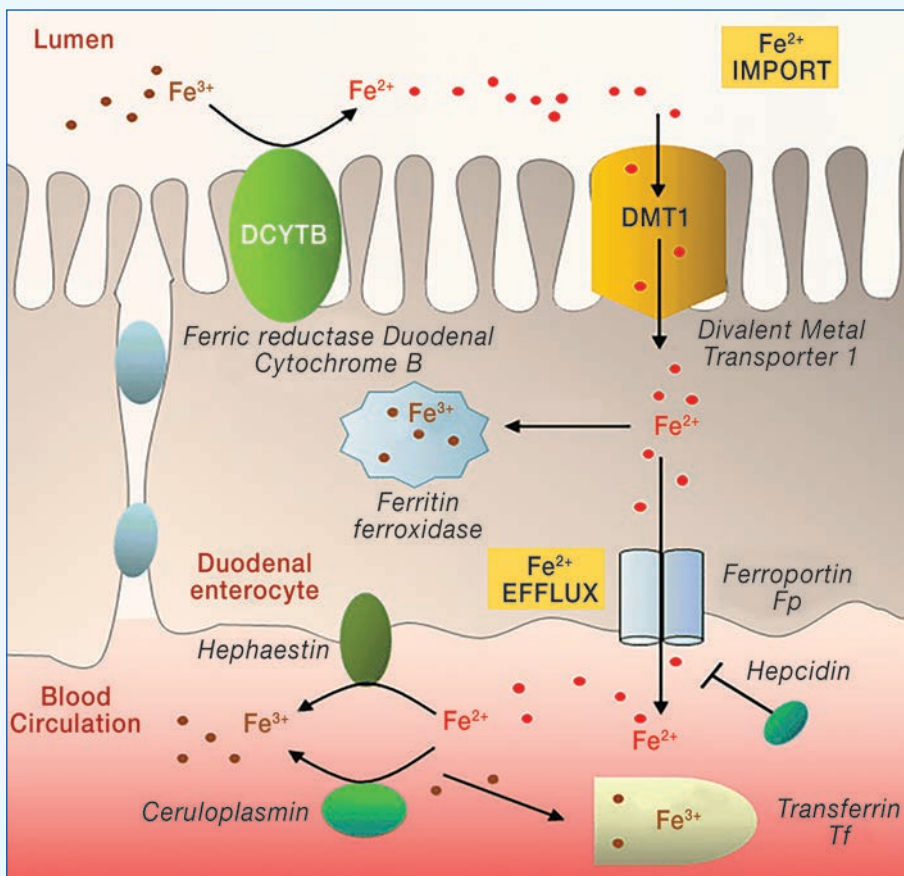
Vashiány során kezdetben a vasraktárak ürülnek ki, így a ferritin szintje válik alacsonnyá (prelátens vashiány). A hiány fokozódásával a seFe szintje is csökkenni kezd, ennek következtében csökken a TfS, és nő az sTfR koncentrációja (látens vashiány). Végül az erythropoiesis is zavart szenved, microcyter anémia alakul ki (manifeszt vashiány).

Tekintettel arra, hogy a ferritint a hepatocyták akutfázis-fehérjeként termelik, a vashiány diagnózisa nem független a gyulladásozó bélbetegség aktivitásától. Klinikai, endoszkópos vagy biokémiai (C-reaktív protein) markerek alapján remisszióban lévő betegekben 30  $\mu\text{g/l}$  alatti ferritinkoncentrációnál beszélhetünk vashiányról, míg aktív gyulladás során a határérték  $<100 \mu\text{g/l}$  (9–11).

A diagnosztikát nehezítő tényező az IBD-hez is gyakran társuló ACD, amely elsősorban a gyulladás következtében fokozottan termelődő hepcidin okán funkcionális vashiánnyal (FID) járhat. Ha a TfS alacsony ( $<20\%$ ), de a ferritin koncentrációja  $>100 \mu\text{g/l}$ , ACD valószínű. 30 és  $100 \mu\text{g/l}$  közötti ferritinérték esetén a két kórkép kombinációja feltételezhető (12). Differenciáldiagnosztikában alkalmazható továbbá az sTfR/log szérumferritin-képlet,  $<1$  érték esetén ugyanis valódi vashiány jelenléte kizárható (9, 10, 13).

A gyulladásozó bélbetegek anémia irányú laboratóriumi szűrése (CRP, teljes vérkép, ferritin, transferrinszaturáció) aktív betegség esetén 3 havonta, remisszióban lévő IBD esetén 6-12 havonta javasolt (9, 10).

1. ábra: A nonhem vas felszívódása enterocytákon keresztül (1)





## MÁS VAS, MINT A TÖBBI

- hatóanyaga egyedülálló vas(III)-polimaltóz komplex<sup>1</sup>
- kontrollált vafelszívódás – túltöltéstől, intoxikációtól nem kell tartani<sup>1</sup>
- oxidatív átalakulás nem szükséges – sejtkárosítást nem okoz<sup>2</sup>
- nincs étel- és gyógyszerinterakció – étkezéssel együtt bevehető<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Alkalmazási előírás Maltofer 100 mg rágótabletta 30x

<sup>2</sup> Ricardo Ortiz, Jorge Eduardo Toblli, Juan Diego Romero, Beatriz Monterrosa, Cristina Frer, Eugenia Macagno & Christian Breyman (2011) Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 24:11, 1347-1352, DOI: 10.3109/14767058.2011.599080



**Összetétel:** Tablettánként 100 mg vas (357 mg vas(III)-hidroxid-polimaltóz-komplex formájában).

**Terápiás javallatok:** Különböző eredetű vashiányos állapotok megelőzésére és kezelésére szolgál. **Adagolás és alkalmazás:** Feinöttek és 12 év feletti gyermekek és serdülők: napi 1 rágótabletta. Gyermekek: 12 éves kor alatti gyermekeknek nem ajánlott. Az ételke és az italok nem befolyásolják a Maltofer-ből. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, a vas(III)-hidroxid-polimaltóz-komplekssel (IPC-vel) szembeni túlérzékenység. Vastülerhelés, például hemokromatózis vagy hemosziderózis. A vashasznosítás zavarai, például ólommérgezés okozta anémia,

szideroakresztikus anémia, talasszémia. Nem vashiány okozta vérszegénység, például hemolitikus anémia vagy B12-vitamin-hiány következtében kialakuló megaloblasztos anémia. Akut májbetegség, porphyria cutanea tarda. **Különleges figyelmeztetések:** Vashiány fertőzés vagy daganat következtében is kialakulhat. Mivel a szervezet csak az elsődleges betegség megszüntetését követően tudja hasznosítani a vasat, tanácsos mérlegelni a kockázatokat és előnyöket. **Gyógyszerköcsönhatások, interakciók:** A parenterális vaskészítmények és a Maltofer egyidejű alkalmazása nem javasolt, mivel az a szájon át alkalmazott vas felszívódását csökkentené. **Termékenység, terhesség és szoptatás:** A készítmények szoptatás alatti alkalmazása valószínűleg nem okoz nem kívánt hatást a csecsemők szervezetében. A gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** A széklet elszíneződése egy jól ismert nemkívánatos hatása a szájon át alkalmazható vaskészítményeknek, de ennek nincs klinikai relevanciája, és kevés esetről számoltak be. Egyéb gyakran előforduló nemkívánatos gyógyszerhatások az emésztőrendszeri rendellenességek (hasmenés, hányinger, hasi fájdalmak és székrekedés). Túladagolás esetén az IPC alacsony toxicitásának (pl. egerekben vagy patkányokban a halálos dózis, 50% (LD50) > 2000 mg vas/testtömeg-kilogramm), valamint a vas - igényvezérelt, és ezáltal a vasfelvételt korlátozó aktív felszívódás általi - kontrollált felvételének köszönhetően nem valószínű a vasfelhalmozódás vagy a mérgezés jelentkezése. Végzetes kimenetelű véletlen mérgezést nem jelentettek. **Felhasználhatóság:** 5 év. **Tárolás:** Legfeljebb 25 °C-on, a fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. **Csomagolás:** 3x10, illetve 10 db rágótabletta alu/alu buborékcsoomagolásban, dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kizsírelés kerül forgalomba. Forgalomba hozatali engedély jogosultja: Phytotec Hungaria Bt., 1026 Budapest, Szilágyi Erzsébet fasor 81. A forgalomba hozatali engedély száma: OGYI-T-5718/02 (3x10 db rágótabletta).

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A QR-kód beolvasásával a készítmény alkalmazási előírása nyílik meg.

A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2022. április 04.

A jelen ismertető anyag kizárólag egészségügyi szakemberek számára készült, ettől eltérő, illetéktelen felhasználásból eredő következményekért a Phytotec Hungaria Bt. felelősséget nem vállal.

A dokumentum lezárásának dátuma: 2023. 05. 08.

További információért, kérjük, forduljon irodánkhoz Phytotec Hungaria Bt. 1026 Budapest, Szilágyi Erzsébet fasor 81. • info@phytotec.hu • Tel.: (1) 392-0385 • Fax: (1) 398-0192

VÁRANDÓSOKNAK  
FOLSAVVAL

Patikában vény nélkül kapható  
vas(III)-komplex-tartalmú  
gyógyszerek

\* IOVIA OLA Pharmacy Sell-in  
adatok alapján, a Maltofer  
rágótabletták együttes eladásait  
tekintve az OTC vaspötlők (04F2)  
csoportban, a 2022. szept.-dec.  
időszakban

PHYTOTEC  
VALÓDI GYÓGYSZER A TERMESZETTŐL

www.maltofer.hu



**1. táblázat: A vashiány formái és azok laboratóriumi jellemzői**

	Prelátens	Látens	Manifeszt
Hemoglobin	Normál	Normál	↓
Szérumvas	Normál	↓	↓
Transzferrin (sTfR)	Normál	↑	↑
Transzferrin-szaturáció	Normál	↓	↓
Ferritin	↓	↓	↓

**Terápia**

A vaspótlás elsődleges célja a hemoglobin és a ferritin szintjének normalizálása. A vashiányos anémia kezelésére napjainkban különböző vaskészítmények állnak rendelkezésünkre széles körben. A vaspótlás formája függ a vérszegénység súlyosságától, az IBD aktivitásától, egyes gyógyszerekre mutatott intoleranciától.

A 2015-ben kiadott ECCO Consensus Guideline alapján klinikailag aktív IBD-ben – tekintettel a gyulladt bélnyálkahártyán keresztüli kétes felszívódásra, a gyulladás okozta elevált hepcidinszint abszorpciót gátló hatására – intravénás vaspótlás javasolt (9, 10). 100 g/l alatti hemoglobintérték, valamint orális készítményekkel szemben mutatott intolerancia esetén is vénás formula kívánatos. Az intravénás vaspótlás biztonságos, hatékony, a betegek körében jól tolerált, súlyos allergiás reakciók előfordulásának valószínűsége az új készítményekkel ritka. A legtanulmányozottabb vénás vasformák ebben az indikációban és betegcsoportban a vas(III)-karboximáltóz (FCM) és a vas(III)-hidroxid-szacharóz, amelyek közül az FCM tűnik jobb hatásfokúnak (14–16).

Inaktív betegség, 100 fölötti hemoglobin esetén per os vaskészítmények alkalmazhatók (9, 10). Előnyük a széles körű hozzáférhetőség, egyszerű alkalmazhatóság, kórházi ellátás szükségeltelensége, ezáltal alacsonyabb költség. Egyes tanulmányok a per os terápiát az intravénás vaspótlásnál alacsonyabb, míg mások azonos hatékonyságúnak tartják (17, 18). Alkalmazásuk biztonságos, mellékhatások jellemzően a gasztrointesztinális traktust érintően, dóziszfüggő módon jelentkeznek (székrekedés, hányinger, hasi fájdalom stb.). Fizikai-kémiai szerkezetüket tekintve az orális készítmények három csoportba sorolhatók. Ferro (Fe<sup>2+</sup>) vasat tartalmaz a vas-szulfát, a vas-fumarát és a vas-glükonát, amelyek aktív transzport mellett passzív

diffúzió útján is képesek az enterocytákba jutni (19). Az így keletkező, nem fehérjéhez kötött vas azonban az általa kiváltott oxidatív stressz révén hozzájárulhat a bélnyálkahártya károsodásához. A ferri (Fe<sup>3+</sup>) vasat tartalmazó vas-polimáltóz kizárólag aktív transzporttal abszorbeálódik, amelynek révén csökken a szabadgyökképződés, az oxidatív stressz – ennek köszönhetően mellékhatásprofilja is kedvezőbb (20). További előnye, hogy szerkezetéből adódóan alacsonyabb a gyógyszer- és ételinterakciók aránya, így étkezés közben is bevehető, tovább növelve a betegek compliance-ét. Az orális készítmények egyik legújabb csoportja a szukroszomális vas, amely ferri (Fe<sup>3+</sup>) vasat tartalmaz kettős foszfolipidrétegbe zárva, így kerülvén ki a ferroportin felszívódást gátló hatását (21). Biohasznosulása és mellékhatásprofilja is kedvező.

