

# Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 10, Issue 1 / March 2024

## KÖSZÖNTŐ / PREFACE

- 1 Bevezető gondolatok**  
Introductory remarks

## IRÁNYELVEK / GUIDELINES

- 2 A felnőtt korú, irritábilis bél szindrómában szenvedő betegek diagnózisa, terápiája és gondozása**  
Diagnosis, treatment and care of patients with irritable bowel syndrome in adults – summary of the new Hungarian guideline
- 24 Gasztroenterológiai-kardiológiai multidiszciplináris konszenzus a hatékony gasztroprotekciónak szükségességéről antitrombotikus kezelés alkalmazásakor**  
Gastroenterologist-cardiologist expert consensus addressing the need of effective gastroprotection during antithrombotic therapy

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEWS

- 8 A gasztrointesztinális eozinofil sejtek funkciói és heterogenitása**  
Functions and heterogeneity of gastrointestinal eosinophil cells
- 13 Az anémia etiopatológiája, diagnózisa és kezelése gyulladással járó bélbetegségekben**  
Etiopathology, diagnosis, and management of anaemia in inflammatory bowel disease

## ORVOSTÖRTÉNET / HISTORY IN MEDICINE

- 18 Kapszulák a gasztroenterológiában**  
Capsules in gastroenterology

## ÖSSZEFOGLALÓ / REVIEW

- 33 A kolonoszkópia aktuális helyzete, indikációi**  
The current situation and indications of colonoscopy

## SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS

- 38 A hazai emésztőszervi endoszkópia bölcsőjénél**  
Beszélgetés Huoránszki Ferenc főorvossal

## TÁMOGATOTT KÖZLEMÉNYEK / SPONSORED PUBLICATIONS

- 42 Gyógyszertechnológiai innováció a vaspótlásban**
- 44 Görcsoldók az irritábilis bél szindróma kezelésében**
- 46 Akkreditált továbbképző tanfolyam**  
Continuous medical education



# Van, ami nem várhat!



Enzimpótlás azonnal  
Lactase rágótablettával

térítési díj: 100 db / 2183 Ft



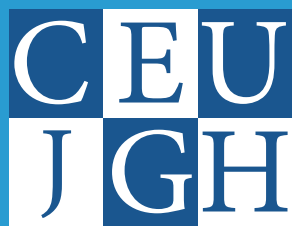
- ✓ GYÓGYSZERKÉNT TÖRZSKÖNYVEZVE
- ✓ TB TÁMOGATÁSSAL (100 DB)
- ✓ 1 RÁGÓTABLETTA 10 g LAKTÓZ ( 2 dl TEJ) BONTÁSÁHOZ ELEGENDŐ
- ✓ KÖZGYÓGYELLÁTOTTAKNAK RENDELHETŐ

  
STRATHMANN

**Hatóanyag:** 1 db rágótabletta 34,12 mg laktázt (2000 FCCU) tartalmaz. **Terápiás javallat:** Primer és szekunder laktóz-intolerancia. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. Lactase rágótabletta 100x térítési díja: 2183 Ft (fogy. ár: 4851 Ft, 55% TB támogatás: 2668 Ft). Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!  
**A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Strathmann GmbH & Co. KG, Magyarországi képviselője: Tel: 36 1 320 2865, email: info@strathmann.hu. **Kommunikációs partner:** Goodwill Pharma Nyrt. 6724 Szeged, Cserzy Mihály u. 32. Tel: 06 62 443 571.  
**Részletes információk:** [https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show\\_details&item=19012](https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=19012)  
**Dokumentum lezárva:** 2023. december 10. DokNo UL110/2023.

 Goodwill





# Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 10, Issue 1 / March 2024

## 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 Dítě, Brno, Czech Republik  
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:** [repcio@promenade.hu](mailto:repcio@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:**  
Szabina Szabó  
[szabo.szabina@promenade.hu](mailto:szabo.szabina@promenade.hu)

**Sales manager:** Ágnes Munkácsi  
[munkacsi.agnes@promenade.hu](mailto:munkacsi.agnes@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:** 18 375 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.

©2024 Promenade Publishing  
House Ltd.  
All right reserved.

**Distributed by Hungarian Post Pte Ltd.**

Postal address: 1932 Budapest; Costumer 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

Official journal of Hungarian Society of Gastroenterology



## Bevezető gondolatok

### Kedves kollégák, kedves barátaink!

Az idei esztendő első, nagy sikerű hazai rendezvénye a XXIV. Semmelweis Gasztroenterológiai Továbbképző Tanfolyam volt, ahol számos téma került terítékre, így a sepszis, a cirrózis szövődményei, a gyulladós bélbetegségek kezelési újdonságai, a bariátriai endoszkópia lehetőségei, a hepatikus encephalopathia korszerű kezelési lehetőségei, külön szekció foglalkozott a kismolekulájú újabb készítmények reumatológiai és gasztroenterológiai alkalmazásáról, érdekes előadás szólt a pszichiátriai vonatkozásokról a funkcionális kórképekben, az ételintoleranciáról és a pancreas cisztikus elváltozásainak korrekt megközelítéséről. A közelmúltban rendezték meg az MGT Colon szekciót Kecskeméten, ahol nagyon hasznos és alapos áttekintést kaptak a hallgatók a „polipiskola” során erről a legáltalánosabb feladatról, a polipok megítéléséről, eltávolítási lehetőségeiről, másrészt az immunmediált kórképek (IMID) összefüggéseiről. A gyulladós bélbetegségek kezelésének újabb lehetőségei között a JAK-gátlók újabb készítménye, az upadacitinib, illetve a szelektív IL-23-gátló rizankizumab és mirikizumab volt a sláger. A CEU-JGH aktuális számában két fontos hazai irányelvről olvashatunk, egyrészt az irritábilis bél szindrómával kapcsolatban, másrészt a kardiológusokkal közösen kidolgozott konszenzus anyagában a gyomorvédelem szükségességéről vérlemezkegátló készítmények alkalmazása kapcsán. Nagyszerű közleményt olvashatunk az eozinofília tápcsatornai jelentőségéről *Bácsi Attila* tollából, valamint a gyulladós bélbetegségekkel kapcsolatos vérszegénység témaköréről *Resál Tamástól*. *Vincze Áron* a vastagbéltükrözés aktuális hazai helyzetéről írt érdekes áttekintést. Orvostörténeti rovatunkban *Buzás György Miklós* a kapszulák történetét tekintette át. Végül szeretettel ajánlom mindenki figyelmébe a hazai endoszkópia egyik doyenjével, *Huoránszki főorvos úrral* készített érdekes interjút.

**Altorjay István dr.**  
főszerkesztő

## Introductory remarks

### Dear Colleagues and Friends!

The first important meeting in Budapest this year was the 24<sup>th</sup> Semmelweis Continuing Education Forum in Gastroenterology, where several important and interesting topics were discussed, among others sepsis, complications of liver cirrhosis, newest possibilities in the treatment of inflammatory bowel disorders, endoscopic options of bariatric treatment, management of hepatic encephalopathy, special section dealt with the significance and proper place of new small molecule drugs in rheumatology and IBD treatment, an interesting presentation discussed psychiatric aspects of functional gastrointestinal disorders, and update informations about food intolerance. Recently the annual meeting of the Colon section of the Hungarian Gastroenterology Society took place in Kecskemét, where a very useful and interesting „Polyp School” was organized about the topics of proper detection and correct removal of intestinal polyps. Among the newest treatment options of inflammatory bowel disorders the new JAK inhibitor, upadacitinib and the selective IL-23 inhibitor mirikizumab and risankizumab were the most actively discussed topics. In the present issue of CEU-JGH two important guidelines are published, one about the irritable bowel disorders, regarding diagnostics and treatment, and a summary of a consensus meeting among cardiologists and gastroenterologists, regarding the necessity of gastroprotection in case of use of antiplatelet drugs. An exciting paper is delivered by *Attila Bácsi* about the significance of eosinophils in gastrointestinal disorders and another one about the importance of proper treatment of anemia in IBD, by *Tamás Resál*. *Áron Vincze* wrote a precise overview about the present tasks and possibilities of colonoscopy. In our column of History in Medicine *György Miklós Buzás* delivered an interesting paper about the use of capsules in gastroenterology, including also the history of capsule endoscopy. Finally I cordially draw Your attention to the very interesting interview with one of the doyens of Hungarian endoscopists, *Dr. Huoránszki*, by *György Székely*.

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

*Ignavia corpus hebetat, labor firmat: illa maturam senectutem, hic longam adolescentiam reddit. (Celsus)*



# A felnőtt korú, irritábilis bél szindrómában szenvedő betegek diagnózisa, terápiája és gondozása

Az új hazai szakmai irányelv ajánlásainak összefoglalója

Inczei Orsolya dr.<sup>1</sup>, Rosztóczy András dr.<sup>1</sup>, Izbéki Ferenc dr.<sup>2</sup>, Czimmer József dr.<sup>3</sup>, ifj. Patai Árpád dr.<sup>4</sup>, Ágoston Gabriella dr.<sup>5</sup>, Bíró Gizella dr.<sup>6</sup>, Lőrinczy Katalin dr.<sup>7</sup>, Séber-Juhász Lilla dr.<sup>8</sup>, Ambrus Ildikó dr.<sup>9</sup>, Bajzik Éva dr.<sup>10</sup>, Dakó Sarolta<sup>4</sup>, Lada Szilvia<sup>1</sup>, Róka Richárd dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SZTE, Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Centrum, Szeged; <sup>2</sup>Fejér Vármegyei Szt. György Egyetemi Oktató Kórház, I. Belgyógyászati osztály, Székesfehérvár; <sup>3</sup>PTE KK, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Osztály, Pécs;

<sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest; <sup>5</sup>Magánpraxis, Budapest;

<sup>6</sup>Budapest Főváros II. Kerületi Önkormányzat Egészségügyi Szolgálat, Budapest; <sup>7</sup>Észak-pesti Centrumkórház-Honvédkórház, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest; <sup>8</sup>Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika, Debrecen; <sup>9</sup>SZTE, Családorvosi Intézet és Rendelő, Szeged; <sup>10</sup>Fontanus Központ Kft., Budapest

Correspondence: roka.richard@med.u-szeged.hu

Az irritábilis bél szindróma (IBS) diagnosztikájáról és terápiájáról az agy–bél interakció zavarainak területén jártas hazai szakértőkből álló munkacsoport új nemzeti szakmai irányelvet alkotott. A betegség diagnosztikájában a követendő eljárás a tünetorientált pozitív megközelítés. Ha a beteg tünetei megfelelnek az IBS kritériumainak, és alarmtértek nem állnak fenn, néhány, limitált alapvizsgálat értékelése után a betegség diagnózisa kimondható. A terápiában első lépésben javasolt életmódi és diétás tanácsok adása. A hasmenés-predomináns IBS-altípusban rifaximin, loperamid és epesavkötő gyógyszerek adása javasolt az első vonalban. A laxatívumok elsővonalbeli terápiás opciót jelentenek a székrekedés-predomináns altípusban. Hagyományos hashajtókra refrakter székrekedéses panaszok esetén prucaloprid adása javasolt. A spazmolitikumok és a borsmentaolaj elsővonalbeli kezelési lehetőségek a hasi fájdalom kezelésére. Bizonyos probiotikumok adása szintén hatékony az IBS globális tüneteinek terápiájában. A centrális neuromodulátorok másodvonalbeli gyógyszerként ajánlottak. A kognitív viselkedésterápia, a bélre irányuló hipnoterápia javasolt az IBS globális tüneteinek kezelésére. Súlyos vagy refrakter IBS esetén integrált multidiszciplináris megközelítés szükséges. KULCSSZAVAK: irritábilis bél szindróma, diagnózis, kezelés

## Diagnosis, treatment and care of patients with irritable bowel syndrome in adults – summary of the new Hungarian guideline

A working group of national experts in the field of brain–gut interaction disorders has developed a new guideline on diagnosis and therapy of irritable bowel syndrome (IBS). Diagnosis of IBS is based on a symptom-oriented positive approach. If the patient's symptoms meet the criteria for IBS, in the absence of warning signs, the diagnosis can be established after evaluation of a limited number of basic tests. Lifestyle and dietary modifications are considered first-line recommendations. First-line drug therapy is based on the patient's leading symptoms. For diarrhoea-predominant IBS rifaximin, loperamide and bile acid-binding drugs are recommended. Laxatives are a first-line treatment option for constipation predominant IBS. For constipation refractory to conventional laxatives, prucalopride is an effective therapeutic option. Spasmolytics and peppermint oil are first-line treatments for abdominal pain in IBS. Selected probiotics are considered appropriate in the treatment of IBS symptoms. Central neuromodulators are effective second-line drugs. Cognitive behavioural therapy, and gut-directed hypnotherapy are recommended for the treatment of global symptoms. Severe or refractory IBS should be treated with an integrated multidisciplinary approach.

KEYWORDS: irritable bowel syndrome, diagnosis, therapy

## Bevezetés

Az irritábilis bél szindróma (IBS) gyakori tápcsatornai kórkép, az agy–bél tengely zavarai közül az egyik leggyakoribb. Prevalenciája a betegség alkalmazott definíciójától függő. Kevésbé szigorú kritériumok alapján az átlagpopuláció több mint 10%-a szenved ebben a betegségben világszerte, míg a korábbiaknál kevésbé megengedő Róma IV. kritériumrendszer alapján a betegség prevalenciája 3-5% közé tehető (1, 2). Nemzetközi adatok alapján ez a krónikus megbetegedés jelentős terhet ró az egészségügyi ellátásra úgy a gasztroenterológiai szakrendelések felkeresése, mint az aktív munkából való kiesés miatt (3). Az irritábilis bél szindróma a nagyon jelentős direkt orvosi és indirekt egyéb költségek generálásával nemcsak az egészségügyi szolgáltatókat terheli jelentősen, hanem tágabb értelemben az általános költségvetést is.

## Definíció, felosztás

Korábban az agy–bél interakció zavaival járó betegségcsoportot funkcionális tápcsatornai kórképeknek nevezték. E kórképek klasszikus definíció szerint olyan krónikus vagy visszatérő tápcsatornai tünetek kombinációi, amelyek hátterében hagyományos vizsgálómódszerekkel strukturális vagy biokémiai eltérések nem kimutathatók. Az IBS krónikus, relapszusokkal járó kórkép, amely hasi fájdalommal és a széklet gyakoriságának és/vagy formájának változásával jár. A funkcionális tápcsatornai kórképek klasszikus definíciója annyiban mindenképp túlhaladott, hogy a kórképek komplex patomechanizmusáról ma már széles körű tudással rendelkezünk. Az IBS tüneteinek kialakulásában az agy–bél tengely központi jelentőségű. Az IBS tüneteinek kiváltásában szerepet játszhatnak korai traumatikus életesemények, számos pszichológiai faktor és pszichiátriai komorbiditás, a fájdalomérzékelés zavara, hormonális eltérések, a gasztrointesztinális mikrobiom zavara, tápcsatornai motilitászavarok, a tápcsatornában zajló alacsony grádusú gyulladós folyamat és kóros

permeabilitás is (4). A funkcionális tápcsatornai kórképek egységes megközelítésének céljából a témában jártas nemzetközi szakemberek klinikai konszenzusra és evidenciákra alapuló tünetorientált kritériumrendszert hoztak létre. A Róma kritériumok megalkotása óta a rendszer több alkalommal került revízió alá, jelenleg 2016 óta a negyedik verzió van érvényben. Ez a rendszer az agy–bél interakció zavarainak 8 csoportját különíti el, ez 6 felnőttkori és 2 gyermekkori kategóriát jelent. A felnőttkori kórképek a tápcsatorna különböző részei alapján sorolódhatnak csoportokba, ezeket érintően a Róma rendszer további alcsoportokat különít el. Az IBS a funkcionális bélbetegségek csoportjába tartozik. Az IBS Róma IV. definíciójának alapja egyrészt a klinikai tünetek értékelése (hasi fájdalom, amely összefügg a székletürítéssel és/vagy a széklet gyakoriságának, illetve formájának változásával jár), másrészt a betegség krónikus jellege (legalább 6 hónapja fennálló panaszok). A szisztéma az IBS-ben szenvedő betegeket a széklethabitus alapján további négy alcsoportra osztja: székrekedés- és hasmenés-predomináns csoportok, kevert székletritmusú és nem meghatározható széklethabitusú alcsoport (1) (1. ábra). A széklet formájának egységes megítélésében úgy az orvost, mint a pácienszt is a Bristol-székletskála segítheti, amely a széklet formája alapján 7 típust különít el (5).

## Az IBS magyarországi diagnosztikai és kezelési irányelve

Az agy–bél interakció zavarainak kezelésében jártas hazai szakértőkből álló munkacsoport releváns nemzetközi ajánlásokra (6–9) és a kurrens irodalmi háttérre támaszkodva létrehozta az IBS diagnosztikájára és terápiájára vonatkozó új egészségügyi szakmai irányelvet. Az irányelv 73, a betegség kivizsgálására és kezelésére vonatkozó ajánlást fogalmaz meg, és kitér a betegek gondozására is. Az irányelv összeállításának zárólépéseként a munkában közvetlenül részt vevő szakértői csoport további, a témában jártas expertekkel egészült ki. E grémium szavazatai alapján kialakult az egyes aján-

### 1. ábra: Róma IV. kritériumok az IBS diagnózisának felállítására (1)

**1. Visszatérő hasi fájdalom, amely legalább heti egyszer jelentkezett az elmúlt 3 hónapban, és a következők közül legalább kettővel társul:**

- Székletürítéshez kapcsolódik
- A székletürítés gyakoriságának változásával jár
- A széklet állagának változásával jár

ÉS

**2. A panaszok legalább 6 hónapja kezdődtek, és az elmúlt 3 hónapban a következők szerint alakultak:**

IBS-C	IBS-D	IBS-M	IBS-U
A székletek $\geq 25\%$ -a a Bristol-skálán 1. vagy 2. típusú, és a székletek $< 25\%$ -a a Bristol-skálán 6. vagy 7. típusú.	A székletek $\geq 25\%$ -a a Bristol-skálán 6. vagy 7. típusú, és a székletek $< 25\%$ -a a Bristol-skálán 1. vagy 2. típusú.	A székletek $\geq 25\%$ -a a Bristol-skálán 1. vagy 2. típusú, és a székletek $\geq 25\%$ -a a Bristol-skálán 6. vagy 7. típusú.	Azok a betegek, akik az IBS kritériumainak megfelelnek, de nem sorolhatóak egyik egyéb alkategóriába sem.

IBS-C = az IBS székletszorulással járó formája; IBS-D = az IBS hasmenéssel járó formája; IBS-M = IBS vegyes széklettrenddel; IBS-U = nem osztályozható IBS



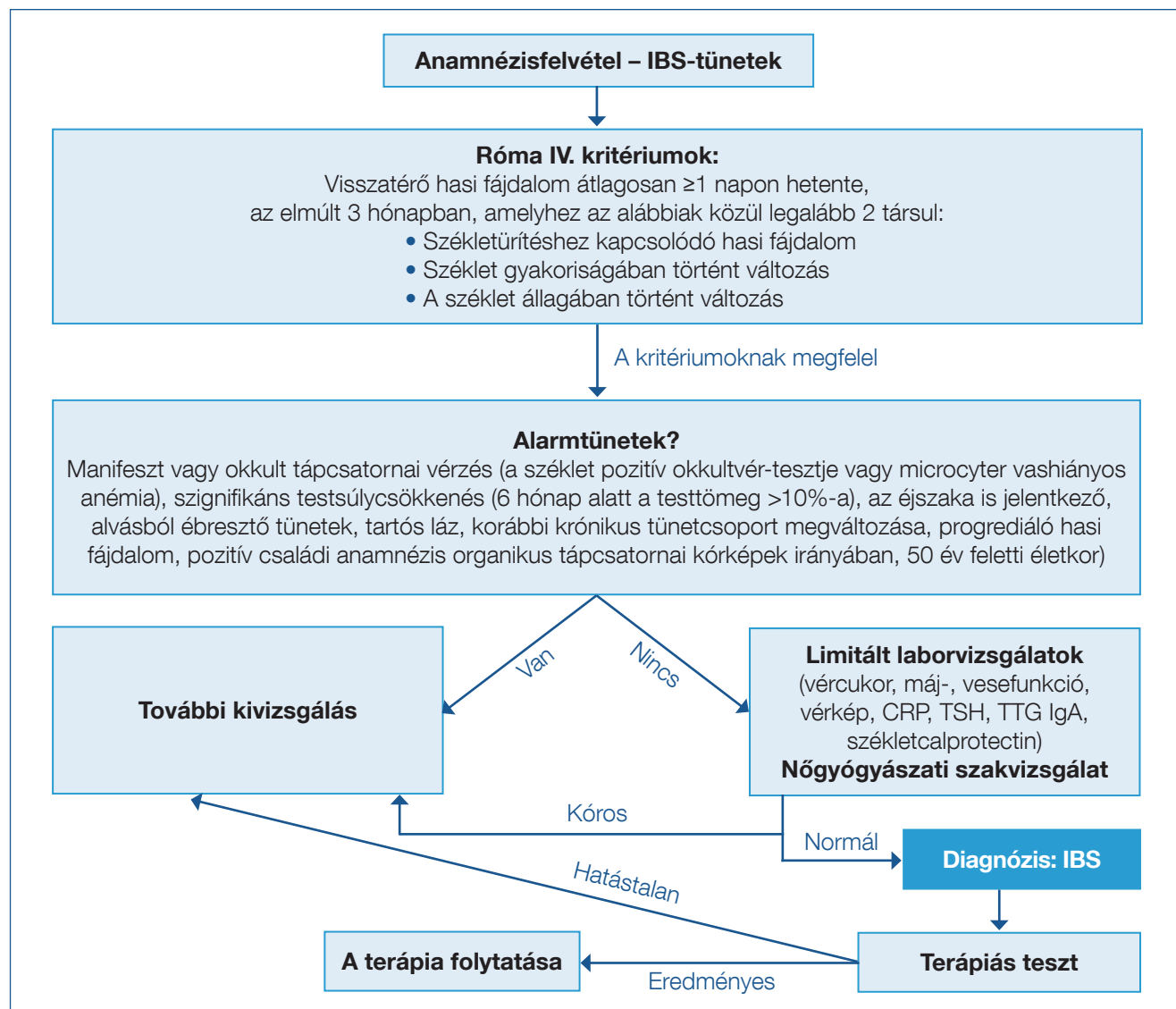
lásokra vonatkozó konszenzus mértéke is, amelyet az irányelvben az ajánlások GRADE beosztás szerinti rangsorolása és a bizonyítékok szintjének besorolása mellett szintén publikálnak.

### Az IBS diagnosztikája

Az IBS diagnosztikában nem áll rendelkezésre betegség-specifikus biomarker. Tekintve az IBS magas prevalenciáját, a napjainkban elfogadott és követendő eljárás a tünetorientált pozitív diagnosztikai megközelítés. A diagnózis első lépcsője a megfelelő anamnéziszfelvétel és fizikális vizsgálat. A hazai irányelv javasolja a diagnózis felállításában a Róma IV. kritériumrendszer használatát és az alcsoportokba történő sorolást. Az anamnézis felvételekor külön súly fektetendő az ún. alarmtünetek felmérésére. Ezek olyan klinikai tünetek, eltérések, amelyek organikus eredetű betegségek fennállására utalnak. Alarmtünetnek számít a manifeszt vagy okkult tápcsatornai vérzés, anémia, a szignifikáns testsúlycsökkenés, az éjszakai tünetek, a tartós láz,

a korábbi krónikus tünetcsoport megváltozása, a kóros fizikális vagy képalkotó lelet, a pozitív családi anamnézis organikus tápcsatornai kórképek irányában, és az 50 év feletti életkor. Ha a beteg tünetei megfelelnek az IBS kritériumainak, és alarmtünetek nem állnak fenn, néhány, limitált alapvizsgálat értékelése után a betegség diagnózisa kimondható. Alarmtünet vagy -tünetek fennállása, illetve a limitált diagnosztikus lépések kóros eredménye esetén a beteg további kivizsgálása a háttérben álló esetleges organikus betegség tisztázása céljából feltétlenül indokolt (2. ábra). A limitált laboratóriumi vizsgálatok közé tartozik a vércukor, a vesefunkció és a májfunkció vizsgálata, vérékép, a CRP- és a TSH-szérumszint mérése. A gluténszenzitív enteropathia kizárásához szerológiai vizsgálat (TTG IgA) elvégzése szükséges. Székletcalprotectin- (vagy -lactoferrin-) vizsgálat javasolt alarmtünetek nélkül jelentkező IBS-es tünetek és hasmenés esetén IBD kizárása céljából, azonban a széklet mikrobiológiai vizsgálata nem javasolt rutinszerűen minden, az IBS-D diagnosztikai kritériumainak megfelelő betegnél. IBS tüneteit mutató nőbetegek-

**2. ábra: Az IBS diagnosztikájának algoritmus – az egészségügyi szakmai irányelvet fejlesztő bizottság saját szerkesztése**



nél nőgyógyászati szűrővizsgálat javasolt. Az IBS diagnózis felállításakor rutinszerűen nem javasolt hasi ultrahangvizsgálat végzése alarmtünetek hiányában. Nem javasolt ételallergia rutinszerű tesztelése sem. Ha a betegnek típusos, reprodukálható tünetei vannak ételallergia vagy ételintolerancia irányában, akkor étkezési napló és eliminációs étrend alkalmazása szükséges. Nem javasolt a pancreas exokrin funkciójának tesztelése sem, kivéve steatorrhoea tünet fennállása esetén. Nem indokolt H<sub>2</sub>-kilégzései teszt végzése a vékonybél bakteriális túlnövekedése (small intestine bacterial overgrowth, SIBO), laktózintolerancia vagy fruktózintolerancia rutinszerű tesztelésére az IBS típusos tüneteinek fennállása esetén. A szérumban IgG panel vizsgálatainak elvégzése, hisztaminintolerancia irányában tesztek végzése, illetve a bélmikrobiom vizsgálata szintén nem tartoznak a rutinszerűen elvégzendő alapvizsgálatok körébe. Az anorectalis motilitási vizsgálatok elvégzése javasolt azon IBS-tünetekkel rendelkező betegek esetén, akiknél medencefenék-eredetre utaló tünetek (székletinkontinencia, székürítési nehezítettség) és/vagy székrekedés áll fenn, ha nem reagálnak a konvencionális orvosi kezelésekre. Az elsődleges vizsgálati cél, az anorectalis biofeedback kezelésből profitáló betegek kiválasztása. Rutinkolonoszkópia nem ajánlott 50 évnél fiatalabb, az IBS tüneteinek mutató betegekben alarmtünetek hiányában, azonban ha a hasmenés alcsoportha sorolható betegben a kivizsgálás során kolonoszkópia történik, akkor a vizsgálat során szövettani mintavétel szükséges a mikroszkópos colitis kizárására.

Az IBS tüneteiben szenvedő betegeknél már az anamnézisben javasolt felmérni és dokumentálni a pszichológiai befolyásoló tényezőket, kísérő betegségeket, mint például a szorongást és a depressziót. Az anamnéziszfelvétel során fel kell tárni az esetleges traumákat, illetve a bántalmazást. Szükség esetén pszichiátriai kezelésre vagy pszichoszomatikus/pszichoterápiás intézménybe kell utalni a beteget. Major depresszió és/vagy szorongásos folyamatok gyanúja esetén javasolt ezek szűrését elvégezni vagy konzílium céljából pszichiáterhez irányítani a beteget, mert a kezeletlen komorbid major depresszió és komorbid szorongásos zavarok negatívan befolyásolják az IBS kimenetelét, terápiáját. IBS-betegek esetén az egyéb extraintesztinális fizikális panaszokat is dokumentálni szükséges.

## Az IBS terápiája

Az IBS-betegek jelentős részének tüneteinek gyógyszeres kezelés nélkül is uralhatóak. A terápia alapvető tényezője a megfelelő orvos-beteg kapcsolat, a beteg részletes felvilágosítása az IBS természetéről, lefolyásáról. A hatékony orvos-beteg kapcsolat kialakítása kulcsfontosságú az IBS sikeres kezelésében, javítja az életminőséget, csökkenti a szükséges vizitek számát, és fokozza a kezelés iránti adherenciát. Az első lépésben javasolt életmódi és diétás tanácsok önmagukban is hatékonyak lehetnek. Ezek sikertelensége esetén vagy a betegek kifejezettebb klinikai tüneteinek esetén már a diagnózis felállítása idején a betegek vezető tüneteinek alapuló, elsővonalbeli gyógyszeres kezelés az alapellátásban megkezdhető. A terápia megkezdése után 2 hónappal szükséges a terápia hatékonyságát felülvizsgálni.

Ha a kezelés hatékonyan bizonyul, a beteg további teendőket nem igényel, a terápia folytatható. Az első terápiás próbálkozás sikertelensége esetén javasolt a beteget a gastroenterológiai szakellátásba irányítani, a másodvonalbeli gyógyszeres kezelés a kórkép terápiájában való nagyobb jártasságot igényel. A gyógyszeres kezelésre nem reagáló esetek számára indokolt a pszichiátriai kezelés igénybevétele (3. ábra).

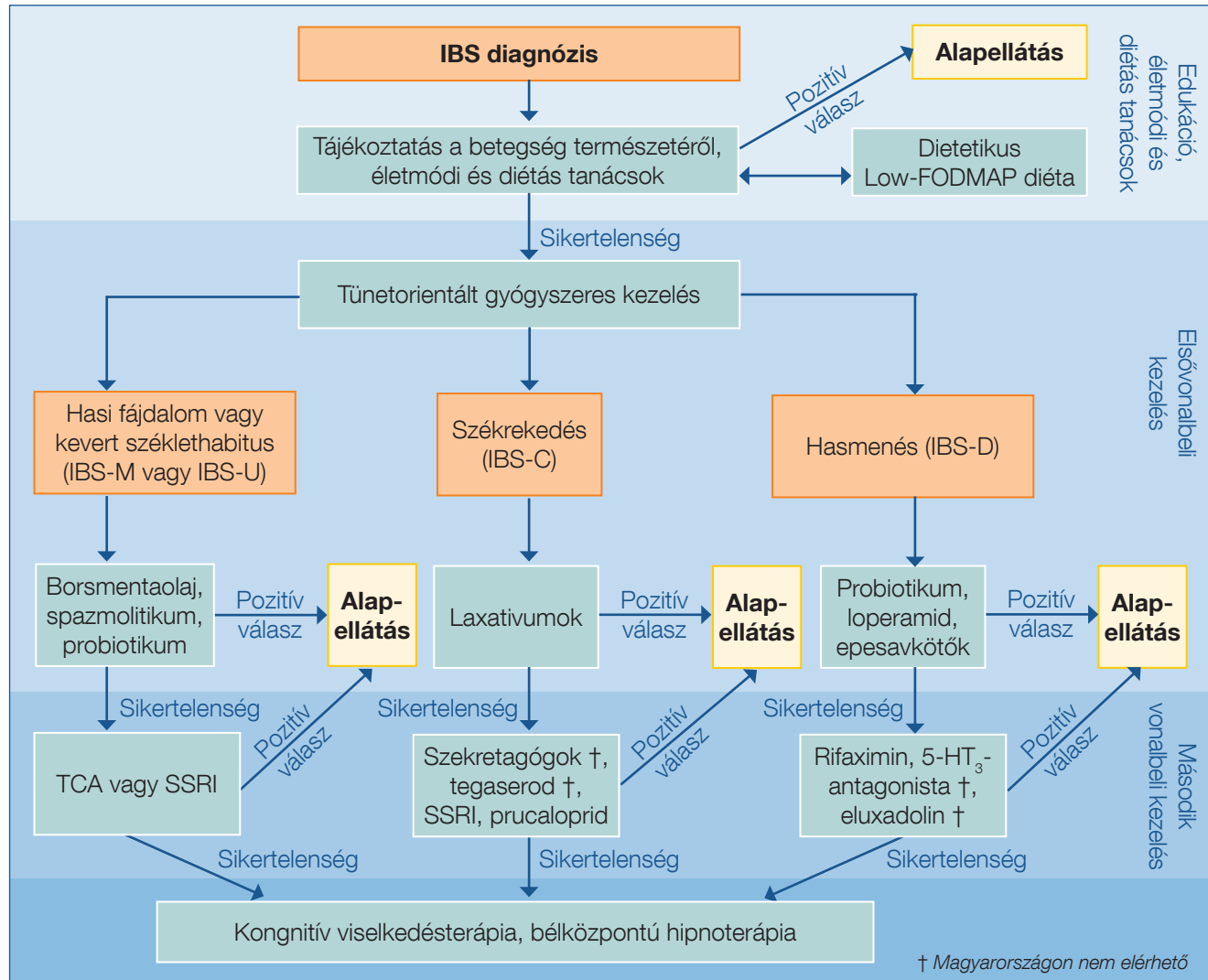
Minden beteg számára javasolt a rendszeres fizikai aktivitás. A rendszeres, mérsékelt intenzitású fizikai aktivitás hatékonyan csökkenti az IBS tüneteinek súlyosságát. Minden beteget szükséges első vonalban étrendi tanácsadásban részesíteni. Az ételmi rostok hatékony kezelést jelenthetnek az IBS-betegek részére úgy hasmenés, mint székrekedés esetén megfelelő folyadékfogyasztás mellett. A vízben oldódó ételmi rostok fogyasztását kis mennyiségben (3-4 g/nap) ajánlott kezdeni, majd a mennyiség fokozatos beépítése javasolt az étrendbe. Azonban a vízben nem oldódó ételmi rostok kerülése szükséges, mert ez a tüneteket felerősítheti. A Low-FODMAP étrend hatékony lehet az IBS általános tüneteinek kezelésében. A diéta megvalósítása 3 fázisban javasolt, amely az eliminációt, a tolerancia megállapítását és a hosszú távú étrend kialakítását jelenti. A nyersanyagok étrendbe történő fokozatos visszavezetésének az alacsony FODMAP étrend alkalmazásában jártas, szakképzett dietetikus felügyelete mellett kell történnie. Hosszabb távú eliminációs diéta tartása IBS-ben csak abban az esetben javasolt, ha a betegnek van klinikailag igazolt étel- és élelmiszer-intoleranciája. Az eliminációs diéta alkalmazása csak szoros dietetikai ellenőrzés mellett biztonságos. IBS-ben nem javasolt a gluténmentes diéta tartása.

A hasmenés-predomináns IBS-áltípusban rifaximin, loperamid és epesavkötő gyógyszerek (cholestyramin, colessevelam) adása javasolt elsővonalbeli gyógyszerként. Rifaximinkezelés esetén az amerikai, nagy betegszámú végzett, randomizált, kontrollált, a hatékonyságot igazoló vizsgálatokban alkalmazott 550 mg hatóanyag-tartalmú tabletták nem hozzáférhetőek Európában, és így Magyarországon sem. A hazánkban elérhető 200 mg/tabletta formulációban az amerikai vizsgálatnak megfelelő dozírálás napi 3 × 2-3 tablettának felel meg. A rifaximinterápia időtartama 14 nap, kedvező terápiás hatás esetén a készítmény ismételt alkalmazása is javasolt.