Az orális vaspótlás maximális dózisa az ECCO ajánlása alapján 100 mg/nap, habár az egyes tanulmányok a másnaponta történő alkalmazás előnyös hatását is kimutatták (9, 22). A vaspótlás sebességét illetően általánosan elmondható, hogy a hemoglobin-koncentráció 4 hét alatt 20 g/l-rel történő emelkedését tekinthetjük megfelelőnek (23). A vasháztartás rendezése után az IDA visszatérésének aránya 50% az első 10 hónapban, így az első egy évben 3 havonta, majd 6-12 havonta a betegek szűrése javasolt. Egyes tanulmányok azt mutatták, hogy >400 µg/l ferritinkoncentráció elérése csökkentette a recidíva esélyét az első 1-5 évben (24). Adekvát terápia ellenére sorozatosan visszatérő IDA esetén fel kell mérülnie a betegség szubklinikai aktivitásának. A FERGLman-vizsgálat a korábbi reaktív helyett proaktív szemléletet hozott a vérszegénység kezelésében: sikeres vaspótlás után, <100 µg/l ferritin- vagy nemtől függően 120-130 g/l hemoglobin-koncentráció elérése esetén ismételt kezelés javasolt (14). Vastúlterhelés IBD-ben extrém ritka, ugyanakkor >50% TFS, valamint >800 µg/l ferritinkoncentráció elérése ellenjavallt (5).

**Konklúzió**

A vashiányos anémia a gyulladással járó bélbetegségek egyik leggyakoribb szövődménye, amely gyakran aluldiagnosztizált, kezeletlen. A betegek életminőségének csökkenése mellett a hospitalizációs költségeket is növeli. A kórkép gyakoriságára tekintettel elengedhetetlen a páciensek rendszeres szűrése a megfelelő laboratóriumi paraméterekkel: CRP, teljes vérkép, ferritin, transzferrinszaturáció. A diagnózis felállítása után a vérszegénység súlyosságától és az IBD aktivitásától függően a vasháztartás orális vagy intravénás készítményekkel rendezhető.

**Irodalom**

1. Björklund G, Dadar M, Peana M, Rahaman MS, Aaseth J. Interactions between iron and manganese in neurotoxicity. Arch Toxicol 2020; 94(3): 725–34.  
 2. Patel D, Yang YX, Trivedi C, Kavani H, Xie D, Medvedeva E, et al. Incidence, Duration, and Management of Anemia: A Nationwide Comparison

Between IBD and Non-IBD Populations. Inflamm Bowel Dis 2020; 26(6): 934–40.  
 3. Høivik ML, Reinisch W, Cvancarova M, Moum B. Anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based 10-year follow-up. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39(1): 69–76.  
 A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.hu](http://www.gastronews.hu) weboldalon.

*A közlemény megjelenését a Phytotec Hungária támogatta. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.*

# A stressz és gasztrointesztinális betegségek kapcsolata

Ivány Emese dr., Czakó László dr.

Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Szeged  
Correspondence: ivany.emese@med.u-szeged.hu

A stressz a szervezet nem specifikus válasza minden ingerre, amely alkalmazkodásra kényszeríti. A hosszan tartó stresszállapot általános rizikófaktor, majdnem minden betegség kialakulásának kockázatát növeli. A bél–agy tengelynek, azaz a tápcsatorna és a központi idegrendszer közötti kétirányú, igen bonyolult összeköttetésnek köszönhetően egyes gasztroenterológiai kórképek kialakulásában vagy lefolyásában is jelentőséggel bír. Funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek, gyulladós bélbetegségek és gasztroduodenális fekély esetében bizonyították szerepét. Cikkünkben rövid összefoglalót igyekszünk adni a stressz és ezen betegségek kapcsolatáról.

**KULCSSZAVAK:** stressz, bél–agy tengely, funkcionális gasztrointesztinális betegségek, gyulladós bélbetegségek, stresszfekély

## Stress and gastrointestinal diseases

Stress is the non-specific reaction of the body to every stimuli that force it to adaptation. Chronic stress is considered to be general risk factor, it elevates the risk of almost every disease. Through the brain-gut axis which is a bidirectional complicated connection between the central nervous system and the gastrointestinal tract stress can have an impact on the pathogenesis or the course of certain gastrointestinal disease. In case of functional gastrointestinal disorders, inflammatory bowel diseases and stress ulcer it is proved that stress has an important role. We present a short summary on the connection of these illnesses and stress.

**KEYWORDS:** stress, brain-gut axis, functional gastrointestinal disorders, inflammatory bowel diseases, stress ulcer

### Bevezetés

A stressz definícióját több mint 80 éve fogalmazta meg először *Selye János*, amely szerint a stressz a szervezet nem specifikus reakciója minden olyan ingerre, amely kibillenteti eredeti egyensúlyából, és alkalmazkodásra kényszeríti (1). Azóta a kiterjedt multidiszciplináris élettani, orvosi, szociális és pszichológiai vizsgálatoknak köszönhetően további fogalmakkal bővült a stressz meghatározása, valamint a hozzá kapcsolódó ismereteink. A közgondolkodásnak is szerves része napjainkban, rajta valamely pszichés vagy fizikai megerőltetést és az ezt követő állapotot érti, szociális, pszichológiai és környezettel kapcsolatos jelentéssel bír. Ezen tudományos eredmények bővebb ismertetése áttekintésünk kereteit jelentősen meghaladja.

A stressz hatása a szervezetre függ annak típusától (fizikai, kémiai, pszichológiai, szociális vagy metabolikus stresszor), idejétől (akut vagy krónikus) és mértékétől, illetve a személyiség reakciókészségétől és esetleges szervi sérülékenységétől, illetve a genetikai háttértől is (2). A stressz a vegetatív idegrendszer, az endokrin és az immunrendszer befolyásolásával okozhat szervi eltéréseket, megbetegedéseket. A tapasztalatok és a tudományos eredmények alapján általános betegségkockázatnak tekintjük, szinte mindegyik szervrendszerben igazoltak már kórképet, amely kialakulásának kockázatát növeli. Az egyén adottságainak függvénye, hogy ez milyen betegség képében jelenik meg. Alakot ölthet kardiovaszkuláris betegségek formájában, mint például a hipertóniabetegség, iszkémiás szívbetegség,



légzőszervi betegségek, mint az asthma bronchiale, különböző fájdalomszindrómák, főként migrénes fejfájások esetén is bizonyítottak összefüggést, de endokrin betegségek és akár bőrbetegségek, például pruritus formájában is manifesztálódhat. Természetesen a tápcsatorna is érintve lehet. A stressz és a gasztrointesztinum együttes említésekor klinikai tapasztalataink alapján először a funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek (functional gastrointestinal disorders, FGID) juthatnak eszünkbe, nem alaptalanul. Ezenfelül a gyulladással járó bélbetegségek (IBD) és a gasztroduodenális ulcusok esetében bizonyítottak összefüggést a stressz és a betegség kialakulása és lefolyása között.

### Funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek

A funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek egyike a leggyakoribb tápcsatornai betegségeknek, nagy terhet téve az egészségügyi ellátásra. A 2016-ban megjelent Róma IV kritériumok szolgálnak aktuális iránymutatással definíciójukban, csoportosításukban és diagnosztikájukban (3). Bár különböző névvel és megjelenési formával találkozhatunk ebben a kiterjedt csoportban, közös jellemzőjük, hogy háttérükben a bél–agy tengely diszfunkciója áll, amelyben motilitászavar, zsigeri hiperszenzitivitás, mucosalis és immunfunkciós zavarok, mikrobiom-eltérések és a központi idegrendszeri feldolgozás zavara keveredik valamilyen kombinációban (3). A bél–agy tengely, amelyet újabban gyakran bél–agy–mikrobiom tengelyként említenek, kétirányú humorális, metabolikus és immunológiai kommunikációt jelent a központi idegrendszer, az enterális idegrendszer, valamint a bélflóra között (4). Diagnosztikájukban kulcsfontosságú az anamnézisértékelés és a tünetek értékelése. Alarmtünet esetén annak kivizsgálása, mihamarabbi endoszkópos vizsgálat indokolt. Ezek a jól ismert tünetek a dysphagia, az odynophagia, a hányás, a tápcsatornai vérzés, az anémia, a vashiány, a 45 év feletti életkor, az akaratlan testsúlycsökkenés, a tápcsatornai daganat irányában pozitív családi anamnézis, a széklethabitus változása, a sárgaság, a régóta fennálló panaszok megváltozása.

Az FGID jelenlegi biopszichoszociálismodell-alapú megközelítése szerint a betegség biológiai, pszichés és szociális elemek többszintű kölcsönhatásából származik. A neurogasztroenterológia vizsgálja ennek a modellnek a strukturális és élettani elemeit, amelyek klinikai kutatások témái, és akár terápiás célpontok is lehetnek (5). Ezen elképzelés alapján a korai életszakasz, a genetika, a szociokulturális és környezeti tényezők befolyásolhatják az egyén pszichoszociális fejlődését, magában foglalva a személyiségjegyeket, a stresszre való fogékonyságot, a pszichés állapotot, valamint a kognitív és megküzdési készségeket. Ezek pedig a bél–agy tengelyen keresztül hajlamosíthatnak bélműködési zavarokra is, kialakíthatnak abnormális bélmotilitást vagy szenzitivitást, mucosalis immunválasz-diszfunkciót, gyulladást és akár a mikrobiomot is

megváltoztathatják. Ezek a változások pedig a bél–agy tengely kétirányúsága miatt a központi idegrendszerre is visszahatnak. A Róma IV kiemeli, hogy a biopszichoszociális szemlélet fontos a betegség értékelésében és kezelésében, amely sokszor nehezen gyógyítható, gyakran bizonytalanságot és frusztrációt okoz az orvosokban és a betegekben egyaránt (5). A pszichoszociális faktorok nem szükségesek a diagnózis felállításához, de a beteg fájdalommegélését, tünetekkel kapcsolatos viselkedését, a terápia megválasztását és a klinikai kimenetelt, a fájdalomcsillapítók és egyéb gyógyszerek használatát, az egészségügyi költségeket és a vizitek számát is befolyásolják.

Mindezekből következik, hogy az idegrendszeri aktiváció módosítását célzó pszichoterápia meghatározó lehet az FGID kezelésében, amihez megfelelően képzett szakember, pszichológus, illetve pszichiáter bevonása ajánlott. Több lehetőség is rendelkezésre áll a pszichés állapottól és egyéni igényektől függően (6). A kognitív terápia során a diszfunkcionális attitűdök felismerésére és módosítására törekcsenek. Viselkedésterápiák, mint a modelltanulás, amelyben mások viselkedésének való vagy felvételen történő megfigyelése és utánzása segíti elő az új magatartás kialakítását, vagy a viselkedésgyakorlás, amikor szerepjátszással segítik adaptívabb viselkedésformák rögzülését. Ide tartoznak még az expozíciós technikák, amelyek során a beteg számára tervezett és kontrollált módon jelenítik meg a tünetkiváltó ingerkörnyezetet. Például a visceralis szenzitivitástól tartó beteget szoros ruházatba öltöztetik vagy panaszt okozó ételt fogyaszt a páciens. Relaxációs módszereket, mint például a progresszív izomrelaxációs tréninget, a légzőtréninget vagy a meditációt szintén gyakran alkalmazzák. Az egyén aktuális, másokkal való kapcsolataiból adódó problémák kerülnek előtérbe az interperszonális terápiás eljárásban. Előnyös lehet a hipnózis is, de akár család-, illetve csoportterápia is szükséges lehet. Ezek a technikák akár kombinálhatóak is egymással. Habár a pszichoterápia hosszadalmas, hatása hetekkel, hónapokkal később érezhető, de ez hosszan tartó, és viszonylag mentes a mellékhatásoktól (7). Az FGID-kel járó panaszok csökkentésére gyakran szükséges alkalmaznunk tüneti gyógyszeres kezelést is. A domináló tünetektől függően hasfogók (pl. loperamid, cholestyramin), prokinetikumok, laxatívumok (ozmotikus szerek, prucaloprid), spasmolyticumok, puffadás elleni szerek (pl. borsmentaolaj, citromfű), savcsökkentők (protonpumpagátlók, H<sub>2</sub>-receptor antagonisták), rifaximin és probiotikumok javasolhatók (7).