A klasszikus laxatívumok (pl. macrogol, laktulóz, antrakinonok) elsővonalbeli terápiás opciót jelentenek székrekedés-predomináns IBS-ben. Hagyományos hashajtókra refrakter székrekedéses panaszok esetén prucaloprid adása javasolt. A spazmolitikumok (pl. mebeverin, pinaverin, alverin) és a borsmentaolaj elsővonalbeli lehetőségek IBS-ben a hasi fájdalom kezelésére. Probiotikumok adása hatékony az IBS globális tüneteinek kezelésére, míg prebiotikumok adása és széklettranszplantáció nem javasolt. A rendelkezésre álló nagyszámú, de legtöbbször kis esetszámú, nagyon heterogén vizsgálati adatok alapján nem foglalható általánosan állás a probiotikumok IBS-ben való alkalmazásának hatékonyságáról. A probiotikumok közül legtöbb kedvező bizonyíték a *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* és *Escherichia* törzseket hasz-



3. ábra: Az IBS terápiás algoritmus – A Brit Gasztroenterológiai Társaság terápiás Igoritmusának az egészségügyi szakmai irányelvet fejlesztő bizottság által a hazai viszonyokra adaptált változata



náló tanulmányokkal áll rendelkezésre. A probiotikum-terápia eredményessége 3 hónap után értékelendő, és a kezelés adott készítménnyel való folytatása csak akkor javasolt, ha az hatásosnak bizonyult.

Számos gyógyszeres kezelési lehetőség nem hozzáférhető Magyarországon. Hasmenéssel járó IBS-ben az eluxadolin, bizonyos terápiarefrakter IBS-D-s esetekben hasmenés és hasi fájdalom kezelésére 5-HT<sub>3</sub>-antagonisták (aloseptron, ramosetron) hatékony terápiás opciót jelentenek. Székrekedéssel járó IBS-ben tegaserod javasolható 65 évesnél fiatalabb, negatív kardiovaszkuláris (myocardialis infarktus, stroke, TIA, angina) anamnézissel rendelkező nőknek, akik egyéb szekretagógokra nem megfelelően reagáltak. Székrekedéssel járó IBS-ben a linaclotid és a plecanatid (guanilát-cikláz-aktivátorok), illetve a lubiproston (prostaglandin E1 analóg) bizonyítottan hatékony gyógyszerek. A tenapanor szintén hatékony másodvonali gyógyszer az IBS székrekedéses altípusának kezelésére.

A perifériás analgetikumok, a  $\mu$ -opioid-agonista fájdalomcsillapítók, a pregabalin- és a simethicon-monoterápia az IBS okozta hasi fájdalom kezelésére nem javasoltak. Exokrin pancreasszubsztitúciós kezelés, mesalazin, antihisztam-

inok alkalmazása nem indokolt IBS-ben. A szakrális neuromodulációs kezelés alkalmazása szintén nem javasolt az IBS kezelésére.

A centrális neuromodulátorok másodvonali gyógyszerként ajánlottak. Triciklusos antidepresszívumok (TCA) kis dózisban hatékonyak, különösen hasi fájdalommal és/vagy hasmenéssel járó IBS esetén. A TCA beállítását fokozatosan érdemes végezni, kisebb dózissal indítva (pl. amitriptilin 2x12,5 mg vagy este 25 mg). Lépcsőzetes emelésekkel érjük el a végső terápiás adagot, amely a hatás és a mellékhatások szempontjából optimális. IBS esetén a TCA-k adagja általában alatta marad ezen gyógyszerek depresszióban alkalmazott adagjának. Az SNRI (szelektív szerotonin-noradrenalin visszavétel gátlók) családba tartozó duloxetine javasolható IBS-ben a hasi fájdalom kezelésére. Az SSRI antidepresszívumok (szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók) szintén ajánlottak IBS kezelésére. A nemzetközi ajánlások egyetértenek abban, hogy az SSRI-k előnyösebbek a TCA-knál a székrekedéses altípusban és komorbid depresszió vagy komorbid szorongásos zavar esetén. Előnyt jelent a kedvezőbb mellékhatásprofiljuk, és terápiás dózisban adagolhatók. A pszichoterápiás eljárások-

nak az IBS kezelésében egyértelműen bizonyított a hatékonyságuk. A kognitív viselkedésterápia, a bélre irányuló hipnoterápia javasolt az IBS globális tüneteinek kezelésére. Az IBS-es betegek stresszkezelésében jól használható a Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézete által adaptált Williams Életkézségek (WÉK) tréning. A mindfulnessalapú stresszmenedzselés hatékony pszichoterápiás módszer IBS-ben. A pszichodinamikus terápiák viszont nem javasoltak. A relaxációs terápia – mint pl. a Jacobson-féle progresszív relaxáció vagy az autogén tréning – önmagában nem javasolt az IBS kezelésére. A jóga eredményesen alkalmazható komplementer terápiás lehetőség.

Súlyos vagy refrakter IBS-tünetek esetén az IBS diagnózisának mihamarabbi felülvizsgálata szükséges, megfontolandó további célzott kivizsgálás elvégzése. Súlyos vagy refrakter IBS esetén integrált multidiszciplináris megközelítés szükséges.

## Az IBS-betegek követése

Az IBS ugyan jelentősen befolyásolja a betegek életminőségét és a szociális kapcsolatrendszerét, de önmagában nem vezet súlyos betegségek kialakulásához (pl. daganat), illetve nem befolyásolja a betegek mortalitását sem. A betegség természete miatt reguláris ellenőrzési program kidolgozását és követését nem igényli. Fontos megjegyezni azonban, hogy az IBS nem is véd organikus tápcsatornai betegségek kialakulásával szemben, az érintettek ugyanolyan eséllyel betegedhetnek meg más kórképekben, mint az átlagpopuláció. A megfelelő betegdukációnak ki kell térnie a fenti tények ismertetésére is. Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy a hullámzó lefolyású alapbetegségük egyébként tisztázott, „megszokott” karakterisztikáján túl fellépő bármely új keletű panasz esetén kezelőorvosukat mindenképp keressék fel (10, 11).

## Irodalom

1. Mearin F, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; S0016-5085(16)00222-5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>
2. Sperber AD, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2021; 160(1): 99–114.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>
3. Maxion-Bergemann S, et al. Costs of irritable bowel syndrome in the UK and US. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(1): 21–37.

4. Talley NJ. What Causes Functional Gastrointestinal Disorders? A Proposed Disease Model. *Official journal of the American College of Gastroenterology ACG* 2020; 115(1). <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000485>
  5. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(9): 920–4. <https://doi.org/10.3109/00365529709011203>
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.hu](http://www.gastronews.hu) weboldalon.



## EREDMÉNYES BÉLTISZTÍTÁS, SIKERES VIZSGÁLAT<sup>1</sup>

- Diagnosztikai beavatkozások előtti béltisztításra<sup>2</sup>
- Beavatkozás idejéig időzített egyszerű adagolási módok<sup>2</sup>
- Kombinált, potens kimosó hatást fejt ki<sup>2</sup>
- Jól tolerálható<sup>3,4</sup>
- Idősebb korban is biztonságosan alkalmazható<sup>4</sup>
- Kellemes, citromos ízesítésű<sup>5</sup>

KIZÁRÓLAG  
ORVOSI RENDELVÉNYHEZ  
KÖTÖTT GYÓGYSZER (V).



150 ml

150 ml



CitraFleet por belseleges oldathoz 2x tasak (OGYI-T-22498/01) Hatóanyagok tasakonként (15,08 g): nátrium-pikosulfát 10,0 mg; könnyű magnézium-oxid 3,5 g; vízmentes citromsav 10,97 g. ATC kód: A06AB58. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Casen Recordati S.L. Spanyolország. Magyarországi kizárólagos forgalmazó: Goodwill Pharma Nyrt. 6724, Szeged, Cserny M. u. 32. Tel: +36 62 443 571. A CitraFleet por belseleges oldathoz 2x tasak

kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Amennyiben termékünk alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a [pharmacovigilance@goodwill-pharma.com](mailto:pharmacovigilance@goodwill-pharma.com) e-mail címen vagy a +36 70 331 8924 telefonszámon! Referenciák: 1. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers J-J, Burnand B, Vader J-P. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study.

*Gastrointestinal Endoscopy* 2015; 61: 378–384.  
2. CitraFleet por belseleges oldathoz alkalmazási előírata (OGYI/39151/2014) 3. Prados R, D Vara, JM Gonzalez, D Perez, MDC Martinez, PP Joya, H Marcos, R Acosta, A Alvarez, J Molina. Alteraciones hidroelectrolíticas tras la preparación para la colonoscopia con picosulfato sodico/citrato de magnesio y polietilenglicol en pacientes mayores de 60 años. *Endoscopy* 2014; 46 - P.030. 4. Bor R, et al. Efficacy, tolerability and safety of a split-dose bowel cleansing regimen of magnesium citrate with

sodium picosulfate: a phase IV clinical observational study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113(9):635–642.  
5. Von R. Schirin-Sokhan, C. Trautwein. Koloskopie-vorbereitung, Gut Vertragliches Kombinationsparaparat in Deutschland Neu Zugelassen, MMW-Fortschritte der Medizin Originalien Nr. 1/2009 (151. Jg.), S.34–38 Dokumentum lezárva: 2024.02.19. CITR/UH/24/02 GW2631



Részletes információk:  
[https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show\\_details&item=89646](https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=89646)



# A gasztrointesztinális eozinofil sejtek funkciói és heterogenitása

Bácsi Attila dr.

Debreceni Egyetem, ÁOK, Immunológiai Intézet, Debrecen  
Correspondence: etele@med.unideb.hu

Az eozinofília a gasztrointesztinális traktus számos krónikus gyulladásos állapotának egyik fő jellemzője. Ezen betegségek közül soknak az előfordulási gyakorisága drámai mértékben növekszik az iparosodott országokban. Ez az áttekintés összefoglalja a gasztrointesztinális eozinofilekkel, a sejtek effektor funkcióival, a nyálkahártya integritásának szabályozásában és a bélrendszeri immunválaszok modulálásában betöltött szerepükkel kapcsolatos ismereteket. A szöveti lokalizációban és funkcióban eltérő altípusait, valamint az állatmodellek és humán vizsgálatok által feltárt legfontosabb különbségeket is tárgyalja. **KULCSSZAVAK:** eozinofilek, nyálkahártya-integritás, immunválaszok szabályozása, homeosztatikus funkciók

## Functions and heterogeneity of gastrointestinal eosinophil cells

Eosinophilia is a major hallmark of many chronic inflammatory conditions of the gastrointestinal tract. The prevalence of many of these diseases is increasing dramatically in industrialized countries. This review summarizes the knowledge about gastrointestinal eosinophils, their effector functions, their roles in the regulation of mucosal integrity and in the modulation of intestinal immune responses. Their subtypes that differ in tissue localization and function, and the main differences revealed by animal models and human studies are also discussed.

**KEYWORDS:** eosinophils, mucosal integrity, regulation of immune responses, homeostatic functions

### Bevezetés

Az eozinofil sejtek a csontvelői közös granulocytá/monocytá progenitorokból származnak, kialakulásukban az IL-5, az IL-3 és a GM-CSF citokinek meghatározó szerepet játszanak. Az IL-5 nemcsak a progenitorok növekedéséhez és éréséhez szükséges, hanem támogatja az eozinofilek toborzását, túlélését és aktiválódását is a szövetekben (1). A csontvelőből kilépő érett eozinofil sejtek csak korlátozott időt töltenek a keringésben, az életidejük 3 és 24 óra között változik (2). A keringésből a szövetekbe történő vándorlásukat fertőzés vagy allergénexpozíció után specifikus kemoattraktánsok, például a CCR3 kemokinreceptorukhoz kötődő eotaxinok irányítják. A szövetekbe jutás után – IL-5, IL-3, GM-CSF és más, túlélést elősegítő citokinek jelenlétében – akár több napig is életben maradhatnak (3). Kiszámú eozinofil sejt nem gyulladásos körülmények között is jelen van számos perifériás szövetben, így a tüdőben,

a csecsemőmirigyben, a zsírszövetben, a méhben és az emlőmirigyben is (4). A legnagyobb eozinofilpopuláció azonban a gasztrointesztinális traktus nyálkahártyájában található, ahol a teljes leukocytafrakció 5-25%-át teszik ki. Fontos megjegyezni, hogy kivételnek számít a nyelőcső nyálkahártyája, ahol normál körülmények között eozinofilek nincsenek jelen (5). A szöveti rezidens eozinofil sejtek beépülése a gyomor- és a bélnyálkahártya lamina propriájába már a magzati fejlődés során megkezdődik. Születés után a számukat számos tényező, például a cirkadián ritmus és a kalóriabevitel is befolyásolja. A ciklikus változások finomhangolását a 2-es típusú veleszületett limfoid sejtek (ILC2) által termelt IL-5 végzi (6).

Az eozinofilekre sokáig csak úgy tekintettek, mint speciális effektor sejtekre, amelyek parazitás fertőzésekkel és 2-es típusú gyulladásos betegségekkel állnak kapcsolatban (7). Az aktivált eozinofilek által kibocsátott citotoxikus fehérjék, reaktív oxigénradikálok, citokinek és

lipidmediátorok bár hozzájárulnak a paraziták elpusztításához, helyi gyulladás és szövetkárosodás kialakulásához is vezethetnek. A szövetkárosodást okozó képességük és a gyulladásos váladékokban való jelenlétük miatt az eozinofileket hosszú ideig kifejezetten káros immunsejteknek minősítették. Egyre több megfigyelés utal azonban arra, hogy az eozinofilek – a gyulladást elősegítő effektor funkcióik mellett – fontos szerepet játszanak az immun-, a metabolikus és a szöveti homeosztázisban is. Ez a látszólagos ellentmondás a legszembetűnőbben a gasztrointesztinális traktusban figyelhető meg, ahol az eozinofilek normál körülmények között is nagy sűrűségben találhatóak meg, a citokinkörnyezet kivételesen hosszú élettartamot biztosít számukra, és ahol hozzájárulnak az immun- és szöveti homeosztázis fenntartásához. Ugyanakkor gyulladásos eozinofil gasztrointesztinális betegségeket (például eosinophil oesophagitis, eosinophil gastritis, eosinophil enteritis, eosinophil colitis) is képesek kiváltani, és más gasztrointesztinális betegségek (ételallergia, gyulladásos bélbetegség [IBD], Crohn-betegség, colitis ulcerosa) patogenezisében is részt vehetnek (8). Az alábbi alfejezetek áttekintést adnak az eozinofil komplex működéséről és altípusairól a gasztrointesztinális traktusban.

### Az eozinofil effektor funkciói

Az aktiválódott eozinofilek a citoplazmatikus granulumaikból preformált kationos fehérjéket (fő bázikus protein [MBP], eozinofil peroxidáz [EPO], eozinofil kationos protein [ECP], eozinofil eredetű neurotoxin [EDN]) bocsátanak ki. Az MBP membránkárosító hatása révén elpusztítja a parazitákat és a baktériumokat, de toxikus lehet a humán sejtekre is. Az EPO enzim aktivitása reaktív oxigénradikálok képződését eredményezi, amelyek szintén toxikusak a parazitákra, különböző mikrobákra és a saját sejtekre is. Az ECP és az EDN a ribonukleáz A enzim szupercsalád tagjai. Az ECP szintén erősen citotoxikus hatású – a ribonukleáz aktivitásától függetlenül –, az EDN általános sejtölő képessége azonban mérsékelt, elsősorban az RNS-vírusokkal szemben hatékony. Az aktivált eozinofil Charcot-Leyden-kristály fehérjéket (galectin-10) is kibocsátanak a környezetükbe. A galectin-10 a kationos ribonukleázok hordozójaként működik, így az ECP és az EDN vezikuláris transzportját segíti. Az eozinofilek egyik jellegzetessége, hogy granulumaik nagy mennyiségben raktároznak korábban megtermelt citokineket is. A bazofilek és a hízósejtek aktivációjuk után *de novo* szintetizálják ezeket a mediátorokat, míg az eozinofilek a megfelelő stimuláció után azonnal kibocsátják a preformált citokineket. A humán eozinofil sejtek granulumaiban jelentékeny mennyiségű, a Th2- (IL-4, IL-5, IL-13) és a Th1- (IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) válaszokkal asszociált citokinek detektálhatók. Az eozinofil aktiválódása természetesen ezeknek és más citokineknek a *de novo* szintézisét is kiválthatja. Az eozinofil citoplazmájában különböző szubsztrátokat és enzimeket tartalmazó lipidtestek is megfigyelhetők, a sejtek aktivációja után itt termelődnek a különböző lipidmediátorok (prosztat-

glandinok [PGE1, PGE2], leukotriének [LTC4, LTD4, LTE4] és a vérlemezke-aktiváló faktor [PAF]) (9).

Az aktiválódó eozinofilek többféle mechanizmussal is kibocsátják granulumaik tartalmát. A klasszikus exocitózis során az egyes granulomok egyesével fuzionálnak a citoplazmamembránnal, és teljes tartalmuk az extracelluláris térbe ürül. Az ilyen „minden vagy semmi” típusú degranuláció inkább a hízósejtekre és a bazofilekre jellemző. Az eozinofilknél exocytosisal történő degranulációt csak akkor figyeltek meg, amikor a sejtek többsejtű paraziták felületére kötődtek. A szakaszos („piecemeal”) degranulációnak az a lényege, hogy a citoplazmatikus granulomok mediátor molekulái szelektív módon, szekréciós vezikulákba csomagolódnak be, és speciális, tubulovezikuláris struktúrákon keresztül érik el a sejtfelszínt. Ez a gyakran megfigyelhető mechanizmus teszi lehetővé, hogy az egyidejű, masszív felszabadulás helyett a mediátorok pontosan szabályozott módon, kisebb adagokban jussanak az extracelluláris térbe. A granulomok tartalmának eddig ismertetett kiürítési módjai nem okozzák az eozinofil pusztulását, a sejtek megőrzik működőképességüket, és válaszolni tudnak további ingerekre is (4). Ezzel szemben a citolitikus degranuláció akkor valósul meg, amikor az eozinofil sejtek a sejthalál egy specifikus formájában, az ún. ETosisban (extracellular trap cell death) pusztulnak el (10). Ez a fajta sejthalál morfológiailag különbözik mind az apoptosistól, mind a nekrozistól, és magában foglalja a sejtmag membránjának szétesését, valamint a genomi DNS fellazulását a citoplazmamembrán felnyílása előtt. A sejtekből kiszabaduló granulomok ilyenkor intakt formában maradnak, külső felületükön citokin- és leukotriénreceptorok azonosíthatók. A ligandumok kötődése ezekhez a receptorokhoz jelátviteli folyamatokat indít el, ami a granulomok tartalmának szabályozott szekrécióját eredményezi. Az aktivált eozinofilek egy másik módon is képesek DNS-t kibocsátani a környezetükbe. Bizonyos stimulus hatására mitokondriális DNS-ből és a granulomból származó fehérjékből álló, hálószerű struktúra (eozinofil extracelluláris csapda [EET]) ürül a sejtekből, amely antimikrobiális és gyulladáskeltő hatású. A mitokondriális DNS kibocsátása másodpercek alatt, katalpulszerű módon történik, és nem okozza az eozinofil sejt pusztulását (11). Nem tisztázott még, hogy milyen aktív mechanizmus teszi lehetővé a mitokondriális genom kilövellését az élő sejtekből.

### Az eozinofil szerepe az intesztinális barrierfunkció szabályozásában

Bár a szöveti rezidens eozinofil funkcióit *in vivo* humán vizsgálatokban nehéz feltárni, az *in vitro* és preklinikai modellekből származó adatok arra utalnak, hogy ezek a sejtek jelentős hatást gyakorolnak a nyálkahártya barrierfunkciójára. A barrier működése szoros összefüggést mutat az eozinofil sejtek számával a bélnyálkahártyában (12). Az eozinofil teljes hiánya a bélhám permeabilitásának fokozódásával jár, amint azt

kísérletileg kimutatták magas zsírtartalmú táppal etett egerekben (13). Fordított jelenség figyelhető meg a nyelőcsőben, ahol a megnövekedett sejtszám okozza a barrier működésének zavarát eosinophil oesophagitis esetén (14). Az eozinofilek és a bélhámsejtek közelsége megkönnyíti a két sejttípus közötti kétirányú kommunikációt. Számos tanulmány kimutatta, hogy a légutak hámsejtjeihez hasonlóan a bélhámsejtek is termelnek olyan immunmoduláló citokineket, kemokineket és növekedési faktorokat, amelyek nagymértékben befolyásolják az eozinofilek toborzását, túlélését és aktiválódását (5, 15). Az eozinofilek viszont szabályozzák a nyálka termelődését, hozzájárulva ezzel a bélhám fertőzések elleni védelmének megerősítéséhez. Eozinofilhiányos egerekben szignifikánsan kevesebb számú nyálkatermelő kehelysejt mutatható ki a vékonybélben (16). Ezen túlmenően az eozinofilek által kibocsátott mitokondriális EET a hámsejtréteg alatt egy második fizikai gátat hoz létre, amely korlátozza a bakteriális inváziót (17). A nagy mennyiségű EET-k azonban káros hatással is lehetnek a bélhám integritására. Az EET-k számos komponense ugyanis DAMP-ként (damage-associated molecular pattern) hatva képes aktiválni a veleszületett és az adaptív immunrendszert is, így hozzájárulhat a krónikus gyulladások kialakulásához (18). Az EET-k jelenlétét kimutatták *ex vivo* vizsgálatokban Crohn-betegekből (17) és eosinophil oesophagitisben szenvedő betegekből származó szöveti biopsziákban (19). Az eozinofil sejtek által kibocsátott reaktív oxigén-gyökök, leukotriének és citokinek szintén csökkenthetik a bélhám integritását (20). Eosinophil oesophagitisben az IL-13 leszabályozza az intercelluláris adhéziós molekula, a dezmoглеin-1 kifejeződését, ami fokozza a hám átjárhatóságát, és elősegíti a gyulladással járó válaszok kialakulását (21). A hámsejtekre gyakorolt közvetlen hatáson túlmenően az eozinofilek azáltal is hozzájárulnak a barrierfunkciók szabályozásához, hogy kiválthatnak szöveti károsodást, de támogathatják a szöveti átépülést/regenerációt is a bélnyálkahártyában. Az eozinofilekből felszabaduló IL-1 $\beta$  és TGF- $\beta$  elősegítik a fibroblastok aktivációját és proliferációját, segítve ezzel a fibrózis kialakulását (22). Az MBP erős heparanázinhibitor, ami arra utal, hogy az eozinofilek részt vehetnek a proteoglikán lebomlásának megelőzésében, és ezáltal hozzájárulhatnak a proteoglikán felhalmozódásához a fibrotikus szövetekben (23). Szöveti regeneráció során az eozinofilek VEGF (vaszkuláris endothelialis növekedési faktor) termelésével járulnak hozzá az angiogenezishez (24).

### Az intesztinális eozinofilek immunmoduláló szerepe

A bélnyálkahártya lamina propriájában egy nagy sejtsűrűségű, speciális immunrendszer működik, amelyben a veleszületett és az adaptív immunitás sejtjei a hám- és stromasejtekkel összhangban hoznak létre hatékony effektor immunválaszokat a kórokozók szemben, anélkül, hogy károsítanák a kommenzális és szimbióta mikrobákat (25). Ez a dinamikus együttműködés bizto-

sítja az immunrendszer és a mikrobióta kölcsönösen előnyös kapcsolatát (26). Az eozinofilek számos módon hozzájárulhatnak a bél immunhomeosztázisának fenntartásához, ugyanis mind a veleszületett, mind az adaptív immunitás sejtjeinek működését képesek befolyásolni. Az MBP, az ECP és az EPO képes közvetlenül aktiválni a hízósejteket, ami hisztamin felszabadulását eredményezi (27). Az EDN elősegíti a dendritikus sejtek (DC-k) érését és aktivációját, valamint fokozza a DC-k Th2-polarizáló képességét. Egy ételallergia-modellben az eozinofilek EPO-kibocsátással segítették a Th2-immunitás kialakulását, azáltal, hogy fokozták a CD103<sup>+</sup> DC-k aktivációját és migrációját a nyirokcsomókba (28). Az aktivált eozinofil sejtek MHC-II molekulákat és CD86 kostimulátor molekulákat is kifejeznek a felszínükön. Ennek eredményeként részt vehetnek az intesztinális traktusba vándorló Th-sejtek effektor funkcióinak kiváltásában, valamint ha bejutnak a másodlagos nyirokszervekbe/szövetekbe, ott elindíthatják a naiv, még el nem kötelezett Th-sejtek polarizációját. Egyre több bizonyíték áll rendelkezésre arról, hogy az eozinofilek a Th-sejtek által közvetített lokális immunválaszokat is képesek szabályozni. Az eozinofilek csökkentik a Th17-sejtek számát a vékonybélben az IL-1-receptor-antagonista (IL-1Ra) termelésével, amely az IL-1 $\beta$  természetes inhibitora (29). Az IL-1 $\beta$  ugyanis kulcsfontosságú a Th17-sejtek differenciálódásában és fenntartásában. Az aktivált eozinofilek indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO) enzimet expresszálnak, ami a triptofán aminosavat kinureninné alakítja át. A kinurenin a Th1-sejtek számára toxikus, azok apoptózisához vezet. Ez a mechanizmus az immunválaszok Th1/Th2 egyensúlyát a Th2 irányába polarizálja (30). Ezzel összhangban, a Th1-sejtek gyakorisága jelentősen nagyobb az eozinofilhiányos egerek gasztrointesztinális traktusában (31). Egy másik vizsgálat eredményei szerint az intesztinális eozinofilek gátolják a Th2-immunválaszokat a Peyer-plakkokban a fonálférgék által okozott bélfertőzés során (32). Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy az eozinofilek korlátozhatják a nem megfelelő T-sejt-válaszokat a bélnyálkahártya homeosztázisának elősegítése érdekében, de funkciójuk nagymértékben kontextusfüggő lehet. Az eozinofilek hiánya a bélnyálkahártya szekretoros IgA-termelésének csökkenését, és ezen keresztül a bél mikrobiomjának megváltozását eredményezi (16). Az eozinofilhiányos egerekben az intesztinális traktushoz asszociált lymphoid szövetben is elváltozások mutathatók ki. A Peyer-plakkok kisebbek és kevesebb sejtet tartalmaznak, valamint a lamina propriában is kevesebb T-lymphocytá és DC van jelen (16).

Az eozinofilek közvetetten is befolyásolhatják az effektor T-sejtek válaszait, elősegítve a regulátor T-sejtek (Treg-sejtek) differenciálódását. Eozinofilhiányos egerekben a bél Foxp3<sup>+</sup> Treg-sejtjeinek gyakorisága jelentősen alacsonyabb, ami korrelál a TGF- $\beta$  csökkent termelődésével (33). Egy *in vitro* vizsgálat igazolta, hogy az intesztinális eozinofilek képesek a naiv T-sejtek Foxp3<sup>+</sup> Treg-sejteké történő differenciálódását indukálni TGF- $\beta$ 1 és retinsav termelésével (34). Nemrégiben



**1. táblázat: Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által engedélyezett, az eozinofil sejteket célzó biológiai terápiák**

Monoklonális ellenanyag neve	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
Célmolekula	IL-5	IL-5	IL-5R $\alpha$
Ellenanyag típusa	Humanizált IgG1 $\kappa$	Humanizált IgG4 $\kappa$	Humanizált IgG1 $\kappa$ (afukozilált)
Indikációk	Súlyos eozinofil asztma CRSwNP, EGPA, HES	Súlyos eozinofil asztma	Súlyos eozinofil asztma
Eozinofildepléció mértéke	↓	↓↓	↓↓↓
Hatás más sejtekre	Nincs	Nincs	A bazofilek száma is csökken

Rövidítések: CRSwNP = krónikus rhinosinuszitis orrpolippal; EGPA = eosinophil granulomatosis polyangiitisszel; HES = hipereozinofília szindróma

egy elkülönülő, a mikrobióta által indukált Treg-alcsoport létezését írták le, amely expresszálja a ROR $\gamma$ t nukleáris hormonreceptort, és szabályozza a gyulladásos folyamatokat a bélben (35, 36). Normál körülmények között, bakteriális fertőzést vagy allergénexpozíció után a neuropilin<sup>-</sup>ROR $\gamma$ <sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> intesztinális Treg-sejtek nem fejlődnek ki eozinofil sejtek, illetve az eozinofil sejtek által termelt TGF- $\beta$  hiányában (37).

### Az intesztinális eozinofilek altípusai

Az eozinofilek dinamikus szerepe a gyulladásos gasztrointesztinális betegségekben – ahol mind gyulladást fokozó, mind protektív hatást kifejthetnek –, valamint a féregfertőzésekben megfigyelt változatos válaszaik funkcionálisan eltérő eozinofil szubpopulációk létezésére utalnak. Valóban kimutatták, hogy az intesztinális eozinofilek két fenotípusosan és térben különálló csoportként léteznek: az egyik a lamina propriában található, és konstitutívan kifejezi az antigénprezentációban szerepet játszó MHC-II és CD86 molekulákat, a másik pedig az intraepithelialis kompartmentben található, és fokozottan expresszálja a CD11c, CD11b és a Siglec-F molekulákat (38). Egy másik kísérletben az intesztinális eozinofilek egysejtes transzkriptom analízisét végezték el (39). Azonosították az intesztinális eozinofilek aktív és bazális szubpopulációját, amelyeknek különböző a transzkriptoma, felszíni proteomja és a térbeli lokalizációja (39). Kimutatták, hogy az IL-33 és az IFN- $\gamma$  indukálja az aktív eozinofilek felhalmozódását a gyulladt vastagbélben. Az aktív eozinofilek baktericid és T-sejt-szabályozó aktivitással rendelkeznek, és kifejezik a CD80 és PD-L1 molekulákat. Az aktív eozinofilek a gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegekben a lamina propriában dúsulnak fel, és szorosan kapcsolódnak a CD4<sup>+</sup> T-sejtekhez. A megfigyelések alapján ennek a sejttípusnak meghatározó szerepe lehet a bél homeosztázisában, az immunszabályozásban és az antibakteriális védekezésben (39).

### „Egerek és emberek”

Az IL-5 központi szerepet játszik az eozinofil sejtek kialakulásában és effektor feladatainak támogatásában, ezért az IL-5 elleni biológiai terápiák hatékonyak lehetnek az eozinofil sejtek által mediált betegségekben. Jelenleg kétféle anti-IL-5 monoklonális ellenanyag érhető el, a mepolizumab és a reslizumab (1. táblázat). Mindkét ellenanyag úgy hat, hogy az IL-5-höz kapcsolódva megakadályozza annak az IL-5 receptorhoz való kötődését. Egy másik stratégia is létezik az IL-5 hatásának gátlására, az IL-5-receptor blokkolása. A benralizumab az IL-5-receptor  $\alpha$  alegységéhez (IL-5R $\alpha$ ) kötődik (1. táblázat). A sejtek felszínére kötődő ellenanyagok az antitestfüggő, sejtközvetített citotoxicitás (ADCC) aktiválásával az eozinofilek NK sejtek vagy makrofágok általi elpusztítását váltják ki (40). Ilyen mechanizmussal működik a még engedélyezés alatt álló lirenlimab (AK002) is, amely az érett eozinofil sejtek felszínén kifejeződő Singlec-8 molekulához kapcsolódik (41). Az egereken végzett kísérletek eredményei jelentős mértékben hozzájárultak ezeknek a biológiai terápiáknak a kifejlesztéséhez. Az eozinofilek homeosztatiszikus működését szintén elsősorban egérmódellekből ismerjük. Az egészséges, normál szövetekben tapasztalt összetett funkcióik miatt bizonyos fokú félelem volt azzal kapcsolatban, hogy az eozinofil sejteket célzó terápiák esetleg nemkívánt mellékhatásokat okozhatnak. Ezek az aggodalmak különösen a fertőzésekkel szembeni csökkent védekezés és a károsodott anyagcsere elméleti lehetőségével voltak kapcsolatosak. Azonban ezek a félelmek az eddigi tapasztalatok alapján szerencsére nem igazolódtak. Az IL-5-öt és az IL-5R $\alpha$ -t célzó terápiák számos eozinofil sejtekkel aszociált betegség kezelésében hatásosak, és jó biztonsági profillal rendelkeznek (41). Csakúgy, mint az egereknél, az eozinofileknek az IL-5-től való függése az emberekben sem teljes mértékű, ami részben magyarázatot ad a mepolizumab és a reslizumab csökkent képességére, hogy depletálja az eozinofil sejteket. Fontos megjegyezni, hogy a benralizumab és a lirenlimab, amelyek a sejtfel-

színi IL-5Ra-hoz, illetve a Siglec-8-hoz kötődnek, elpusztítják az eozinofileket, ezáltal közel teljes eozinofilhiányt okoznak. Ezeknek a biológikumoknak a használata segíthet megérteni az eozinofilek szerepét az emberi szervezetben, különös tekintettel arra, hogy szükség van-e ezekre a sejtekre a normál szöveti működésekhez, illetve milyen mértékben járulnak hozzá a különböző betegségek patogeneziséhez. A vizsgálatok eredményei bebizonyították, hogy a humán eozinofileknek betegségkókozó szerepük van számos gyakori és ritka kórképben, például a súlyos asztmában és a hipereozinofil szindrómában (41). Az eddigi megfigyelések viszont cáfolják, hogy a humán eozinofileknek kulcsfontosságú szerepük lenne a fizioló-

giás folyamatokban, mivel az eozinofilhiányos embereknél nem alakul ki nyilvánvaló betegségre való hajlam. Az eozinofil sejteket elimináló kezelések hosszú távú hatása azonban még nem ismert, ezért további vizsgálatokra van szükség. A mellékhatások elmaradásával kapcsolatos jogos észrevétel, hogy a klinikai vizsgálatokat és a forgalomba hozatal utáni követéses vizsgálatokat többnyire szelektált betegpopuláción (magasabb társadalmi-gazdasági státuszú, egészségbiztosítással rendelkező betegekben) végzik. Ezért nem biztos, hogy a következtetések általános érvényűek, és így nem feltétlenül alkalmazhatók más betegségekben szenvedő és/vagy eltérő parazitaferőztöttségű populációkra (41).

## Irodalom

- Kouro T, Takatsu K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *Int Immunol* 2009; 21(12): 1303–9. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxp102>
- Farahi N, et al. Use of 111-Indium-labeled autologous eosinophils to establish the in vivo kinetics of human eosinophils in healthy subjects. *Blood* 2012; 120(19): 4068–71. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-443424>
- Park YM, Bochner BS. Eosinophil survival and apoptosis in health and disease. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010; 2(2): 87–101. <https://doi.org/10.4168/air.2010.2.2.87>
- Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol* 2017; 17(12): 746–760. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.95>
- Mishra A, et al. Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. *J Clin Invest* 1999; 103(12): 1719–27. <https://doi.org/10.1172/JCI65660>
- Nussbaum JC, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature* 2013; 502(7470): 245–8. <https://doi.org/10.1038/nature12526>
- Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 147–74. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090720>
- Redd WD, Dellon ES. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases Beyond the Esophagus: An Evolving Field and Nomenclature. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2022; 18(9): 522–528.
- Kanda A, et al. Multiple Biological Aspects of Eosinophils in Host Defense, Eosinophil-Associated Diseases, Immunoregulation, and Homeostasis: Is Their Role Beneficial, Detrimental, Regulator, or Bystander? *Biol Pharm Bull* 2020; 43(1): 20–30. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00892>
- Ueki S, et al. Eosinophil ETosis and DNA Traps: a New Look at Eosinophilic Inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16(8): 54. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0634-5>
- Coakley G, Wang H, Harris NL. Intestinal eosinophils: multifaceted roles in tissue homeostasis and disease. *Semin Immunopathol* 2021; 43(3): 307–317. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00851-2>
- Furuta GT, et al. Eosinophils alter colonic epithelial barrier function: role for major basic protein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289(5): G890–7. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00015.2005>
- Johnson AM, et al. High fat diet causes depletion of intestinal eosinophils associated with intestinal permeability. *PLoS One* 2015; 10(4): e0122195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122195>
- Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1640–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1502863>
- Carlens J, et al. Common gamma-chain-dependent signals confer selective survival of eosinophils in the murine small intestine. *J Immunol* 2009; 183(9): 5600–7. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801581>
- Jung Y, et al. IL-1-beta in eosinophil-mediated small intestinal homeostasis and IgA production. *Mucosal Immunol* 2015; 8(4): 930–42. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.123>
- Yousefi S, et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med* 2008; 14(9): 949–53. <https://doi.org/10.1038/nm.1855>
- Mukherjee M, Lacy P, Ueki S. Eosinophil Extracellular Traps and Inflammatory Pathologies—Untangling the Web! *Front Immunol* 2018; 9: 2763. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02763>
- Simon D, et al. Active eosinophilic esophagitis is characterized by epithelial barrier defects and eosinophil extracellular trap formation. *Allergy* 2015; 70(4): 443–52. <https://doi.org/10.1111/all.12570>
- Honda K, Chihara J. Eosinophil activation by eotaxin – Eotaxin primes the production of reactive oxygen species from eosinophils. *Allergy* 1999; 54(12): 1262–9. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00170.x>
- Davis BP, et al. Eosinophilic esophagitis-linked calpain 14 is an IL-13-induced protease that mediates esophageal epithelial barrier impairment. *JCI Insight* 2016; 1(4): e86355. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.86355>
- Gomes I, et al. Eosinophil-fibroblast interactions induce fibroblast IL-6

- secretion and extracellular matrix gene expression: implications in fibrogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(4): 796–804. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.06.031>
- Temkin V, et al. Eosinophil major basic protein: first identified natural heparanase-inhibiting protein. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(4): 703–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.11.038>
  - Nissim Ben Efraim AH, Eliashar R, Levi-Schaffer F. Hypoxia modulates human eosinophil function. *Clin Mol Allergy* 2010; 8: 10. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-8-10>
  - Gurtner A, Crepez D, Arnold IC. Emerging functions of tissue-resident eosinophils. *J Exp Med* 2023; 220(7). <https://doi.org/10.1084/jem.20221435>
  - Gurtner A, Gonzalez-Perez I, Arnold IC. Intestinal eosinophils, homeostasis and response to bacterial intrusion. *Semin Immunopathol* 2021; 43(3): 295–306. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00856-x>
  - Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(1): 9–22. <https://doi.org/10.1038/nri3341>
  - Chu DK, et al. Indigenous enteric eosinophils control DCs to initiate a primary Th2 immune response in vivo. *J Exp Med* 2014; 211(8): 1657–72. <https://doi.org/10.1084/jem.20131800>
  - Sugawara R, et al. Small intestinal eosinophils regulate Th17 cells by producing IL-1 receptor antagonist. *J Exp Med* 2016; 213(4): 555–67. <https://doi.org/10.1084/jem.20141388>
  - Long H, et al. A Player and Coordinator: The Versatile Roles of Eosinophils in the Immune System. *Transfus Med Hemother* 2016; 43(2): 96–108. <https://doi.org/10.1159/000445215>
  - Arnold IC, et al. Eosinophils suppress Th1 responses and restrict bacterially induced gastrointestinal inflammation. *J Exp Med* 2018; 215(8): 2055–2072. <https://doi.org/10.1084/jem.20172049>
  - Strandmark J, et al. Eosinophils are required to suppress Th2 responses in Peyer's patches during intestinal infection by nematodes. *Mucosal Immunol* 2017; 10(3): 661–672. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.93>
  - Chu VT, et al. Eosinophils promote generation and maintenance of immunoglobulin-A-expressing plasma cells and contribute to gut immune homeostasis. *Immunity* 2014; 40(4): 582–93. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.014>
  - Chen HH, et al. Eosinophils from Murine Lamina Propria Induce Differentiation of Naive T Cells into Regulatory T Cells via TGF-beta1 and Retinoic Acid. *PLoS One* 2015; 10(11): e0142881. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142881>
  - Sefik E, et al. Mucosal Immunology. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of RORgamma(+) regulatory T cells. *Science* 2015; 349(6251): 993–7. <https://doi.org/10.1126/science.1259420>
  - Ohnmacht C, et al. Mucosal Immunology. The microbiota regulates type 2 immunity through RORgamma(+) T cells. *Science* 2015; 349(6251): 989–93. <https://doi.org/10.1126/science.1259423>
  - Fallegger A, et al. TGF-beta production by eosinophils drives the expansion of peripherally induced neuropilin(-) RORgamma(+) regulatory T cells during bacterial and allergen challenge. *Mucosal Immunol* 2022; 15(3): 504–514. <https://doi.org/10.1038/s41385-022-00484-0>
  - Xenakis JJ, et al. Resident intestinal eosinophils constitutively express antigen presentation markers and include two phenotypically distinct subsets of eosinophils. *Immunology* 2018; 154(2): 298–308. <https://doi.org/10.1111/imm.12885>
  - Gurtner A, et al. Active eosinophils regulate host defence and immune responses in colitis. *Nature* 2023; 615(7950): 151–157. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05628-7>
  - Masterson JC, et al. Heterogeneity of Intestinal Tissue Eosinophils: Potential Considerations for Next-Generation Eosinophil-Targeting Strategies. *Cells* 2021; 10(2): 426. <https://doi.org/10.3390/cells10020426>
  - Jacobsen EA, et al. Eosinophil Knockout Humans: Uncovering the Role of Eosinophils Through Eosinophil-Directed Biological Therapies. *Annu Rev Immunol* 2021; 39: 719–757. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-093019-125918>

# Az anémia etiopatológiája, diagnózisa és kezelése gyulladós bélbetegségekben

Resál Tamás dr., Molnár Tamás dr.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Szeged

Correspondence: molnaribd@hotmail.com

Az anémia az egyik leggyakoribb komorbiditás gyulladós bélbetegeknél (IBD), amelynek a hátterében leggyakrabban a vasháztartás zavara áll. Bár az anémia prevalenciája kifejezetten magas, és az életminőséget is jelentősen rontja, a pontos etiológia tisztázása és a kezelés is gyakran elmarad IBD-ben. Jelen összefoglaló közlemény célja, hogy bemutassa az anémia epidemiológiai adatait, segítse a fennálló vérszegénység etiopatológiai tisztázását, és ezáltal segítse a megfelelő terápia választását az anémia és a vasháztartás rendezésére.

**KULCSSZAVAK:** anémia, vashiány, vaspótlás, vas(III)-karboximaltóz

## Etiopathology, diagnosis, and management of anaemia in inflammatory bowel disease

Anaemia is one of the most common comorbidities in inflammatory bowel disease (IBD), most often due to disturbed iron metabolism. Although the prevalence of anaemia is markedly high and it has a significant impact on quality of life, both the exact aetiology and treatment are often overlooked in IBD. The aim of this present review article is to present the epidemiology of anaemia, to help clarify the etiopathology of existing anaemia and thereby to assist in the choice of appropriate therapy for the resolution of anaemia and iron deficiency.

**KEYWORDS:** anaemia, iron deficiency, iron supplementation, ferric carboxymaltose

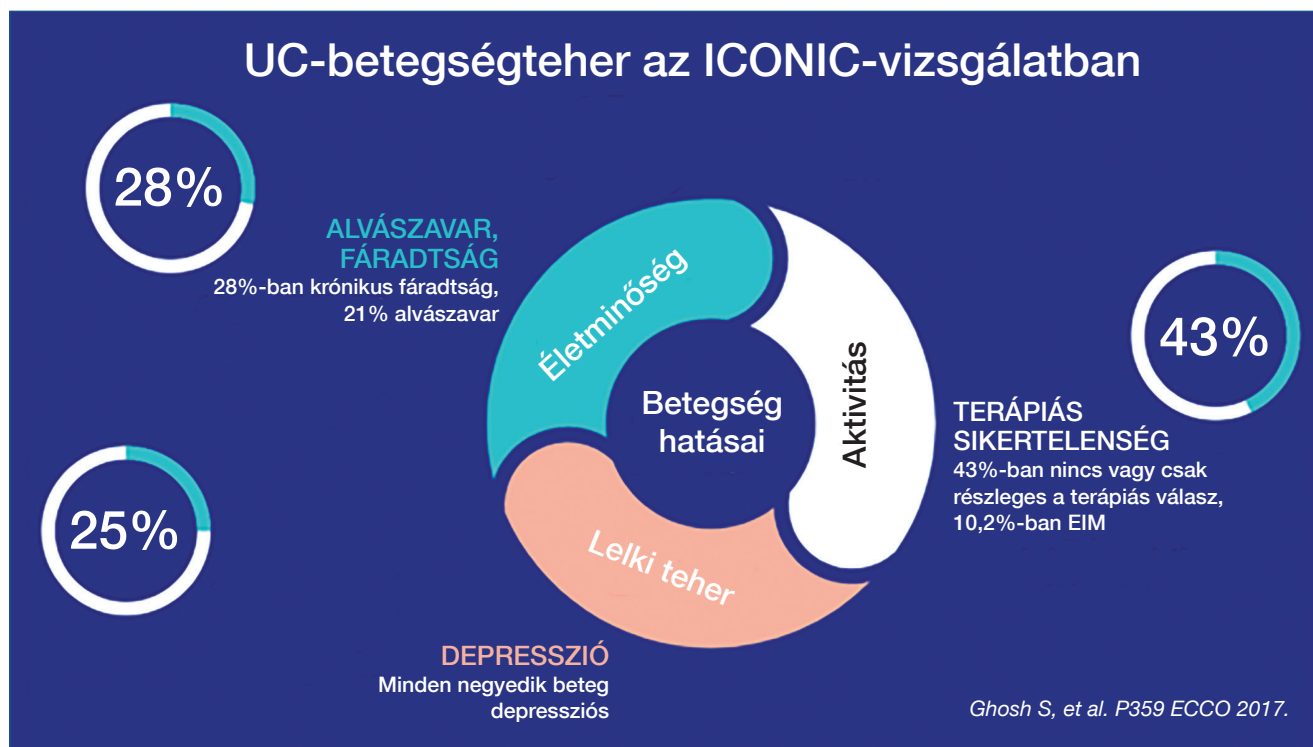
A gyulladós bélbetegségek (IBD; Crohn-betegség [CD], colitis ulcerosa [UC]) az emésztőtraktus intermitáló-krónikus gyulladásával járó betegségei, amelyekben a fellángolások és a tünetmentes időszakok váltakoznak. Az IBD jelentős terhet jelent a betegeknek (1. ábra), és a számos életminőséget csökkentő tünete mellett egyéb komorbiditásokkal, emésztőtraktuson kívüli tünetekkel is együtt járhat. Az egyik leggyakoribb kísérőbetegség az anémia (1, 2). Egy szisztematikus áttekintés és metaanalízis alapján az anémia prevalenciája betegpopulációtól függően kb. 8,8% és 73,7% között változik, amelynek hátterében leggyakrabban a vasháztartás zavara áll (3). Egy keresztmetszeti viz-

gálat alapján a vérszegénység prevalenciája magasabb gyermekkori IBD esetén (70%) a felnőtt betegekhez képest (40%) (4).

Az vashiányos anémia (IDA) az alapbetegség mellett szintén hozzájárul az életminőség csökkenéséhez, a gyakran panaszolt krónikus fáradtságérzéshez, ennek ellenére azonban gyakran marad kezeletlen az IBD-s betegek körében (4). Az anémia gyakran lehet tünetmentes, de gyakori panasz lehet a fáradtság, gyengeség, figyelemzavar, alvászavarok, palpitációérzés, szédülés (6–8). Az életminőség csökkenése mellett a vasháztartás zavarával járó anémiának szerepe van a betegség monitorizálásában is, hiszen a remisszióban jelentkező vashiány vagy silent



1. ábra: A colitis ulcerosa által okozott betegségteher, amelynek gyakori oka a vashiányos anémia, amely tovább ronthatja az életminőséget (5)



aktivitást, vagy súlyos krónikus bélkárosodást jelezhet klinikai és biokémiai aktivitás objektív hiányában is. Fontos azonban megkülönböztetni a vasháztartás zavarával járó anémiákat etiológiájuk és patomechanizmusuk ismeretében (9, 10).

### Az anémia diagnózisa és etiopatológiája IBD-ben

A WHO definíciója alapján felnőtt férfiak esetében <130 g/l, míg nők esetében <120 g/l, és terhes nők esetében <110 g/l hemoglobin esetében beszélünk anémiáról (11) (1. táblázat). Tekintettel arra, hogy krónikus gyulladásos kórképekben a vashiány lehet valódi, kevert vagy funkcionális, az etiológia tisztázásához kiterjesztett laborvizsgálat szükséges. Szükség van a teljes vérkép mellett (a hemoglobin, a hematokrit, a vörösvértestek átlagos térfogata [MCV], a vörösvértestek átlagos hemoglobintartalma [MCH] és koncentrációja [MCHC], a vörösvértestek eloszlási szélessége [RDW], a fehérvérsejtszám) a C-reaktív protein (CRP), a szérumferritin, a transferrinszaturáció, a szolúbilis transferrinreceptor, a laktát-dehidrogenáz (LDH), valamint a kreatinin- és az ureaszintek meghatározására. Ha felmerül egyéb ok az anémia hátterében, úgy szükség lehet a folsav- és reticulocytaszint, valamint a B<sub>12</sub>-vitamin-koncentráció meghatározására is (9).

### A vasháztartás zavarával járó anémiák

IBD esetén valódi vashiányról beszélünk, ha a klinikai, biokémiai – valamint endoszkópos – aktivitás hiányában a ferritinszint <30 µg/l. Emellett a valódi vashiány miatt

kialakult anémiára (a továbbiakban: vashiányos anémia [IDA]) jellemző a csökkent reticulocytaszám és transzferrinszaturáció (TSAT). A szolúbilis transferrinreceptor szintje is differenciáldiagnosztikai szereppel bírhat, mivel valódi vashiány esetén a szintje megnőhet, míg a krónikus gyulladás miatt kialakult funkcionális vashiánynál nem változik (12–14).

Krónikus gyulladás okozta funkcionális vashiánnyal járó vérszegénység (anaemia of chronic disease [ACD]) esetén klinikai és biokémiai aktivitás mellett a szérumferritin >100 µg/l és a TSAT <20%. Amíg az IDA-t a microcyter anémia jellemzi, úgy ACD esetén az MCV-szint normális is lehet (9, 10).

Klinikai és biokémiai aktivitás esetén, ha a ferritin <100 µg/l, de nagyobb, mint 30 µg/l, úgy IDA és ACD által okozott, kevert eredetű anémia valószínűsíthető (9, 15, 16).

### 1. táblázat: A WHO anémiadefiníciója (11)

	Hemoglobin (g/l)	Hematokrit (%)
Gyermek 6 hónap és 5 év között	<110	<33
Gyermek 5 és 11 év között	<115	<34
Gyermek 12 és 13 év között	<120	<36
Terhes nő	<110	<36
Nő	<120	<33
Férfi	<130	<39

Azért fontos az IDA és az ACD megkülönböztetése, mert – tekintettel az eltérő etiopatológiára – az adekvát kezelési stratégia is eltérő. IBD-ben, IDA esetén az anémia hátterében krónikus vérvesztés, malnutrició és csökkent vasfelvétel állhat, addig ACD esetén a gyulladás okozta emelkedett hepcidinszint által okozott vasretenció, csökkent vasfelszívódás és a gyulladást promotáló citokinek által eredményezett, csökkent erythropoiesis állhat fent. Tekintettel az ACD-ben jelen lévő funkcionális, és nem valódi vashiányra, a vaspótlás csökkent hatékonyságú az IDA-hoz képest, ráadásul a szérumvas csökkenti az IFN- $\gamma$ -mediált útvonalakat, ezáltal deprimálja az immunrendszer működését, valamint hozzájárul a tumoros sejtek és mikroorganizmusok proliferációjához (17, 18).

### Vaspótlás IBD-ben

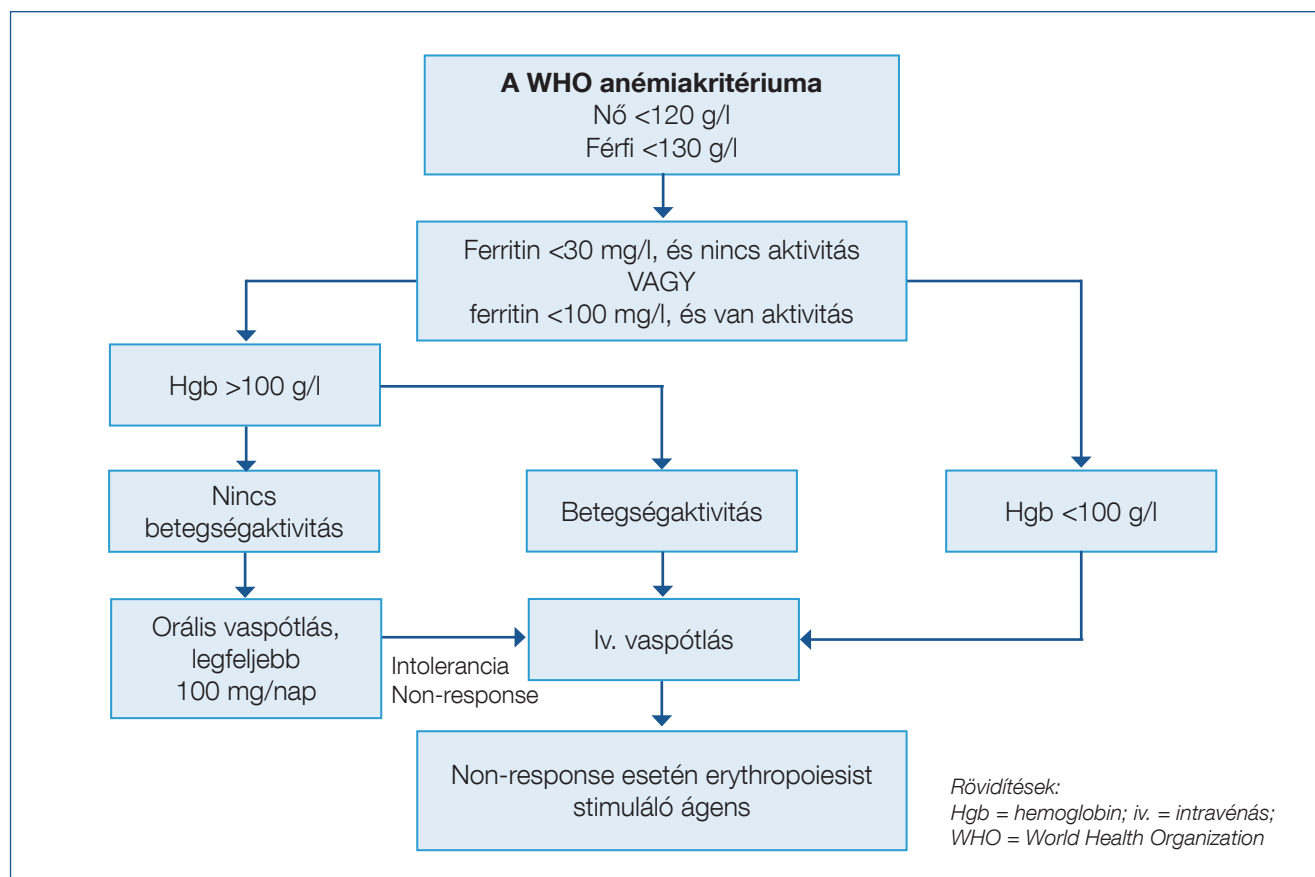
Az Európai Crohn és Colitis Társaság (ECCO) ajánlása alapján valódi vashiánnyal járó anémiás betegeknél minden esetben szükséges a vaspótló terápia, amelynek célja a vasháztartás és a hemoglobinszint rendezése. A hemoglobinszint 20 g/l növekedése 4 hét alatt elfogadható terápiás válasz. Fontos megjegyezni, hogy az anémia rendezése a klinikai aktivitástól függetlenül is javítja a betegek életminőségét (9, 19, 20). A vashiány rendezésére egyértelmű ajánlás nincs, ha anémia nem áll fent. A vaspótlás protokollját IBD-ben a 2. ábra foglalja össze, az orális és a vénás vaspótlás előnyeit és hátrányait pedig a 2 táblázat. Az éttrend változtatásával is segíthetünk a vasháztartás

rendezésében mind a hem (állati eredetű forrásból származó, magas biohasznosulású), mind a nem hem típusú vasban (növényi eredetű élelmiszerekben, alacsony biohasznosulású) gazdag ételek fogyasztásával. Bár az állati eredetű, pl. vörös húsokban található hemvas jobb felszívódású és kedvezőbb biohasznosulású, hangsúlyozandó a növényi eredetű források fogyasztása is (pl. csicseriborsó, zöldborsó, lencse), mert a legtöbb ember számára a nem hem típusú vas a táplálékkal bevitt vas fő forrása. Emellett a vasfelszívódást serkentő (C-vitaminban gazdag gyümölcsök és zöldségek) és gátló (koffein, polifenolok, fitátok, kalcium) ételek befolyásolhatják a vastartalmú ételek és készítmények hasznosulását (21).

### Orális vaspótlás

Az ECCO ajánlása alapján orális vaspótlás javasolt azoknál az IBD-s betegeknél, akiknél nincs, vagy enyhe klinikai aktivitás áll fenn, és korábban nem jelentkezett intolerancia a per os vaspótló készítményekkel szemben. Azonban hangsúlyozandó, hogy az orális vaspótlás számos gasztrointesztinális mellékhatást okozhat, mint például hasmenés, konstipáció, hasi diszkomfort, hányinger, hányás, diszbiózis (22, 23). Emellett a hatékonysága alacsonyabb, a felszívódás a betegség kiterjedésétől és aktivitásától függően változó lehet. IBD-ben a betegek az előzőek alapján kevésbé tolerálják az orális készítményeket a vénás vaspótláshoz képest, valamint IBD-s állatmodelleken az orális vaspótlás a bélbetegség

2. ábra: Folyamatábra a vaspótlás protokolljáról IBD-ben az ECCO ajánlása alapján (9)



**2. táblázat: Az orális és a vénás vaspótlás előnyei és hátrányai (8)**

	Orális vaspótlás	Vénás vaspótlás
<b>Előnyök</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Költséghatékony</li> <li>• A rutinyakorlatban könnyebben alkalmazható</li> <li>• Hozzáférhetőbb</li> <li>• Remisszióban jó a felszívódása</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effektívebb</li> <li>• A vasháztartás gyors korrekciója</li> <li>• Biztonságos és jól tolerálható</li> <li>• Kevesebb a mellékhatása</li> <li>• Gyulladás esetén is hatékony</li> <li>• A mucosa állapota nem befolyásolja a hatékonyságot</li> </ul>
<b>Hátrányok</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compliance-problémák</li> <li>• Bizonyos ételek csökkentik a felszívódást (pl. tea, rostok, tejtermékek)</li> <li>Bizonyos gyógyszerek csökkentik a felszívódást                             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Multivitaminok/ étrend-kiegészítők</li> <li>b) Antacidok, H2-blokkolók, PPI</li> <li>c) Kinolonok, tetraciklinek</li> </ul> </li> <li>• Dysbiosis és következetes relapszusindukálás</li> <li>• Gyakoribb mellékhatások (hányinger, hányás, konstipáció, hasmenés)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Magasabb költség</li> <li>• Kevésbé hozzáférhető</li> <li>• A rutinyakorlatban kevésbé alkalmazható</li> <li>• Vasraktárak túltöltésének rizikója</li> <li>• Anafilaxiarizikó</li> <li>• Hypophosphataemia rizikója</li> </ul>

exacerbációjához vezethetett (24–30). Mindemelllett két korábbi randomizált, kontrollált vizsgálatban csökkent tolerabilitás mellett az orális vaspótlás a vénás kezeléshez hasonló hatékonyságot mutatott remisszióban lévő IBD-s betegekben (31, 32).

Legfeljebb napi 100 mg orális vaspótlás javasolt IBD-ben, hiszen ez a dózis is effektív az anémia korrekciójában, viszont az ennél magasabb dózis több mellékhatással jár (16).

**Orális vaspótló készítmények**

Az orális vaspótló készítményeknek savas környezetre van szükségük az optimális felszívódáshoz, emellett kiemelendő polivalens kation szerkezete, amely miatt számos egyéb gyógyszerrel léphet kölcsönhatásba (2, 33). Az orális vaskészítmények ferro (Fe<sup>2+</sup>) és ferri (Fe<sup>3+</sup>) formában érhetőek el szénhidrát-komplexekkel vagy fehérjeszukcinátokkal (34–37).

A ferro vas készítményeket – vas(II)-szulfát, vas(II)-glükonát, vas(II)-fumarát – a magasabb biohasznosulásuk miatt szélesebb körben használják, azonban ezeknek a készítményeknek is csupán 10-25%-a szívódik fel (35–37). Ha tolerálható, a betegeknek javasolt éhgyomorral szedni a készítményeket, vagy 250 mg C-vitaminnal együtt a felszívódás javítása érdekében (38).

A vas(III)-hidroxid-polimaltóz-készítménynél a ferri vas (Fe<sup>3+</sup>) szabályozottan szabadul fel, így biztosítva a nagyon alacsony toxicitást és a kedvező tolerabilitást (39). Tekintettel a kontrollált felszívódásra az enterocytákon kereszt-

tül, nem emeli gyorsan a szérumvas- és TSAT-szinteket, ezáltal nem vezet a nem transzferrinhez kötött vas szintjének emelkedéséhez, így alacsonyabb toxicitást eredményez (40–42). A vas(III)-trimaltóz-készítmények a ferri vas és a trimaltóz stabil komplexé, amely biztonságosabb, és kevesebb mellékhatással jár a ferro vas készítményekkel szemben. Ezt az újabb készítményt Európában 2016 óta alkalmazzák, és hatékonyan bizonyult IBD-ben mind remisszióban, mind nem súlyos betegségaktivitás esetén korábbi ferro vas készítmények sikertelensége esetén (16, 37). A szukroszomiális vas kettős foszfolipidrétegbe burkolt vas, ezáltal megkerülve a ferroportin gátló hatását, áthalad a gyomron, így a vékonybélben könnyebben szívódik fel. A biohasznosulása nagyobb, és alacsonyabb dózissal van szükség a vas(II)-szulfáthoz képest (43). Mivel a ferri vas nem érintkezik közvetlenül a mucosával, így kedvezőbb a gasztrointesztinális mellékhatásprofilja, és alacsonyabb az adverz események száma (44).

**Vénás vaspótlás**

Intravénás vaspótlás javasolt azoknál az IBD-s betegeknél első vonalban, akiknél (9):

- aktív az alapbetegség,
- korábban intolerancia volt orális vaspótló készítményekkel szemben,
- a hemoglobinszint <100 g/l,
- azoknál a betegeknél, akik erythropoetin-stimuláló ágenssel végzett terápiára szorulnak.

**3. táblázat: A vénás vaspótlás ajánlott dózisa a nem és a testtömeg alapján**

Hemoglobin g/l	Testtömeg <70 kg	Testtömeg ≥70 kg
Nőknél 100–120 g/l	1000 mg	1500 mg
Férfiaknál 100–130 g/l	1500 mg	2000 mg
70–100 g/l	1500 mg	2000 mg



A vénás vaspótlás az orális vaspótláshoz képest effektívebb, gyorsabb terápiást választ eredményez, és jobban tolerálható az IBD-s betegek körében (20, 31, 45–47). Dózisát a nem, a hemoglobinszint és a testtömeg alapján kell megválasztani a 3. táblázat alapján. A séma limitációja, hogy 70 g/l hemoglobin alatti szintnél nem fogalmaz meg ajánlást, azonban ebben az esetben további 500 mg vénás vas javasolt (45, 48). Ha a hemoglobinszint 4 hét alatt kevesebb mint 20 g/l-rel emelkedik az optimalizált IBD-terápia mellett, úgy javasolt erythropoetin-stimuláló faktor adása (9).

A FERGIcor-tanulmány igazolta ennek az újfajta és egyszerűbb stratégiának a jobb hatékonyságát a korábban alkalmazott Ganzoni-formulához képest (testtömeg [kg] × [célhemoglobin – jelenlegi hemoglobin g/dl-ben] × 0,24 + 500 mg) (31, 49, 50).

### Parenterális vaspótló készítmények

A vénás vaskészítmények egy Fe<sup>3+</sup>-maggal rendelkeznek, és egy szénhidráttereggel. A különböző készítmények mellékhatása és tolerabilitása a mag nagyságától és a szénhidráttereg minőségétől függ (8, 51, 52).

A vas-dextrán-készítményeknél a szénhidráttereg dextrán, méretük és tömegük alapján pedig el kell különíteni a high-molecular weight iron dextran (HMWID) és a low-molecular weight iron dextran (LMWID) készítményeket. Tekintettel a HMWID nagyobb tömegére, az LMWID kevesebb mellékhatással bír, és ritkábbak az anafilaxiás reakciók (47, 52–56).

A később megjelent vas(II)-glükonát (FG) esetén már kevesebb mellékhatás jelentkezett, ritkább lett az anafilaxiás reakció előfordulási aránya is, azonban a kevésbé stabil komplex révén labilis vas kerül a véráramba, fokozva az oxidatív stresszt és a szabadgyökképződést. A 2000-ben megjelent vas(III)-hidroxid-szacharóz (IS) komplex kissé stabilabb, mint az FG, a mellékhatásprofilja szintén kedvező, és ezáltal felváltották a korábbi vas-dextrán-készítményeket. Azonban az FG és az IS hátránya, hogy nem lehet egyszerre nagyobb dózisban alkalmazni (<500 mg) a szabad vas felszabadulása miatt, és IS esetén 1 hét alatt is legfeljebb 600 mg készítmény adható (52).

A vas(III)-karboximaltóz (FCM) egy új vaspótló készítmény, amely több, eltérő etiológiájú krónikus állapotban is alkalmas magas dózisban a vasraktárak gyors korrekciójára (47). Az FCM egy stabil komplex, nagyon alacsony immunogén hatással, emiatt az anafilaxiás reakció kifejezetten ritka, és nagyon kedvező a mellékhatásprofilja is. A készítmény tulajdonságai lehetővé teszik egyszerre

1000 mg adását is (15 perc alatt), anélkül, hogy teszt dózisa szükség lenne (31, 57–59). Ha ennél nagyobb dózissal korrekcióra van szükség, úgy legalább 1 hetet kell várni a következő dózissal. IBD-ben bizonyított a gyors és nagy dózissal vaspótlás prioritása, így az FCM hatékonyabbnak bizonyul egyéb vaspótló terápiáknál (20).

### Az IDA rekurrenciája

A vasháztartás és az anémia rendezése után a betegek közel felénél alakul ki újfent IDA, ezért vaspótlást követően javasolt 3 havonta monitorozni a betegeket az első évben, majd 6–12 havonta a második évtől (31, 45).

Az IDA rekurrenciája a betegségaktivitás mellett a vaspótlást követő ferritinszinttel korrelál (60). A 400 µg/l feletti ferritinszint szignifikánsan csökkentette a rekurrenciárat, ezért a ferritincélértéket javasolt e felett meghatározni a vaspótlás hosszú távú hatékonyságának mérőszámaként (31). Újbóli vaspótlás javasolt, ha a ferritin 100 µg/l alá esik, vagy a beteg újfent vérszegény lesz (9).

### Konklúzió

Összességében elmondható, hogy az anémia és a vashiány kifejezetten gyakran fordulnak elő IBD-ben, azonban a betegek nagy része vaspótló terápia nélkül marad. Az etiopatológiájukat tekintve meg kell különböztetni az anémiatípusokat az adekvát vaspótló kezelés megválasztásának érdekében. IDA esetén minden esetben javasolt a vaspótló terápia. Ha a betegség remisszióban van, a hemoglobinszint >100 g/l, és korábban nem állt fenn intolerancia az orális vaspótló készítményekkel, úgy javasolt szájon áti vaspótlás, míg ha a hemoglobin <100 g/l, aktív a betegség, vagy korábban intolerancia jelentkezett a per os vaspótló készítményekkel szemben, úgy vénás vaspótlás javasolt. A vénás vaspótló készítmények közül IBD-ben az FCM bizonyul a legbiztonságosabbnak és leghatékonyabbnak, amely alkalmas a vasháztartás és az anémia gyors korrekciójára. Eredményesnek kell tekinteni a terápiát, ha a hemoglobinszint 20 g/l-t emelkedik 4 héttel a kezelés után. Javasolt a ferritin 400 µg/l célértéket megválasztani a vaspótlás során az IDA-rekurrenciá elkerülése végett, és a vasháztartást és anémiát első évben 3 havonta, a második évtől 6–12 havonta kontrollálni. Ha újfent anémia alakulna ki, vagy a ferritin 100 µg/l alá süllyed, javasolt újbóli vaspótló terápia mellett a klinikailag rejtett aktivitás tisztázására endoszkópia és/vagy képkövető vizsgálatok végzése, majd az eredmények függvényében az IBD terápiájának optimalizálása.

### Irodalom

- Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(27): 2652–2664. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2002697>
- Jimenez KM, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Disease. *Acta Haematol* 2019; 142(1): 30–36. <https://doi.org/10.1159/000496728>
- Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116(Suppl 7A): 44S–49S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.011>

- Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease: *Inflammatory Bowel Diseases* 2012; 18(3): 513–519. <https://doi.org/10.1002/ibd.21740>
  - Ghosh S, Peyrin-Biroulet L, Sensky T, Casellas F, O'Shea C, Pappalardo B. P359 Correlation between physician and patient disease assessments in ulcerative colitis: baseline data from the ICONIC study of 1816 patients in 33 countries. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017; 11(suppl. 1): S259–S260. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx002.484>
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.hu](http://www.gastronews.hu) weboldalon.