### Gyulladással járó bélbetegségek

A gyulladással járó bélbetegségek (IBD) multifaktoriális eredetű kórképek, a genetikai tényezők, a tápcsatornai mikrobióta, a környezeti faktorok, valamint a lokális és szisztémás immunválasz működik közre a patogenezisükben, kialakulásuk pontos mechanizmusa nem teljesen ismert. A stressz az IBD-relapszus rizikófaktora, amelyet több vizsgálat is alátámasztott mind coli-

tis ulcerosában (CU), mind Crohn-betegségben (CB). A stressz etiopatogenezisbeli szerepe nem alátámasztott (4, 8, 9). Ezeknél a betegségeknél is a bél–agy–mikrobiom tengelyen keresztül következnek be a stresszre eltérések (4). A hypothalamus, az amygdala, a hippocampus és a limbikus rendszer mint érzelmi központ közötti összeköttetések fontos szerepet játszanak a stresszre adott válaszban. A stressz ezeken keresztül aktiválja a hypothalamus–hypophysis–mellékvese tengelyt (HPA), illetve a vegetatív idegrendszert, utóbbi kulcselem az enterális idegrendszer szabályozásában. A HPA tengely aktiválódása a mellékveséből kortizol, a szimpatikus idegrendszer aktiválódása révén katekolaminok felszabadulásához vezet, amely a bélben hízósejtekből hisztaminfelszabadulást okoz. Ez az érpermeabilitás, szekretoros funkciók megváltozásához és további peptidek felszabadulásához vezet. A substance-P szintje is megemelkedik, amely leukocitaaktivációhoz, reaktívoxigén-gyök-felszabaduláshoz járul hozzá. Az aktiválódó sejtekből felszabaduló proinflammatorikus citokinek, mint TNF-alfa, IL-6, IL-1-béta, illetve reaktív oxigén-gyökök károsítják az intesztinális mucosát, megváltoztatják a bél szekretoros működését, motilitását, fokozódik a bélpermeabilitás, lymphocita-aktiváció és gyulladás alakul ki. A bélflórából származó metabolitok – amelyek között neuroaktív vegyületek is találhatóak, mint például a GABA, a szerotonin vagy a dopamin –, a felszabaduló gyulladásos citokinek, a rövid szénláncú zsírsavak és egyéb neuroaktív vegyületek többnyire a nervus vagus közvetítésével vagy közvetlenül, a vér–agy gáton átjutva a központi idegrendszerre hatnak, így kétirányúsítva a bél–agy tengelyt. Így akár a bél irányából is aktiválódhat a HPA tengely. A kortikoszteroidok az egész szervezetre hatást gyakorolnak, így a hippocampusra is, csökkentik az aktivitását, amely relapszust provokálhat. Emellett a stressz befolyásolja a CD4 és CD8 lymphocyták, natural killer sejtek és thrombocyták aktivációját is (4).

A stressz közvetett módon is befolyásolhatja az IBD lefolyását, mivel az általa kiváltott szorongás, depresszió ronthatja az IBD-terápiához való adherenciát, az életminőséget, az orvos-beteg találkozások számát, valamint maladaptív megküzdési módszerek is megjelenhetnek, mint például a dohányzás, amely CB-ben kedvezőtlen hatású, növeli a sztenotizáló és fisztulázó lefolyás lehetőségét (10). Ezekon kívül magasabb öngyilkossági kísérleti arányt fedeztek fel IBD-s betegek körében (11). A pszichés stressz és lelki betegségek, mint a szorongás és a depresszió gyakoribb az átlagpopulációhoz képest aktív IBD-s betegekénél, de remisszió esetén ez a különbség nem észlelhető (9). A pszichoszociális problémák súlyát mutatja e betegségeknél az is, hogy az IBD-irányelvek többsége felhívja a figyelmet rájuk (12). Emellett például a COVID-19-pandémia alatt észlelt tünete súlyosbodás és adherenciacsökkenés hátterében a világvárvány, illetve az ezzel kapcsolatos intézkedések okozta stresszt valószínűsítenek vizsgálatok (13–15). Mindezek alapján látható, hogy a vizitek során fontos a beteg pszichés státuszának értékelése, amelyben

akár különböző kérdőívek is segíthetnek, pl. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns (RFIPC). Szükség esetén pszichoterápiás kezelés bevezetése ajánlott, amelyet pszichológus, illetve pszichiáter vezetnek lehetőség szerint a gondozó gasztroenterológussal együttműködve. Nem áll rendelkezésre evidencia, hogy melyik pszichoterápiás módszer a leghatásosabb IBD-ben, a pszichológiai eltéréstől függ az alkalmas kezelési típus megválasztása. Kognitív viselkedésterápiákat, biofeedback- és relaxációs gyakorlatokat alkalmaznak a leggyakrabban (11). Pszichofarmakonok, antidepresszánsok terápiába építése csak indokolt esetben ajánlott. Nem szabad megfeleledkezni arról, hogy ezek a módszerek nem az IBD aktivitására, hanem az ezzel kapcsolatos pszichés állapotra vannak hatással, azaz az IBD diagnózis nem jelent önmagában pszichológiai beavatkozási igényt.

### Gasztroduodenális fekély

Napjainkban a *Helicobacter pylori* és a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) gasztroduodenális fekélyek patofiziológiájában játszott szerepe háttérbe szorította a stressz betegségkiváltó jelentőségét. Pedig *Selye János* stresszel kapcsolatos állatkísérletes megfigyeléseiben is jelentős szerepe volt e betegségnek (16). Az általa leírt thymus atrophia, mellékvese-megnagyobbodás és gasztrointesztinális fekély alkotta „stressztriád” volt az egyike az elsőként felfedezett, stressz kiváltotta organikus eltéréseknek. A stresszfekély stressz indukálta gastropathia, amely valamilyen súlyos, akut betegségben másodlagosan alakul ki a gyomor, a duodenum és az oesophagus mucosa károsodásán keresztül (17). Ilyen akut betegség például az égés, a többszervi elégtelenség, a politraumatizáció és a koponyasérülések. Az általuk kiváltott szisztémás stressz különböző eltéréseket idéz elő a mucosában, részben a bél–agy tengelyen keresztül, részben más útvonalakon. Többek között patofiziológiai szerepe van a magasabb gasztrinszkréciónak (amely fokozott sószárválasztást eredményez), az epesavas refluxnak, az uraemia miatt felszaporodó toxinok okozta mucosalisglikoprotein-károsodásnak és a prosztaglandinok csökkenésének (17). A stresszválasz részeként a glükokortikoidok és a katekolaminok szintje megemelkedik, vazokonstriktiót váltanak ki, károsítva a mikrocirkulációt, ami mucosaiszkémiát eredményez, amely csökkent bikarbonátszkréciónak és nyáktermeléshez vezet, így rontva a gasztroprotektiót. A stresszulus az aszimptomatikus felszínes lézióktól kezdve az igen súlyos gasztrointesztinális vérzéseki változatos klinikai megjelenési formát mutathat. Kialakulásában fő rizikótényezők a legalább 48 órán keresztül gépi lélegeztetés, sepszis, szepikus sokk, coagulopathia (50 G/l alatti thrombocytaszám, INR >1,5; APTT > normálérték kétszerese), vazopresszorok alkalmazása, veseelégtelenség, májelégtelenség, többszervi elégtelenség, égés, szisztémás kortikoszteroidok használata, koponyatrauma, gerincvelősérülés, valamint 1 éven

belüli gasztrointesztinális vérzés az anamnézisben (17). Az endoszkópos ellátás mellett a profilaxis igen fontos. Ennek része a korai enterális táplálás, protonpumpa-inhibitor vagy H<sub>2</sub>-receptor-blokkoló alkalmazása, illetve a kiváltó alapbetegség kezelése. A savcsökkentő-terápiák azonban bizonyítottan fokozzák a lélegeztetés-szociált pneumónia és a *Clostridioides difficile* infekció rizikóját, ezáltal mortalitásemelő hatásuk is lehet (18). Emiatt javaslatok születtek, hogy a fentebb felsorolt rizikótényezők valamelyikével bíró betegeknél ajánlott profilaktikus alkalmazásuk (19). Intenzív osztályon kezelt betegek körében végzett vizsgálatok nem mutatnak hatékonyságbeli vagy mortalitásbeli különbséget a protonpumpa-inhibitorok és a H<sub>2</sub>-receptor-blokkolók között (20). Természeti katasztrófák túlélői körében végzett vizsgálatok által leírt nagyobb számú ulceratív megbetegedések is alátámasztják a stressz *H. pylori*-tól és NSAID-tól független kóroki szerepét (21). De a stressz nemcsak önálló rizikótényező, hanem a *H. pylori* fertőzés kofaktora is lehet, mivel barrierkárosító és

hiperaciditást okozó hatása mellett pszichoneuroimmunológiai hatása révén is fokozhatja a *H. pylori* károsító folyamatait (22). Mindezek mellett a stresszel való megküzdési stratégiaként egészségkárosító viselkedések is megjelenhetnek. Például a dohányzás, a rendszeres alkoholfogyasztás, az NSAID-ok szedése és az alváshiány, amelyek növelhetik a fekélybetegség esélyének kialakulását.

## Összefoglalás

A stressz az egész szervezet működésére hat. Főként a bél-agy-mikrobiom tengelyen keresztül jelentős tápcsatornai eltérésekhez, betegségekhez is vezethet. Ennek befolyásolásában gyakran hatékonyak a különböző, pszichológusok által koordinált pszichoterápiás módszerek. Ez a kapcsolódás nem ismert teljes mértékben, további kutatások szükségesek összefüggéseik vizsgálatára, amelyek akár további terápiás vagy preventív lehetőségeket adhatnak a kezünkbe.

## Irodalom

- Szabo S, Yoshida M, Filakovszky J, Juhasz G. "Stress" is 80 Years Old: From Hans Selye Original Paper in 1936 to Recent Advances in GI Ulceration. *Curr Pharm Des* 2017; 23(27): 4029–41. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170622110046>
- Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of Stress. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30(3): 695–728. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70208-5](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70208-5)
- Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23(2): 151–63. <https://doi.org/10.5056/jnm16214>
- Brzozowski B, Mazur-Bialy A, Pajdo R, Kwicien S, Bilski J, Zwolinska-Wcislo M, et al. Mechanisms by which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD): Role of Brain-Gut Axis. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14(8): 892–900. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160404124127>
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>
- Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, Lackner JM, et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016; <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.027>
- Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med (Lond)* 2021; 21(1): 44–52. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0980>
- Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, de Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2009; 4(1): 63–101. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.09.009>
- Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2012; 7(1): 1–33. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.005>
- Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol* 2007 Dec 14; 13(46): 6134–9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i46.6134>
- Alarhayem A, Achebe E, Logue AJ. Psychosocial Support of the Inflammatory Bowel Disease Patient. *Surg Clin North Am* 2015; 95(6): 1281–93, vii–viii. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.08.005>
- Häuser W, Moser G, Klose P, Mikocka-Walus A. Psychosocial issues

- in evidence-based guidelines on inflammatory bowel diseases: a review. *World J Gastroenterol* 2014 Apr 7; 20(13): 3663–71. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i13.3663>
- Nass BYS, Dibbets P, Markus CR. Impact of the COVID-19 pandemic on inflammatory bowel disease: The role of emotional stress and social isolation. *Stress Health* 2022 Apr; 38(2): 222–33. <https://doi.org/10.1002/smi.3080>
  - Suda T, Takahashi M, Katayama Y, Tamano M. COVID-19 pandemic and exacerbation of ulcerative colitis. *World J Clin Cases* 2021 Dec 26; 9(36): 11220–7. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i36.11220>
  - Conti C, Rosa I, Zito L, Grossi L, Efthymakis K, Neri M, et al. Influence of the COVID-19 Outbreak on Disease Activity and Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Front Psychiatry* 2021 Apr 22; 12: 664088. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.664088>
  - Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10(2): 230–1. <https://doi.org/10.1176/jnp.10.2.230a>
  - Siddiqui AH, Farooq U, Siddiqui F. Curling Ulcer. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482347/>
  - MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 Receptor Antagonists vs. Proton Pump Inhibitors on Gastrointestinal Tract Hemorrhage and Infectious Complications in the Intensive Care Unit. *JAMA Intern Med* 2014 Apr 1; 174(4): 564–74. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.14673>
  - Saeed M, Bass S, Chaisson NF. Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis? *Cleve Clin J Med* 2022 Jul 1; 89(7): 363. <https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21085>
  - PEPTIC Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group and the Irish Critical Care Trials Group AHSCSCSN, Young PJ, Bagshaw SM, Forbes AB, Nichol AD, Wright SE, et al. Effect of Stress Ulcer Prophylaxis With Proton Pump Inhibitors vs. Histamine-2 Receptor Blockers on In-Hospital Mortality Among ICU Patients Receiving Invasive Mechanical Ventilation: The PEPTIC Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323(7): 616–26. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22190>
  - Yamanaka K, Miyatani H, Yoshida Y, Asabe S, Yoshida T, Nakano M, et al. Hemorrhagic gastric and duodenal ulcers after the Great East Japan Earthquake Disaster. *World J Gastroenterol* 2013; 19(42): 7426–32. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7426>
  - Levenstein S. Stress and peptic ulcer: life beyond Helicobacter. *BMJ* 1998; 316(7130): 538–41. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7130.538>

A közlemény megjelenését a Phytotec Hungária támogatta. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.