# Kapszulák a gastroenterológiában

Buzás György Miklós dr.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Kft., Gasztroenterológia, Budapest

<sup>2</sup>MEDOC Egészségközpont, Gasztroenterológia, Budapest

Correspondence: drbgym@gmail.com

A kapszulákat több mint két évszázada használják a gyógyszerészetben a vegyületek kellemetlen ízének, irritáló vagy mérgező hatásának elkerülésére. A fizika, kémia, elektronika és a miniatürizáció fejlődésével sikeres próbálkozások történtek olyan készülékek kifejlesztésére, amelyeket kapszulába helyezve lehetségessé vált az emésztőtraktus anatómiájának és olyan kóros elváltozásainak vizsgálata, amelyek a hagyományos módszerekkel nem láthatók. Egyes élettani funkciók (szekréció, motilitás) és folyamatok (gázképződés, mikrobioma) tanulmányozása is lehetségessé vált. A kapszulás székletátültetést egyre szélesedő indikációs körben használják. A nanokapszulák új kutatási területet képeznek, ahol a képalkotás és a gyógyszerek célzott bevitelének egyidejű alkalmazásával ígéretes eredmények érhetők el a daganatok célzott, egyénre szabott kezelésében.

KULCSSZAVAK: farmakológia, kapszula, kapszulaendoszkópia, motilitás, széklettranszplantáció

## Capsules in gastroenterology

Capsules have been used for more than two centuries in the preparation of drugs to avoid a bad taste, as well as irritating or toxic effects. With the significant progress in physics, chemistry, electronics and miniaturization, attempts have been made to create devices able to investigate basic functions of the gastrointestinal tract (secretion, motility), examination of its parts that can not be reached by endoscopy and even to assess the gaseous composition of the intestinal content and the microbiome. Capsular faecal transplantation is increasingly used for several digestive diseases. Nanocapsules represent a new area of research and therapy by combining guided imaging and drug delivery, thus opening up the field of theranostics.

KEYWORDS: capsule, capsule endoscopy, fecal transplantation, motility, pharmacology

### Bevezetés

A kapszula egy olyan gyógyszerformát jelent, amely egy burkolattal ellátott kemény vagy lágy hüvelyből áll: ez a mai tudásunk szerint igen hézagos meghatározás (1). *Issekutz Béla* (1886–1979) a négy kiadást megért Gyógyszerrendelésében a latin *capsula medicinalis* mellett a találó *gyógyszertok* kifejezést használja (2).

A kapszulákat kezdetben gyógyszerbevitelre használták, ezután vezették be a diagnosztikai kapszulákat, utóbb a széklettranszplantáció és a mikrokapszulák megjelenésével ismét a terápia került előtérbe, majd a diagnosztika és a terápia együttes alkalmazásával pedig kialakult a teranostika.

Követve a miniatürizálás folyamatát, egyre kisebb kapszulákat állítottak elő. A mikrokapszulák burkolata etilcellulóz, polivinilalkohol, zselatin vagy nátrium-alginát, a nanokapszulák mérete 10-1000 nm, a külső részük polimermembrán (metaakrilsav, polivinilpirrolidon, zselatin, nátrium-alginát), és számos felhasználásuk mellett a gyógyszerek célzott bevitelére használják.

A gyógyszerészeti alkalmazás mellett felmerült annak igénye, hogy a belső, üreges szerveket mérő- és képalkotó műszereket tartalmazó kapszulákkal tanulmányozzák. Ennek oka, hogy az emésztőszervek anatómiája miatt számos olyan terület van, amely a hagyományos vizsgálmódszerekkel nem érhető el, így azok morfológiai, patológiai és funkcionális elváltozásairól direkt informá-

ció nem nyerhető. Az utóbbi évtizedekben az innovatív mérnöki-fizikai kutatások találkoztak az orvosdiagnosztikai törekvésekkel: ezek eredményeképpen több olyan kapszulát alkalmaztak, amely szemléletváltozást hozott a gasztroenterológiában.

**Crosby-kapszula.** Az 1940–50-es években a cöliákia a gasztroenterológia „forró” témája volt: ekkor már ismerték a glutén fogyasztása és a jellegzetes panaszok közötti összefüggést, de nem rendelkeztek diagnosztikai módszerrel a betegség kimutatására. 1949-ben Melbourne-ben biopsziás készüléket terveztek, ezt egy műanyaggal fedett dróttal vezették a gyomorba. Distalis részén egy fémhengerben fel-le mozgatható hengeres kés volt. Negatív nyomással a henger oldalán lévő nyíláson a mucosát beszívták, és 2 mm-es mintát vettek. Perforáció nem történt, néhány esetben vérzés lépett fel. A készülék csak a gyomorból történő mintavételre volt alkalmas, így tovább kellett fejleszteni (3).

1957-ben *Williams Holmes Crosby* (1914–2005), a II. világháborúban és a koreai háborúban harcolt ezredes, a washingtoni Walter Reed kutatóintézetben tervezte a róla elnevezett kapszulát, amely alkalmas volt a duodenumba és a proximalis jejunumba való levezetésre és szövettani mintavételre. A kapszula egy félmerek huzalra volt erősítve, a pozícióját röntgennel lehetett ellenőrizni, vizsgálat előtt a betegek antikolinergikumot (propantelint) kaptak. A kapszulában két, egymással szemben elhelyezett, vékony kés volt, a katéter felső részén lévő fecskendő szívásával a nyálkahártyát beszívták a kapszulába, a kések később záródtak, és elmetszették a mintát (4). Használatát az időközben megjelent száloptikás endoszkópia háttérbe szorította.

**A radiotelemetrikus kapszulák** rádiófrekvenciával kommunikálnak: ezek közé tartozik a kapszulaendoszkópia, a motilitás- és gázérzékelő kapszula. A HCl-szekrációt évtizedeken át a kellemetlen gyomorszondázás révén határozták meg: a 20. század első felében könyvtárnyi irodalom született a módszereiről. Ezzel egy időben törekedtek a gyomor-pH nem invazív meghatározására: ez a tranzisztorok és ionszelektív elektródok megjelenésével vált lehetővé. 1957-ben Kaliforniában egy ösztöndíjas svéd kutató radiotelemetrikus kapszulát készített. Mérete 3,5×0,9 cm volt, a felső részén helyezkedett el a pH-t mérő üvegelektrod, ez egy tranzisztorhoz és rádiófrekvenciás oszcillátorhoz csatlakozott, a működéshez a distalisan beépített elem 2 hétig működőképes volt. A rádiójeleket egy vevőkészülék telemetrikusan rögzítette, és a jel erősségéből lehetett következtetni a pH értékére a gyomorban és a bélben (5).

A módszer továbbfejlesztett változata a Heidelberg-kapszula: ezt az Ann Arbor (Michigan, Egyesült Államok) egyetemen az azonos nevű cég dolgozta ki. A kapszulát 50 cm-es selyemszinóron engedték le a gyomorba, a pozícióját röntgennel kellett ellenőrizni. Folyamatos rádiójelet adott, amelyeket a beteg törzsére erősített vevő rögzített, és a jeleket grafikusán ábrázolták. A cég jelentős publicitás mellett 1970–1995 között működött (6, 7).

A 2000-es évek elején a Medtronic cég fejlesztette ki a BRAVO kapszulát. Mérete 25×6×5,5 mm volt, felső pólusa

egy 80 cm-es, 6 Fr méretű katéterhez csatlakozott, annak végén aspirációs fecskendő volt. A kapszula felső részén helyezték el a pH-mérő elektródot, a középső részén a rádióadót, majd az elemet, distalisan pedig egy kis tartályban végződött. Az adó 433 MHz hullámhosszon működött. Használat előtt 1,07 pH-s HCl-oldatban kalibrálták. A kapszula levezetése orálisan vagy nazálisan történt, a pozícióját a katéteren lévő számozás szerint ellenőrizték, mások endoszkóppal kontrollálták vagy manometriával lokalizálták a gastrooesophagealis junctiót. A mérést 6 cm-rel a junctio felett végezték (8). Lehetővé vált kettős, endoszkópos kontroll mellett a nyelőcsőbe és a gyomorba helyezett kapszulás pH-mérés is (9). A mérés időtartama 48–96 óra, ezalatt a beteget arra biztatják, hogy élje szokásos életét, és fogyassza a szokásos diétáját. Mellékhatásként mellkasi idegentest-érzés léphet fel, erős mellkasi fájdalom esetén a vizsgálatot félbeszakították: ilyenkor röntgenvizsgálattal ellenőrizték a kapszula elhelyezkedését és az esetleges perforációt. A kapszulák egy része 5 nap után lelekedik, de eltávolításuk lehetséges polipectomiás hurokkal. A Bravo kapszula, azaz drót nélküli pH-monitorozás bekerült a refluxbetegség vizsgálati módszerei közé, és a legutóbbi irányelvek szerint fontos helye van a betegek egyénre szabott kivizsgálásában és kezelésében (10).

## Kapszulaendoszkópia

A kapszulaendoszkópia a legismertebb és legelterjedtebb kapszulás diagnosztikai műszer. Előfeltétele a tranzisztor 1947-es feltalálása volt: ezért *John Bardeen* (1908–1991), *Walter Houser Brattain* (1902–1987) és *William Bradford Shockley* (1910–1989), a Bell laboratórium kutatói, fizikai Nobel-díjat kaptak. Ennek alapján *Jack St. Clair Kilby* (1923–2005) a Texas Instrument cégnél kifejlesztette a mikrocsipet (fizikai Nobel-díj 2000). A kapszulaendoszkópia eredete az 1950-es évekre vezethető vissza, amikor *George Sinclair Sziklai* (1909–1998), a Budapesten született, Münchenben tanult mérnök a Radio Corporation of Americánál (RCA) kidolgozta a komplementer fém-oxid félvezető (CMOS) működési elvét, ennek nyomán a félvezetők új generációja jelent meg, amelyek beépültek az elektronikai készülékekbe.

A vékonybél vizsgálatának ötlete 1981-ben fogant meg az izraeli *Gabriel Iddan* agyában, aki Bostonban a 7 évenkénti tanulmányi időszakát (sabbatical year) töltötte, és az Elscint cégnél ultrahangos képalkotással foglalkozott. Gasztroenterológus kollégájától tájékozódott a száloptikás endoszkópiáról. *Iddan* első elképzelése az volt, hogy az akkor megjelent töltéskapcsolót (CCD) egy vezetékre rögzítve el lehetne érni a vékonybelet. Ez nem volt lehetséges, ezért a CCD kamerát egy adóhoz rögzítette, és huzal nélkül juttatta a bélbe. A CCD azonban energiaigényes volt, csak 10 percig működött. 1993-ban *Iddan* 3 részre osztotta a készüléket: az első részben a kamera és az adó, a második részben a beteg törzsére rögzített szenzor helyezkedett el, míg a harmadik részben a CCD-t CMOS-szel, azaz szilikoncsipvel helyettesítette. A készülék miniatürizálása az izraeli Védelmi Minisztérium kutatóintézetében



történt. Fényforrásként japán szabadalom alapján LED-lámpát csatoltak a készülékhez. A kutatócsoport 1998-ban létesítette a Given Imaging céget (11, 12).

Az izraeli kutatásokkal egy időben *Paul Swain* Londonban sertéseken végzett kísérleteket: miniatűr, drót nélküli kamerákkal sikerült a gyomrot képernyőn ábrázolnia. 1997-ben találkozott Birminghamban az UEGW-n az izraeli kutatókkal, együttműködésük során 1999-ben elkészült a kapszulaendoszkópia első prototípusa, és októberben a tel-avivi Ramat Hasharon kórházban a Given Imaging kutatócsoportja előtt *Swain* volt az első alany, aki lenyelte a kapszulát, amely 3 óráig nem ürült ki a gyomorból, ezért endoszkóppal átsegítették a duodenumba. Az első nemzetközi konferenciát 2002-ben Rómában, egy hónappal azután San Franciscóban, a DDW során tartották (12).

A kapszulaendoszkópiával foglalkozó kutatások száma meredeken ívelt felfelé, 2000–2023 között a Pubmedben a témából 6517 közlemény olvasható, a módszer világszerte elterjedt, az FDA 2001-ben engedélyezte.

A vizsgálatról az AGA (13), az ESGE (14) közölt klinikai irányelveket és szakmai állásfoglalást: elsőként a vékonybél-eredetű vérzések kimutatásának módszertanát dolgozták ki. A vékonybél vizsgálatára tervezett M2A (mouth to anus) kapszula 22×11 mm-es, szerkezetében lenről felfelé az antenna, az integrált áramkörű leadó, két ezüst-oxid elem, a fém-oxid félvezető (CMOS), a fénykibocsátódiodóda- (LED-) lámpa található. A Given cég 2006-ban a vastagbél (PillCam), 2008-ban a nyelőcső vizsgálatára szolgáló kapszulát (PillCamESO) fejlesztette ki.

A kapszulaendoszkópia pontosságát az okkult vékonybélvérzések kimutatásában számos kontrollált tanulmányban kiértékeltek. Egy 2018-as metaanalízisben 17 tanulmány 1447 betegénél történt 3150 vizsgálat alapján kimutatták, hogy a kapszulaendoszkópia a vékonybélvérzések 58,8%-át, a kettős ballonenteroszkópia viszont csupán 41,5%-át azonosította (15). Egy 2023-as angol-kanadai, 25 tanulmány alapján végzett metaanalízis 1986 beteg adatainak elemzésével kimutatta, hogy a kapszulaendoszkópia érzékenysége magasabb, mint a CT-enterográfiás vizsgálaté (74% illetve 45%), viszont az utóbbi fajlagossága jobb (94% és 53%) (16): továbbra is a vizsgáló feladata tehát, hogy a klinikai kép függvényében kiválassza az adott esetben legpontosabb vizsgálati módszert.

A kínai OMOM és a koreai Mirocam cég 2005-ben saját fejlesztésű kapszulákat forgalmazott: ezek mérete és szerkezete hasonló a Given cég kapszuláihoz, de minden összetevőt szabadalom véd. Összehasonlító kontrollált tanulmányokban az OMOM és a Pillcam SB3 kapszula, illetve a Mirocam és OMOM kapszula pontossága azonos volt a vékonybélvérzések kimutatásában. A kínai és a koreai kapszulák a nyelőcső és a vastagbél vizsgálatára nem alkalmasak (17, 18).

A kapszula haladását a bélben mágnessel próbálták szabályozni. Az ötlet 2006-ban pisai mérnököktől származik, akik az endoszkópos kapszulát rugalmas, mágneses részecskéket tartalmazó szilikon kagylóba helyezték, és szarvasmarhagyomorban rotációs és translációs moz-

gást sikerült elérni (19). 2010-ben *Paul Swain* használt először külső mágnessel irányítható kapszulát önkéntesen: egy „hagyományos” Given kapszula egyik végére neodímium-vas-boron mágnessel helyeztek, és a kapszula mozgását 10×10×3 cm-es külső mágnessel kézzel irányították: sikerült a nyelőcső és a gyomor ábrázolása (20). 2010-ben az Olympus és a Siemens közösen fejlesztett Endocapsule MGCE néven mágneses navigációs rendszert, 2014-ben az Intromedic koreai cég külső mágnessel, kézzel navigálható eszközt (MiroCamNavi) készített.

Mindezek azonban csak részben oldották meg a kapszula mozgását. Az Ankon Medical Technologies kínai cég 2012-ben forgalmazott Navicam készülékében a mágneses kapszulát egy 200 mTesla erősségű, három irányban mozgatható, változtatható mágneses erőterű, robotikailag vezérelt rendszer irányítja a kapszulát: a mágneses erő nagyságrenddel kisebb, mint a diagnosztikai mágneses magrezgéses készülékekénél (1,5–3 T). 2019-ben és 2021-ben más kínai cégek jelentkeztek robotikailag irányított eszközökkel, az Ankon 2020-ban a 2. generációs rendszerét forgalmazta (21). A kapszulaendoszkópia az utóbbi évtizedben elsősorban a vékonybél standard vizsgálatává lett, de a robotikailag vezényelt, mágneses irányítású kapszula a gyomor és a vastagbél vizsgálatát is lehetővé teszi (22).

Az MI segítségével 2009-től olyan algoritmusokat dolgoztak ki, amelyek a vérző elváltozások, a polipok, a gyulladós bélbetegség, a cöliákia és a bélférgék felismerésében is hasznosak (23). 2019-ben a nemzetközi Duomed és az AnX Robotics cég Navicam néven a vékonybél vizsgálatára alkalmas kapszulájánál a mágneses irányítást és a mesterséges intelligenciát együttesen alkalmazzák: 77 centrumban 6970 páciensnél végzett kapszulaendoszkópia 113 426 569 felvételét konvolúciós neurális hálózattal hasonlították össze 1970 páciens 1 548 235 normális felvételével: az eredményeket gasztroenterológusok is kiértékeltek. Az MI-eredmények szenzitivitása 99,8% volt, a gasztroenterológusok által értékelt eredményeké 74,5%. A kiértékelési idő 96 ±22 perc volt a konvencionális, és 5,9±2,2 perc az MI esetében (24)!

Magyarországon az első kapszulaendoszkópos vizsgálatokat *Rácz István* végezte a győri Petz Aladár kórházban (25). A módszer országszerte elterjedt, jelenleg 6 budapesti és 10 vidéki egyetemi központban, vármegyei oktató- vagy területi kórházban alakultak a vizsgálatot államilag finanszírozott vagy magánalapon végző centrumok. 2009-ben megalakult az MGT Kapszulás Endoszkópos Munkacsoportja. A mágnesesen irányítható kapszulaendoszkópiával az első tapasztalatot *Madácsy László* szerezte, aki munkacsoportjával 2016-ban PolypBrain néven kidolgozta a hazai fejlesztésű rendszert a vastagbélpolipok felismerésére (26, 27). Jelenleg Magyarországon társadalombiztosítással az okkult vérzés kimutatására (IBD, tumor, angiodyplasia, poliposis szindrómák, refrakter cöliákia), előzetesen negatív felső és alsó endoszkópos vizsgálat után van lehetőség. Az MGT munkacsoportja 2021-ben közölte a kapszulaendoszkópia hazai minőségi követelményeit, amely mind nyomtatásban, mind az interneten hozzáférhető (28). Tekintettel az alacsony diagnosztikai pontosságra, tisztázatlan hasi fájdalom, felszívódási zavar, kontaminált vékonybél, has-



**1. ábra: A gázérzékelő kapszula képe**  
(Az AtmoBioSciences, Melbourne cég engedélyével.)

menés vizsgálatára a kapszulaendoszkópia nem javasolt, indokolatlan és költséges, de magánrendelésen elvégezhető, amint erre van igény.

### Motilitáskapszula

2004-ben kifejlesztették az emésztőtraktus motilitását egyhuzamban vizsgáló kapszulát. Ezzel a gastroenterológia régi adósságát törlesztette, ugyanis az eddigi vizsgálatok (röntgen, szcintigráfia, manometria) sugárterheléssel jártak, kellemetlenek, időigényesek voltak, és csak egy-egy szegmentum motilitásáról adtak tudósítást (29, 30).

A motilitáskapszulát a SmartPill Corporation (Buffalo), fejlesztette ki, a céget a Given Imaging felvásárolta, majd 6 év után továbbadta a Medtronicnak (Michigan, Egyesült Államok). A kapszula mérete 26,8–11,7 mm, és regisztrálja az emésztőtraktusban a hőmérsékletet (25–49 °C), a pH-értékét (0,05–9,0) és a nyomást (0,350 Hgmm). A kapszula burkolata poliuretánból készült, a belsejében egy 120 óráig működő elem, hőmérséklet- és nyomásérzékelő és egy 434 MHz-en működő adó helyezkedik el (1. ábra). A kapszula a gyomorürülést, a vékonybél-, a vastagbél- és a teljes intesz-

tinális tranzitidőt méri. A migráló motoros komplexet és perisztaltikus hullámokat nem regisztrálja. A mérési eredményeket grafikusán ábrázolják (MotiliGI Given Imaging for Smart Pill). Használatát az FDA a gastroparesis és krónikus székrekedés vizsgálatára 2006-ban engedélyezte. A motilitáskapszula méréseit számos tanulmányban összevetették a radiológiai és szcintigráfias adatokkal, kimutatva, hogy érzékenysége és fajlagossága meghaladja a hagyományos módszerekét. A vizsgálat ma már standardizált, az ANGMS kidolgozta a pontos módszertanát (31) (2. ábra).

A vizsgálat ellenjavallatát képezi a nyelési zavar, a gyomor bezár, az emésztőtraktus feltételezett vagy igazolt fistulája, anamnézisben szereplő műtétek, Crohn-betegség, diverticulitis, illetve pacemaker vagy más implantált műszerek, inzulinpumpa. A fentiek ellenére Crohn-betegségben már történtek vizsgálatok: 12 betegnél 4 óra különbséggel kapszulaendoszkópot, majd motilitáskapszulát vezettek le, kimutatva IBD-ben a lelassult tranzitot (32). Patencykapszula alkalmazása ugyanúgy szükséges, mint az endoszkópiában: még ennek ellenére is ritkán előfordul retenció. A kapszula helyzetét röntgennel vagy CT-vel követni kell, néhány esetben szükség volt a kapszula endoszkópos eltávolítására. Gyermekekben a motilitáskapszula egyelőre nem engedélyezett, serdülőkben (12–17 év) már használták, igazolva, hogy motilitászavarok már ebben az életkorban is jelentkeznek (33).

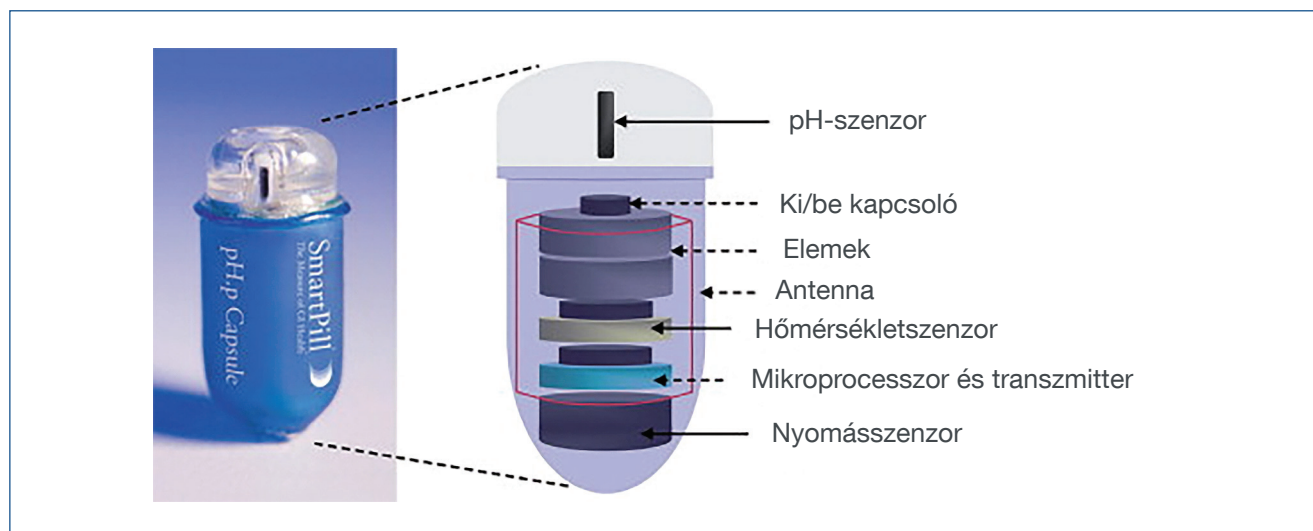
Az ígéretes eredmények ellenére friss hír, hogy az alkatrészek gyártásának és beszerzésének nehézségei és az inkább csak centrumokban, klinikai vizsgálóhelyeken használt kapszula gyártását a Medtronic felfüggesztette (34).

### Gázérzékelő kapszula

A motilitást vizsgáló kapszula méréseinek kiegészítésére Peter R. Gibson és munkatársai a melbourne-i Monash egyetemen az Atmo Biosciences céggel együttműködve 2018-ban kifejlesztették a gázérzékelő kapszulát. Az egyszer használatos, nem emészthető, 28×11 mm méretű kapszula alkalmas a hidrogén, a CO<sub>2</sub> és a hőmérséklet mérésére, valamint

**2. ábra: A motilitáskapszula képe és szerkezete**

(Forrás: Gastroenterology Associates Colorado Center [https://www.gacsonline.com/smarpill-2])



a kapszula irányának elektromágneses meghatározására. A kapszulában ezüst-oxid gombelem,  $H^+$ - és  $O_2$ -érzékeny elektród, hőmérő és adókészülék van, a jelzéseket a betegre rögzíthető vevő regisztrálja, és Bluetooth-rendszerben mobiltelefonra továbbítja. Kiszámú önkéntesen végzett vizsgálattal észlelték, hogy a kapszula 3000-5000-szer nagyobb hidrogénkoncentrációt mutat ki, mint az egyidejűleg végzett  $H_2$ -kilégzési teszt. A kapszula azt is képes meghatározni, hogy a bél melyik szakaszán fokozódik a hidrogénképződés. Használata nem okozott mellékhatásokat, a kapszula a székllettel ürült (35, 36). Ellenjavallatai azonosak az endoszkópos és motilitáskapszulával (1. ábra).

A radiotelemetriás kapszulák közös hátránya, hogy – szemben a Crosby-kapszulával – a szövettani mintavétel nem lehetséges: ennek megoldására számos kutatás van folyamatban: talán a digitális patológia és a mesterséges intelligencia megoldja.

### Kapszulás székletátültetés

A széklettranszplantációt kezdetben beöntéssel, majd kolonoszkópon át adták, utóbb próbálkoztak nazogasztrikus szondán történő bevitellel: mindegyik módszernek vannak előnyei és hátrányai. Az első, 1958-as próbálkozástól e módszerek fokozatosan terjedtek el. A székletátültetést a CD-fertőzés mellett gyulladásoos IBD-ben (colitis ulcerosa, Crohn) és irritábilis bél szindróma kezelésében alkalmazzák, de történtek próbálkozások az elhízás, a sclerosis multiplex, a krónikus fáradtság, a hepatikus encephalopathia, a Parkinson-kór, a szepszis és a többszervi elégtelenség kezelésében is, változó eredményekkel (37–41).

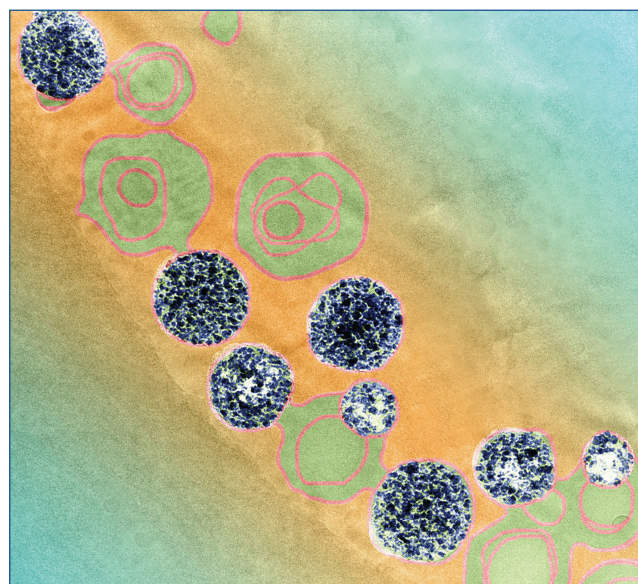
Fagyasztott székletkapszulát 2014-ben adtak először Bostonban rezisztens CD-fertőzésben, és 2016-ban már 180 betegnél 82%-os sikert értek el vele (40).

Magyarországon a Dél-pesti Centrumkórház Infektológiai Osztályán *Fried Katalin* nazogasztrikus szondán át végzett kezelést (42), *Pécsett Péterfi Zoltán és munkatársai* az I. Belgyógyászati Klinikán liofilizált székletet tartalmazó enterosolvens vagy lágy zselatinkapszulában adják a kezelést, azok előnyeivel és hátrányaival (43).

A kapszulás széklettranszplantáció az endoszkópos vagy gyomorszondás bevitellel azonos eredményt ér el, a betegek számára kényelmes, a preparátumok tárolhatók (akár székletbank is létesíthető). Mivel az egyes centrumokban végzett kezelések száma csekély, javasolt egy országos regiszter létrehozása.

### Nanokapszulák

Az utóbbi évtizedekben különböző méretű és alakú nanokapszulákat állítottak elő: ehhez szerves anyagokat (vas-oxid, arany, ezüst, szilikon), fehérje-nanorészecskéket, polimer micellákat, liposzómákat, biopolimereket használtak (44, 45). Belsejükben diagnosztikai és terápiás céllal lehet elhelyezni képalkotáshoz (mágneses magrezgés, ultrahang) szükséges vegyületeket és gyógyszereket. Előnyeik, hogy célzottan be lehet juttatni szövetekbe és sejtekbe, a daganatos sejteket meg lehet célozni az ép sejtek sérülése nélkül, a vegyületeket a szisztémás adag-



**3. ábra: Daganatok ábrázolására és kezelésére használt mágneses nanokapszula képe.**

A kapszulák polimer és foszfolipid tartalmaz, belsejében kemoterápiás szer és/ vagy szuperparamagnetikus vas-oxid van mint mágneses kontrasztanyag, lehetővé téve az egyidejű képalkotást + kezelést (teranosztika).

(Forrás: Al-Jamal KT és munkatársai: Magnetic nano-capsules, cancer imaging and therapy, cryoEM [https://wellcomecollection.org/works])

nál jóval kisebb mennyiségben lehet bevinni, ezáltal toxicitásuk csökkenthető, elkerülhető a rezisztencia, nem váltanak ki immunreakciót.

A hatékony kemoterápia egyik akadálya a gyógyszerek csekély oldékonysága, gyors lebomlása és toxicitása. A mágneses magrezgés és ultrahang által vezérelt képalkotás és lokális gyógyszerbevitel hasznos alternatívája lehet a sebészetnek vagy a szisztémás kezelésnek. Az ultrahang a kavitációs hatása révén felszabadítja a kapszulába burkolt gyógyszert. A leggyakrabban a doxorubicint használták. Az eljárásban az ultrahangos képalkotás 5-20 MHz tartományban történik, ezzel lokalizálják a daganatot, a terápia alacsonyabb frekvenciával, de nagyobb energiával történik, lokálisan felszabadítva a hatóanyagot. A terápia és diagnosztika egyidejű alkalmazását teranosztikának nevezik (45) (3. ábra).

### Egyéb alkalmazások

Hovatovább mindent lehet kapszulával vizsgálni. Az izraeli munkacsoport kapszulája 24×11,3 mm-es, lenyelése után lejut a bélbe, és elektromágneses jelzés után több frekvencián vibrációs mozgást végez, kiváltva a székelési ingert. Egyelőre csak állatkísérletek és önkéntesekben végzett mérések ismeretesek: terapiarezisztens székrekedés kezelésére szánják (46). Szingapúri kutatók testsúlycsökkentő kapszulát dolgoztak ki: mérete 35×13 mm, benne egy mágnes és egy ballon helyezkedik el: lenyelés után külső mágneses tér hatására a gyomorban a 90×55 mm nagyságra növe-



vő, szén-dioxiddal telt ballon telődik: ez a kapszulában tárolt citromsav és kálium-bikarbonát reakciójából képződik. A ballon kisebb, mint a hagyományos intragasztrikus ballon (120 ml). Eredményes állatkísérletek és emberi próbák után a szerzők azt remélik, hogy az eljárással elkerülhetők a drága bariatrikus eljárások és azok szövődményei (47). Kínai szerzők kapszulába helyezték, 405 nm hullámhosszú UV fényt kibocsájtó LED-lámpával próbálták a *Helicobacter pylori*t kiirtani abból kiindulva, hogy *in vitro* a kék fény baktericid hatású. A kapszula 140 mwatt/cm<sup>2</sup> energiát bocsájt ki 30 percig. *In vivo* eredményeket még nem közöltek (48). Végül a Purdue Egyetem (West Lafayette, Indiana, Egyesült Államok) több tanszékének összefogásával 2019-ben sikerült egy olyan, 15×9 mm-es kapszulát készíteni, amelynek 3D-nyomtatóval készített akrilbevonata van, és a belsejében rekeszekben poliakrilamid-hidrogél van. A kapszulán 5 mm-es mintavételi nyílások vannak, ezeken át egy elem segítségével aspirálják a béltartalmat, majd a nyílást félig áteresztő membránnal fedik a kontamináció elkerülésére. A hidrogél megfelelő környezetet biztosít a baktériumok túlélésére. A kapszulát természetes úton való ürülése után szétbontják, és a hidrogélből tenyésztést végeznek (49).

## Következtetés

Hosszú volt az út a kézzel gyártott gyógyszertokoktól a mesterséges intelligencia segítségével bonyolult diagnosztikai feladatok megoldására képes kapszuláig. Megoldatlan terület azonban maradt: a kapszulák még nem képesek a szövettani mintavételre. Ez a feladat a jövő kutatóira vár.

## Érdeklődöttes

A kézirat megírása anyagi támogatásban nem részesült.

## Köszönetnyilvánítás

Az irodalomkutatást Dobolyi Alice (Sемmelweis Egyetem, Élettan) végezte, a szövegszerkesztés Józán Jolán munká-

## Rövidítések

- ▶ AGA = American Gastroenterological Association
- ▶ ANGMS = American Neurogastroenterology and Motility Society
- ▶ CCD = charge coupled device, töltéskapcsoló
- ▶ CD = *Clostridioides difficile*
- ▶ CMOS = complementary metal-oxide semiconductor, komplementer fém-oxid félvezető
- ▶ DDW = Digestive Disease Week
- ▶ ESGE = European Society of Gastrointestinal Endoscopy
- ▶ FDA = Food and Drug Administration, Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatóság
- ▶ IBD = gyulladásos bélbetegség
- ▶ LED = light emitting diode; fényt kibocsájtó dióda
- ▶ MGT = Magyar Gasztroenterológiai Társaság
- ▶ MI = mesterséges intelligencia
- ▶ UEGW = United European Gastroenterology Week

ja, az angol összefoglaló lektorálását Douglas Arnott úr (EDMF Translations Budapest) végezte: mindhármukat köszönet illeti.