# NYUGODT NAPPALOK, PIHENTETŐ ÉJSZAKÁK



## SEDACUR FORTE: NAPPAL NYUGTAT, ESTE ALTAT

**Macskagyökér-, komlótohoz- és citromfűlevélkivonat-tartalmú gyógyszer az átmeneti, enyhe ideges feszültség és átmeneti elalvási nehézségek enyhítésére.<sup>1</sup>**

- napközbeni és esti alkalmazásra is<sup>1</sup>
- nem befolyásolja
  - az autóvezetéshez szükséges képességeket<sup>1</sup>
  - a nappali teljesítőképességet<sup>1</sup>

# SEDACUR<sup>®</sup>

FORTE



Vény nélkül  
kapható gyógyszer

<sup>1</sup> Sedacur forte alkalmazási előírás

**A Sedacur forte 30x és 60x bevont tablettá (VN)** Rövidített alkalmazási előírás

**Min. és menny. összetétel:** 75 mg macskagyökér szárak kivonat (5-6:1; kivonószér: 70% v/v etanol), 45 mg citromfűlevél szárak kivonat (4-6:1; kivonószér: tisztított víz), 23 mg komlótohoz szárak kivonat (4-8:1; kivonószér: metanol 40% v/v) bevont tablettánként. Ismert hatású segédka: tablettánként 121,558 mg szacharóz és 3,093 mg porlasztva szárított glükózzsír. **Jav.:** átmeneti, enyhe ideges feszültség és átmeneti elalvási nehézségek enyhítésére. **Ad.:** nyugtatóként napi 2-3x 1-2 tbl.; altatóként 1-2 tbl. lefekvés előtt. **Ellenjav.:** A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Kül. figy.:** Ha a tünetek két hét elmúltával sem javulnak, sőt rosszabbodnak, akkor a beteg keresse fel kezelőorvosát. Örökletes fruktóztoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban, vagy szacharóz-izomaltáz hiányban nem szedhető. **Interakció:** nem ismert. **Terhesség és szoptatás:** megfelelő adatok hiányában ezen állapotokban nem javasolt. **Mh.:** gyomor-bélrendszeri panaszok (ritkán), allergiás bőrkütiés (nagyon ritkán). **Tárolás:** Legfeljebb 30°C-on. **Felhasználhatóság:** 3 év. **Rendelhetőség:** Orvosi rendelvény nélkül is kapható gyógyszer (VN). **Forg. eng. sz.:** OGYI-T-9504/01 (30x); OGYI-T-9504/04 (60x). A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2020. 09. 14. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A QR-kód beolvasásával a gyógyszer hatályos alkalmazási előírása nyílik meg.



Amennyiben nemkívánatos eseményt szeretne jelenteni, a következő elérhetőségeken teheti meg:

<https://www.phytotec.hu/mellekatas-bejelentes/>, vagy 06-(1)-919-0054.

A jelen ismertető anyag kizárólag egészségügyi szakemberek számára készült, ettől eltérő, illetéktelen felhasználásból eredő következményekért a Phytotec Hungária Bt. felelősséget nem vállal.

[www.sedacur.hu](http://www.sedacur.hu)



# „A tehetség szorgalommal ötvözve biztos jövőt jelent”

Beszélgetés dr. Sápy Péterrel

■ Székely György dr.

Észak-budai Szt. János Centrumkórház, I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Budapest  
Correspondence: szekelygy@gmail.com

„Az orvoslás, benne a sebészet is bármely korszakban fontos igényként volt jelen az emberiség számára, s ez a jövőben is így lesz” – vallja Sápy professzor úr töretlen elhivatottsággal.

**V**olt-e családi indíttatása a pályaválasztáshoz?

Családi indíttatásom nem volt. Bár értelmiségi családból származom – édesapám mezőgazdasági mérnök, édesanyám pedagógus volt –, de példaképet jelentő orvos nem volt a családukban. Ugyanakkor felső tagozatos általános iskolás koromban sebészeti osztályon történő kórházi látogatás alkalmával olyan élményeket szereztem, mint például az osztály rendezettsége, tisztasága, a vizit formája, a főorvos tekintélyes megjelenése, az osztálytársam műtét utáni gyors gyógyulása, amelyek felvetették azt a gondolatot, hogy felnőttkoromban sebész leszek. Később az egyetemi évek alatt ez az elképzelés tovább erősödött.

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

Pályám kezdetén csupán annyi elképzelésem volt, hogy jó sebész szeretnék lenni. Ezért igyekeztem egyetemi klinikán állást kapni, ami sikerült is a Debreceni Orvostudományi Egyetem II. Sebészeti Klinikán – gondolván arra, hogy az egyetemi klinikákon magas szintű munka folyik. Ennek látszólag ellentmond a szakvizsga környékén történő kétéves járási-városi kórházi sebészkedésem, de az ott szerzett tapasztalataim a korábbi elképzelésemet megerősítették, és sikerült visszakerülnöm az I. Sebészeti Klinikára. Ezzel a történéssel kapcsolatban ma is eszembe jut a sebész docens elmenetelem idején tett megjegyzése: „Péter, ne add el magad egy tál lencséért!”. Későbbi munkám során egyre jobban bekapcsolódtam az egyetemi oktatásba, a tudományos munkába, és a mindig bennem lévő igényesség révén igyekeztem eleget tenni a klinikai követelményeknek, ami a karrieremben fokozatos előrejutást hozott. Végül

az MTA doktora és nem sokkal utána egyetemi tanár lettem, majd a DEOEC I. Sebészeti Klinikáról a II. Sebészetre kerültem, és a DEOEC rektora a klinika igazgatójává nevezett ki.

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

A sebésziskola a pályám során fontos szerepet játszott, és igyekeztem a látottakat, tanultakat a munkám során érvényesíteni. Kezdetben Ladányi Józsa professzornő új tudományos eredmények iránti érdeklődése, előadói stílusa hatott rám. Később Szeleczky Gyula professzor éles, preparatív műteti technikája, a betegek gyógyulása iránti lelkiismeretes, elkötelezett magatartása, a szigorú, de igazságos vezetői stílusa meghatározó volt számomra. Ezek mellett más nagy intézetekben is találkoztam fontos, meghatározó, iskolateremtő egyéniségekkel, akik hatást gyakoroltak rám. Úgy gondolom, hogy a sebésziskolák meghatározók a szakma fejlődésében és további sebészegyenységek létrejöttében, ami ma is fontos, bár külső hatások csökkenthetik az érvényesülésüket.

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

A DOTE I. és II. Sebészeti Klinikán általános sebészeti tevékenység folyt, ahol a fő profilokat a pajzsmirigysebészet, az emlősebészet, az epe-, a gyomor- és a vastagbélsebészet jelentette. Így természetesen számomra is ezek a műtétek képezték a munkám jelentős részét. A pancreassebészetre a 70-es évek második felében irá-

nyult a figyelmem, amikor egy pancreasbeteg műtétje után is panaszok maradtak fenn, és erre szinte válaszul a Magyar Sebész Társaság kongresszusán Szécsény Andor professzor a pancreassebészetről tartotta a nyitóreferátumot, amely erre a problémára a megoldást jelentette. Ezután hamar a SOTE I. Sebészeti Klinikára mentem tanulmányútra, ahol az ott látottak elindították a pancreassebészet művelésében. Ezt a gyakorlatot a munkahelyem maximálisan támogatta, és néhány éven belül meghonosodott klinikánkon is a pancreassebészet és az ilyen irányú kutató tevékenység. Ezután a májsebészet lett a másik fontos műtéti profilom. Sajnos később voltak akadályozó tényezők is, amelyek pályafutásomat is befolyásolták, de ezek maradjanak a múlt homályában.

*A hepatogasztroenterológiai sebészet folyamatosan fejlődik. Hogyan látja a modern sebészi technikák helyzetét manapság?*

A hepatogasztroenterológiai sebészet valóban folyamatosan fejlődik, amiben különböző diagnosztikus módszerek, endoszkópos technikák, műtéti kivitelezhetőséget segítő, preoperatív beavatkozások és a műtéti technikai újdonságok egyaránt szerepet játszanak. Még a múlt század második felében bevezettek koagulációs módszereket, vágó- és varrógépeket, anastomosist készítő gépeket, invazív preoperatív vaszkuláris technikákat, ultrahangvezérelt módszereket és radiológiai tumorablációkat, és talán a legjelentősebbet – a laparoszkópos sebészetet. Napjainkban a robotsebészet terjedése óriási távlatokat indíthat el. A minimál-



### Dr. Sály Péter (1942, Sárospatak)

Sárospatakon, a II. Rákóczi Ferenc Gimnáziumban érettségizett 1960-ban kitűnő eredménnyel. A Debreceni Orvostudományi Egyetemen szerzett általános orvos diplomát 1967-ben summa cum laude minősítéssel.

A Debreceni Orvostudományi Egyetem II. Sebészeti Klinikájára nyert kinevezést 1967. október 1-jén, és itt dolgozott 1970. december 31-éig. A Bajai Városi Járasi Kórház Sebészeti Osztályán tevékenykedett 1971. január 1-jétől 1973. január 31-éig. Közben 1971-ben sebész szakorvosi képesítést szerzett.

1973. február 1-jétől a Debreceni Orvostudományi Egyetem I. Sebészeti Klinikáján dolgozott, kezdetben mint tanársegéd, majd 1982-ben adjunktusi kinevezést kapott. Angol nyelvből 1978-ban középfokú nyelvvizsgát, orosz nyelvből 1982-ben kandidátusi nyelvvizsgát szerzett.

1983-ban *Kísérletes módszerek a műtéti kockázat csökkentésére a krónikus pancreatitis sebészi kezelésében* címmel védte meg kandidátusi disszertációját. 1987. július

1-jén egyetemi docensi kinevezést kapott. Doktori disszertációját 1990 novemberében nyújtotta be *A pancreasfejtetj exocrin betegségeinek sebészi kezelése* címmel, amelyet 1993-ban sikeresen megvédett.

A DOTE rektora 1990. május 1-jén a DOTE II. Sebészeti Klinikára helyezte át, 1992. július 1-jén egyetemi tanári kinevezést kapott.

1996. május 1-jétől megbízott, majd ez év október 1-jétől kinevezett vezetője volt a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum II. Sebészeti Klinikájának 2006. június 30-áig. Ezután 2006. július 1-jétől a DEOEC Augusztai Sebészeti Központnak volt az igazgatója 2007. június 30-áig, majd 2007. július 1-jén a Sebészeti Intézet Augusztai Sebészeti Központ Regionális Onkológia Sebészeti szakmai igazgatója lett 2012. június 30-áig. Jelenleg professor emeritusként továbbra is a Sebészeti Intézetben dolgozik.

Munkássága során aktívan vett részt az egyetem graduális és posztgraduális oktatásában, a tudományos életben. Nagyszámú kandidátusi, PhD- és MTA doktori értekezés bírálója volt. Mentorálásával 6 munkatárs szerzett tudományos fokozatot.