## Appendix

A kézirat szerkesztése után megjelent kínai közleményben mutatták be a mágnessel irányított, fonalra rögzített nyelőlöcsőkapszulát, amellyel kiváló eredményt értek el a varicositasok kimutatásában. (Jiang X, Pan J, Xu L, et al. Diagnostic accuracy of magnetically guided capsule endoscopy with a detachable string for detecting oesophagogastric varices in adults with cirrhosis: prospective multicentre study. *BMJ* 2024; 3484. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078581>)

## Irodalom

1. Dévay A, Antal I. A gyógyszeres terápia biofarmáciai alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2009, 34–377.
2. Issekutz B, Isssekutz L. Gyógyszerrendelés. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1979, IV. kiadás, 793.
3. Wood IJ, Doig RK, Motterham G, Hughes A. Gastric biopsy. *Lancet* 1949; 2: 18–21.
4. Crosby WH, Kugler HW. Intraluminal biopsy of the small intestine. *Am J Dig Dis* 1957; 2: 236–241.
5. Jacobson B, MacKay RS. A pH-endoradiosonde. *Lancet* 1957; 262: 1224.
6. Farra JT, Berkley C, Zwyrkin VK. Telemetering of intraenteric pressure in man by an externally energized wireless capsule. *Science* 1960; 131: 1814.
7. DePestel DD, Kazanjian PH, Cinti SK, Kauffman CA, Carver PL. Magnitude and duration of elevated gastric pH in patients infected with human immunodeficiency virus after administration of chewable, dispersible, buffered didanosine tablets. *Pharmacotherapy* 2004; 34: 1539–154.
8. Pandolfino JE, Richter JE, Ourts T. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 740–749.
9. Yamaguchi T, Seza H, Odaka T, Shishido T, Ai M, Gen S, et al. Placement of the Bravo wireless pH monitoring capsule on the gastric wall under endoscopic guidance. *Gastrointest Endoscopy* 2006; 63: 1046–1050.
10. Yadlapati R, Gyawali P, Pandolfino PE. AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 984–994.
11. Iddan GJ, Swain CP. History and development of capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14: 1–9.

12. Adler S. The history of time for capsule endoscopy. *Ann Transl Med* 2017; 5: 194. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.90>
  13. Gerson L, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG clinical guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1265–1287. <https://doi.org/10.1013/ajg.136>
  14. Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, Dray V, Keuchel M, Moreels T, et al. Small bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline – update 2022.
  15. Brito HP, Ribeiro IG, Horneaux de Koura DT, Bernardo WM, Chaces DM, Kuga R, et al. Video capsule enteroscopy vs. double balloon enteroscopy in the diagnosis of small bowel bleeding: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2018; 10(12): 400–421. <https://doi.org/10.4253/wjge.v10.i12.400>
  16. Yaghoobi M, Tann J, Alshammari VA, Th A, Svandrett K, Mofrad K, Takwoingi Y. Video capsule endoscopy versus computed tomography enterography in assessing suspected small bowel bleeding: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Eur H Gastroenterol Hepatol* 2023; 35(11): 1253–1262. <https://doi.org/10.1097/MEG0000000000002651>
  17. Blanco-Velasco G, Zamarippa RA, Solórzano-Pineda OM, Mascarenhas-Saraiva M, Blancas-Valencia JM, Herrández-Mondragón OV. Comparison in the diagnostic yields between „Pillcam SB3 capsule endoscopy and OMOM Smart Capsule 2” in small bowel bleeding: a randomized head-to-head study. *Dig Dis* 2021; 39: 211–216. <https://doi.org/10.1159/000511958>
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.hu](http://www.gastronews.hu) weboldalon.



# Gasztroenterológiai-kardiológiai multidiszciplináris konszenzus a hatékony gasztroprotekciónak szükségességéről antitrombotikus kezelés alkalmazásakor

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Kardiológusok Társaságának közös állásfoglalása

Herszenyi László dr.<sup>1</sup>, Aradi Dániel dr.<sup>2,3</sup>, Békássy Szabolcs dr.<sup>4</sup>, Járai Zoltán dr.<sup>5</sup>, Juhász Márk dr.<sup>6</sup>, Kiss Róbert Gábor dr.<sup>7</sup>, Kolossváry Endre dr.<sup>8</sup>, Nárdai Sándor dr.<sup>9</sup>, Simonyi Gábor dr.<sup>10</sup>, Szőnyi Mihály dr.<sup>11</sup>, Tomcsányi János dr.<sup>12</sup>, Torzsa Péter dr.<sup>13</sup>, Tulassay Zsolt dr.<sup>14</sup>, Vincze Áron dr.<sup>15</sup>, Becker Dávid dr.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Budapest; <sup>2</sup>Balatonfüredi Állami Szívkórház, Balatonfüred; <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest; <sup>4</sup>Országos Kórházi Főigazgatóság, Budapest; <sup>5</sup>Dél-budai Centrumkórház, Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológiai Profil és Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest; <sup>6</sup>Vaszary Kolos Kórház, Gasztroenterológia-Endoszkópia, Esztergom; <sup>7</sup>Észak-pesti Centrumkórház, Honvédkórház, Kardiológia Osztály, Budapest; <sup>8</sup>Dél-budai Centrumkórház, Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Angiológiai Profil és Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest; <sup>9</sup>Országos Mentális, Idegyógyászati és Idegsebészeti Intézet, Budapest; <sup>10</sup>Dél-budai Centrumkórház, Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ; Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest; Pécsi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs; <sup>11</sup>Észak-Közép-budai Centrum, Új Szt. János Kórház és Szakrendelő, Budapest; <sup>12</sup>Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórháza, Budapest; <sup>13</sup>Semmelweis Egyetem ÁOK, Családorvosi Tanszék, Budapest; <sup>14</sup>Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest; <sup>15</sup>Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Correspondence: herszenyi.laszlo@gmail.com

Az antitrombotikus (thrombocytaaggregáció-gátló – TAG és antikoaguláns) szerek alkalmazása nélkülözhetetlen a szív- és érrendszeri (kardiovaszkuláris – CV) betegségek kezelésében. Az antitrombotikus szerek alkalmazása azonban növeli a tápcsatornai vérzések kockázatát. A megelőzés során a CV és a gasztrointesztinális (GI) kockázati tényezőket egyaránt figyelembe kell venni és hatékony gyomornyálkahártya-védelmet (gasztroprotekciónak) kell alkalmazni. A gasztroprotekciónak alapja a hatékony savszekréció-gátlás. A protonpumpagátló (PPI)-szerek biztosítják a leghatékonyabb gasztroprotekciónak. Az antitrombotikus kezelés során az esetek egy részében nem történik hatékony gasztroprotekciónak, amely a PPI elégtelen alkalmazásával magyarázható. A hatékony gasztroprotekciónak illetően jelenleg nem áll rendelkezésre naprakész magyar útmutató vagy ajánlás. A közlemény a legújabb evidenciák tükrében, elismert hazai kardiológus és gasztroenterológus szakértők multidiszciplináris konszenzusa alapján összefoglalja az antitrombotikus kezelés során alkalmazandó gasztroprotekciónak legfontosabb gyakorlati szempontjait. KULCSSZAVAK: antitrombotikus kezelés, thrombocytaaggregáció-gátló, antikoaguláns, tápcsatornai vérzés, gasztrointesztinális kockázat, kardiovaszkuláris kockázatot, gasztroprotekciónak, protonpumpagátló

## Gastroenterologist-cardiologist expert consensus addressing the need of effective gastroprotection during antithrombotic therapy

Antithrombotic (antiplatelet and anticoagulant) therapy is essential in the treatment of cardiovascular (CV) disorders. However, their use is associated with increased risk of gastrointestinal bleeding. During the effective prevention, both CV and gastrointestinal (GI) risks should be taken into account and effective gastroprotection should be used. The basis of gastric mucosal defence (gastroprotection) is effective gastric acid inhibition. Proton pump inhibitor (PPI) therapy provides the most effective gastroprotection. During antithrombotic therapy there is an insufficient use of effective gastroprotection, which can be explained by an underuse of PPIs. There are no up-to-date Hungarian recommendations regarding the effective gastroprotection. This paper aims to develop statements and guidance devoted to these specific issues through a review of current evidence by a multidisciplinary group of known experts from the field of cardiology and gastroenterology.

**KEYWORDS:** antithrombotic therapy, anti-platelet, anticoagulant, gastrointestinal bleeding, gastrointestinal risk, cardiovascular risk, gastroprotection, proton pump inhibitor

### Bevezetés

Az antitrombotikus kezelés, amely gátolja a thrombus kialakulását alapvető fontosságú a szív- és érrendszeri (kardiovaszkuláris – CV) betegségek kezelésében. Az antitrombotikumok két fő csoportját különböztetjük meg:

1. thrombocytáaggregáció-gátló (TAG) szerek (pl. aszpirin-ASA, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor);
2. antikoaguláns szerek: a) heparinszármazékok – nem frakcionált heparin, kis molekulású heparin, LMWH, b) K-vitamin-antagonisták (pl. warfarin, acenocumarol); c) új típusú, direkt orális antikoaguláns szerek (DOAC) (pl. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) (az irodalomban nem K-vitamin-antagonista néven is szerepelnek – NOAC) (1).

Az antitrombotikus kezeléseket leggyakrabban CV-betegségek másodlagos megelőzése céljából alkalmazzuk (2, 3).

### Az antitrombotikus kezelés módozatai

Az antitrombotikus kezelésnek alapvetően három lehetséges alkalmazási stratégiája ismert:

1. Egy TAG-szer alkalmazandó: iszkémiás szívbetegség (ISZB), perifériás artériás érbetegség, stroke vagy szívizominfarktuson átesett betegek hosszú távú kezelésében.
2. Antikoaguláns monoterápia leggyakrabban pitvarfibrilláció, mechanikus műbillentyű, mélyvénás trombózis/pulmonalis embólia, thrombophylia esetén szükséges.
3. Egnél több antitrombotikus szer kombinációja válhat szükségessé:
  - kettős TAG-kezelés (dual-antiplatelet therapy – DAPT): akut szívizominfarktus után egy évig, és tervezett pekután koronáriaintervenció (PCI) után 6 hónapig,
  - antikoaguláns és egy TAG-szer (kettős „mechanizmus”, dual-pathway; dual antithrombotic therapy

– DAT); pitvarfibrilláló beteg szívizominfarktus/PCI-je után 3-12 hónapig (részletesen lásd a következőkben),

- strukturális intervenciók után egyéb tényezőktől függően TAG/DAPT/antikoaguláns/kettős antitrombotikus kezelés szükséges,
- antikoaguláns és két TAG-szer (három kombináció): pitvarfibrilláló beteg akut szívizominfarktus PCI-je után 1 hét – 1 hónapig.

### A TAG-kezelés főbb javallatai

#### *TAG-kezelés ISZB, koronáriabetegségben*

Koronáriabetegségben a TAG-kezelés legfontosabb javallatait és azok tudományos megalapozottságát az 1. táblázat foglalja össze.

#### *TAG-kezelés alsó végtagi perifériás verőérbetegség esetén*

Alsó végtagi perifériás verőérbetegségben a TAG-kezelés javallatait és azok tudományos megalapozottságát összefogó ajánlást a 2. táblázat tartalmazza.

#### *TAG-kezelés neurológiai vonatkozásai*

Agyi iszkémiát követően a TAG-kezelés stratégiáját az 1. ábra foglalja össze (4).

#### *Kiknek szükséges a DAPT-kezelés és mennyi ideig?*

Általánosságban DAPT-kezelés azon betegek esetében szükséges, akiknél friss akut koronáriszindróma (ACS) zajlott le (intervencióval vagy anélkül) vagy akiknél elektív perkután koronáriaintervenció (PCI) történt. A javallat függvényében az antitrombotikus szerek kombinációja és a DAPT-kezelés időtartama változó, de ne lépje túl akut beteg esetén a 12 hónapot, tervezett PCI esetében a fél évet. Csak az igen összetett, magas iszkémiás rizikójú kardiológiai eltérések (vagy első generációs

NSAID-k által okozott  
gastroduodenalis fekélyek  
megelőzésére!\*

**Noacid**<sup>®</sup>  
pantoprazol 20 mg, 40 mg

**NO REFLUX  
NO PROBLEM**



**Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!**

ÁRINFORMÁCIÓ (PUPHA: Publikus gyógyszertervezés, közzététel dátuma: 2023. 09. 22.):



**Noacid<sup>®</sup> 20 mg gyomornedv-ellenálló tablettá**  
[https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis  
&action=show\\_details&item=27148](https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=27148)  
**Árinformáció:** Noacid<sup>®</sup> 20 mg 28x: fogyasztói ár: 573 Ft,  
TB támogatás: 189 Ft, térítési díj: 384 Ft



**Noacid<sup>®</sup> 40 mg gyomornedv-ellenálló tablettá**  
[https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis  
&action=show\\_details&item=27149](https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=27149)  
**Árinformáció:** Noacid<sup>®</sup> 40 mg 28x: fogyasztói ár:  
1 095 Ft, TB támogatás: 377 Ft, térítési díj: 718 Ft

\*Noacid<sup>®</sup> 20 mg gyomornedv-ellenálló tablettá: Felhőtteknek Nem szelektív, nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) által okozott gastroduodenalis fekélyek megelőzésére, tartós NSAID-kezelést igényelő és ezért kockázatnak kitett betegek esetében.

Termékeink árváltozásával és rendelkezésével kapcsolatos információért forduljon orvosátogató kollégáinkhoz / klinikátogató kollégáinkhoz illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészség-biztosítási Alapkezelő honlapján: [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu). Ez a tájékoztató anyag orvosok és gyógyszerészek számára készült. Az Egis Gyógyszergyár Zrt. nem vállal felelősséget a közölt információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért. A termékről további tájékoztatás kapható az orvosátogatónál / vagy klinikátogató kollégáinknál található információs anyagokból. Amennyiben termékeink alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a [pharmacovigilance@egis.hu](mailto:pharmacovigilance@egis.hu) e-mail címen vagy a +36-1-803-22-22-es telefonszámon.

További információk:  
Egis Gyógyszergyár Zrt. Kardiológiai Üzletág,  
1134 Budapest, Lehel u. 15. tel.: 06-1-803-2222,  
e-mail: [marketing@egis.hu](mailto:marketing@egis.hu), honlap: [hu.egis.health](http://hu.egis.health)  
Lezárás dátuma: 2024. 03. 13.

NOA19





**1. táblázat: Thrombocytáaggregáció-gátló (TAG) kezelés javallatai koronáriabetegségben**

Ajánlás	Osztály	Evidencia-szint
<b>I. Akut szívizominfarktus (NSTEMI-ACS vagy STEMI) esetén</b>		
Kontraindikáció hiányában minden betegnél ajánlott az aszpirin adása, 150–300 mg-os kezdő orális töltő dózisban (vagy iv. 75–250 mg) és 75–100 mg/nap hosszú távú fenntartó adagban.	I	A
Az aszpirinterápián felül 12 hónap időtartamig ajánlott egy P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> -gátló (prasugrel, ticagrelor vagy clopidogrel) adása, hacsak nem áll fenn valamilyen kontraindikáció vagy rendkívül magas vérzéses kockázat.	I	A
Prasugrel (60 mg telítő dózis, 10 mg standard napi adag, amely 5 mg/nap ≥75 éves vagy <60 kg betegek esetén) előnyben részesítése a ticagrelor (180 mg telítő dózis, 90 mg naponta kétszer) terápiával szemben megfontolandó a PCI-n áteső NSTEMI-ACS-betegek esetén.	Ila	B
Clopidogrel (300–600 mg telítő dózis, 75 mg napi adag) kezelés csupán azon betegek esetén ajánlott, akiknél a ticagrelor vagy prasugrel nem hozzáférhető, nem tolerálható vagy kontraindikált.	I	C
A P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> -receptor-gátlókkal történő rutinszerű előkezelés nem javasolt olyan betegek esetén, akiknél a korai invazív stratégia mellett döntünk és ismeretlen a koronáriaanatómia.	III	A
Stentimplantáció után 3-6 hónappal az iszkémiás és vérzéses rizikó egyensúlyának figyelembevételével az aszpirinterápia leállítása megfontolandó.	Ila	B
<b>II. Krónikus koronáriszindróma, tervezett PCI után</b>		
Napi 75-100 mg aszpirin javasolt stentelést követően.	I	A
Napi 75 mg clopidogrel javasolt aszpirin kiegészítéseként a megfelelő telítés (vagyis 600 mg vagy >5 nap fenntartó dózis) után koronáristentelést követően 6 hónapon át az alkalmazott stent típusától függetlenül, kivéve akkor, ha életveszélyes vérzés kockázata vagy kialakulása miatt rövidebb időtartam (1-3 hónap) javasolt.	I	A
Olyan betegek esetében (PCI után és pitvarfibrilláció vagy egyéb OAC-indikáció fennállásakor), akik jogosultak NOAC-kezelésre, a thrombocytáaggregáció-gátló kezeléssel kombináltan NOAC (napi kétszer 5 mg apixaban, napi kétszer 150 mg dabigatran, napi egyszer 60 mg edoxaban vagy napi egyszer 20 mg rivaroxaban) alkalmazása javasolt VKA helyett.	I	A
<b>III. Krónikus koronáriszindróma, szekunder prevenció fázis</b>		
Napi 75-100 mg aszpirin javasolt olyan betegekben, akik korábban MI-n vagy revaszkularizáción estek át.	I	A
Napi 75 mg clopidogrel javasolt aszpirin alternatívájaként aszpirinintolerancia esetén.	I	B
Megfontolandó az aszpirin kiegészítése egy második antitrombotikus szerrel a hosszú távú szekunder prevenció érdekében olyan betegekben, akikben magas az iszkémiás események kockázata, de nincs magas vérzéses rizikójuk.	Ila	A
<b>IV. Koronáriabetegség primer prevenciója</b>		
Alacsony-közepes kockázatú egyéneknél vérlemezke-gátló kezelés nem javasolt a major vérzéses események kockázatának növekedése miatt.	III	A
Cukorbetegség esetén, ha az magas vagy igen magas kardiovaszkuláris kockázattal társul alacsony dózisú aszpirinkezelés megfontolható kontraindikációk hiányában.	Ilb	A

gyógyszerbevonatú stenttel élők) esetében indokolható a 12 hónapnál hosszabb DAPT-kezelés. Az egyéves DAPT-kezelést követően minden esetben kardiológiai egyeztetés szükséges. Amennyiben lehetséges, törekedni kell a monoterápiára történő leépítésre.

**Kiknek szükséges a kettős mechanizmusú antitrombotikus kezelés és mennyi ideig?**

Kettős mechanizmusú kombináció alatt az antikoaguláns és egy vagy több TAG egyidejű alkalmazását értjük. Pitvarfibrilláció miatt antikoaguláns kezelésben részesülő

beteg kiegészítő TAG-kezelést igényelhet pl. amikor pitvarfibrillációban szenvedő betegnél koronáristent-beültetésre kerül sor) vagy TAG-kezelésben részesülő betegnél antikoaguláns kezelésre is szükség van (pl. pitvarfibrilláció felléptekor).

Friss miokardiális infarktuson átesett betegnél fellépő pitvarfibrilláció esetén hármas kombinációra is szükség lehet, amennyiben perkután koronáriaintervenció történt (egy antikoaguláns + két különböző TAG együttes adása). A hármas kombináció időtartama lehetőség szerint ne haladja meg az 1 hónapot.

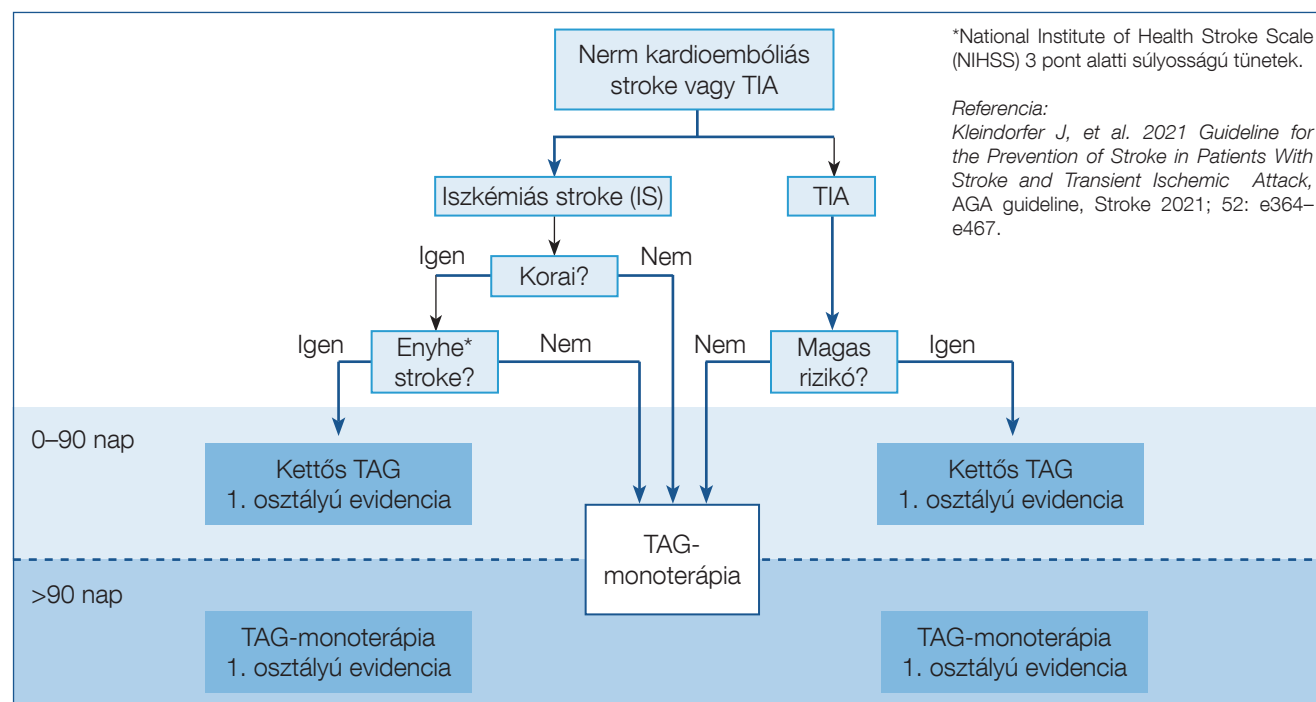


**2. táblázat: Thrombocytaaggregáció-gátló (TAG) kezelés javallatai alsó végtagi perifériás verőérbetegségben**

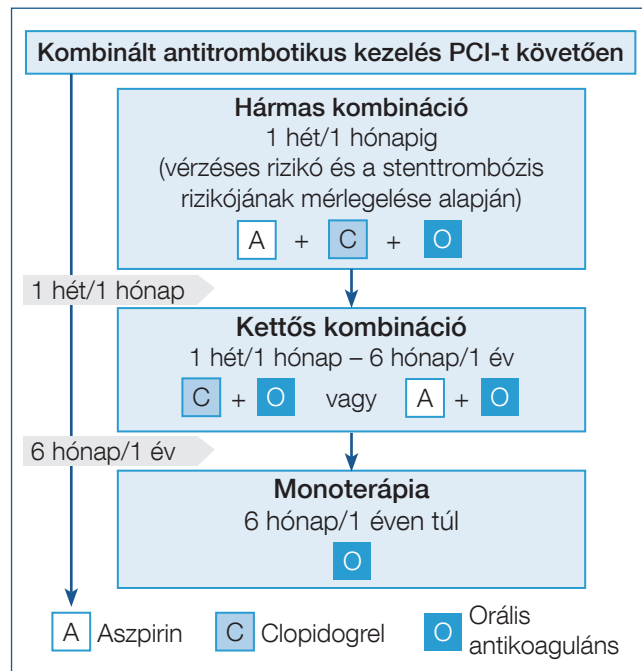
Ajánlás	Osztály	Evidencia-szint
Tünetmentes alsó végtagi verőérbetegek esetében thrombocytaaggregáció-gátló (TAG) kezelés rutinszerű alkalmazása nem javasolt.	III	A
Tünetekkel járó alsóvégtagi verőérbetegség <sup>a</sup> esetén a szívinfarktus, a stroke, és a vaszkuláris halálozás rizikójának csökkentése érdekében elsősorban clopidogrel (75 mg/nap) vagy ticagrelol (2x90 mg/nap) ajánlott.	I	A
Tünetekkel járó alsó végtagi verőérbetegség <sup>a</sup> esetén a szívinfarktus, a stroke, és a vaszkuláris halálozás rizikójának csökkentése érdekében ASA adása megfontolandó a clopidogrel vagy ticagrelol alternatívájaként 75-325 mg-os napi dózisban.	IIa	B
Tünetekkel járó alsó végtagi verőérbetegség <sup>a</sup> esetében kis dózisu alvadásgátló terápia (2x2,5 mg rivaroxaban/nap) és ASA-kezelés (100 mg/nap) együttes alkalmazása megfontolandó a kardio-vaszkuláris és alsó végtagi események kockázatának csökkentésére, kis vérzéses kockázat, valamint szívelégtelenség, cukorbetegség, veseelégtelenség (GFR <60 ml/min) többszörös ateroszklerotikus ér-érintettség (legalább két érterület) valamelyikének fennállása esetén.	IIa	B
Tartós TAG-kezelés ajánlott minden alsó végtagi revaszkularizáción átesett beteg számára.	I	C
Infrainguinalis bypass-műtetet követően legalább egyszeres TAG-kezelés ajánlott.	I	A
Infrainguinalis stent beültetést követően megfontolandó legalább 1 hónapig – gyógyszerkibocsátó sztent, vagy fedett stent esetén – legalább 3 hónapig ASA és clopidogrel kombinációja.	IIa	C
Hosszú távú orális antikoaguláns kezelést igénylő (pl. pitvarfibrilláló), tünetmentes, vagy sebészeti revaszkularizáción átesett betegek esetében, illetve olyan endovaszkuláris revaszkularizáción átesett betegek esetében, akiknél a vérzési rizikó nagy, az orális antikoaguláns kezelés monoterápiában történő alkalmazása megfontolandó.	IIa	B
Hosszú távú orális antikoaguláns kezelést igénylő (pl. pitvarfibrilláló), alsó végtagi endovaszkuláris revaszkularizáción átesett betegek esetében, akiknél a vérzési rizikó kicsi, az orális antikoaguláns kezelés kiegészítése TAG-monoterápiával legalább 1 hónapig megfontolandó.	IIa	C
Kettős TAG-kezelés vagy kis dózisu véralvadásgátló + ASA-kezelés esetén a vérzéses szövődmény megelőzése érdekében protonpumpagátló gyógyszer adása javasolt.	I	C
TAG-monoterápia esetén a vérzéses szövődmény megelőzése érdekében protonpumpagátló gyógyszer adása megfontolandó.	IIa	C

<sup>a</sup>Tünetekkel járó alsó végtagi verőérbetegség: claudicatio, végtagot veszélyeztető iszkémia, megelőző revaszkularizáció vagy amputáció

**1. ábra: Thrombocytaaggregáció-gátló (TAG) kezelés stratégiája agyi iszkémia után**



**2. ábra: A kombinált antitrombotikus kezelés leépítési stratégiája**



A kettős mechanizmusú (dual pathway) (antikoaguláns + TAG) kombináció minden esetben csak másodlagos (szekunder) megelőzés céljából indokolt, és meghatározott ideig tarthat.

Az Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology) legújabb ajánlásai értelmében pitvarfibrilláló betegnél, újonnan bekövetkező koronáriaesemény esetén a hármaskombináció (egy antikoaguláns + két különböző TAG együttes adása) időtartamát 1 hét és 1 hónap közötti időtartamban kell meghatározni, a beteg vérzéses és trombotikus kockázatának függvényében, ezt követően még 12 hónapig kettős mechanizmusú (dual-pathway) kezelés (antikoaguláns + egy TAG) kombináció folytatandó, amelyet antikoaguláns monoterápia követ. A CV haszon és a GI vérzéses kockázat mérlegelése mellett kell a kezelési sémákat alkalmazni és az időtartamot „kitirálni” (2. ábra) (5–8).

A kettős mechanizmusú (antikoaguláns + TAG) (DAT) és kettős TAG kombináció szempontjából kedvezőtlen betegprofil legfontosabb kockázati tényezőit a 3. táblázat foglalja össze. A kedvezőtlen betegprofil a GI-vérzés szempontjából is igen nagy kockázatú csoportot jelent, ezért ebben a csoportban lehetőség szerint minimalizálni kell a kombinációs kezelés időtartamát.

#### Aszpirin (ASA) elsődleges (primer) profilaxis

Az ASPREE-vizsgálatban, amelyben 19 114, 70 év feletti egyént vontak be, randomizációt követően primer CV-profilaxis céljából 9525 egyén 100 mg aszpirin (ASA), 9589 egyén pedig placebokezelésben részesült. A 4,7 éves követés során a CV-események aránya között nem volt különbség, de az ASA-kezelésben részesülő csoportban szignifikánsan nagyobb volt a jelentős felső GI-vérzések aránya (9).

**3. táblázat: A kettős TAG és kettős mechanizmusú (dual-pathway) (antikoaguláns + TAG) kombinációs kezelés szempontjából kedvezőtlen betegprofil**

Várhatóan rövid élettartam
Ismert malignus betegség
Nem megfelelő együttműködés (compliance, adherencia)
Nem megfelelő mentális állapot
Végstádiumú vesebetegség
Előrehaladott életkor
Krónikus alkoholizmus
Anémia
Korábban lezajlott jelentős GI-vérzés vagy vérzéses stroke

Egy metaanalízis, amely 11 randomizált placebo-kontroll-csoportos vizsgálatot és 157 248 egyén adatait dolgozta fel, azt igazolta, hogy a primer CV-profilaxis céljából alkalmazott ASA nem befolyásolta a bármely okból bekövetkezett mortalitást, nem csökkentette a CV-mortalitást vagy a stroke arányát, de szignifikánsan megnövelte a jelentős (major) GI-vérzések és az intracranialis vérzések kockázatát (10).

Egy friss amerikai állásfoglalás szerint 40 és 59 éves kor között a kis dózisú ASA-kezelés elsődleges profilaxisként csak abban az esetben mérlegelendő, ha 10 éven belül a várhatóan bekövetkező CV-betegség kockázata meghaladja a 10%-ot. Hangsúlyozandó azonban, hogy az egyértelmű haszon még ebben a nagyobb CV-kockázatú csoportban is alacsony.

Az állásfoglalás szerint 60 éves kor feletti elsődleges profilaxisként alkalmazott kis dózisú ASA-kezelésnek nincs érdemi haszna, de jelentősen megnöveli a GI vérzéses kockázatot, míg 75 éves kor felett az elsődleges megelőzés céljából történő ASA-kezelés leállítandó (11).

Fentiek alapján jelenleg csupán a következő esetekben mérlegelhető primer prevencióként TAG-gátló kezelés:

- diabetes mellitus és magas vagy nagyon magas CV-kockázat esetén aszpirin alkalmazása megfontolható (II/b evidenciaszint);
- 70 év alatti, magas vagy nagyon magas CV-kockázatú és kis vérzéses esélyű személyek számára az ASA primer prevenció alkalmazása egyéni mérlegelés szerint történhet (ajánlás erre az ESC szerint nincs);
- TAG-kezelés esetén a vérzéses kockázat csökkentésére gasztroprotektív alkalmazása szükséges (IA evidenciaszint).

#### Az antitrombotikus kezelés GI-kockázata

Nemzetközi adatok szerint a gyógyszer-mellékhatások okozta sürgősségi kórházi felvételek és/vagy kórházi halálozás leggyakoribb oka a felső GI-vérzés. Ebben az NSAID-kezelés mellett elsősorban az antitrombotikus kezelés a felelős (12–15).

Az antitrombotikus szerek jelentős mértékben megnövelik a felső GI-vérzések kockázatát: a K-vitamin-antago-

nisták (kumarin, warfarin) kb. ötszörös, a nagy dózísú ASA négyszeres, a kis dózísú ASA háromszoros, a clopidogrel kétszeres, a ticlopidin háromszoros vérzéses kockázatnövekedést jelentenek (16).

A kettős TAG-kezelés során a TAG-monoterápiához képest szignifikánsan tovább fokozódik a jelentős GI vérzéses szövődmények aránya. A több mint 15 000 beteg bevonásával végzett CHARISMA-vizsgálatban azt találták, hogy a kettős TAG (75 mg clopidogrel + 75-100 mg aszpirin) kezelés mellett a vérzéssel összefüggő mortalitás több mint két és félszeres, a vérzés és stroke kockázata pedig több mint négyszeres kockázatnövekedést jelent az ASA-monoterápiához képest (17, 18).

Bár az új, direkt antikoaguláns (DOAC) szerek számos előnyt jelentenek a K-vitamin-antagonista szerekhez képest és biztonságosabbak a CV-betegségek kezelésében, ezzel a gyógyszercsoporttal kapcsolatban is számolni kell a GI vérzéses szövődmények lehetőségével. A DOAC-szerek tópicus-lokális antikoaguláns és irritatív, valamint nyálkahártya-gyógyulást gátló hatásuk révén szintén növelhetik a tápcsatornai vérzés kockázatát (19–22). Általánosságban elmondható, hogy a K-vitamin-antagonistákhoz képest a DOAC-szereknek kedvezőbb mellékhatásprofilja, kisebb a bármilyen típusú vérzés, beleértve a GI-vérzés kockázata (23–25).

A TAG, a K-vitamin-antagonista és a DOAC-kezeléssel kapcsolatban a GI-vérzés legfontosabb kockázati tényezői alapvetően megegyeznek. Az antitrombotikus kezelés során a GI-vérzés kockázatának csökkentése céljából a legfontosabb teendők: a rizikótényezők felmérése és figyelembevétele; nagy kockázatú betegek esetében az antikoaguláns kezelés mellett a TAG, a kortikoszteroid, az NSAID-szerek együttes adásának kerülése; tartós antitrombotikus kezelés előtt/alatt fekélyes kórtörténet esetén a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekció eradikációja és a gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotekción) konzekvens alkalmazása (4. táblázat) (26–30).

### Antitrombotikus kezelés során alkalmazható prediktív pontrendszerek

A gyakorlat számára fontos lenne az antitrombotikus kezelés optimális időtartamának pontos meghatározása, amellyel önmagában csökkenteni lehetne a GI vérzéses kockázatot. A GI vérzési kockázatot tovább csökkenthet-

#### 4. táblázat: Az antitrombotikus kezelés során a gasztrointesztinális (GI) vérzés kockázatának csökkentése céljából legfontosabb teendők

A GI-vérzés kockázati tényezőinek felmérése és figyelembevétele
Magas vérzéses kockázatú betegek esetében kerülni kell a TAG, antikoaguláns, kortikoszteroid, NSAID-szerek kombinációit, együttes adását
Tartós antitrombotikus kezelés előtt fekélyes kórtörténet esetén <i>Helicobacter pylori</i> ( <i>H. pylori</i> ) tesztelés és pozitívitás esetén <i>H. pylori</i> eradikációs kezelés
PPI-alapú gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotekción) konzekvens alkalmazása szükséges

né az elmúlt években kidolgozott és a gyakorlat számára javasolt prediktív pontrendszerek szélesebb körű alkalmazása. A legismertebb prediktív pontrendszerek közé tartozik a Crusade 100 pontos GI vérzési pontrendszer, amely szerint két vagy több egyidejű antitrombotikus szer alkalmazása esetén az alacsony kockázati csoportban a GI-vérzés rizikója kb. 5%, míg a nagyon magas kockázati csoportban ez a rizikó eléri a 20%-ot (31). Újabb prediktív pontrendszer az ún. (ABC)<sub>2</sub>D 7 pontos score-rendszer, amely a 65 év feletti életkort, a fennálló vérszegénységet, a frissen lezajlott jelentős GI-vérzést, a régebben lezajlott GI-vérzést, a PPI-szedést, az antikoaguláns és a kettős TAG-kezelést veszi figyelembe. Ez a score-rendszer egyszerűbbnek tűnik, mint a Crusade-pontrendszer, és kb. 85%-os hatékonysággal képes előre jelezni a GI-vérzés bekövetkeztét (32).