Számos magyar és külföldi társaságnak volt és jelenleg is tagja, vezetőségi tagja, illetve vezetője. Hosszú éveken át megyei sebész szakfőorvosi feladatot is ellátott. Több ciklusban a Magyar Sebész Társaság vezetőségi tagja, a Magyar Sebész Kollégium tagja, és két ciklusban a Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségi tagja volt. 1999 és 2012 között a DAB Gyakorlati és Kísérletes Sebészeti Munkabizottság elnöke.

Tanulmányutat tett Németországban, Finnországban, az Amerikai Egyesült Államokban, Belgiumban, Japánban, Ausztriában és Angliában.

Tudományos közleményeinek száma: 236, amelyeket hazai és idegen nyelvű folyóiratokban publikált, 25 könyvrészletet írt. Hazai és külföldi kongresszusokon több mint 400 előadást tartott vagy társszerzőként működött közre.

Kitüntetései, elismerései: Kiváló munkáért egészségügyi miniszteri kitüntetés (1986), Pro optimo merito in pancreatico – oncologia (2002), Debrecen Város Hatvani-díja (2002), Balassa János-émlékérem (2004), Magyar Köztársasági Érdemrend lovagkeresztje (2006), Debreceni Egyetemért emlékérem (2007), Pro Facultate (2007), „50 éves a Debreceni Nukleáris Medicina” emlékérem (2008), DAB-plakett (2012), „90 éves a debreceni orvosképzés” emlékérem (2012), Kettesy Aladár-émlékérem (2016).

invazív sebészet a betegek számára a műtét könnyebb elviselhetőségét teszi lehetővé. Ugyanakkor a terápiás endoszkópos beavatkozások a sebészeti műtétek elkerülhetőségét jelenthetik. A fejlődésben természetesen szerepet játszik újabb műtéti típusok bevezetése, elterjedése is. Csak példaként megemlítve, a májsebészetben a Párizsban, 2001-ben 50 éves évfordulóját ünneplő jobb oldali hemihepatectomia után a jobb oldali anterograd hemihepatectomia, a két ülésben végzett májreszekció, a máj proliferációját eredményező, preoperatív invazív érelzárást követő májreszekció, a laparoszkópos májműtétek újabb módszereket jelentenek.

*Másfelé kanyarodva: hogyan ítéli meg a jelenlegi orvostársadalom presztízsét?*

Korábban az orvosi foglalkozás a társadalomban rangot jelentett, az emberek elismerték az orvosi tevékenységet. Ennek hátterében az egyén számára talán legfontosabb az egészség helyreállítása, a gyógyítás és az orvos időt nem kímélő, odaadó magatartása állhatott. Napjainkban az orvostársadalom presztízse jelentősen csökkent. Véleményem szerint ebben különböző tényezők játszanak szerepet, amelyek közül a korábban kialakult magyarországi szokások megváltoztatásának módja, egyes orvosok korábbi elítélendő viselkedésének általánosítása, a szakmai hibák sajtóvisszhangja és az anyagi forrásoktól függő egészségügyi rendszer létrejötte emelhető ki.

*Hogyan egyeztette össze a családi, a munkahelyi és a közéleti feladatait? Mit ajánl feszültségkezelésnek orvos kollégáink számára, ami Önnek bevált?*

Az orvosi pályám kezdetétől fogva mindig lelkiismeretesen végeztem sebészi munkámat, törekedve a legújabb módszerek elsajátítására. Ez természetesen sok tanulást, szervezést, közéleti feladatot jelentett, amelyek a családtól távol történtek. Szerencsére orvos feleségem – ismerve a sebészeti munkát, köztük a váratlan munkahelyi behívásokat, utazásokat – biztosította a családi hátteret, a gyerekek nevelésének nagyobb terhet, így gond nélkül végezhettem hivatásomat. Két gyerekünk van, akik orvosok lettek, és továbbvitték szüleik elhivatottságát. Az viszont kérdés, hogy az öt unoka közül ki választja az orvosi hivatást. A szakmai munka mellett a szükséges kikapcsolódást, ellazulást a családi, baráti és más társasági összejövetelek, beszélgetések, a mindennapos olvasás, a színház, más kulturális eseményeken való részvétel, utazások, nyaralások, az otthoni kerti munka biztosítja.

*Milyen jövőképet lát a szakmában dolgozó fiatalok számára?*

Az orvoslás, benne a sebészet is bármely korszakban fontos igényként volt jelen az emberiség számára. Ez a jövőben is így lesz, és az orvostudományban látható fejlődés jó lehetőségeket biztosít a fiatal szakemberek érvényesülésére. A tehetség szorgalommal ötvözve biztos jövőt jelent.

**Gelsectan®** KAPSZULA

**A BÉLFUNKCIÓ HELYREÁLLÍTÁSÁRA**

Bioprotektív filmréteggel

Klinikailag igazoltan hatékony IBS-D esetében\*

Goodwill

30 kapszula

**Gelsectan®**

A BÉLFUNKCIÓ HELYREÁLLÍTÁSÁRA

Gyártó: DEVINTEC SAGL  
Corso Elvezia 14  
6900 Lugano, Svájc

CE 1370

## Új fejezet A MUKOPROTEKCIÓBAN

**A bélműködés helyreállítására:**

- a krónikus vagy kiújuló hasmenés,
- haspuffadás, fájdalom és bélgázképződés enyhítésére vagy megelőzésére szolgál.

**Irritábilis bél szindróma (IBS-D) okozta bélműködési rendellenességekben:**

- bél túlérzékenység,
- bizonyos gyógyszerek szedése esetén.

\*Trifan et al. United European Gastroenterol J. 2019 Oct; 7(8):1093-1101. Ciriza de Los Rios et al. Therap Adv Gastroenterol. 2021 May. Vol. 14: 1-10

**Gelsectan® 30 db kapszula**

**Rendeltetés:** A Gelsectan® kapszula a bélműködés helyreállítására és a krónikus vagy kiújuló hasmenés, haspuffadás, fájdalom, felfúvódás és bélgázképződés tüneteinek enyhítésére vagy megelőzésére szolgál olyan betegeknek, akik az irritábilis bél szindróma (IBS) okozta bélműködési rendellenességekben szenvednek, melyek összefüggésben állhatnak a bél túlérzékenységgel vagy bizonyos gyógyszerek szedésével.

**Összetétel:** Xiloglükán, borsófehérje és szőlőmagkivonat, xilo-oligoszacharidok, magnézium-sztearát (növényi eredetű) és amorf lecsapott szilícium-dioxid.

**Adagolás:** A tünetek súlyosságától függően 1 vagy 2 kapszula naponta kétszer (reggeli és vacsora előtt) 2-4 hétig. Szükség esetén a kezelés folytatható. Amennyiben termékünk alkalmazása során „nem kívánt eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@goodwillpharma.com e-mail címen vagy a +36 30 2222763 telefonszámon. Orvostechnikai eszköz. Dokumentum lezárva: 2023.04.12. GW02709



Goodwill Pharma Nyrt.  
6724 Szeged, Cserzy Mihály u.32.  
Tel: +36 62 443571





# Újabb ismeretek, újabb irányelvek az IBD ellátásában

A gyulladós bélbetegséggel (inflammatory bowel disease, IBD) kapcsolatos ismeretek gyors fejlődése ismét szükségessé tette az eddigi irányelvek módosítását. *Dr. Miheller Pált*, az SE Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinikájának docensét, a gyulladós bélbetegségek neves szakértőjét kértük fel arra, hogy egy interjúban foglalja össze számunkra az ajánlások legfontosabb újdonságait.

**M**ennyi idő telt el az IBD-re vonatkozó előző irányelvek megjelenése óta, és miért volt szükség a frissítésre?

A nemzetközi irányelvek a 2020–21-es években íródtak, ugyanakkor már régebbi adatokon alapulnak. Az IBD-vel kapcsolatos ismeretek azonban olyan gyorsan fejlődnek, hogy a rájuk vonatkozó guideline-ok pár év eltelével már frissítésre szorulnak. Ezt jól példázza, hogy a most készülő magyar guideline is tartalmaz már új ajánlásokat, új evidenciaszinteket a legutóbbi nemzetközi irányelvekhez képest.

*Vannak-e újabb ismereteink a gyulladós bélbetegségek patológiájáról?*

Sajnos a betegség kórtanáról nincs sok új ismeretünk. A gyulladós bélbetegségek nagyon komplex, multifaktoriális kórképek, és nem fogunk találni egy olyan faktort, amelyet kiiktatva megszűnik az IBD; környezeti tényezők együttese, ezek kölcsönhatásai hatnak egy genetikailag fogékony, túlreagáló immunrendszerű egyénre. A betegségek megjelenésükben ugyan hasonlítanak, tehát hasmenést, hasfájást okoznak, esetleg még az endoszkópos kép is hasonló, de ezek hátterében sokféle kórtani tényező állhat.

*Vannak-e változások a diagnosztikára, illetve a betegek követésére, gondozására vonatkozó ajánlásokban?*

Egyre inkább azokat a diagnosztikus és követési metodikákat próbáljuk meg alkalmazni, amelyek kevésbé kellemetlenek a betegnek. Előtérbe kerül pl. az ultrahang-diagnosztika, amelyet tovább lehet fejleszteni kontrasztanyag adásával. Sajnos Magyarországon a biztosító nem finanszírozza azokat a székletparaméter-vizsgálatokat, amelyek akár egy-egy vastagbél-tükrözést is kiválthatnak, hiszen jól jelzik a betegség aktivitását. Az UH mellett az MR-vizsgálat is spórol a sugárterheléssel, és egyre inkább kiszorítja a CT-vizsgálatokat. A kismedencei képletek vizsgálatában mindenképpen az MR az elsőként választandó, de már a vékonybél vizsgálatára is gyakran nem CT-enterográfiát, hanem MR-enterográfiát kérünk. Nagyon hasznos eszköz a perianális ultrahangvizsgálat is, hiszen sokkal kevésbé kellemetlen a betegnek, mint a rectalis UH.



*Tudjuk, hogy a gyulladós bélbetegségek kezelésében jelentős változást hoztak a biológiai terápiák. Jelentek-e meg újabb biológiai készítmények, illetve újabb irányelvek ezen terápiák területén?*

Számos készítmény bekerült már az irányelvekbe, de az újabb adatok miatt ezek frissítésére volt szükség. Új adatok jelentek meg pl. az integringátlókkal vagy az anticitokin-terápiákkal kapcsolatban. A biológiai kezelések során a gyulladós citokinreceptorokon ható nagy fehérjemolekulákat alkalmazunk, az antiintegrin-terápia pedig a fehérvérsejtek mozgását gátolja. A kis molekulájú kezeléseknél nem nagy fehérjemolekulákat, hanem hagyományos, kis kémiai szerkezetű molekulákat alkalmazunk. Ezek jeles képviselői a JAK-kináz-gátlók, amelyekkel a sejtfelszíni receptor és a DNS közötti jelátvitelt gátoljuk, de vannak egészen más hatásmechanizmusú kis molekulájú kezelések is.

A terápiás paletta szélesedésével az IBD-vel foglalkozó kollégák számára a legnagyobb kihívást az jelenti, hogy megtaláljuk minden beteg számára a neki legmegfelelőbb kezelést. Valamennyi, Európában alkalmazott gyógyszer elérhető Magyarországon is, de nálunk a terápiás sorrend szigorúbban szabályozott. A legjobb terápia kiválasztása azért is fontos, mert tudjuk, hogy az első biológiai kezelés mindig a leghatékonyabb.



*Hogyan változtatták meg ezek az újfajta készítmények a gyulladással járó bélbetegségekben szenvedő betegek életminőségét és a kórképek prognózisát?*

A korábbi konzervatív kezeléshez képest nagyon sok olyan előny mutatkozik, amely a természetes lefolyás megváltoztatására utal. Pl. azon betegek körében, akik az újfajta kezelésben időben részesülnek, sokkal kevesebb műtétre és kórházi kezelésre van szükség. A biológiai szereken belül újabb gyógyszerformák fejlesztése is tovább javítja a betegek életminőségét, hiszen az eleinte csak vénásan, infúzióban beadható szerek később szubkután módon, a maga beteg által is beadhatóvá váltak, a trend pedig a tablettás készítmények megjelenése.