Az ún. PRECISE-DAPT ötpontos score-rendszer az életkor, a fehérvérsejtszám, a hemoglobinszint, a kreatinin clearance és a korábban lezajlott GI-vérzés figyelembevételével alacsony és nagy vérzési kockázati csoportokat különít el. Az alacsony GI kockázati csoportban a CV-prevenció szempontjából a kezelési minimum elfogadhatóan alacsony (number needed to treat, NNT=24), míg a nagy GI kockázati csoportban (≥25 pontszám esetén) a vérzés nagy valószínűséggel akár már 38 beteg kezelése esetén is legalább egy betegnél be fog következni (number needed to harm, NNH=38) (33).

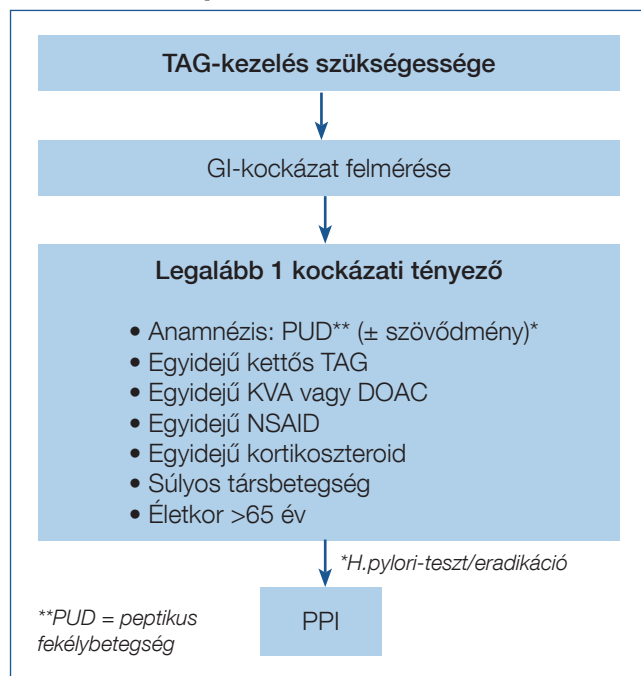
Az utóbbi években a vérzéses események objektív jellemzésére egy egységes vérzésdefiníciós rendszert alkottak (Bleeding Academic Research Consortium). Öt vérzéses kategóriát különítettek el (BARC 1-5 típus), amelyek a legenyhébb felületes bőrbevérzéstől (1-es típus) a fatális vérzésekig terjednek (5-ös típus). Emellett a magas vérzéses kockázat jellemzésére (HBR = high bleeding risk) egy új klinikai vérzéses pontrendszert alkottak, a HBR-score-t. A pontrendszeren belül major és minor kritériumok találhatóak. HBR-ről akkor beszélünk, ha legalább egy magas és/vagy két minor kritérium teljesül.

Antitrombotikus kezelés elkezdése esetén a fentiekben említett prediktív score-rendszerek segítségével megkülönböztethető az alacsony GI kockázati csoport, amelyben minimális GI-kockázat mellett csökkenthető a CV-események aránya, míg a magas GI kockázati csoportban a CV-prevenció pozitív hozadéka messze alulmarad a jelentős GI vérzéses eseményekkel szemben (34–36).

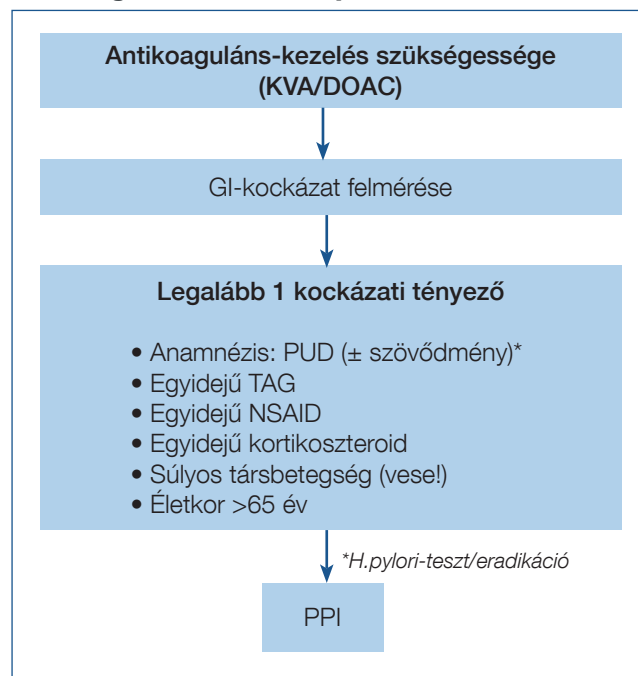
### A gasztroprotekción elégtelen alkalmazása

A nemzetközi ajánlások egyértelműen állást foglalnak abban, hogy GI-kockázat fennállása esetén hatékony gasztroprotekción kell alkalmazni, ez különösen érvényes kettős TAG-kezelés esetén (2, 3, 5, 29). A gyakorlatban azonban ez mégsem valósul meg maradéktalanul. Nemzetközi adatok szerint, a betegek jelentős hányada, akár kettős TAG (DAPT) kezelés mellett sem részesül gasztroprotekciónban (37, 38). A hazai gyógyszerforgalmi adatok is arra utalnak, hogy elégtelen a gasztroprotekción alkalmazása, igen jelentős az antitrombotikus szerek és a protonpumpagátló (PPI) gyógyszerforgalmi adatai közötti különbség: míg a CV-pre-

**3. ábra: Gasztroprotekción algoritmus TAG-monoterápia során**



**4. ábra: Gasztroprotekción algoritmus antikoaguláns monoterápia során**



venció céljából alkalmazott antitrombotikus gyógyszerforgalom 2016-hoz képest az éves 6 millió dobozról 2022-ben jelentősen, 16 millió dobozra nőtt, addig a PPI-gyógyszerforgalom növekedése sokkal kisebb mértékű volt (2016-ban 10,7 millió, 2022-ben 12,6 millió/doboz/év).

**A gasztroprotekción lehetőségei**

A gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotekción) alapja a hatékony savszekréció-gátlás. A hatékony savszekréció-gátlás, különösen PPI-kezelés bevezetése forradalmasította a felső tápcsatornai kórképek, a savfüggő kórképek kezelését és a gasztroprotekción (39).

Számos metaanalízis igazolta, hogy a nem szteroid-gyulladásgátló (NSAID) kezelés során a PPI-k minden vonatkozásban hatásosabb gasztroprotektív szerek, mint a H2-receptor-antagonisták (H2RA): hatékonyabban megelőzik az endoszkóposan igazolt fekélyek, a tüneteket okozó fekélyek és a felső GI-szövődmények (elsősorban a felső tápcsatornai vérzés) előfordulását (40, 41). Az NSAID-kezeléshez hasonlóan, az antitrombotikus kezelés során is számos metaanalízis megerősítette, hogy a leghatékonyabb gasztroprotekción a PPI-szerek biztosítják (42–44).

**A PPI gasztroprotekción időtartama**

A GI vérzéses kockázattal rendelkező betegek esetében a hosszú távú antitrombotikus kezelés teljes időtartama alatt biztosítani kell a megfelelő dóziszú PPI védelmet.

**Minden PPI egyformán hatékony a gasztroprotekción során?**

A PPI-szerek hatásmechanizmusa alapvetően azonos, csupán a farmakokinetika–farmakodinámia terén vannak bizonyos különbségek, az eltérések klinikai jelentősége

azonban nem egyértelmű. Bármelyik PPI-szer klinikailag hatékony gasztroprotekción biztosít. A gasztroprotekción során standard dóziszú, napi egyszeri PPI alkalmazása javasolt. Az irodalomban nincs arra vonatkozó evidencia, miszerint a magasabb dóziszú PPI-kezelés tovább csökkenti a GI-károsodás kockázatát.

**PPI-gasztroprotekción a gyakorlatban – kezelési algoritmus**

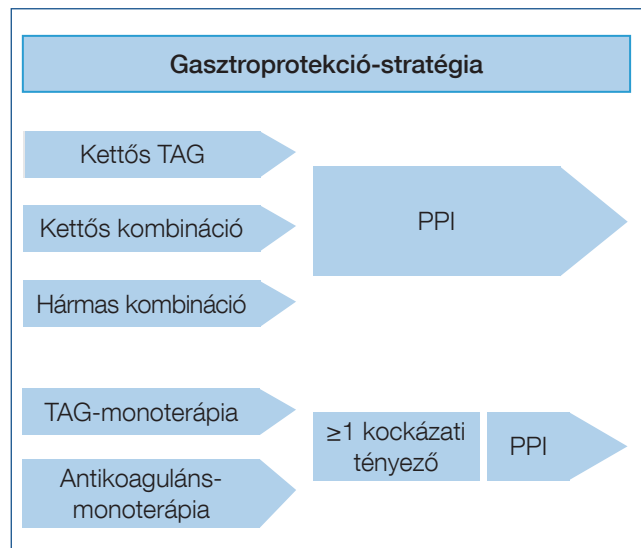
A mindennapi gyakorlatban a TAG, illetve az antikoaguláns kezelés szükségességének felmérése mellett elengedhetetlen a GI vérzéses kockázati tényezők felmérése. Nemzetközi ajánlások értelmében, a TAG és az antikoaguláns monoterápia során legalább egy GI kockázati tényező fennállása esetén egyaránt hatékony, standard dóziszú PPI-alapú gasztroprotekción kell alkalmazni (3–4. ábrák) (29).

Kettős TAG, antikoaguláns és egy TAG-szer (dual antithrombotic therapy – DAT) vagy antikoaguláns és két TAG-szer (három kombináció) esetén, akár egyéb GI kockázati tényező hiányában is, standard dóziszú PPI-alapú gasztroprotekciónra van szükség (5. ábra).

**A PPI-clopidogrel gyógyszer-interakción kérdése**

A mindennapos gyakorlatban, különösen idős, multimorbid, több gyógyszert szedő beteg esetében számolni kell a gyógyszer-interakción lehetőségével. A legtöbb gyógyszer-interakción a legrégebbi PPI, az omeprazol esetében írták le, míg e téren a pantoprazol rendelkezik a legkedvezőbb tulajdonságokkal (45, 46). Elsősorban farmakodinámias-experimentális és megfigyeléses vizsgálatok



**5. ábra: Gasztroprotekciónálános stratégiája – algoritmus**


alapján merült fel a PPI-clopidogrel interakció lehetősége, amelynek következtében csökkenhet a clopidogrel trombocitaaggregáció-gátló hatása. A prospektív, randomizált klinikai vizsgálatok azonban azt igazolták, hogy a clopidogrel és a PPI együttes adása nem növeli a szív-ér rendszeri kockázatot (47).

A legmegbízhatóbb adatok a COGENT-vizsgálatból származnak: a kis dózisú aszpirint (ASA-t) és clopidogrelt szedő betegek a randomizáció során omperazol vagy placebót kaptak. A 3761 beteg adatainak értékelése során a szív-ér rendszeri események arányában nem volt különbség az omeprazol-clopidogrel kombinációt (4,9%) és a csak clopidogrelt szedő (5,7%) betegek között (48).

A PRODIGY-vizsgálatban kettős TAG (clopidogrel és ASA) kezelésben részesülő 1970 beteg közül 738 beteg (a résztvevők 37,5%-a) PPI-kezelésben is részesült. Az egy évig tartó követés során a vizsgálat elsődleges, összetett végpontja terén (bármilyen okból bekövetkező halál, miokardiális infarktus, cerebrovaszkuláris esemény) nem volt különbség a PPI nélküli és a PPI-vel kezelt csoportok között (49).

A nagy esetszámú, 17 598 beteg bevonásával végzett multicentrikus, prospektív, randomizált vizsgálat (COMPASS – Cardiovascular Outcomes for People Using Anti-coagulation Strategy) az eddigi legnagyobb tanulmány, amely a PPI (40 mg pantoprazol) hosszú távú hatékonyságát és biztonságosságát tűzte ki célul. Ez a vizsgálat, emellett, hogy megerősítette a PPI gasztroprotekciónálánytelmú hatékonyságát, a pantoprazol CV biztonságosságát is egyértelműen igazolta (50, 51).

A fentiekben részletezett cáfolatok ellenére, a farmakodinámiás-experimentális és megfigyeléses vizsgálatok alapján felmerült PPI-clopidogrel interakciónálánytelmú lehetősége miatt, a nemzetközi ajánlások értelmében clopidogrel-kezelés esetén a gasztroprotekciónálánytelmú során a PPI-szerek közül elsősorban a pantoprazol vagy a rabeprazol választandó, amelyek nem, vagy csak a legkisebb mér-

**5. táblázat: A gasztroenterológiai-kardiológiai multidiszciplináris konszenzus legfontosabb megállapításai**

Az antitrombotikus kezelés racionalizálására kell törekedni
Nélkülözhetetlen a konzekvens gasztroprotekciónálánytelmú alkalmazása
Elsődleges megelőzés céljából kerülni kell az aszpirin (ASA) rutinszerű alkalmazását
Kettős TAG, kombinált kezelések időtartamának szigorú betartására, a kombinációs kezelések leépítésére kell törekedni
Az antitrombotikus kezelés során fel kell mérni a gasztrointesztinális vérzés kockázati tényezőit
A gasztrointesztinális vérzés kockázati tényezőiből kialakított prediktív pontrendszerek gyakorlati alkalmazása ajánlott
TAG vagy antikoaguláns monoterápia esetén egy vagy több GI vérzéses kockázati tényező esetén PPI-gasztroprotekciónálánytelmú szükséges (I. kezelési algoritmus)
Kettős TAG, kombinált antitrombotikus kezelés esetén (akár egyéb GI vérzéses kockázati tényező hiányában is) PPI-gasztroprotekciónálánytelmú van szükség (I. kezelési algoritmus)
Bármelyik PPI-szer klinikailag hatékony gasztroprotekciónálánytelmú biztosít
Gasztroprotekciónálánytelmú során standard dózisú, napi egyszeri PPI-gasztroprotekciónálánytelmú alkalmazandó
Az antitrombotikus kezelés teljes időtartama alatt biztosítani kell a PPI-védelmet
Clopidogrelkezelés esetén olyan PPI-szer választandó, amely nem befolyásolja a gyógyszer-interakciónálánytelmú felelős CYP2C19 enzimrendszert (pantoprazol, rabeprazol)
Prasugrel és ticagrelor alkalmazásakor bármelyik PPI-szer választható
Szövődmény nélküli, vagy szövődményes fekélyes anamnézis esetén, tervezetten tartós antitrombotikus szedés előtt <i>H. pylori</i> tesztelés végzendő és pozitívitás esetén eradikációs kezelés szükséges

tékben befolyásolják a gyógyszer-interakciónálánytelmú felelős CYP2C19 enzimrendszert. Prasugrel és ticagrelor alkalmazása esetén ilyen megkötés nincs, bármelyik PPI-szer választható (29, 52–54).

***Helicobacter pylori* eradikációnálánytelmú és antitrombotikus kezelés**

Jól ismert tény, hogy a *H. pylori* fertőzés a peptikus fekélybetegség (PUD) fő kockázati tényezője és az infekciónálánytelmú eradikációnálánytelmú csökkenti a fekélyek incidenciáját, a vérzések arányát. Emiatt szövődmény nélküli, vagy szövődményes (vérzés, perforációnálánytelmú) fekélyes anamnézis esetén, a tervezetten tartós antitrombotikus szedés előtt *H. pylori* tesztelést

javasolt és pozitív esetén eradikációs kezelés szükséges (55, 56).

Fekélyes kórtörténet hiányában azonban, az antitrombotikus szert szedő összes beteg esetében a *H. pylori* tesztelés és az eradikációs kezelés elvégzése a gyakorlatban nem kivitelezhető és nem tekinthető költséghatékony stratégiának (29, 57).

## Következtetések

Az antitrombotikus szerek nélkülözhetetlenek a CV-betegségek kezelésében. Az antitrombotikus szerek alkalmazása azonban növeli a felső GI-vérzés kockázatát. Ezért a gastroenterológiai-kardiológiai multidiszciplináris kon-

szensus összefoglalta az antitrombotikus kezelés racionálizálásának és a hatékony gasztroprotektív konzekvens alkalmazásának alapelveit. A konszenzus legfontosabb gyakorlati megállapításait az 5. táblázat foglalja össze. Ezek a megállapítások a háziorvosi gyakorlat számára is fontos támpontot jelenthetnek.

## Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy a szakmai ajánlás megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

## Irodalom

- Verheugt FWA, Ten Berg JM, Storey RF, et al. Antithrombotics: From Aspirin to DOACs in Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation (Part 3/5). *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(5): 699–711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.080>
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34): 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(1): 5–115. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab154>
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52(7): e364–e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39(3): 213–260.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43(7): 561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021; 23(10): 1612–1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
- Mahady SE, Margolis KL, Chan A, et al. Major GI bleeding in older persons using aspirin: incidence and risk factors in the ASPREE randomised controlled trial. *Gut* 2021; 70(4): 717–724. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321585>
- Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019; 40(7): 607–617. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy813>
- US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022; 327(16): 1577–1584. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4983>
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329(7456): 15–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15>
- Osanlou R, Walker L, Hughes DA, et al. Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open* 2022; 12(7): e055551. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055551>

- Haerdtlein A, Debold E, Rottenkolber M, et al. Which Adverse Events and Which Drugs Are Implicated in Drug-Related Hospital Admissions? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2023; 12(4): 1320. <https://doi.org/10.3390/jcm12041320>
- Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018; 392(10145): 387–399. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31133-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31133-4)
- Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, et al.; Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(2): 235–242. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02759.x>
- Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, et al.; CHARISMA Investigators. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010; 121(23): 2575–2583. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895342>
- Berger JS, Bhatt DL, Steg PG, et al. Bleeding, mortality, and antiplatelet therapy: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2011; 162(1): 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.04.015>
- Cangemi DJ, Krill T, Weideman R, et al. A Comparison of the Rate of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(5): 734–739. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.39>
- Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017; 23(11): 1954–1963. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.1954>
- Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, et al. Risk and Management of Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a Narrative Review. *Adv Ther* 2022; 16: 1–26. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02333-9>
- Ingason AB, Hreinsson JP, Björnsson ES. Gastrointestinal Bleeding on Oral Anticoagulation: What is Currently Known. *Drug Saf* 2022; 45(12): 1449–1456. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01243-7>
- Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, et al. Risk and Management of Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a Narrative Review. *Adv Ther* 2023; 40(1): 41–66. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02333-9>
- Bassand JP, Virdone S, Badoz M, et al. Bleeding and related mortality with NOACs and VKAs in newly diagnosed atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF registry. *Blood Adv* 2021; 5: 1081–1091. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.202003560>
- Lee HJ, Kim HK, Kim BS, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients on oral anticoagulant and proton pump inhibitor co-therapy. *PLoS One* 2021 Jun 17; 16(6): e0253310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253310>
- Lanas-Gimeno A, Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16(6): 673–685. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1325870>
- Nishtala PS, Jamieson HA, Hanger HC, et al. Examining the Risks of Major Bleeding Events in Older People Using Antithrombotics. *Cardiovasc Drugs Ther* 2019; 33(3): 323–329. <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06867-z>

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

# A kolonoszkópia aktuális helyzete, indikációi

Vincze Áron dr.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Intervenció Gasztroenterológiai Tanszék, Pécs  
Correspondence: vincze.aron@pte.hu

A kolonoszkópia lehetővé teszi a teljes vastagbél vizuális megtekintését a végbéltől a vakbélig. Továbbra is arany standard a polipok és a vastagbélrák kimutatásában. Az eljárás biztonságos és hatékony eszköz a vastagbél vizsgálatára. A vastagbélrák szűrése és követése a kolonoszkópia leggyakoribb indikációja. A kolonoszkópia a technológiai fejlődés révén jó minőségű és nagy felbontású képet ad a nyálkahártyáról. Az újabb technológiák lehetővé teszik a szövettani előrejelzést, és segítenek meghatározni az eltávolítás megfelelő módját. A premalignus vagy malignus léziók eltávolítása mellett egyéb terápiás intervenciók is gyakran történnek kolonoszkópia során. Az eljárás hatékonyságának és biztonságosságának ellenőrzését minőségi mutatók segítik, monitorozásuk lehetővé teszi a szolgáltatás színvonalának és ezen keresztül a betegellátás minőségének folyamatos javítását.

**KULCSSZAVAK:** kolonoszkópia, endoszkópos minőségi mutatók, bélelkészítés, adenomadetekciós ráta

## The current situation and indications of colonoscopy

Colonoscopy enables visual inspection of the entire large bowel from the rectum to the cecum. It remains the gold standard for the detection of polyps and colorectal cancer. The procedure is a safe and effective way of evaluating the large bowel. Screening for and surveillance of colorectal cancer are the most frequent indications for colonoscopy. The technology for colonoscopy has evolved to provide a very clear and high-definition image of the mucosa. Newer technologies allow histological prediction and help to determine the appropriate techniques for removal. In addition to removal of premalignant or malignant lesions, other therapeutic interventions are also frequently carried out during colonoscopy. The efficiency and safety of the procedure are checked by quality indicators, their monitoring enables the continuous improvement of the service and, in turn, the quality of patient care.

**KEYWORDS:** colonoscopy, quality indicators in endoscopy, bowel preparation, adenoma detection rate

## Bevezetés

A kolorektális rák a harmadik leggyakoribb rosszindulatú daganat, a daganatos halálások második leggyakoribb oka. Újabb adatok alapján kolonoszkópos szűréssel 10 éves követési periódusban 18%-kal csökkenthető a kolorektális rák rizikója még alacsony részvételi arány esetén is, ahol a meghívottak csupán 42%-a vállalta a szűrő kolonoszkópiát. Azoknál az egyéneknél, akiknél megtörtént a vastagbél-tükrözés, a kolorektális rák kockázata 31%-kal, a kolorektális rákkal összefüggő halálozás 50%-kal csökkent (1). Fentiek tovább erősítik a kolonoszkópos vizsgálat vezető szerepét, és várható a vizsgálati igények további növekedése is. Számos tényező befolyásolja ugyanakkor a hatékonyságot,

amelyek ismerete elengedhetetlen a szolgáltatás színvonalának emeléséhez, a negatív társadalmi megítélés javításához és az adherencia növeléséhez. Ezen szempontokra hívja fel a figyelmet a közlemény.

## Indikációk

A vastagbél-tükrözés indikációi régóta változatlanok, a vastagbélben előforduló kóros állapotok vizsgálatára és nagyon sok esetben kezelésére terjednek ki. A vizsgálat elfogadott javallatait teljes körűen az Amerikai Gasztrointesztinális Endoszkópos Társaság állásfoglalásában írták le (2). Diagnosztikus célból leggyakrabban kolorektális rák szűrése, értékelése és követése, gyulladásos bélbetegség diagnosztikája, a

terápiás válasz értékelése és követése, valamint vastagbél-eredetű vérzések azonosítása, ritkábban krónikus hasmenés okának felderítése miatt van szükség vastagbélűkrözésre. A fenti diagnosztikus indikációval végzett vizsgálatokat sok esetben terápiás beavatkozások is kiegészítik, mint például premalignus és korai malignus léziók endoszkópos eltávolítása és/vagy ablációja, továbbá vérzéscsillapítás. Más esetekben eleve terápiás célzattal végzik a beavatkozást a korábban azonosított és el nem távolított premalignus és korai malignus polipok eltávolításán túl idegentest-eltávolítás, benignus szűkületek tágítása, malignus szűkületek palliatív kezelése vagy a vastagbél dekompresziója céljából. Daganatos elváltozások műtéti megoldását segíti a léziók helyének megjelölése preferáltan a műtét előtt tusjelöléssel, ennek elmaradása esetén pedig intraoperatív vizsgálat során történő azonosítással. A jól meghatározott indikációk és követési idők ellenére a jelenlegi klinikai gyakorlatban a kolonoszkópia túlhasználata és alulhasználata egyaránt megfigyelhető. Egy egyesült államokbeli tanulmány szerint alacsony kockázatú adenomaeltávolítás után a betegek negyedénél túl korán, míg magas kockázatú adenoma el-

távolítása után a betegek több mint felénél túl későn vagy egyáltalán nem történt követő kolonoszkópia (3). Mindkettő kerülendő, mert a túlhasználat szükségtelen kockázatoknak teszi ki a beteget, az alulhasználat pedig a magas kockázatú adenomák és a posztkolonoszkópos kolorektális karcinómák kockázatát növeli (4).

### Hatékonyaság és minőség

A kolonoszkópia optimális hatékonysága számos tényezőtől függ, amelyeket a kolonoszkópia minőségének és hatékonyságának mérésére lehet felhasználni. A minőség fontosságát a legszemléletesebben az endoszkópia után megjelenő daganatokra, valamint a fel nem ismert adenomákra vonatkozó adatok bizonyítják. Kolonoszkópia után 3 éven belül megjelenő vastagbélrák Angliában egy közel 300 000 esetet elemző tanulmány szerint az összes eset 8,6%-ában fordult elő, és az előfordulási arány 8 év alatt 10,6%-ról 7,3%-ra csökkent (5). A nem felismert adenomák aránya több mint 15 000 tandem kolonoszkópos vizsgálat metaanalízise alapján 26%-os, az előrehaladott adenomák aránya 9%, a proximális előreha-

1. táblázat: A kolonoszkópia minőségi mutatói, (7) alapján

Kategóriák	Fő mutatók és célértékek	Alárendelt minőségi mutatók és célértékek		
1. Vizsgálat előtti minőségi mutatók	Megfelelő béltisztulás aránya (A1A)	95%	Kolonoszkópiára szánt megfelelő mennyiségű idő (A1a)	30-45 perc
			A kolonoszkópia megfelelő indikációja (A1b)	95%
2. A vizsgálat teljességével kapcsolatos minőségi mutató	Coecumintubációs arány (A2A)	95%		
3. A kóros elváltozások felismerésével kapcsolatos minőségi mutatók	Adenomadetekciós ráta (A3A)	>25%	Eszközkihúzási idő (A3a)	10 perc
			Polipdetekciós ráta (A3b)	40%
4. A kóros elváltozások menedzselésével kapcsolatos minőségi mutatók	Megfelelő polypectomiás technika alkalmazása (A4A)	90%	Polipkinyerési ráta (A4a)	95%
			Reszekció helyének jelölése (A4b)	100%
			Megfelelő fejlett képalkotó technikával történő értékelés (A4c)	100%
			Polipok megfelelő morfológiai értékelése (A4d)	100%
5. Szövődményekkel kapcsolatos minőségi mutatók	A kolonoszkópia szövődményaránya (A5A)	<0,5%		
6. Vizsgálati számokkal kapcsolatos minőségi mutatók		Nincsenek evidenciák		
7. Betegelégedettségvel kapcsolatos minőségi mutatók	Megfelelő betegelégedettség (A7A)	90%		
8. Vizsgálat utáni minőségi mutatók	Megfelelő postpolypectomiás követési stratégia alkalmazása (A8A)	95%		



ladott adenomák aránya 14%, a fogazott adenomák aránya 27% volt (6). A megelőző álnegatív vizsgálatot számos tényező befolyásolja, köztük vizsgáló- és vizsgálatfüggő faktorok is vannak, amelyeket képzéssel javítani lehet. A nem felismert daganatok nagyobb része a jobb colonfélben helyezkedik el, amit sokszor nehezebb vizsgálni (előkészítés, coecumelérés), továbbá a jobb colonfél daganatai gyakran lapos, nehezebben felismerhető léziókból alakulnak ki.

A kolonoszkópia minőségének mérésére számos különböző mutató létezik, de csak azoknak a pontosan definiált, megbízható és egyszerűen mérhető mutatóknak van klinikai jelentőségük, amelyeknek bizonyítottan hatásuk van a vizsgálat eredményességére, kimenetelére és a beteg életminőségére, ezáltal mérésükkel javítható az endoszkópos szolgáltatás (7). A minőségi kolonoszkópia klinikai jelentőséggel rendelkező főbb indikátorait az Európai Gasztrointesztinális Endoszkópos Társaság (ESGE) 2017-ben publikálta (8), döntően ennek alapján készült el a magyar ajánlás is (7). Vizsgálat előtti, alatti és utáni kategóriákra, fő és alárendelt mutatókra oszthatók a kulcsfontosságú minőségi indikátorok (1. táblázat). Az egyes mutatókat évente, 100 egymást követő vizsgálat adatai alapján javasolt ellenőrizni.

A szűrő kolonoszkópiákkal kapcsolatosan további specifikus mutatókat is meghatároztak, ugyanis a tünetmentes populációra tekintettel a betegbiztonság és a minőségi endoszkópia kiemelt fontosságú. A szűrővizsgálatok során is szedáció alkalmazása javasolt, amelynek során a beteg folyamatos monitorozása kötelező. A szedációra használt szerek átlagos dózisa a betegkomfort pontszámával együtt auditálható kell hogy legyen. A minőségi szűrő kolonoszkópia során az esetek kevesebb mint 1%-ában jelentkezhet hypoxia, illetve 1%-nál kisebb arányban válhat szükségessé antidótum adása. A hazánkban bevezetett kétlépcsős szűrőprogramban a pozitív székletteszt után végzett vizsgálatok során az átlagos adenomadetekciós arány legalább 35%-os, a tumordetekciós ráta 11% körüli. A szűrőprogram minőségének megítéléséhez nélkülözhetetlen az intervallumléziók pontos leírása (morfológiai jellemzők, eltávolítás módja, szövettan). Az endoszkópos orvossal szembeni elvárás a legalább 3 éves szakmai tapasztalat és az éves vizsgálatok számát a bevonást megelőző 3 évben évente haladja meg a 150-et. A szűrőprogramok során továbbá dokumentálni kell, hogy a szűrés kapcsán felfedezett nagyobb polipokat referálták-e specialistának, illetve mi lett ezen polipok (betegek) sorsa (7). A polipeltávolítás érvényben lévő magyar egészségügyi szakmai irányelve is erős ajánlással, azaz minden esetben választandóként tartalmazza, hogy mély submucosalis invázió gyanújának hiányában a sebészi referálás mindaddig nem javasolt, amíg az endoszkópos eltávolítás lehetőségéről nem történt konzultáció ebben jártas endoszkópos centrummal (9).

A vizsgálat előtti fő minőségi mutató a megfelelő béltisztaság. A bélelőkészítés ajánlásait egy 2019-ben frissített ESGE-irányelv foglalja össze. A vizsgálat előtti napon alacsony rosttartalmú étrend tartása ajánlott eszerint, azonban napi gyakorlatainkban inkább többnapos rostszegény étrendet javasolunk általában annak ellenére, hogy a hosszabb diétás megszorítás nem jár további előnyökkel. Emelt szintű tanácsadásban is javasolt részesíteni a betegeket az előkészítés módjáról, ami a szöveges tájékoztató mellett vizuális szemléltetést is tartalmaz, és a közösségi média, okostelefonos alkalmazások, tele-

fonhívások, szöveges üzenetek is igénybe vehetők az előkészítés minőségének javítására. Prokinetikus készítmények és beöntés nem javasoltak az előkészítés során, de a simethicon orális alkalmazása növeli a béltisztaságot. Osztott adagolású béltisztítás erősen ajánlott elektív vizsgálatok során, ami azt jelenti, hogy az előkészítő oldat első adagját a vizsgálat előtti nap délutánján, az utolsó adagját a vizsgálat előtt 5 órával kezdje el a beteg, és 2 órával előtte fejezze be. Polietilén-glikolt (PEG) tartalmazó nagy volumenű (3-4 l) vagy kis volumenű (2 l) előkészítők használata javasolt, de a hasonló hatékonyságú magnézium-citrátot és nátrium-pikoszulfátot tartalmazó előkészítő is alkalmazható. Gyulladásos bélbetegségben, alsó tápcsatornai vérzésben és terhességben PEG-alapú előkészítés javasolt (10). Az endoszkópia minőségi mutatóiról készült magyar irányelv is külön foglalkozik a béltisztítással a szűrő kolonoszkópia kapcsán, annak kiemelt jelentősége miatt (7). Az ESGE 2022-ben a gyulladásos bélbetegségben végzett kolonoszkópiák vonatkozásában is kiadott egy minőségjavító célzatú teljesítményindikátor-rendszert, amely alapján megállapítható, hogy az adott endoszkópos egység és endoszkópos orvos az elvárt minőségben végzi-e ezen betegek vizsgálatát. A teljesítményindikátorok mérésével könnyen azonosíthatók a javítandó területek, aminek eredményeként a betegellátás minősége emelhető (11).

A vizsgálat alatti leglényegesebb minőségi mutatók közül az első a vizsgálat teljességét igazoló coecumelérési arány, amely minimálisan 90%-ban kell hogy teljesüljön, de a célérték 95%-os. A coecumintubáció az elő- és alapfeltétele a teljes vastagbélvizsgálatnak, amelynek igazolására az írott lelet mellett fotó- vagy videodokumentáció is szükséges. A sikertelen coecumintubáció a vizsgálati költségek és a betegek megterhelésének növekedésével jár, mivel a vizsgálat ismétlését vagy alternatív vizsgálatokat von maga után (7). Jól ismert coecumelérést korlátozó, betegfüggő tényezők az alacsony testtömegindex, a hysterectomiás előzmény, a nem megfelelő bélelőkészítés, a gyulladás és a bélelzáródás.

A vizsgálatok során mérendő továbbá az adenomadetekciós ráta (ADR), amely az elvárás szerint 25%-ot meghaladó az átlagos kockázatú betegek egylépcsős szűrő kolonoszkópiája kapcsán. A szűrővizsgálattal kiszűrt, pozitív széklet-vér immuntesztű betegek kolonoszkópiája során azonban ennél magasabb ADR várható el. Ennek megfelelően a brit irányelv 35% feletti, a spanyol 40% feletti, az amerikai férfiak esetén 45%, nők esetében 35% feletti ADR-t vár el megfelelő minőségi indikátorként (12). Az ADR használatának limitációja lehet, ha csak egy polip észlelésére törekszik a vizsgáló („egy és kész” stratégia). A másik fő limitáció, hogy a polipeltávolítás kompettségéről nem ad információt. A közvetlen megfigyelésű polypectomiás készség (direct observation of polypectomy skills) és a „hideg hurok” polypectomiás értékelési módszer (cold snare polypectomy assessment tool) két validált eszközrendszer a polypectomia teljességének az értékelésére, bár nincsenek adatok, amelyek ezek összefüggését mutatják az ADR-rel (22, 23). Az ADR továbbá nem alkalmas a nem előrehaladott és az előrehaladott adenomák elkülönítésére, ami nagy hiányosság, mivel az előrehaladott adenomák jelentik a kolorektális rák magasabb kockázatát (24). Alternatív mutató lehet a beavatkozásokénti átlagos adenomaszám; nagyobb szám alacsony nem felismert adenomaarányal párosul (6). Ennek kiküszöbölésére az adenomák vizsgálatonkénti szá-

mának mérésére vonatkozó javaslat is megjelent, ugyanis ez független prediktora a nem felismert adenomák arányának (6); nagyobb szám alacsonyabb nem felismert adenomaarányal párosul. Újabban felmerült, hogy az ADR mellett a fogazott adenoma felismerési arányát is érdemes lenne ellenőrizni, mert a kolorektális rákok mintegy 30%-áért, és az intervalumrákok jelentős részéért ez az útvonal a felelős. A fogazott adenomák detekciójára vonatkozóan jelenleg még többfajta definíció létezik, az egységes mérőszám kialakítása a közeljövő feladata, az eddigi adatok alapján 5-10%-ra tehető az elvárt detekciós arány, ez alatti detektálás a kolonoszkópiát követő kolorektális rák kockázatát növeli (14).