*Az IBD terápiajában felmerültek már egyéb különleges kezelési megoldások is, mint például a plazmaferézis, az őssejtterápia, vagy például a széklettranszplantáció. Vannak-e már vizsgálati eredmények, evidenciák ezekre a módszerekre vonatkozóan? Ezek a módszerek valamilyen szinten már bizonyítottak, de a tömeges alkalmazásukhoz az kell, hogy a betegek*

jelentős részében a korábbi kezeléshez képest valamilyen típusú előnyt biztosítsanak. Az említett módszereknek csak egy részét támogatják a biztosítók. Például a plazmaferézist vagy a sejtferézist, sejttabszorpciós technikákat egyelőre nem fogadta be a biztosító. Az őssejtkezelés mesenchymalis őssejtekkel történik, egyelőre olyan sipolyozó Crohn-betegeknél, akiknél a sipolyok száma nem túl kevés, illetve nem túl sok, és a biológiai kezelés hatástalan. Az immunrendszer újraindítására irányuló őssejtkezelések egyelőre nem hoztak megfelelő eredményeket.

A széklettranszplantációt illetően az egyes végző centrumok gyakorlatában egyelőre nagy különbségek vannak a tekintetben, hogy ki legyen a székletdonor, hány donor legyen, hányszor alkalmazzák, illetve hogyan végezzék. Mivel az egyes betegségekben változó, hogy csak a vastagbél érintett, vagy a vékonybél is, ez az eljárás sem tud megoldást jelenteni mindenkinek.

Vágvölgyi Ágnes dr.

SUCRATE®

2 g/10 ml

**belsőleges gél**

Hatóanyag: szukralfát

Szabadalmaztatott, magas nyálkahártya adhéziójú gél forma, a hosszabb hatásért!

## INDIKÁCIÓK

- ◆ Gyomor- vagy nyombélfekély
- ◆ Akut és krónikus gasztritisz
- ◆ NSAID által okozott gyomorbetegségek
- ◆ Gastro-oesophageális reflux



### Kiszerelése:

30 db 10 ml tartalmú tasak (2 g hatóanyag tartalmú)/doboz.

### Adagolás:

**Akut kezelésre:** -ha az orvos másképp nem rendel-  
2x1 tasak (reggel és este)

**Fenntartó kezelésre:** -ha az orvos másképp nem rendel-  
1x1 tasak javasolt lehetőség este

- ◆ A szukralfát elősegíti a fekélyek hámosodását és megakadályozhatja kialakulásukat.
- ◆ Védőbevonatot képez a fekélyfészkekben található necrotikus szövetek fehérjéivel, komplexet alkotva a fekélyfészkekben található fehérjeexsudatummal.
- ◆ A gyomor-bél traktusból csak kis mértékben szívódik fel.
- ◆ A védőbevonat megóvjaa a károsodott szöveteket a gyomorsav ártalmas hatásaitól.

A SUCRATE® 2 mg/10ml  
belsőleges gél  
az OGYÉI/21527-2/2022 számú  
kontingens engedélye alapján  
a **Venter 1000 mg tabletta** és  
a **Venter 1000 mg granulátum**  
helyettesítésére alkalmas.

\*Forrás: [https://ogyei.gov.hu/egyeb\\_nyilvantartasok\\_listak](https://ogyei.gov.hu/egyeb_nyilvantartasok_listak) 2022.09.29. Kontingens engedély kapott készítmények listája

A gyógyszer neve: SUCRATE 2g/10ml gel orale  
Törzskönyvi száma: AIC 025652052

Forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Lisapharma S.p.A.; származási ország: Olaszország.

Kontingens engedély száma: OGYÉI/21527-2/2022

További információ: MagnaPharm Hungary Kft Budapest,

1143 Gizella út 42-44. Moha irodaház

SUC- 2022.10/08. Lezárás dátuma: 2022. október 24.

Ez az információs anyag egészségügyi szakemberek részére készült.

# Probiotikum krónikus székrekedésben

## A *L. reuteri* DSM 17938 igazolt hatásai

Patai Árpád V. dr.<sup>1</sup>, Bacsó Sára<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

Correspondence: arpad.patai@gmail.com

A székrekedés az egyik leggyakoribb tünet mind a háziorvosi, mind a gasztroenterológiai praxisban. Kialakulásában számos, egymást erősítő tényező is szerepet játszhat, ezért a kezelése is komplex megközelítést igényel. Egyre több irodalmi adat áll rendelkezésre a *Limosilactobacillus reuteri* előnyös alkalmazásáról a felnőttkori krónikus székrekedés kezelésében.

**KULCSSZAVAK:** krónikus székrekedés, probiotikumok, *Limosilactobacillus reuteri*

## Probiotics in chronic constipation

Chronic constipation is one of the most frequent symptoms presenting to primary care physicians and gastroenterologists, as well. Its pathogenesis involves several synergistic factors, therefore its management requires a complex approach. There are emerging data about the beneficial use of *Limosilactobacillus reuteri* in the management of chronic constipation in adults.

**KEYWORDS:** chronic constipation, probiotics, *Limosilactobacillus reuteri*

A székrekedés a leggyakoribb emésztőszervi tünetek közé tartozik, előfordulása az életkor előrehaladtával folyamatosan nő. Időtartama szerint lehet akut (<1 hét) vagy krónikus (>4 hét, egyes definíciók szerint >3 hónap). A krónikus székrekedés hátterében leggyakrabban a bélműködés elsődleges zavara áll, amelyhez nem megfelelő rostbevitel, mozgásszegény, ülő életmód, vastagbél-motilitási zavar vagy végbélürítési zavar vezethet (1). A funkcionális székrekedés Róma-osztályozás szerint speciális vizsgálatok (vastagbél-tranzitidó mérés, manometria, defekográfia) alapján 3 altípusba osztható: székrekedés normál vagy lassú tranzitidóval, valamint végbélürítési zavarok. A székrekedés másodlagos okai egyes gyógyszerek (opiátok, egyes antihipertenzívumok), vastagbélbetegségek (diverticulosis, vastagbélrák) vagy rendszerbetegségek (hypothyreosis, Parkinson-kór) lehetnek (1). Kezelésében a kiváltó tényezők korrigálásán (másodlagos okok eliminálása, fokozott rost- és folyadékbevitel, mozgás) túl gyógyszeres kezelés (ozmotikus és stimuláns hashajtók, székreciót fokozó szerek, prokinetikumok) is szóba jöhet.

## Székrekedés, bélflóra és a probiotikumok

Ma már közismert, hogy a bél mikrobiomja a szénhidrát- és a fehérjebontás révén, valamint a rövid szénláncú zsírsavak (pl. butirát, acetát, propionát) képződésén keresztül hatással van a bélmotilitásra (2).

Számos adat áll rendelkezésünkre arra vonatkozóan, hogy székrekedésben a pangó székletben diszbiózis (pl. *Clostridioides difficile*, *Bifidobacterium* túlzott elszaporodása, a jótékony *Lactobacillus* és *Faecalibacterium prausnitzii* csökkenése) alakul ki (3, 4). A vastagbél-nyálkahártyából származó eltérő mikrobióta-ujjlenyomat alapján megbecsülhető a vastagbél-tranzitidó (5). A pontos ok-okozati összefüggések, a háttérben megbújó mechanizmusok még nem teljesen feltártak, ugyanakkor egyre több bizonyíték van arra, hogy a kórosan megváltozott mikrobióta által termelt metabolitok (szerotonin, rövid szénláncú zsírsavak) hatással vannak a bél motilitására (4). Krónikus székrekedésben egy transzporter fehérje (SERT) felül-expressziója révén a szerotonin szintje csökken, amely lassítja a vastagbél-tranzitidót (6). Ezek alapján érthető,



# BioGaia®

Klinikailag igazolt probiotikumok

## A MIKROBIOM EGÉSZSÉGÉÉRT

*L. reuteri* törzsekkel a száj-, a gyomor- és a bélflóra egyensúlyáért



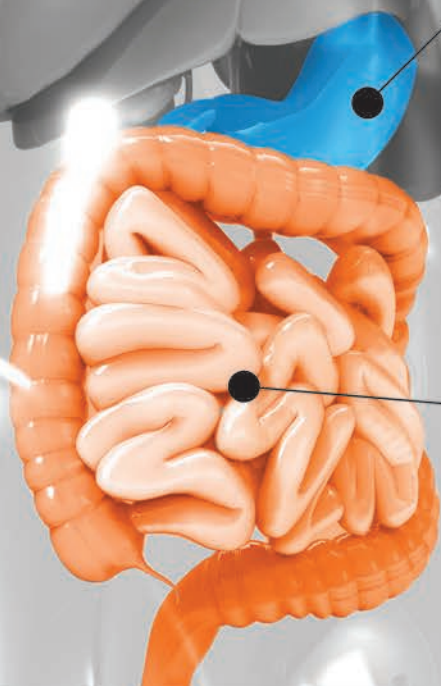
*L. reuteri* Prodentis® (*L. reuteri* DSM 17938 és ATCC PTA 5289)

- ✓ Az orális flóra egyensúlyának zavara<sup>1</sup>
- ✓ Halitosis<sup>2</sup>
- ✓ Szájüregi *Candida*-fertőzés esetén<sup>3</sup>



*L. reuteri* Gastrus® (*L. reuteri* DSM 17938 és ATCC PTA 6475)

- ✓ *H. pylori* kiegészítő terápiája<sup>4</sup>
- ✓ Gastritis<sup>5</sup>
- ✓ Reflux esetén<sup>6</sup>



*L. reuteri* Protectis® (*L. reuteri* DSM 17938)

- ✓ Dysbiosis<sup>7,8</sup>
- ✓ SIBO<sup>9</sup>
- ✓ Antibiotikum asszociált mellékhatások<sup>10</sup>
- ✓ Funkcionális emésztési problémák esetén<sup>11</sup>

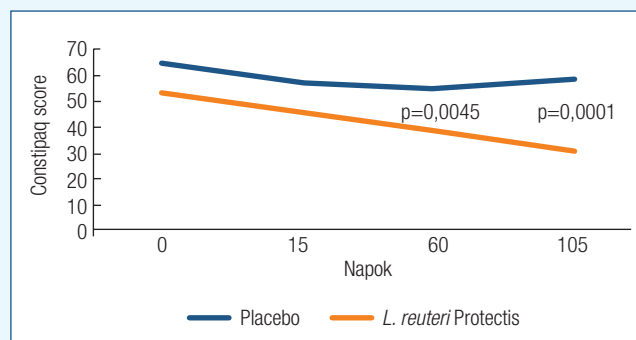
hogy egyre több terápiás kísérlet van a fenti célpontok befolyásolásán keresztül a funkcionális gasztroenterológiai tünetek, így a székrekedés kezelésére.

A probiotikumok alkalmazása mind organikus, mind funkcionális felnőttkori gasztrointesztinális betegségekben intenzíven kutatott terület, egyre nagyobb jelentőséggel bír. Fontos kiemelni, hogy a jótékony baktériumfajok hatásmechanizmusai eltérőek, érdemes mindig az adott indikációban igazolt hatékonyságú probiotikumtörzset választani.

### Székrekedés és a *L. reuteri* DSM 17938 (*L. reuteri* Protectis)

A *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (amely nemrég a *Limosilactobacillus reuteri* [*L. reuteri*] nevet kapta) egy jól ismert, számos jótékony hatással bíró probiotikum, amely a tápcsatornában és a vaginában kolonizálhat (7). A *L. reuteri* kitapad a bél hámszejteihez, olyan fehérjéket termel, amelyek segítségével képes a nyákhoz kötődni, erősítve a bélbarriert, megakadályozva ezzel a patogén kórokozók invázióját (8). Ezenkívül antimikrobiális molekulákat is termel, továbbá serkenti a regulátoros T-sejtek érését és működését (7). A tápcsatorna motilitását a különböző szakaszokban eltérően befolyásolja. A gyomorürülést gyorsítja (9), ezáltal például refluxbetegségben, funkcionális dyspepsiában előnyös lehet az alkalmazása. A vékonybél motilitását lassítja, lehetővé téve a tápanyagok, vitaminok, ásványi anyagok jobb felszívódását; valamint ezáltal kevesebb emésztetlen tápanyag jut a vastagbélbe, amely csökkenti az ott lévő baktériumok gáztermelését (10, 11). A vastagbél motilitását viszont gyorsítja, így előnyös lehet székrekedés kezelésében is (10, 11), továbbá a metántermelés mérséklésével is kedvező hatással bír. A bélben termelő metángáz (CH<sub>4</sub>) csökkenti az intesztinális tranzitidőt, ezáltal gátolja a bélmotilitást (12). Egy randomizált, placebokontrollált vizsgálatban 40, funkcionális székrekedésben szenvedő beteget vizsgáltak, ahol a betegek fele *L. reuteri*-t szedett 4 héten keresztül (2). A probiotikumot szedő csoportban szignifikánsan nőtt a székletszám, a krónikus székrekedés jelentősen javult a placebohoz képest (2), továbbá csökkent a bélflóra (*Methanobrevibacter smithii*) metántermelése is (13).