A megfelelő polypectomiás technika alkalmazása során a minimum elvárás 80%-os, a célérték 90%-os, de ennek ellenőrzése nehéz (7). A rákmegelőző állapotok és korai rákok endoszkópos eltávolítására kidolgozott technikák a polypectomia, az endoszkópos mucosareszekció, az endoszkópos submucosus disszekció és az endoszkópos teljes falvastagságú reszekció. A különböző technikák eltérő kompetenciaszintű endoszkópos személyzetet és felszereltséget igényelnek. Alap és emelt szintű technikákat kell elkülönítenünk, az alapszintű polypectomia biztonságos technikájával minden, endoszkópiát végző szakembernek rendelkeznie kell, minden endoszkópos munkahelyen elérhetőnek kell lennie. A 20 mm-nél kisebb szesszilis és a nyeles polipok távolíthatók el alapszintű technikákkal (főként hideg hurkos és meleg hurkos polypectomia). A haladó endoszkópos reszekciós technikát igénylő léziók felismerése ugyancsak mindenkítől elvárható, mert ezen betegeket centrumokba szükséges irányítani (16). Az emelt szintű módszereket biztonsággal csak megfelelően felszerelt centrumokban dolgozó, kellő jártasságú szakemberek végezhetik. Az endoszkópos mucosareszekció elérhetősége IIB és III progresszivitású szintű ellátóhelyeken elvárható, míg az endoszkópos submucosus

disszekció és az endoszkópos teljes falvastagságú reszekció elérhetőségét a megyei szintnél nagyobb földrajzi egységenként ajánlott biztosítani. Emelt szintű technikákra (endoszkópos mucosareszekció [EMR], endoszkópos submucosus disszekció, endoszkópos teljes rétegvastagságú reszekció) a 20 mm-es vagy azt meghaladó lapos polipok, illetve komplex polipok esetén van szükség, amelyeket erre dedikált centrumok megfelelően képzett endoszkópos szakemberei tudnak biztonsággal elvégezni. Centralizált ellátás megszervezése szükséges, mert az emelt szintű polipeltávolítási technikák tanulási ideje meglehetősen hosszú folyamat, a kellő jártasság eléréshez szükséges esetszámok is csak centrumokban biztosíthatók. A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján az EMR esetén a tanulási görbe 100 beavatkozás után érte el a platófázist a komplett polipreszekció, a reziduális és recidív adenoma és a korai szövődmények tekintetében (17). A polypectomiás technikákra vonatkozóan 2021-ben jelent meg a magyar egészségügyi irányelv (9).

### Hatékonyságot javító lehetőségek

A kolorektális neoplasia felismerését és differenciáldiagnosztikáját az új generációs endoszkópok használata javítja. Hazánkban a kolorektális szűrőprogram elindításakor mintegy 50 endoszkópos laboratóriumban álltak rendelkezésre ilyen eszközök, amelyek a korábbi videoendoszkópokhoz képest nagyobb látószöggel, nagyobb képfelbontással és virtuális kromoendoszkópos technológiával rendelkeznek. Az ESGE 2019-ben készült irányelve foglalja össze a fejlett endoszkópos képalkotás előnyeit. Az átlagos kockázatú betegek szűrővizsgálata mellett magas kockázatú csoportokban (pl. Lynch-szindróma, hosszan fennálló colitis) erősen ajánlott a fejlett képalkotás és a kromoendoszkópos technológia használata. Gyulladásos bélbetegség követése esetén a vir-

2. táblázat: A kolonoszkópia hatékonyságát javító stratégiák, (4) alapján

Stratégiák	Példák	Evidencia foka
Technika	Vízzel feltöltés (water exchange)	Közepes
	A beteg pozíciójának változtatása visszahúzás során	Korlátozott
	A coecum ismételt megtekintése	Korlátozott
	Retroflexió a coecumban	Korlátozott
Technológia	Nagy nagyítású endoszkópok	Közepes
	Az endoszkóp végére helyezett eszközök (EndoRing, Endocuff, Endocap, G-EYE rendszer)	Közepes
	Fejlett képalkotás (kromoendoszkópia, szűkített spektrumú képalkotás [NBI], flexible spectral imaging color enhancement [FICE], blue laser imaging [BLI])	Közepes
	Mesterséges intelligencia	Korlátozott
Audit és visszajelzés	Az endoszkópos orvos adatainak nyilvántartása (report cards)	Közepes
	A kolonoszkópia videorögzítése	Korlátozott
	ADR közzététele	Korlátozott
Egyéb intervenciók	Oktatási kurzusok	Nincs adat
	Hosszabb visszahúzási idő és a megtekintés javítása	Nincs adat
	Videók jól teljesítőkről és technikákról	Nincs adat
	Közvetlen felügyelet (proctoring)	Nincs adat

tuális kromoendoszkópia és a célzott biopszia kiválthatja a korábbi, egyébként is nehezen teljesíthető 10 cm-enkénti 4 mintavételi random biopszia protokollját. Valós idejű optikai diagnózisra is lehetőséget ad nagy tapasztalatú endoszkóposok számára az új típusú képkalkotás az 5 mm-nél nem nagyobb polipok esetén, és szigorúan kontrollált körülmények között helyettesítheti a hisztológiai diagnózist. A vastagbél neoplasticus elváltozásainak endoszkópos kezelésében is meghatározó a fejlett képkalkotó technológia, ugyanis segítségével megbecsülhető a folyamat mélységi kiterjedése, jól azonosítható a lézió határa, továbbá az eltávolítást követő kontroll során a reziduális vagy recidív adenoma észlelésének érzékenysége is nő (18).

A kolonoszkópia hatékonyságát egyszerű technikai trükkök és fejlett technológiák alkalmazása mellett a vizsgálat minőségi indikátorainak rendszeres követése és jelentése, valamint egyéb intervenciók növelhetik, ezeket a 2. táblázat foglalja össze (4). A mesterséges intelligencia a kolonoszkópos diagnosztikában először a polipészlelés területén (computer aided detection, CAdE), majd a polipdiagnosztikában (computer aided diagnosis, CAdx) vált ismertté. Mindezekkel párhuzamosan az előkészítés minőségét, valamint a kolonoszkópia egyéb minőségi indikátorait értékelő, mesterséges intelligenciára alapuló alkalmazások is megjelentek (computer aided quality, CAQ). A mesterséges intelligencia jelentőségét és kolonoszkópos felhasználását *Demeter Pál* a közelmúltban foglalta össze folyóiratunkban (19).

### Hogyan kerülhetők el a gyakori hibák kolonoszkópia során?

Az Európa Gasztroenterológiai Társaság (UEG) közelmúltban megjelent oktatási anyaga 6 gyakori hibát sorol fel, amelyek elkerülésével a kolonoszkópia utáni kolorektális rák incidenciája csökkenthető, és a javítható a betegek vizsgálatokkal kapcsolatos negatív megítélése és adherenciája a javasolt követéshez (20).

1. A kolonoszkópia egy komplex, invazív beavatkozás, ezért nem szabad olyan betegen elvégezni, akinél ez nem szükséges. Emiatt fontos az előzetes konzultáció az endoszkópiát végző csapattal, aki megítéli az indokoltságot, a beteg alkalmasságát, dönt a vizsgálat időzítéséről, informálja a beteget az előkészületekről.
2. Közvetlenül a vizsgálat előtt is fontos áttekinteni a vizsgálati célt, a beteggel kapcsolatos aktuális részleteket egy szisztematikus lista alapján, és ellenőrizni a beteg beleegyezését és elvárásait.
3. Az eszköz felvezetése során nem szabad sietni, és túlzott erővel végezni az intubációt. Törekedni kell az

eszköz egyenesen tartására az eszköz tengelyének forgatásával és folyamatos rövidítésével, hasfali kompresszióval és a testhelyzet változtatásával. A vízpumpa használata, a levegő- vagy szén-dioxid-inszuffláció minimalizálása is segíti az eszköz felvezetését, és csökkenti a beteg diszkomfortját.

4. A coecum elérése után a figyelem csökkenése még nehéz intubáció után sem fogadható el, hiszen csak ekkor kezdődik a vizsgálat lényegi része. A nyálkahártya aprólékos megfigyelése alapvető elvárás, amely kontrollált visszahúzással, a flexurák alapos megtekintésével és ismételt intubációjával, továbbá a minimum 6 perces visszahúzási idő tartásával érhető el.
5. Az igazságügyi orvostani és betegjogi problémáknak az egyik legfontosabb oka, hogy nem megfelelő a kommunikáció a patológiai eltérésekről és az esetleges szövődményekről, ezért a képzés során törekedni kell ezen nem technikai készségekre is a fejlesztésére, javítására.
6. Teljes értékű, kellően részletes endoszkópos lelet kell hogy készüljön a vizsgálat után, amely tartalmazza a felhasznált gyógyszerek, eszközök és tartozékok, a beteg komfortja és toleranciája, a béltisztaság mértéke, a technikai nehézségek és azok megoldása leírását, a megfelelő fotódokumentációt, részletesen a leleteket és a javaslatokat a további teendőkről és követésről.

### Összefoglalás

A kolonoszkópia komplexitása miatt alapos mérlegelést igényel, amelyben a vizsgálatot végző endoszkópos szakember mellett az endoszkópos szakasszisztenseknek is fontos szerep jut a vizsgálat előtt, alatt és a vizsgálat után egyaránt. Az ellátás minőségét jelző mutatók kidolgozottak, tudományosan megalapozottak, monitorozásuk és időszakos ellenőrzésük lehetővé teszi a szolgáltatás színvonalának és ezen keresztül a betegellátás minőségének folyamatos javítását. Minden endoszkópos munkahely felé elvárás ezek ismerete és monitorozása, mert a különböző mutatókban gyakran nagy eltérések tapasztalhatóak, és a klinikai gyakorlat javítására számos lehetőséget adnak. A fejlett endoszkópos technikák és a hatékonyságot javító stratégiák ismerete és alkalmazása is elengedhetetlen a jó minőségű betegellátáshoz. Sokszor terápiás beavatkozás, leggyakrabban polypectomia és vérzéscsillapítás is történik kolonoszkópia során, amelyek biztonságos és hatékony kivitelezéséhez megfelelő jártasság szükséges. Az emelt szintű beavatkozások centrumba történő referálása is elvárás minden, kolonoszkópiát végző munkahelytől, ahol nem áll rendelkezésre a megfelelő tapasztalat és felszereltség.

### Irodalom

1. Bretthauer M, Löberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, et al. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med* 2022; 387(17): 1547–56.
2. Early DS, Ben-Menachem T, Decker GA, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, et al. Appropriate use of GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012; 75(6): 1127–31.
3. Murphy CC, Sandler RS, Grubber JM, Johnson MR, Fisher DA. Underuse and Overuse of Colonoscopy for Repeat Screening and Surveillance in the Veterans Health Administration. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(3): 436–44.e1.

4. May FP, Shaukat A. State of the Science on Quality Indicators for Colonoscopy and How to Achieve Them. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(8): 1183–90.
  5. Morris EJ, Rutter MD, Finan PJ, Thomas JD, Valori R. Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) rates vary considerably depending on the method used to calculate them: a retrospective observational population-based study of PCCRC in the English National Health Service. *Gut* 2015; 64(8): 1248–56.
  6. Zhao S, Wang S, Pan P, Xia T, Chang X, Yang X, et al. Magnitude, Risk Factors, and Factors Associated With Adenoma Miss Rate of Tandem Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2019; 156(6): 1661–74.e11.
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.hu](http://www.gastronews.hu) weboldalon.

# A hazai emésztőszervi endoszkópia bölcsőjénél

## Beszélgetés Huoránszki Ferenc főorvossal

■ Székely György dr.

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

A magyarországi emésztőszervi endoszkópia a háború után kezdett terjedni, ebben úttörő szerepe volt *Friedrich Lászlónak* (1892–1958), aki 1956-tól a budapesti (Vas utcai) Balassa János Kórház belgyógyász főorvosaként – korai haláláig – gasztroenterológiai profilt működtetett. Gastroszkópia című, 1960-ban, posztumusz megjelent könyve volt az első ilyen összefoglaló monográfia hazánkban. A Magyar Belgyógyász Társaság Gasztroenterológiai Szekciójának elnöke volt. Az ő tanítványa volt *Wittman István* (1909–1989), aki a Bajcsy-Zsilinszky Kórházból nyerte el *Friedrich László* osztályvezetői helyét. Ekkor már rutinszerűen végzett ő is félmerev endoszkópiát és laparoszkópiát. Az ő tanítványaként *Huoránszki Ferenc* főorvos első kézből tapasztalta meg az endoszkópia fejlődését, később a János Kórházban, majd a Margit Kórházban. Ő egy olyan típusú ember és szakember, akihez mindenki bizalommal fordulhatott, aki egy (olykor sok konfliktussal terhelt) osztály bázisembereként bölcsen és higgadtan tudta megoldani a szakmai és emberi problémákat is. Az osztályvezető igazi támasza volt, akit az osztály dolgozói és betegei kedves modora, jó humora miatt rendkívül szerettek. Eredményeit mindig szerényen említette, a szakmai rendezvényeken sohasem kívánt az előtérben lenni.

A visegrádi szanatóriumban kezdted orvosi pályafutásod, ahol sok emésztőszervi beteggel találkoztál.

Visegrádon sok fekélybetegét láttam, akiknél a kezelés a Sippy-kúrából állt: *Bertram Welton Sippy* (1866–1924) nyomán a betegeknek az étkezések között óránként tejet/tejfölt és magnézium-hidroxidot adtak. A terápia még diéta, pihenés, antacida, szedatívum, esetleg atropin volt. Nem volt csoda, hogy a betegek kiszökdöstek a legközelebbi „ulcuscsárdá”-ba. Mindenképpen vissza akartam kerülni Budapestre, ami nem volt egyszerű.

Nemsokára azonban teljesült „életed vágya”.

Tudomásomra jutott, hogy a Vas utcai kórház (hivatalosan Balassa János Kórház) II. Belgyógyászati Osztályán megüresedett egy orvosi állás. Ezt a megüresedett állást pályáztam és kaptam meg – bár előtte sokan óva intettek: „Tudod te, hová mész? Az a második pártkórház!” Odamentem. Ekkor már tudatosan belgyógyász akartam lenni, pontosabban ez állt legközelebb gyerekkori orvosideáljaimhoz, hogy lehetőleg egy sok mindenhez értő, de igazi ORVOS legyek. Akkoriban még nem volt különösebb specializálódás, de *Wittman Istvánnál* egy

30 ágyas osztályon már folyt az endoszkópia *Toóth Éva*, *Trebits Magdolna*, majd a klinikáról jött *Preisich Péter* (1925–2005) és *Bereti István* közreműködésével. *Hegyi Vilma főnővér* működése alatt az osztályon katonás fegyelem, rend volt. Minden este tíz órakor az ügyeletes jelentett az osztályvezetőnek, és beszámolt arról, hogy minden pylorus stenosisos betegnek kiürítette szondán a gyomrát, valamint az osztályos laborban milyen eredménnyel végezte el a vizsgálatokat. A sürgős sejt-számlálást Bürker-kamrában magunknak kellett végezni, emellett vvt.-süllyedés, széklet-Weber, vizelet cukor/acetone vizsgálat történt, akár még éjjel is!

Ha hemiparetikust hozott a mentő, még az éjjel lumbálpunkciót végeztünk, és ennek alapján kellett döntelnünk, hogy vérzésről vagy trombózisról van-e szó. A patikából meg piócát lehetett szerezni a thrombophlebitis heparinkezelésére.

Ha este a *Wittman házaspár* netán színházban volt, éjjel még bejöttek ellenőrizni, és *Márta néni* bizony megnézte, nem poros-e valami. Ha igen, arról feljegyzés is készült. Ekkoriban a *Friedrich Lászlótól* „örökölt” Wolf-Schindler félmerev gasztroszkóppal dolgoztunk. Először én mint



új fiúként csak „pumpatőr” voltam, aki a levezetett endoszkópon keresztül – mint a vérnyomásmérőt a pumpájával – felfűjtam a gyomrot, míg a vizsgáló elég!-et nem mondott. A szemiflexibilis eszköz distalis vége csak kb. 30°-nyi elhajlásra volt képes, de az optika és elektromos vezetékek mellett még a levegőt szállító, és a biopsziás fogó levezetésére szolgáló cső is volt. A vizsgálatot az eszköz mélységi levezetésével és az endoszkóp tengelyszerinti forgatásával lehetett még teljesebbé tenni – így is maradtak ún. vak területek.

Ennek ellenére, főnökömmel egyetértve, ezt a laikusok által középkori kínzásnak bélyegzett eljárást nagyon fontosnak találtam. 1964-ben a tüdőrák után a gyomorrák okozta még a legtöbb malignus tumoros halált!

Nagyszámú nyombél-gyomor fekélyes betegünk volt. Számos esetben olyan fokú pylorus stenosis volt a következmény, amelyet csak Billroth I vagy II műtéttel lehetett megoldani, illetve gyakran a fekélyek vérzése vont sürgősségi műtétet maga után.

Hatásos gyógyszer csak az atropin vagy valamilyen atropinszármazék volt. H2-blokkoló, PPI még a láthatáron sem volt.

Ebben az időszakban *Wittman professzor* gőzerővel laparoszkopizált, és fotózta az anyagot kétkötetes, *A laparoscopia atlasza* című munkájához. Ekkor még nem volt ultrahangvizsgálat, a májtumorokat, a májcirrózist, a peritonealis metasztázisokat így lehetett diagnosztizálni. A kötet úttörő munka volt, sok nyelvre (köztük kínaira is!) lefordították. Hol volt ekkor még a sebészi laparoszkópos műtét?

Gyógyszerkipróbálások is folytak már, én egy sertés-birka-tehén pancreas exokrin enzim kipróbálásában vettem részt – talán ez volt a Kreon-Pangrol elődje?!

Minden hónapban a két belosztály orvosai közül egy-egynek referátumot kellett tartania külföldi lapokból, kijelölt témakörből az összevont belosztályosoknak. Évente megjelentek a „Balassa János kórház közleményei” fűzött könyv formában.

Évekig a Trefort utcai nővériskolában tanítottam, és elsőrendű fontosságúnak tartottam az endoszkópos asszisztensek képzését.

A vékonybél kapszula vizsgálata is folyt, persze teljesen másképpen: egy hosszú, vékony gumicső végére került egy viszonylag könnyen lenyelhető fémkapszula. Ennek útját röntgennel követve, amikor ez a helyére került, kívülről egy „szippantást” kellett végezni. Ennek hatására a kapszula oldalán levő, néhány mm-es ablakon át a nyálkahártya bedomborodott a kapszulába, ahol egy gyűrűszerű „guillotine” (a szívással együtt, mechanikusan) lenyisszantotta a szükséges hisztológiára alkalmas anyagot. Meglepően jó hatásfokú eljárás volt! A gyermekgyógyászatban ma is végzik a Watson- vagy Crosby-féle vékonybél-biopsziát.

A gyomorrák nemcsak Magyarországon, hanem Japánban is vezető helyen állt a világon. Megalkották a gasztrókamerát: egy flexibilis, hajlítható végű cső végére miniatűr fényképező-kamerát és lámpát szereltek – ezzel „szűrtek”. A gasztrókamerával asszisztencia készített intragasztrikus felvételeket, amelyeket később vélemény-

nyezett az orvos. Ez a módszer hamarosan eltűnt, majd a következő lépcső a száloptikás endoszkóp volt, amelyet a japán Olympus cég gyártott. Az extrakorporális végen volt az optika, pistonszerű billentyűk levegő adagoláshoz/szíváshoz, nyílás a biopsziás fogóhoz, és egy kerék, amellyel egy, szintén az endoszkóp köpenyén belül futó huzallal az eszköz végét lehetett hajlítani úgy, hogy már nem maradt vak terület, és a visszahajlított végen át (inverzióban) a cardián belépő eszközt is látni lehetett.

*Wittman professzor* ehhez később az optikához csatlakoztatható fényképezőgépet és úgynevezett társnézőt is szerzett – ezzel kezdődött az orvostovábbképző munkája. A költséges műszerek megszerzését úgy tudta elérni, hogy orvosaival „leszűrette” a Szolnoki Vasipari Vállalat dolgozóit, ennek fejében a vállalat a forintot konvertibilis dollárra cserélte. Ebből lett száloptikás endoszkópunk, szinte egy időben a budapesti I. Belklinikával, ahol *Sáfrány László* – aki nemsokára külföldre távozott – és *Papp János* dolgozott, valamint a jászberényi gasztroenterológiával, ahol *Figus Albert* indította el a vizsgálatokat (ld. Jászberényi Hűtőgyár). Mindeközben 1969-ben leszakvizsgáztam belgyógyászatból.

*Életed következő szakasza egy újonnan alakult gasztroenterológiai osztályon zajlott.*

1970-ben a János Kórházból *Szám István* kardiológus osztályvezető főorvos csábította *Wittman Istvánt* Budára, mondván, hogy a pesti oldalon vannak az egyetemi klinikák, több lehetőséggel, ezért Budának nagyobb szüksége lenne rá. *Wittman* feltétele az volt, hogy endoszkópos munkatársait magával hozhatja. Némi harc után így lettem én is *Toóth Évával*, *László Pállal* együtt a budai gasztroenterológiai munka elindítója. Két endoszkópos vizsgáló, az alagsorban hagyományos és ún. GEB-laboratórium (biokémiai vizsgálatok céljából) alakult. Két endoszkópos vizsgáló létesült, egyikben egy új röntgenkészülékkel, ez akkor még a klinika endoszkópos laborjában sem volt!

A sebészekkel szoros volt az együttműködés, a rengeteg Billroth I és II csonkolóműtét után a vagus ideg átmetésével létrejött „szelektív vagotomia” *Bátorfi József* kiváló működését dicsérte. Kandidátusi munkájának én is részese voltam a betegek savtermelésének műtét előtti és utáni értékelésével („próbareggeli”).

A gasztrointesztinális vérzők, a májkómások részére (ennek kezdeménye már a Vas utcában is megvolt) szubintenzív részleg, 24 órás „vérző” orvosi ügyelet létesült. Megérkezett az első kolonoszkóp! A coecumig vezetésére még nem volt kialakult technika, miután „felső” endoszkópiánál az eszközlevezetés izoperisztaltikus volt, itt antiperisztaltikus; ráadásul kanyarokkal, sőt a szig-mában hurokképződéssel kellett számolni. A tiszta bél biztosítása is nehéz feladat volt, a felső szakasz endoszkópos vizsgálata során már használt diatermiás hurok kapcsán még a bélgázok „robbanásveszélye” is felmerült. Egy hónapra a miskolciak is kaptak kipróbálásra egyet, ott *Prónay László* hozott létre egy kiváló osztályt. Két hét múlva kétségbeesve hívtak le, mert nem tudtak végigmenni a vastagbélben. Mi pedig elkezdtünk ügyeskedni. A dietetikus és endoszkópos asszisztens/



### Dr. Huoránszki Ferenc (Budapest, 1937)

1937. október 27-én született Újpesten, édesanyja mozipénztáros, nevelőapja textilgyári sablonkészítő volt. 1956-ban érettségizett, és azonnal felvételt nyert a Budapesti Orvostudományi Egyetemre. Orvosi képzését a családi betegségek és saját betegségeinek orvosi ellátása, valamint a háborús traumák indították el. 1962-ben diplomázott. Végzés után – a kor gyakorlatának megfelelően – a fiatal orvosokat adott intézményekbe irányították. Ő a Visegrádi Gyógyintézetbe került, amelynek akkor az emésztőszervi rehabilitáció volt a fő profilja. Itt ismerkedett meg a gasztroenterológia alapjaival. Első tudományos munkája, a Schweizerische Medizinische Wochenschriftben az antacidkezeléssel foglalkozott. Két év múlva bekerült a Balassa János Kórház gasztroenterológiai profilú II. Belosztályára, *prof. dr. Wittman István* mellé. Elsajátította a félmerev, majd a flexibilis endoszkópiát és a laparoszkópiát. Laboratóriumi munkatársaival együtt dolgozta ki az

indociánzöld módosított májfunkciós vizsgálatot. 1969-ben szakvizsgázott belgyógyászatból, 1980-ban érdemei alapján gasztroenterológus szakorvosi címet kapott. 1970-ben a *Wittman István* által a János Kórházban alapított gasztroenterológiai osztályra került. Itt vezették be a biliopankreatikus, diagnosztikus és operatív endoszkópiát, valamint a transzhepatikus anterogád kolangiográfiát. Tudását az erlangen-nürnbergi gasztroenterológiai klinikán fejlesztette tovább. Frissen májtranszplantált gyereknél végzett ERCP-vizsgálatot. Beindult a gasztroenterológiai szakambulancia, a Gasztroenterológiai Biokémiai Laboratórium. Tudományos eredményeit kongresszusokon mutatta be, munkatársaival közös publikációi születtek. 1985-ben másodfőorvosként került az akkor megalakult Margit Kórház Gasztroenterológiai Osztályára, ahol 2005-ös nyugdíjazásán túl még sok évig végzett ambuláns endoszkópos tevékenységet.

osztályos nővér biztosította a tiszta belet. Az eszközfelvezetés iv. Dolargan premedikáció után röntgen-vizsgálóasztalon történt, hogy az alterált helyeket pontosan meg tudjuk jelölni a sebész számára. Az oldalt, majd hátton fekvő betegnél a sigmabél az endoszkóp rotálásával és hátrahúzásával volt kiegyenesíthető. Az „őskorban” a kolonoszkópra a vizsgálat kezdetén még egy kb. 25 cm-es merev hüvelyt is ráhúztak, amelyet előre lehetett tolni, és a szigmabelet a kiegyenesítése után meg lehetett gátolni a lefutása visszaállításában. Ma már a vizsgálóorvos fél kézzel is könnyedén a coecumon és a valvula Bauhinin át a terminális ileumba vezeti a kolonoszkópot.

#### Milyen mennyiségben tudatok vizsgálatokat folytatni?

Rengeteget vizsgálunk. 1973-ban az első száz kolonoszkópos vizsgálatomról tudtam beszámolni egy erlangen-nürnbergi tanulmányutamon.

Az új csodaeszköz, amelyet *Wittman professzor* beszerezett: az oesophagogastroduodenoscop volt! Ezek az eszközök már videoendoszkópok voltak, az Oddi-sphincter átvágására alkalmas kiegészítések, különböző kanülálási lehetőségek, vezeték kövek kihúzására alkalmas „kosarak” használatával bővült az operatív endoszkópia tárháza, elindultak az ERCP-vizsgálatok, és elkezdtem a gyermekek endoszkópos vizsgálatait.

Magyarországon ekkor jelent meg a fém ötforintos. *Wittman professzortól* a sikeres vizsgáló mindig kapott egyet. Ezt az orvosi szoba polcán helyeztük el, ki-ki a maga neve fölött épített ebből egy tornyot. Most dicsekedni fogok: az enyém volt a legmagasabb. A második helyen *László Pál* volt, aki nemsokára egy más területre ment dolgozni. Szerettem a technikai újdonságokat. A videogasztroszkóp képét vezetékiesen *Wittman professzor* szobájába juttattuk, akinek így referáltuk az ERCP-vizsgálatokat és egyéb eseteket. A földszinten az oxigénellátott szubintenzív kórteremből a nővérszobáig vezetékiesen jelzőt épít-

tettem ki a kardiálisan monitorozott beteg szívritmuszavarának jelzésére. Tudom, ma már ez kissé primitívnek tűnik, de hát mi voltunk a „V-generáció”.

Új kollégák érkeztek, akik bekapcsolódtak az endoszkópos munkába: *Nógrádi Éva*, *Lendvai Iván*, *Török Attila*, *Bodó Mihály*, majd később Te is. *Wittman professzor* azonnal felfigyelt az ultrahang-diagnosztika magyarországi bevezetésére, és hamarosan beszerezte a kórház első UH-készülékét. *Lendvai Iván* és Te voltál, akik ezt elkezdtek. Nagy fejlődés volt ez is a gasztroenterológiában, ráadásul ekkor a radiológia még kérdésesnek ítélte meg ezt a módszert. *Török Attila* lehetőséget kapott egy új neodymium-YAG-lézer készülék működtetésére, amellyel vérzéseket, vastagbélgyulladást kezel.

A részemről egy megfigyelésem jelentett haladást: ez abból állt, hogy gasztroszkópiánál a nyáktó alatt végzett biopsziánál az óhatatlanul megjelenő piros vércseppek a nyákban levő sósavtól fekete savhaematinné válás ideje kvantitatíve korellál a „klasszikus”, NaOH-os titrálás idejével. Ezt 100 kettős, a fenti módon stopperórával mért savhaematin-képződési idő mérésének és a klasszikus, szondán át leszívott nyáktótitrálás eredményének összehasonlításával igazoltam mint egyértelmű bizonyítékot a hiperaciditásra. Foglalkoztam az epés reflux okozta gastritisszel, valamint az epekövek ursodeoxycholsav-kezelésével.

Műanyag kannákban várt *Wittman professzor* szobájában kipróbálásra egy DeNol nevű bizmutoldat gastroduodenalis fekélyek gyógyítására. Hatásosságát – miután a *Helicobacter pylori* jelentőségét még nem ismertük – még nem tudtuk magyarázni, de a bizmutterápia működött. *Wittman professzor* mint a Magyar Gasztroenterológiai Társaság főtitkára aktivizált minket az összes kongresszusi rendezvényre. Ennek „csúcsa” az 1976-ban általa szervezett két, Budapesten megtartott rendezvény, a X. Nemzetközi Gasztroenterológiai Kongresszus, valamint a III. Európai Endoszkópos Kongresszus volt. Nagy él-

mény volt számomra részt venni ebben, témám az idegen testek endoszkópos eltávolítása volt.

Azonban *Wittman professzor* életében is megjelent a banánhéj. Egy dél-amerikai kongresszusra magával vitte a fiát, aki a hazaúton Németországban maradt. *Wittman* kegyvesztett lett, noha *Kádárig* ment kétségtelen párthűsége bizonyítására. Még impozáns, laikus számára is mutató, hat nyelven kiadott atlaszát is magával vitte – hiába, nyugdíjazták. Bár az osztályon haláláig dolgozhatott, az új vezetővel – aki a klinikáról jött, és nem volt gasztroenterológus – nem találta meg a közös hangot. *Toóth Évát* meghívták a Margit Kórházba gasztroenterológiai osztály létrehozására, én pedig velem mentem másodfőorvosnak.

*Hogyan értékeled a Margit kórházi pályafutásodat?*

1985-ben a budai akkori Margit kórház új pavilonokkal bővült. A kórház igazgatója, *Markovits György sebész főorvos, főigazgató*, egy modern, jól felszerelt gasztroenterológiai osztályt rendezett be, ahol szubintenzív részleget és ultrahangos laboratóriumot is kialakítottak. A kórházba jó néhányan átjöttek a János Kórházból, a legnagyobb meglepetésemre *Bélai Ferenc bronchológus*, aki nálunk kiváló endoszkópos szakemberré vált, és jelenleg is dolgozik a szakrendelőben. *Penyige József főorvos* mellett *Balkányi László, Fekete Zsolt, Sárdi Krisztina, Zágonyi Tamás* kollégákat kell megemlítenem. Az osztályon folyt a medikus-, a belgyógyász-, a gasztroenterológus-szakorvosképzés is.

*Dobó István* kiemelkedő gasztroenterológus-endoszkópos sebész volt, kandidátus, a laparoszkópos epe-bél sebészet egyik megalapítója. ERCP-t is rendszeresen végzett. Sokat tanultam tőle, például új kórállapotként a „sump szindróma” (choledochoduodenostomia utáni szövődmény) mibenlétét és megoldását.

*Toóth Éva* nyugdíjba vonulása után *Demeter Pál főorvos* mellett dolgoztam, végeztem az ambulancián a munkámat a nyugdíjba vonulásomig. A betegekkel való foglalkozás nagyon fontos volt számomra, ezért emlékszem szívesen vissza erre az időszakra is.

*Hogyan telnek a nyugdíjaséveid?*

Betegségeimet itt nem részletezem. A mérleg pozitív: őrzöm, és büszke vagyok *Wittman István professzor* fényképére, amellyel megajándékozott, amikor 1989-ben meglátogattam. „Dr. Huoránszki Ferenc barátomnak, munkatársamnak és tanítványomnak szeretettel Dr. Wittman István, Budapest, 1986”

Kollégáimra szívesen emlékszem, sokukkal még most is tartom a kapcsolatot. *Katával*, nyugdíjas pedagógus feleséggel sok zenét hallgatok, hiszen 14 éves koromig hegedültem, ettől fogva megmaradt a rajongás a klasszikus zenéért. Drukkolok a mai generációnak, hogy ne veszítse el a hitét a gyógyításban, és nagyon kívánom, hogy végre eredményekhez vezessen a vastagbél-rák néhány éve elindított szűrőmozgalma is!

## ROWACHOL® 70 ÉVE FORGALOMBAN!

### ÉTKEZÉS UTÁNI PANASZOKRA, GÖRCSRE, PUFFADÁSRA

- Epehajtó (emésztési zavarok, puffadás)
- Görcsoldó epekő vagy epeműtét után
- Gyulladáscsökkentő
- Fokozott epekőképződés, fogyókúra, elhízás esetén
- Tiszta hatóanyagok

lágycapszula

Évés előtt fél órával, kúraszerűen!

Gyorsan hat étkezés utáni panaszokra, görcsre, puffadásra.

belsőleges oldatos cseppek

3–5 cseppet falat ételre, cukorra cseppentve. Bevétele után igyon rá folyadékot!



Epekímélő étrend:  
[www.rowachol.hu](http://www.rowachol.hu)

VÉNY NÉLKÜL GYÓGYSZERTÁRBAN KAPHATÓ GYÓGYSZER



SATCO Kft. 1119 Budapest, Fehérvári út 89–95.  
Telefon: (+36-1) 371-0530  
E-mail: [satco@satco.t-online.hu](mailto:satco@satco.t-online.hu)









# Gyógyszertechnológiai innováció a vaspótlásban

Az anémia a vérben lévő hemoglobin (Hgb) csökkenése a normálértékek alá, a vashiány pedig a plazmában vagy a szérumban található, nem hemoglobineredetű vasmennyiség csökkenése. A WHO úgy véli, hogy az „enyhe vashiány” egy hibás elnevezés, mert az anémia észlelésekor a vashiány már előrehaladott állapotban van, és olyankor is egészségügyi következményekkel jár, ha maga az anémia klinikailag nem mutatkozik meg.