### 1. ábra: A *L. reuteri* Protectisnek (*L. reuteri* DSM17938) szignifikánsan jobb hatása van a székrekedésre, mint a placebo-nak (14)



Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált olasz vizsgálatban 56, funkcionális székrekedésben szenvedő beteget vizsgáltak, akik 105 napig szedtek *L. reuteri*-t (14). Kimutatták, hogy a szerotonin (5-HT<sub>3</sub>) és az agyi eredetű neutrófikus faktor (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) szintjének befolyásolásán keresztül (15) szignifikánsan javult a székrekedés (1. ábra), a hasi diszkomfort, a fájdalom és a puffadás, a *L. reuteri*-t szedő betegek kevesebb, a székletürítést elősegítő praktikát (székletlazító, beöntés, végbélkúp) alkalmaztak (14). A fenti sokrétű hatásokon túl a *L. reuteri* az afferens érző idegrostok modulálása révén képes a bél-agy tengelyt is befolyásolni: a termelő szerotonin fokozza a mienterikus neuronok aktivitását, amely a bél motilitásának fokozásával javítja a székrekedést (16).

A klinikai vizsgálatok (2, 14) pozitív eredményei alapján a WGO (World Gastroenterology Organisation) Global Guidelines a *L. reuteri* DSM 17938 probiotikumtörzset felnőttek krónikus székrekedésének kezelésére ajánlja (17).

### Összefoglalás

A *L. reuteri* számos előnyös hatása révén ígéretes eszköz lehet a székrekedésben és kísérő tünetekben (puffadás, hasi diszkomfort, fájdalom) szenvedő betegek kezelésében, bár ennek megerősítéséhez további, nagyobb elemszámú, prospektív vizsgálatok szükségesek.

### Irodalom

- Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, et al. Chronic constipation. Nat Rev Dis Primers 2017 Dec 14; 3: 17095. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.95>. PMID: 29239347.
- Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, et al. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Gastrointest Liver Dis 2014 Dec; 23(4): 387–91. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.234.e1r>. PMID: 25531996.
- Zhang S, Wang R, Li D, et al. Role of gut microbiota in functional constipation. Gastroenterol Rep (Oxf) 2021 Aug 6; 9(5): 392–401. <https://doi.org/10.1093/gastro/goab035>. PMID: 34733524; PMID: PMC8560038.
- Pan R, Wang L, Xu X, et al. Crosstalk between the Gut Microbiome and Colonic Motility in Chronic Constipation: Potential Mechanisms and Microbiota Modulation. Nutrients 2022 Sep 8; 14(18): 3704. <https://doi.org/10.3390/nu14183704>. PMID: 36145079; PMID: PMC9505360.
- Parthasarathy G, Chen J, Chen X, et al. Relationship Between Microbiota of the Colonic Mucosa vs. Feces and Symptoms, Colonic Transit, and

Methane Production in Female Patients With Chronic Constipation. Gastroenterology 2016 Feb; 150(2): 367–79.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.10.005>. Epub 2015 Oct 13.

PMID: 26460205; PMID: PMC4727996.

6. Cao H, Liu X, An Y, et al. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. Sci Rep 2017 Sep 4; 7(1): 10322. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10835-8> PMID: 28871143; PMID: PMC5583244.

7. Saviano A, Brigida M, Migneco A, et al. *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 (*Limosilactobacillus reuteri*) in Diarrhea and Constipation: Two Sides of the Same Coin? Medicina (Kaunas) 2021 Jun 23; 57(7): 643. <https://doi.org/10.3390/medicina57070643>. PMID: 34201542; PMID: PMC8306447.

8. Hou C, Zeng X, Yang F, et al. Study and use of the probiotic *Lactobacillus reuteri* in pigs: a review. J Anim Sci Biotechnol 2015 Apr 9; 6(1): 14. <https://doi.org/10.1186/s40104-015-0014-3>. PMID: 25954504; PMID: PMC4423586.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.hu](http://www.gastronews.hu) weboldalon.



# Gaucher-kór és ASMD: ritka, és kezelhető lipidtárolási betegségek

A Gaucher-kór és a savas szfingomielinázhiány (vagy ASMD) két ritka, autoszomális, recesszív módon öröklődő, lizoszomális lipidtárolási betegség. Becslések szerint körülbelül 200 Gaucher-kóros és 60 ASMD-ben szenvedő beteget kellene gondozni ma Magyarországon, nagy részük azonban még felfedezésre vár. A gasztroenterológus-hepatológus életet menthet, ha a hepatosplenomegaliával jelentkező betegeknél gondol ezekre a kórképekre, rendelkezésre áll ugyanis terápia, amellyel az irreverzibilis szervi károsodások megelőzhetőek. A témában *dr. Gervain Judit PhD* tartott előadást a Magyar Gasztroenterológiai Társaság 64. Nagygyűlésén, ezt foglaljuk össze az alábbiakban.

A Gaucher-kór és savas szfingomielináz-hiány (acid sphingomyelinase deficiency, ASMD) a veleszületett anyagcserebetegségeken belül a lizoszomális lipidtárolási betegségek csoportjába tartozik. A kórképek etiológiája, patomechanizmusa régóta jól ismert; szereteágazó, számos más betegséggel közös tünettannak (hepato- és splenomegalia, csontléziók) miatt azonban ritkán gondolnak rájuk. A velük való foglalkozás aktualitását az adja, hogy ma már hazánkban is biztosított nemcsak a diagnosztika, de Gaucher-kórban a terápia is, és ASMD-ben is „látszik az alagút vége” e téren. Időben megkezdett kezelés hiányában ugyanakkor irreverzibilis szervi károsodásokkal jár, halálos kórképek.

A Gaucher-kór oka az 1-es kromoszómán lévő *GBA*-gén mutációja, ami a béta-glükocerebrozidáz enzim működési elégtelenségéhez, következményesen a sejtben a le nem bontott lipidek felhalmozódásához vezet. (A *GBA*-gén más mutációi egyébként hajlamosítanak a Parkinson-kór kialakulására, amely a Gaucher-kórban szenvedőknél ötször nagyobb eséllyel alakul ki.) A reticuloendothelialis rendszer (RES) falósejtjei akkumulálják a lipideket, így jönnek létre a jellegzetes, nagyméretű, lipiddel kitöltött, excentrikus sejtmagú Gaucher-sejtek. 2018-as adatok szerint hazánkban kb. 30 pácienset kezelnek, a lakosságszámra számítva azonban 150-240 között lehet a betegek száma.

A klasszifikációt tekintve elmondhatjuk, hogy szerencsére a betegek 92%-a a Gaucher -kór 1-es típusába tartozik, ahol a tünetek változatosak és változó súlyosságúak, gyermekkorától felnőttkorig bármikor megjelenhetnek, de a betegség progressziója lassú, kezeléssel normális élethossz és életminőség érhető el. Elsősorban a lépben, májban, csontvelőben, csontokban rakódnak le a le nem bontott lipidek, fontos, hogy nem alakulnak ki neurológiai szövődmények. Az 1-es típusba tartozó betegeknél jellemző tünetek a hepatomegalia (87%), splenomegalia (95%), a csontvelő érintettsége miatti anémia, thrombocytopenia (50%), csontfájdalom, -deformitás, -törés (csigolyakompresszió), valamint ritkán kialakulhat interstitialis tüdőbetegség. A Gaucher-kór 2-es vagy akut neuropátiás típusában az agyban halmozódik fel a glükocerebrozid, mindössze 2-3 évet élnek meg a beteg gyermekek. A Gaucher-kór 3-as, krónikus neuropátiás formájában az idegrendszeri szövődmények lassabban fejlődnek ki, általában a fiatal felnőttkort megélik az érintettek. A diagnosztika elérhető: az enzimaktivitás meghatározása szárított vércsepptesztből (dry blood spot) történik. Ha ez

alapján a betegség alapos gyanúja merül fel, génszekvenálással megállapítható a mutáció. A genetikai vizsgálatnak nagy a jelentősége a betegség súlyossága, progressziójának mértéke és a családban való megjelenése szempontjából is; akár prénatális vizsgálatra is lehetőség van. Az 1-es típusú Gaucher-kór terápiájában az infúziós enzimpótló kezelés mellett per os, szubsztrátredukációs terápia is elérhető.

A másik lizoszomális lipidtárolási betegség, a ma ASMD-nek nevezett kórkép (korábbi némenklatúra alapján Niemann-Pick-kór A, AB és B típusa) lényege hasonló: a szfingomielin-foszfodiészteráz-1 mutációja miatt a szfingomielin bontása elmarad, a lipidek lerakódnak a sejtekben; nagy, habos Niemann-Pick-sejtek alakulnak ki a RES-ben, a lépben, a májban, a csontvelőben, a tüdőben, a nyirokcsomókban és a neuronokban. A tünetek, szervi elváltozások és a lefolyás is sokban hasonlít a Gaucher-kórhoz, így paralel vizsgálatuk indokolt. Ami csak az ASMD-re jellemző, az az aterogén lipidpanel, amely következtében már fiatal felnőtt korban jelentős koronáriszklerózis jelenhet meg.

Ebben a betegségben is három fő típust különíthetünk el: a legsúlyosabb, csecsemőkori akut neurovisceralis (ASMD A) formát 2-3 év várható élettartammal, az ennél lassabb progressziójú krónikus intermedier neurovisceralis (ASMD AB), valamint a felnőttkori krónikus visceralis (ASMD B) típust, ahol többszervi betegség van jelen neurodegeneratív elváltozások nélkül. Az ASMD B domináns tünete a hepatosplenomegalia, amely ASMD-ben jellemzően fibrózisba, cirrózisba megy át (fiatal cirrózisos betegnél gondoljunk erre a diagnózissal!), a transzaminázok emelkedése, a növekedés elmaradása, csont-ízületi fájdalom, légzőszervi panaszok, akár légzési elégtelenség jelentkezhetnek. A diagnózis itt is (a Gaucher-kórral egyidejűleg) az ezim aktivitásának meghatározásával, illetve génszekvenálással történik.

A sikeres kezeléshez, az irreverzibilis szervi elváltozások megelőzéséhez kulcsfontosságú a korai diagnózis. Fontos, hogy tisztázatlan eredetű hepatosplenomegalia esetén gondoljunk erre a két betegségre, éljünk a biztosított diagnosztika lehetőségével. A terápia, mint említettük, Gaucher-kórban rendelkezésre áll, és az enzimpótló kezelést ASMD-ben is törzskönyvezték. Az időben elkezdett terápia hatására az életminőség javul, és akár a tünetmentesség is elérhető.

*Koller Zsófia dr.*

# Tisztelt orvoskolléga!

A lapunk hasábjain aktuálisan zajló akkreditált továbbképző tanfolyamunk 2 lapszám szakmai anyagára épül, vagyis 2 modulból áll. A továbbképzés szabadon választható kategóriába tartozó távoktatás, amelynek 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, diabetológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás-orvostan, gasztroenterológia, geriátria, gyermek-gasztroenterológia, házi-orvostan, infektológia, klinikai onkológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül), orvosi rehabilitáció (belgyógyászat). A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

## A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

Ha 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: 2023. június 30.**

## Hepaticus encephalopathia

*Hunyady Béla dr., Horváth Gábor dr.*

### 1. Az alábbiak közül melyik állítás hamis a hepaticus encephalopathia ellátásában?

- A:** Precipitáló faktorok keresése, rendezése szükséges.
- B:** A hepaticus encephalopathia minden fokozatában 1 gr/ttkg-ot meg nem haladó fehérjebevitel-korlátozás szükséges.

- C:** Magas fokozatú manifeszt hepaticus encephalopathia ellátásakor intenzív osztályos elhelyezésre, lélegeztetésre lehet szükség.
- D:** Hepaticus encephalopathia fellépésekor a májcirrózissal járó ascites kezelésére alkalmazott vízajtó csökkentésére/ szüneteltetésére lehet szükség.

### 2. Melyik a manifeszt hepaticus encephalopathia kezelésére nem használható készítmény?

- A:** L-ornithine L-aspartate (LOLA).
- B:** Laktulóz.
- C:** Spironolakton.
- D:** Rifaximin.

### 3. Az alábbi állítások közül melyik hamis?

- A:** A hepaticus encephalopathia minden esetben előrehaladott májcirrózis következménye.
- B:** A hepaticus encephalopathia enyhébb fokozatai nem járnak nyilvánvaló klinikai tünetekkel.
- C:** A májcirrózishoz társuló rekurrens, recidiváló vagy perzisztáló HE esetén májátültetés mérlegelése szükséges.
- D:** A hepaticus encephalopathia kialakulásában egyebek között a megváltozott bélfal-permeabilitás, a megváltozott bélflóra, gyulladós mediátorok, toxikus metabolitok, a megváltozott vér-agy gát, hamis neurotranszmitterek, excitátoros transzmitterek túlsúlya, az aromás aminosavak túlsúlya játszanak szerepet.

### 4. Az alábbiak közül melyik állítás a legmegfelelőbb?

- A:** A hepaticus encephalopathia szekunder profilaxisában fontos a precipitáló tényezők elkerülése.
- B:** A hepaticus encephalopathia primer profilaxisában fontos a májbetegségek megelőzése és/vagy korai felismerése.

- C:** A hepaticus encephalopathia szekunder profilaxisában a laktulózkézelés és a rifaximinkezelés egyaránt hatékony.
- D:** Valamennyi fenti állítás igaz.

**Az antikoaguláns- és thrombocyt-aggregációgátló-kezelés helyes gyakorlata tápcsatornai vérzésekben**  
*Bubán Tamás dr.*

**5. DOAC-kezelés melletti GIT-vérzésben melyik az első választandó szer az antikoaguláns hatás felfüggesztéséhez?**

- A:** Friss, fagyasztott plazma.  
**B:** K-vitamin intravénásan adva.  
**C:** Antidótum, vagy ha az nem elérhető, akkor PCC.  
**D:** Thrombocytatranszfúzió.

**6. K-vitamin-antagonisták mellett kialakult GIT-vérzésben mi javasolt első vonalban?**

- A:** K-vitamin-tabletta.  
**B:** K-vitamin intravénásan adva.  
**C:** Friss, fagyasztott plazma.  
**D:** PCC.

**7. ASA mellett kialakult GIT-vérzésben mi a teendő?**

- A:** A vérzés megszüntetése után, az újravérzés alacsony rizikója esetén nem szükséges felfüggeszteni a szedését.  
**B:** Mindenképpen ki kell hagyni az ASA-t.  
**C:** Friss, fagyasztott plazmát kell adni.  
**D:** Thrombocytatranszfúziót kell adni.

**8. Melyik lehetőség jöhet szóba GIT-vérzés után, ha az TAG mellett alakult ki?**

- A:** Az ASA dózisának csökkentése.  
**B:** Clopidogrelről ASA-ra váltás.  
**C:** Kettős TAG esetén ticagrelor/prasugrel helyett clopidogrel adása.  
**D:** Mindhárom.

**Az autoimmun hepatitisz diagnosztikájának és kezelésének nehézségei egy eset kapcsán**

*Kováts Patrícia Julianna dr., Sipeki Nóra dr., Papp Mária dr.*

**9. Az alábbi laboratóriumi értékek közül melyik emelkedése NEM típusos autoimmun hepatitisben?**

- A:** Transzaminázok.  
**B:** Alkalikus foszfatáz.  
**C:** Gammaglobulin.  
**D:** Immunglobulin G.

**10. Ha az azatioprin-metabolizmus laboratóriumi meghatározása nem elérhető, a klinikai gyakorlatban mely értékkel monitorizálható indirekt módon az azatioprinterápia?**

- A:** Glutamát-oxálacetát (GOT).  
**B:** Albumin.  
**C:** MCV.  
**D:** Thrombocytaszám.

**11. Egy 52 éves nőbetegnél autoimmun hepatitisz diagnózisát állítják fel, és első vonalban standard kezelésben részesül prednisolon és azatioprin formájában. 6 hónap elteltével a kezelőorvos remissziót állapít meg. A beteg részéről felmerül a kérdés: meddig kell folytatni a terápiát?**

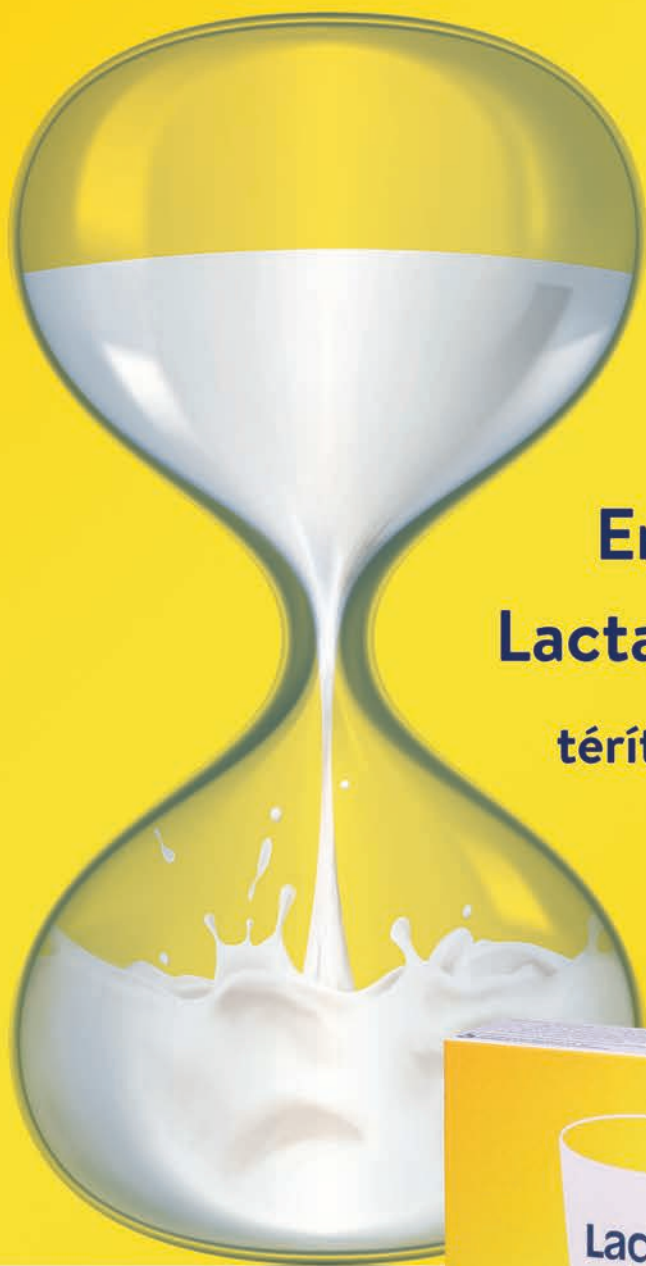
- A:** Mivel remisszióba került, a prednisolon- és azatioprinterápia befejezhető.  
**B:** Újabb hat hónapos terápia után a beteg kezelése befejezhető.  
**C:** Élethosszig tartó terápiában kellene részesülnie.  
**D:** A prednisolon folytatható, az azatioprinterápiát viszont abba kell hagyni.

**12. Hány százalékban igazolódik az ismeretlen eredetű transzamináz-emelkedések hátterében cöliákia?**

- A:** 1-2%.  
**B:** 9%.  
**C:** 15%.  
**D:** 28%.



# 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 elírni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerkölcsonhatás:** 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 előiratot (OGYÉI/70373/2019), vagy hívja információs irodánkat: Strathmann KG képvisellete Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu · Az információ lezárásának időpontja: 2023. január 2.



**STRATHMANN**

# 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. 20 000 karakter, az esetismertetések esetén max. 12 000 karakter legyen.

Irodalmi hivatkozások: ezeket konszekutív számozással kérjük, abban a sorrendben, ahogy a közlemény-

ben 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. **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 bírálatok 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), keywords 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 20 000 characters for reviews and 12 000 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. **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.

[editor.ceu-jgh@promenade.hu](mailto:editor.ceu-jgh@promenade.hu)





# LIVOPAN®

50% dinitrogén-oxid (N<sub>2</sub>O) és 50% oxigén (O<sub>2</sub>) fix keveréke

Szabaduljon meg a szorongástól! Fájdalomcsillapítás néhány lélegzetvétellel.

- ✓ Vastagbél tükrözés során az intravénás benzodiazepin és opioid analgetikum kombinációval elért éber sedációval azonos mértékű analgéziát biztosít.
- ✓ Nem igényel véna biztosítást.
- ✓ Nem okoz hypoxiát.
- ✓ Azonnal hat, majd gyorsan kiürül a szervezetből.
- ✓ Monoterápiában alkalmazva a páciens a beavatkozást követően, 30 perc elteltével kísérő nélkül, önállóan közlekedhet, amennyiben nem lépett fel semmilyen komplikáció.

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

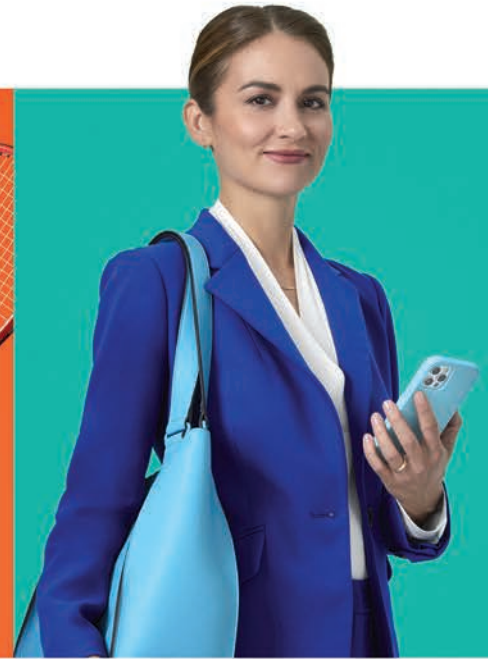
Linde Gáz Magyarország Zrt.  
Egészségügyi üzletág, 1097 Budapest, Illatos út 11/a.  
Dr. Bencze Tünde; gáz terápiák specialista  
Telefon: (30) 349-2237; e-mail: tunde.bencze@linde.com



Bővebb információért olvassa el a gyógyszer Alkalmazási előírását! A hatályos Alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az OGYÉI (<https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/>) honlapján.







**ERŐTELJES, GYORS ÉS TARTÓS  
KORTIKOSZTEROID MENTES  
TÜNETI REMISSZIÓ  
A CD ÉS AZ UC KEZELÉSÉBEN 1-4**

**MEGBÍZHATÓ  
BIZTONSÁGOSSÁGI  
PROFIL 2-5**

**KEDVEZŐ  
ÉS KÉNYELMES  
ADAGOLÁS 3, 6-9**

# IDŐBEN ELKEZDETT KEZELÉSSEL A HATÉKONYSÁG NÖVELÉSÉÉRT 1-7

## RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

STELARA 45 mg, 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, STELARA 45 mg oldatos injekció, STELARA 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz (usztekinumab)



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/](http://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 engedélyjogosultja: Janssen-Cilag International NV Belgium, helyi képviselő: Janssen-Cilag Kft., Nagyenyed u. 8-14. H-Budapest, 1123. Tel: +36 1-884-2858.

A STELARA<sup>®</sup> a 9/1993 NM Rendelet 1/a1, 1/a2, 2/a, valamint 5. indikációs pontja alapján felnőttkori súlyos lúminaris Crohn-betegség, felnőttkori komplex perianális vagy enterocutan fisztulával járó Crohn-betegség, felnőttkori súlyos colitis ulcerosa, valamint plakkos psoriasis indikációkban 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](http://www.neak.gov.hu) honlapról.

### Hivatkozások:

1. Feagan BG, et al. N Eng J Med. 2016; 375: 1946-1960.; 2. Sandborn WJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021; S1542-3565(21)00203-2. Epub ahead of print; 3. STELARA<sup>®</sup> Alkalmazási előírás, 2022. november 9.; 4. Abreu MT, et al. ECCO 16th congress; July 2-3 & 8-10, 2021. Virtual. Abstract DOP83.; 5. Ghosh S, et al. Drug Saf. 2019; 42(6): 751-768; 6. Entyvio. Alkalmazási előírás, 2021. december; 7. Remicade. Alkalmazási előírás, 2021. május; 8. Humira. Alkalmazási előírás, 2021. május; 9. Simponi. Alkalmazási előírás, 2020. november