A vaspótlásra alkalmazott készítmények biohasznosulása – különösen a gyulladásos folyamatok megléte esetén megfigyelhető vashiány – csekély, a mellékhatások pedig sok beteg számára nehezen tolerálhatók. Egy új technológia, a szukrézster formuláció segítségével azonban ezek a problémák csökkenthetők, kiküszöbölhetők.

## A vas szerepe és előfordulása a szervezetben

A vörösvértestek alapvető funkcióját, az oxigén szállítását a négy polipeptidláncból álló hemoglobin végzi. A két alfa-és két béta-lánc mindegyike megköt egy vasat tartalmazó hemcsoportot, tehát minden hemoglobinmolekulában 4 oxigént kötő vasatom található. A vas egy rendkívül reaktív és prooxidáns fém, ezért csak fehérjékhez kötve fordulhat elő a szervezetben. Ezek a hemoglobin (Hgb), a transferrin (tf), a transferrinreceptor (tfr), a ferritin és a hepcidin.

A szervezetben megtalálható aktív vas 60-70%-a a hemoglobinban, 3%-a a mioglobinban található, 15%-a pedig enzimek alkotórésze. A vaskészlet 20-30%-a ferritinhez kötve raktárként van jelen, 0,1%-a pedig transferrinhez kötve szállítódik. A vas a szervezetből csak minimális mértékben, pl. a bőr- vagy bélhámsejtek megújulása révén választódik ki.

Az egyes vörösvérsejtekben lévő átlagos hemoglobinmennyiség az MCH-érték, amelynek normálértéke 27 és 31 pg/sejt között van. A transferrin a vérplazmában szállítja a vasat a májba, a lépbe és a csontvelőbe; ha nem kötődik hozzá vas, apotranszferrinnek nevezik. A transferrinszaturáció azt mutatja meg, hogy a transferrinmolekulák hány százaléka köt vasat. Ez normálisan kb. 30%.

A ferritin egy intracelluláris vasraktározó fehérje, amely szükség esetén a vasat szabadon engedi. A szervezetben mindenütt előfordul, de elsősorban a májban, a bélsejtekben, a lépben és a makrofágokban van jelen. A vashoz nem kötődő ferritin az apoferritin. Alacsony ferritinszint a plazmában (<40 mcg/l) arra utal, hogy a raktárakban kevés a vas, vagy egyáltalán nincs. A magas plazmaferritinszint a vastúlterhelés jele, de nagyon fontos, hogy a ferritinszint gyulladásokban is megemelkedik. A ferritin

mérése két esetben nem elegendő önmagában: amikor a vasraktárak fiziológiás okból kiürülnek (pl. gyermekeknél, várandós nőknél) és gyulladás során. Ilyen esetekben egyéb paramétereket is kell mérni: az egyik a transferrinszaturáció (TSAT, %), a szolúbilis receptor pedig azt jelzi, hogy a szöveteknek mennyi vasra van szükségük.

## A vasszívódás szabályozása

A vas felszívódása a duodenumban történik, ahol a duodenális citokró-m-B kétértékűvé (Fe<sup>2+</sup>) redukálja a béllumenben lévő vasat, amely a DMT1-en (kétértékű fémtranszporter 1-en) keresztül lép be a bélsejtekbe. A felszívódott vasat aztán a ferritin raktározza. A véráramba való kiválasztást a ferroportin segíti, amelyet a hepcidin szabályoz.

A vas a testünk számára egyfajta paradoxon, hiszen számos anyagcsere-folyamatban nélkülözhetetlen, másfelől viszont rendkívül mérgező fém. Ezért fontos, hogy minél jobban korlátozzuk a szabadon lévő vas mennyiségét. A hepcidin a vas homeosztázisának legfőbb szabályozója: megkötö a ferroportin-csatorna-fehérjét, és megakadályozza, hogy a vas a sejtekből (a bélnyálkahártyasejtekből, a tároló makrofágokból és a raktárakból) a vérkeringésbe jusson. Mivel a baktériumok és a szervezet versengenek a szabad vasért, a hepcidin nemcsak a vasanyagcserében játszik fontos szerepet, hanem a kórokozók elleni védekezésben is.

## Vashiányos vérszegénység

A vashiány olyan állapot, amely során a raktározott vas mennyisége lecsökken. Oka lehet vérvesztés, alacsony vastartalmú étrend, felszívódási zavarok, megnövekedett szükséglet, gyulladás. Tünetei között olyan jelenség

geket találunk, mint pl. fizikai és mentális kimerültség, hajhullás, fejfájás, szájfekély, sápadtság, légszomj, körmrepedezés, hidegérzékenység, nyugtalan láb, nem ételek iránti sóvárgás.

**Abszolút vashiányról** beszélünk, ha a raktározott mennyiség lecsökken vagy hiányzik. Jellemzője az alacsony ferritinszint (<30-100 ng/ml) és az alacsony transferrinszaturáció (TSAT <20-30%).

**Funkcionális vashiány** olyankor fordul elő, amikor a vasraktárakból történő mobilizáció nem elégíti ki a csontvelő szükségleteit. Ilyenkor a ferritinszint normális vagy magas (>30-100 ng/ml), de a transferrinszaturáció alacsony (TSAT<20-30%). A funkcionális vashiány oka lehet az erythropoesist ütemének gyors növekedése pl. véradást követően, vagy pedig gyulladás.

A **gyulladásos vérszegénység** krónikus gyulladásos (pl. IBD, arthritisek) és tumoros betegségek során az egyik leggyakoribb szindróma. A krónikus gyulladás csontvelőszuppresszióhoz vezet, a citokinek közvetlenül képesek gátolni az erythropoesist. Az IL-6 hatására megnő a máj hepcidintermelése, amely a ferroportin gátlásával gátolja a vas bejutását a véráramba, így vashiányt okoz. A gyulladásos vérszegénységben a vas tehát jelen van, de a szervezet nem fér hozzá.

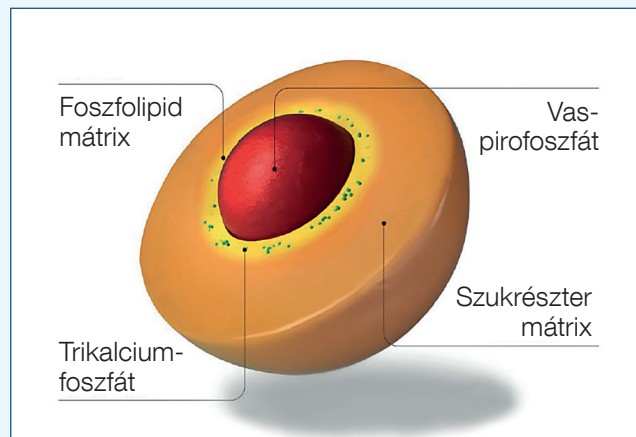
### A vashiány hagyományos kezelése és a szukroszomiális technológia

A duodenumban alapesetben a bevitt vasnak csak 10-20%-a szívódik fel. Növeli a felszívódást, ha a vas két vegyértékű, a gyomor pH-ja savas, és ha olyan élelmiszereket fogyasztunk, amelyek ciszteint, aszkorbinsavat, rezet tartalmaznak. Csökken a felszívódás foszfátokat, fitinsavat, tanninokat tartalmazó ételek fogyasztásakor, savkötők, antibiotikumok szedésekor, cöliákia, gyulladásos bélbetegségek, egyes tumoros megbetegedések, illetve bélreszekció esetén.

A hagyományos vaskészítmények biohasznosulása alacsony, prooxidáns hatásuk van, mellékhatásuk pedig gyomorfájás, émelygés, hányás és hasmenés lehet. A kellemetlen panaszok miatt a betegek a kezelést nagyon gyakran abbahagyják.

Ezekre a problémákra nyújt megoldást egy új technológiával, a **szukroszomiális** eljárással előállított készítmény, amely vas-pirofoszfátból, foszfolipidekből, trikálcium-foszfátból, zselatinizált rizskeményítőből és zsírsav szacharózos észteréből (szukrésztér) tevődik össze (1. ábra). A szukrésztér megóvja a szukroszómát a gyomor savas pH-jától, javítja a felszívódást, ezáltal a biohasznosulást. Nem utolsósorban pedig, azáltal, hogy a készítményben

### 1. ábra: A szukroszomiális vaskészítmény összetevői és szerkezete



lévő vas sosem érintkezik a bélnyálkahártyával, elkerülhetők az előbb felsorolt mellékhatások.

A szukroszomiális készítmény további előnye, hogy bélnyálkahártyán (endocytosis révén) transzcellulárisan, valamint az enterocyták közötti réseken paracellulárisan átjutva a véráramba, az M-sejtek közvetítésével (szintén endocytosis révén) pedig a nyirokrendszerbe is képes bejutni. Mivel mindhárom útvonal teljesen független a hepcidingátló hatástól, ezáltal a szukroszomiális vas nem növeli a hepcidinszintet, és továbbra is felszívódik, tehát gyulladásos állapotokban is hatásos.

Sejtkultúrákban végzett vizsgálatokban a szukroszomiális vassal kezelt sejtekenél a ferritinkoncentráció lényegesen magasabb volt, mint más készítmények esetében, ami jól mutatja a szukroszomiális vas kiváló biohasznosulását. A szukroszóma épségben eljut a hepatocytákhoz, ahol a lizoszomális enzimek lebontják, és a felszabaduló vas azonnal rendelkezésre áll a szervezet számára. Patkánykísérletekben a szukroszomiális vas (SRM) és vas-pirofoszfát (FP) felszívódását hasonlították össze. A maximális plazmakoncentráció mindkét vegyület esetében 3 óra múlva alakult ki, de a biohasznosulás (a görbe alatti terület) az SRM esetében 1,8-szer nagyobb volt, mint az FP-nél.

A szukroszomiális vas íze kellemes, nincs fémes utóíze, nem okoz gyomorbántalmakat, hasmenést, hányást, émelygést, sötét színű székletet, és nem színezi el a fogakat. A szukroszomiális vas bizonyítottan hatásos a vashiánnyal összefüggő vérszegénység megelőzésében és kezelésében gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt. A szukroszomiális vasnak nemcsak a hatásosságát, hanem a biztonságosságát is több tudományos bizonyíték támasztja alá, mint bármely más vasforrásét.

Vágvölgyi Ágnes dr.

# Görcsoldók az irritábilis bél szindróma kezelésében

Mivel a gyomor-bél rendszert simaizomfalú szervek alkotják, az emésztőrendszeri betegségek egyik leggyakoribb tünete a görcsös jellegű hasi fájdalom. A görcsös fájdalmak általában akutnak bizonyulnak, sok esetben azonban visszatérnek, krónikus jelleget öltenek. Ezt tapasztalják meg sokan azok közül is, akiknél a panaszok mögött sem szervi, sem laboratóriumi eltérés nem mutatható ki. Az ún. irritábilis bél szindrómában (IBS) szenvedő egyéneknél a puffadás, a hasmenés vagy a székrekedés mellett a leggyakoribb tünet a hasi fájdalom. A spasztikus jellegű fájdalmak csillapításában elsősorban a gasztrointesztinális simaizmokra ható görcsoldók válnak be, amelyeket érdemes a fájdalom jelentkezésekor mielőbb alkalmazni.

## Akutan fellépő, görcsös hasi fájdalmak

A gyorsan kialakuló, görcsös jellegű fájdalmak hátterében néha súlyos kórfolyamatok is állhatnak. Ki kell zárni pl. az üreges hasúri szervek gyulladását, a belek elzáródását, vagy pl. epekő, vesekő okozta elfolyási akadályt. A veseköves roham általában könnyen felismerhető a hirtelen fellépő, a deréktájról induló és az alhasba, combokba sugárzó, heves, görcsös fájdalomról. Az epekő okozta, jobb bordaív alatti erős, görcsös fájdalom sokszor nagy mennyiségű vagy zsíros étel fogyasztása után kezdődik (1). Mindig azonnali gondos vizsgálatot igényel, ha a súlyos fájdalom hirtelen jelentkezik, illetve drámaian súlyosbodik, a has betapintásra érzékeny, és a fájdalmat láz, szűnni nem akaró hányás vagy véres széklet kíséri (2). A rendkívül erős fájdalmak miatt mindenképpen törekedjünk azonnali görcsoldásra és fájdalomcsillapításra, majd fókuszáljunk a kiváltó ok kiderítésére és kezelésére.

Puffadással, hasi diszkomfortérzettel járó görcsös fájdalmak azonban sokkal gyakrabban fordulnak elő, mint a fent említett súlyos kórképek, hiszen nehezen emészthető, túl zsíros vagy rostos ételek fogyasztása, vagy akár stressz is kiválthat ilyen tüneteket. A páciensek ilyenkor emésztőenzimeket, illetve puffadásgátló szereket tartalmazó készítményekkel igyekeznek úrrá lenni a tüneteken, de ezek a szerek csak hosszabb idő után jutnak el a hatás helyére. Ugyanakkor a görcsoldók, mint pl. a drotaverin, gyors felszívódás után, rövid idő alatt oldják az emésztési probléma által kiváltott, görcsös jellegű fájdalmakat (3, 4).

## Amikor a görcsös hasi fájdalom visszatér

A patológiás elváltozások nélkül, funkcionális jelleggel kialakuló hasi fájdalmak sok esetben – egyes adatok szerint a populáció akár 10–46%-ában – visszatérően jelentkeznek, és a betegek közel fele számára zavaróak, és kezelést igényelnek. Mielőtt azonban funkcionális jellegűnek nyilvánítjuk a panaszokat, fel kell mérnünk az ún. red flag jeleket: megmagyarázhatatlan fogyás vagy étvágytalanság, a közelmúltban fellépő vérszegénység vagy szokatlan sápadtság, vér jelenléte a székletben, a közelmúltban fellépő láz, tartós hányás vagy hasmenés, a családban előforduló kolorektális rák, gyulladásozós bélbetegség, cöliákia, illetve 50 év feletti életkor (5) esetén a beteg gondos kivizsgálást igényel.

A krónikus jelleget öltő görcsös hasi fájdalmak egyik gyakori oka az irritábilis bél szindróma (IBS), amely hasi diszkomfortérzettel, puffadással, hasmenéssel vagy székrekedéssel (esetleg felváltva) jár. A tüneteket sokszor kíséri szorongás és hangulatzavar, ami tovább rontja a beteg életminőségét. Az IBS nőknél valamivel gyakrabban jelentkezik, rendszerint fiatalabb korban, később a tünetek általában mérséklődnek (6).

Funkcionális betegségről van szó, amelynek hátterében szervi eltérést nem tudunk kimutatni. Kialakulásában a táplálkozási, életmódbeli és pszichés tényezőkön kívül ma már jelentőséget tulajdonítanak a bélflóra károsodásának is (1). Néha kimutatható bizonyos ételek provokáló hatása, de többnyire nem konzekvensen.

NO-SPA®

# ELSŐ VONALBELI MEGOLDÁS AZ IBS-ES HASI FÁJDALMAK ENYHÍTÉSÉRE

Ajánlja a No-Spa®-t a pácienseinek,  
hogy megszabaduljanak az IBS-es panaszuktól!



**Kettős hatás:** relaxálja a simaizmokat, megszünteti a hasi fájdalmat<sup>1</sup>



**Gyorsan fellépő\* és órákon át fennálló hatás.**<sup>1,2</sup>



**Csökkenti a fájdalmak súlyosságát és gyakoriságát, illetve a székeléssel összefüggő tüneteket.**<sup>3</sup>



**Jó tolerálhatóság a felnőttek kezelésében**<sup>1,4,5</sup>



**Kimagaslóan jól teljesítő hatóanyag**

az életminőség javításában<sup>2</sup>

az IBS globális tüneteinek oldásában<sup>4,6,7</sup>

az IBS-sel összefüggő hasi fájdalom megszüntetésében<sup>4,6,7</sup>

**A NO-SPA A FÁJDALOM-  
CSILLAPÍTÓKKAL  
ELLENTÉTBEN  
A FÁJDALOM OKÁT, MAGÁT  
A GÖRCSÖT OLDJA.**



**BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL  
A GYÓGYSZER ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!**



\*Per os alkalmazásakor a beadást követő 45-60. perc között kialakul a szérum-csúcskoncentráció.<sup>1</sup>

(1) Alkalmazási előírás No-Spa Forte tableta; [https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show\\_details&item=11234](https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=11234) (2) Eder P et al. J Clin Med. 2022;11(11):3156. (3) Rai R et al. Saudi J Gastroenterol. 2021;27(3):136-143. (4) Qin D et al. Front Pharmacol. 2022;13:757969. (5) Tar A et al. Orv Hetil. 2002;143(11):559-562. (6) Chen M et al. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(8):e14107. (7) Shi YZ et al. Front Physiol. 2022;13:1001978.

Drotaverin-hidroklorid hatóanyagú, vény nélkül kapható gyógyszer.

OPELLA HEALTHCARE COMMERCIAL Kft.  
1138 Budapest, Váci út 133. E épület 3. emelet, Telefon: (+36 1) 505 0050  
Gyógyszer- és termékinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055  
Web: [www.sanofi.hu](http://www.sanofi.hu), [www.nospa.hu](http://www.nospa.hu)

sanofi

MAT-HU-2400232 (2024.01.04.)



A bélrendszer motilitási zavarai mellett fennáll egy zavar a visceralis érzékelésben is: az IBS-ben szenvedő egyén a bélrendszerben kialakuló negatív ingerekre – pl. a bélfal feszülésére – sokkal érzékenyebben reagál. A fájdalom rendszerint féloldalt, az alhasban alakul ki, húzó, feszítő, görcsös jellegű (6).

### Az IBS-panaszok kezelése

Az IBS kezelése nem egyszerű feladat. Néha maga a beteg tapasztalja, hogy mely ételek fokozzák a panaszait, de segíthet a koffein, az alkohol, a zsíros vagy csípős ételek, a mesterséges adalékanyagok kerülése, és egyesek szerint néha érdemes kipróbálni a

tej-, illetve gluténmentes étrendet is. Az étkezés legyen rendszeres, nyugodt, az életvitel stresszmentes. A kezelés leginkább arra irányul, hogy a tünetek jellegének megfelelően mérsékelje a székelési panaszokat, a puffadást és a fájdalmat. Olyan gyógyszer, amely valamennyi tünet megszüntetésére alkalmas lenne, nem áll rendelkezésre. A gyógyszeres kezelés természetesen függ attól, hogy a székrekedés vagy a hasmenés dominál. A hasi fájdalomért leginkább felelős puffadás mindkét formában jellemző tünet (6), ezért görcsoldók, mint pl. az IBS kezelésében hatékony és jól tolerálható drotaverin alkalmazása, a kórkép spasztikus obstipációs, illetve meteorisztikus formái esetén is enyhítheti a fájdalmas panaszokat (7).

Vágvölgyi Ágnes dr.

### Irodalom

1. Koller Zs. Mikor adjunk betegünknek görcsoldó készítményt? Háziorvos Továbbképző Szemle 2023; 28: 266.
2. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/318286#When-should-I-see-medical-attention> (Letöltés: 2024. 03. 12.)
3. Vágvölgyi Á. Kezdjük a görcsoldást gyorsan, hatékonyan. Gyógyszerész Továbbképzés 2024; 18(2): 62.

4. Lu E, Li S, Wang Z. Biorelevant test for supersaturable formulation. Asian J Pharm Sci 2017; 12(1): 9–20.

5. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36149666/Jcge/Fulltext/2022/11000/Functional\\_Abdominal\\_Cramping\\_Pain\\_Expert.6.aspx](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36149666/Jcge/Fulltext/2022/11000/Functional_Abdominal_Cramping_Pain_Expert.6.aspx)

6. Hegede G. Irritabilis bél szindróma. <https://www.oktgonmedical.hu/tudastar/irritabilis-bel-szindróma> (Letöltés: 2024. 03. 12.)

7. Pharmindex online

**GASTRONEWS**

[www.gastronews.olo.hu](http://www.gastronews.olo.hu)

**Tekintse meg legfrissebb szakmai anyagainkat!**

## The Communicating Needs and Features of IBD Experiences (CONFIDE) Study:

# Betegek és orvosok visszajelzése a colitis ulcerosa betegségterhéről

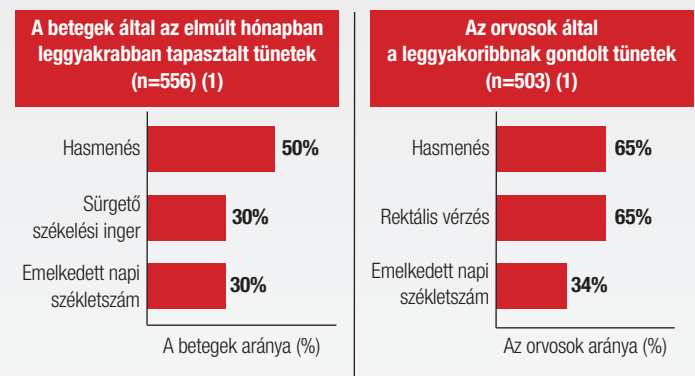
Míg korábban a colitis ulcerosa (CU) kezelésében a tünetek enyhítése volt a fő cél, ma már a klinikai remisszió, az endoszkópos és szövettani (nyálkahártya-) gyógyulás elérésén túl, cél a szteroidmentes remisszió fenntartása, a szövödmények megelőzése, a kórházi kezelések és sebészi kezelések szükségességének mérséklése, az életminőség javítása, a betegség természetes lefolyásának megváltoztatása (1, 3). Egyre szélesebb körű az egyetértés abban, hogy a CU kezelésének optimális célja a klinikai és/vagy a beteg által jelentett (patient reported outcome, PRO) remisszió (a végbélvérzés hiánya és a normális bélműködés visszatérése), kombinálva az endoszkópos remisszióval (Mayo szerinti endoszkópos alpontszám  $\leq 1$ ) (1, 3). Számos terápiás lehetőség ellenére sok colitis ulcerosás beteg még mindig olyan jelentős tüneteket tapasztal, amelyek befolyásolják az életminőségüket (2). Ezen tünetek megértésével és kezelésével a betegek életminősége javítható (2).

Ebben az évben publikálták a CONFIDE tanulmányt (The Communicating Needs and Features of IBD Experiences study), amelyben amerikai, európai és japán, IBD-ben szenvedő betegek és az őket kezelő egészségügyi szakemberek véleményét elemezték a betegek tüneteinek jelentőségéről és az életminőségükre gyakorolt hatásáról, valamint ezen tünetek terápiás döntéshozatalban betöltött szerepéről, továbbá a felmérés feltárta az orvosok és a betegek közötti kommunikáció hiányosságait (2).

Jelen összefoglalóban az Egyesült Államokban és Európa 5 nagy országában készült online felmérés eredményeiről adunk egy rövid összefoglalót, amelyet a közepesen súlyos vagy súlyos CU-ban szenvedő betegek és a terápiás döntés meghozataláért felelős orvosok körében végeztek. A CU súlyosságát a kezelés, a szteroidhasználat és/vagy a kórházi kezelés alapján határozták meg. A colitis ulcerosával kapcsolatosan összesen 703 orvos és 756 colitis ulcerosás beteg válaszolt a 30 perces online kérdőívre (2).

Az eredmények közül kiemeljük, hogy a betegek által beszámolt leggyakoribb CU-tünet, amelyet a felmérés kitöltése előtti hónapban tapasztalt, a hasmenés, a sürgető székelési inger és a fokozott székletürítés volt (1. ábra). Az amerikai betegek 45,0%-a és az európai

betegek 37,0%-a mondta azt, hogy az elmúlt 3 hónapban hetente legalább egyszer viseltek pelenkát vagy betétet, mert félték a székletürítési inkontinenciától. A társadalmi eseményeken, a munkában, iskolában és a sportban való részvétel visszaesésének legfőbb okai a sürgető székelési inger és a vele kapcsolatos félelem volt (2).



1. ábra: Az európai betegek és egészségügyi szakemberek CU-tünetekkel kapcsolatos visszajelzései

Az orvosok szerint a betegek a hasmenést, a véres székletet és a megnövekedett székletgyakoriságot sorolták a leggyakoribb tünetek közé. Míg az egészségügyi szakemberek több mint fele a sürgető székelési ingert a CU-s betegek életét befolyásoló 5 legfontosabb tünet egyikeként értékelte, mégis kevesebb mint egynegyedük sorolta ezt a tünetet a terápiás döntést leginkább befolyásoló három szempont közé (2).

Ennek a tanulmánynak az eredményei rámutattak, hogy hasonló különbségek vannak az amerikai és az európai IBD-s betegek és kezelőorvosaik véleménye között a colitis ulcerosa tüneteinek terhére és azok mindennapokra gyakorolt hatására vonatkozóan. A sürgető székelési inger jelentős, és hasonló hatással van mind az egyesült államokbeli, mind pedig az európai betegek életére. Az egészségügyi szakemberek alulértékelik ennek a tünetnek az életminőségre gyakorolt hatását, amellyel a betegellátás során érdemes lenne foglalkozni (2). VÁ

### Irodalom

- Danese S, Roda G, Peyrin-Biroulet L. Evolving therapeutic goals in ulcerative colitis: towards disease clearance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan; 17(1): 1-2. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0211-1> PMID: 31520081.
- Travis S, et al. The Communicating Needs and Features of IBD Experiences (CONFIDE) Study: US and European Patient and Health Care Professional Perceptions of the Experience and Impact of Symptoms of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2023; 20: 1-11. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad142>
- Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *ScienceDirect, Disease-a-Month* 2019; 65(12): 100851.

## 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 szerezhető. 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-örvostan, gasztroenterológia, geriátria, gyermek-gasztroenterológia, háziorvostan, infektológia, kardiológia, klinikai onkológia, neurológia, 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 regisztráció után 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: 2024. június 30.**

### A gasztrointesztinális eozinofil sejtek funkciói és heterogenitása

**Bácsi Attila dr.**

#### 1. Az aktiválódott eozinofilek citoplazmatikus granulumaiból felszabaduló kationos fehérjék közül melyik a legkevésbé citotoxikus hatású?

- A:** A fő bázikus protein (MBP).
- B:** Az eozinofil kationos protein (ECP).
- C:** Az eozinofileredetű neurotoxin (EDN).
- D:** Az eozinofil peroxidáz (EPO).

#### 2. A mediátorkibocsátás melyik formája jár az eozinofil sejtek pusztulásával?

- A:** Az ETózis.
- B:** A klasszikus exocitózis.
- C:** A szakaszos („piecemeal”) degranuláció.
- D:** A katapultszerű mitokondriális DNS-kilökődés.

#### 3. Melyik állítás igaz az eozinofil sejtek immunreguláló szerepével kapcsolatban?

- A:** Az eozinofileredetű fő bázikus protein (MBP) gátolja a hisztamin felszabadulását a hízósejtekből.
- B:** Aktivációjuk után képesek antigént bemutatni a segítő T-sejteknek.
- C:** Az eozinofil sejtek kationos fehérjéi gátolják a dendritikus sejtek aktivációját és vándorlását.
- D:** Az aktivált eozinofilek indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO) enzimet termelnek, ami a kinurenint triptofán aminosavvá alakítja át, amely toxikus a Th2 típusú sejtek számára.

#### 4. Melyik állítás igaz az eozinofil sejteket célzó terápiákkal kapcsolatban?

- A:** Az IL-5 citokinhez kötődő ellenanyagok az eozinofil sejtek elpusztítását eredményezik az NK sejtek vagy a makrofágok aktiválásával.
- B:** Az eozinofil sejtek számát kizárólag az IL-5 citokinre vagy az IL-5 receptor  $\alpha$  alegységére specifikus monoklonális ellenanyaggal lehet csökkenteni.
- C:** Az eozinofil sejteket célzó monoklonális ellenanyagok minden eozinofilasszociált betegségben egyforma hatékonysággal működnek.
- D:** Az anti-IL-5-ellenanyagok hatékonyan csökkentik az eozinofil sejtek számát a perifériás vérben, de kevésbé hatékonyak a szöveti eozinofília megszüntetésében.

### Az anémia etiopatológiája, diagnózisa és kezelése gyulladássos bélbetegségekben

**Resál Tamás dr., Molnár Tamás dr.**

#### 5. Az alábbiak közül melyik laborparaméter kevésbé fontos a vashiányos anémia diagnózisának felállításában?

- A:** A hemoglobin.
- B:** A szérumvas.

- C:** A transferrinszaturáció.  
**D:** A ferritin.

**6. Melyik esetben nem indikálja az Európai Crohn és Colitis Társaság a parenterális vaspótlást?**

- A:** Ha a hemoglobin <100 g/l.  
**B:** Ha vashiányos anémia mellett betegség-aktivitás áll fent.  
**C:** Ha az orális vaspótlás mellett 4 hét alatt ér el 20 g/l-nyi növekedést a hemoglobinszintben.  
**D:** Ha orális vaspótlásra valaha volt már intolerancia.

**7. Egy 75 kg-os felnőtt férfinak, akinek a hemoglobinszintje 110 g/l, mekkora dóziszú vénás vaspótló kezelést adna?**

- A:** 1000 mg-os.  
**B:** 1500 mg-os.  
**C:** 2000 mg-os.  
**D:** 2500 mg-os.

**8. A vashiányos anémia rekurrenciájának megelőzése érdekében mikor javasolt újbóli vaspótlás?**

- A:** Ha a ferritinszint 400 µg/l alá csökken.  
**B:** Ha a ferritinszint 100 µg/l alá csökken.  
**C:** Ha a vasszint 12 µmol/l alá csökken.  
**D:** Ha a vasszint 7 µmol/l alá csökken.

**Kapszulák a gastroenterológiában**  
*Buzás György Miklós dr.*

**9. Mi nem igaz a kapszulaendoszkópiára?**

- A:** Az FDA már 1990-ben engedélyezte.  
**B:** A vékonybélvérzések kimutatásában az érzékenysége magasabb, mint

a CT-enterográfiás vizsgálaté, viszont az utóbbi fajlagossága jobb.

- C:** Tisztázatlan hasi fájdalom és felszívódási zavar vizsgálatára nem javasolt.  
**D:** Alkalmazására jelenleg Magyarországon társadalombiztosítással az okkult vérzés kimutatására, előzetesen negatív felső és alsó endoszkópos vizsgálat után van lehetőség.

**10. Melyek a kapszulák kísérleti fázisban lévő alkalmazási módjai?**

- A:** Terápiarezisztens székrekedés kezelése.  
**B:** A *Helicobacter pylori* eradikációja.  
**C:** Testsúlycsökkentés.  
**D:** A fentiek mindegyike.

**A kolonoszkópia aktuális helyzete, indikációi**

*Vincze Áron dr.*

**11. Melyik nem helyes a minőségi endoszkópia fő mutatói és célértelmei közül?**

- A:** Megfelelő béltisztulás aránya: 95%.  
**B:** Coecumintubációs arány: 95%.  
**C:** Adenomadetekciós ráta: >35%.  
**D:** Megfelelő betegelégedettség: 90%.

**12. Mi nem javasolt a megfelelő béltisztaság eléréséhez?**

- A:** A vizsgálat előtti nap(ok)on alacsony rosttartalmú étrend.  
**B:** Prokinetikus készítmények és beöntés.  
**C:** Polietilén-glikolt (PEG-et) tartalmazó nagy volumenű (3-4 l) vagy kis volumenű (2 l) előkészítők használata.  
**D:** Orális simethicon.



# PANGROL®

emésztésre hangol

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

**Pangrol®**  
**25000 egység**  
gyomornedv-ellenálló kemény kapszula  
pankréasz-por

100 db  
gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.  
Felhasználhatóság időtartam:  
első feltöltés után 3 hónap  
A gyógyszer gyermekektől elzárva  
tartandó!

OGYI-T-7601/02  
BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP)  
Glienicke Weg 125  
D-12489 Berlin  
Németország

**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 triászja 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 előírat 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:** Sertés pankréasz por 356,1 mg, a következő aktivitással: lipáz 25000 Ph.Eur.E., amiláz 22500 Ph.Eur.E., proteáz 1250 Ph.Eur.E. **Javallatok:** Maldigestívó 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 kiterjedt stádiuma idején. **Adagolás és alkalmazás:** Általánosan javasolt adag 20 000-40 000 Ph.Eur.E lipáz adag étkezésként. A szükséges adag ennél magasabb is lehet. Az adag növelése csak orvosi felügyelet mellett végezhető, és a tünetek (pl.: steatorrhoea és hasi fájdalom) 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 pankréasz por bevétele után. **Kiadhatóság:** Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN). A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezésegészségügyi 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 OGYI-T-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!** Közfiranszírozás alapjául 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 honlapon található információkat. Elérési útvonal: www.neak.gov.hu>szakmának,gyogyszer/gyse/gyogyirado>egeszsegugyi szakembereknek>publikus gyogyszerforzs>vegleges forzs>Publikus gyogyszerforzs-lakossagi tajekoztato.

Lezárás dátuma: 2022.04.05. Ervénység 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**



abbvie

**RINVOQ**<sup>®</sup> ▽  
upadacitinib

# MÁR

**KÖZEPESEN SÚLYOS - SÚLYOS AKTÍV**

# CROHN-BETEGSÉG

**KEZELÉSÉRE IS**

# TÖRZSKÖNYVEZVE<sup>1</sup>

A RINVOQ közepesen súlyos vagy súlyos aktív Crohn-betegség kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően, akiknél megszűnt a terápiás válasz vagy akik intoleránsak a hagyományos terápiára vagy egy biológiai gyógyszerre.

RINVOQ 15 mg retard tabletta, RINVOQ 30 mg retard tabletta (upadacitinib)  
Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!  
[https://www.ema.europa.eu/hu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/hu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_hu.pdf)



Forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselője: AbbVie Kft., 1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 7.  
Telefonszám: +36 1 455 8600. [www.abbvie.hu](http://www.abbvie.hu)

A Rinvoq 15 mg (28x) készítmény közfinanszírozás alapjául elfogadott ára 231 107 Ft (támogatás összege: 231 107 Ft, térítési díj: 0 Ft). Forrás: [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu). Az aktuális árak megtalálhatók a [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu) oldalon. A Rinvoq 15 mg rheumatoid arthritis indikációban 2022. január 1-től, arthritis psoriatica, atópiás dermatitis és spondylitis ankylopoetica indikációkban 2024. január 1-től tételes finanszírozás keretében érhetők el a 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet alapján.

A Rinvoq 30 mg (28x) készítmény közfinanszírozás alapjául elfogadott ára 400 578 Ft (támogatás összege: 400 578 Ft, térítési díj: 0 Ft). Forrás: [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu). Az aktuális árak megtalálhatók a [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu) oldalon. A Rinvoq 30 mg atópiás dermatitis indikációban 2024. január 1-től tételes finanszírozás keretében érhető el a 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet alapján.

Referencia:

1. Rinvoq alkalmazási előírás

[https://www.ema.europa.eu/hu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/hu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_hu.pdf)

HU-RNQG-230011

Lezárás dátuma: 2024. január 19.

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