

KÖSZÖNTŐ / PREFACE

- 1 **Bevezető gondolatok**
Introductory remarks

EREDETI KÖZLEMÉNY / ORIGINAL PUBLICATION

- 2 **Az endoszkópos retrográd cholangio-pancreatographia oktatásának hazai helyzete**
The national position of the training in endoscopic retrograde cholangio-pancreatography in the light of the educational guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY / REVIEW

- 11 **A COVID-19 és a máj**
COVID-19 and the liver
- 17 **A mikrobiom-asszociált gyulladás és a migrén: a bél-agy tengely újabb állomása?**
Microbiome-associated inflammation and migraine: a new link in the brain-gut axis?

ESETISMERTETÉS / CASE REPORT

- 23 **Az epeutak ritka veleszületett rendellenessége – Az Va típusú, duplikált extrahepaticus epeút**
A rare congenital anomaly of the biliary system – Duplicated common bile duct of type Va

ÖSSZEFOGLALÓ / REVIEW

- 27 **Az előrehaladott colorectalis carcinoma korszerű, molekulárisprofil-alapú kezelése és a COLOMATE-platform**
The current molecular treatment landscape of advanced colorectal cancer and need for the COLOMATE platform

KLINIKAI KÉRDÉSEK / CLINICAL QUESTIONS

- 35 **A gyulladásos bélbetegségek terápiája**
Therapy of inflammatory bowel disease

TÁMOGATOTT KÖZLEMÉNYEK / SPONSORED PUBLICATIONS

- 39 **Gyakorlati útmutató a colitis ulcerosa kezeléséhez**
- 41 **Dilemma a kardiovaszkuláris megelőzés és a gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotekciónak) között: van-e megoldás?**
Dilemma between cardiovascular prevention and gastroprotection: is there a solution?

SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS

- 45 **Dum spiro spero! – Hálás vagyok a sorsnak!**
Beszélgetés Prof. Bajtai Attilával
- 48 **Akkreditált továbbképző tanfolyam**
Continuous Medical Education



**ERŐTELJES, GYORS ÉS TARTÓS
KORTIKOSZTERIOD MENTES
TÜNETI REMISSZIÓ A CD
ÉS AZ UC KEZELÉSÉBEN¹⁻⁴**



**MEGBÍZHATÓ
BIZTONSÁGOSSÁGI
PROFIL²⁻⁵**



**KEDVEZŐ
ÉS KÉNYELMES
ADAGOLÁS^{3, 6-9}**

IDŐBEN ELKEZDETT KEZELÉSSEL A HATÉKONYSÁG NÖVELÉSÉÉRT¹⁻⁷

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

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

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

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_hu.pdf

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

ASTELARA a 9/1993 NM Rendelet 1/a), 1/a2, 2/a, valamint 5. indikációs pontja alapján felnőttkorisúlyos lumenaris Crohn-betegség, felnőttkori komplex perianális vagy enterocutan fistulával járó Crohn-betegség, felnőttkorisúlyos colitis ulcerosa, valamint plakkos psoriasis indikációkban tételes finanszírozás alá eső készítmény. Az alkalmazó intézmények számára a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő központi közbeszerzés keretében szerzi be, illetve az egyes intézmények által felhasználható kvótákat ugyancsak a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő osztja fel az intézmények között. A közfinanszírozás alapjául elfogadott bruttó fogyasztói ár: 45 mg oldatos injekció: 925 136 Ft; 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: 823 374 Ft; 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: 1 849 233 Ft;

130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény: 852 089 Ft. Az esetleges árváltozásról, kérjük, tájékozódjon a www.neak.gov.hu honlapról.

Hivatkozások:

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



Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 8, Issue 1 / March 2022

Impressum

Advisory Board

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

Editorial office

Contributing Editors

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

Editorial Board

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

Section editors

János Novák
György Székely
Áron Vincze

Case report editors

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

International Advisory Board

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

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

Address: 1300 Budapest,
P.O. box 176

Phone number: +(36)303274143
E-mail: recepcao@promenade.hu

Publishing Director: Pálma Veress

E-mail address for publications:
editor.ceu-jgh@promenade.hu

Sales manager: Ágnes Munkácsi
+(36)705834662

munkacsi.agnes@promenade.hu

Print manager: Nóra Tari-Szabó
+(36)703866463

tariszabo.nora@promenade.hu

Layout Editor: Andrea Pivarcsik

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

Printed by Pharma Press
Nyomdaipari Kft.

Executive Director: Dávid Fabók

ISSN number: HU-2415-9107

Published quarterly in 1800 copies

Annual subscription fee: 14 175 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.

©2022 Promenade Publishing
House Ltd.
All right reserved.

Distributed by Hungarian Post Pte Ltd.

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



Bevezető gondolatok

Kedves kollégák, kedves barátaink!

Alig két hónappal azután, hogy 100. születésnapját méltón megünnepeltük, december 20-án végleg eltávozott közülünk a 20. század egyik meghatározó gasztroenterológusa, belgyógyásza, a kiváló szervező, tankönyvíró és humanista, *Varró Vince professzor úr*. Mint a Magyar Gasztroenterológiai Társaság egyik alapítója, fontos szerepet játszott a szakma hazai nagykorúvá válásában, a nemzetközi kapcsolatok fejlesztésében. Emlékét tisztelettel őrizzük. Az előttünk álló év remélhetőleg már a COVID-19-járvány leküzdésének jegyében fog telni, lehetővé téve a szakmai és tudományos élet újbóli fellendülését, a személyes konzultációk visszatérésével. Bármilyen sokat tanultunk is abból, hogy sok mindent online oldjunk meg, hiányoznak ezek a lehetőségek. A CEU-JGH aktuális számában az endoszkópia egyik legbonyolultabb és legnehezebb formáját jelentő ERCP hazai helyzetéről olvashatunk nagyon tanulságos áttekintést, vitathatatlan, hogy törekednünk kell a gyakorlati képzés lehetőségein javítani ebben a vonatkozásban is. A munkát *Czakó László* vezetésével a hazai endoszkópos szekció legtapasztaltabb munkatársai állították össze. Az aktualitásoknak megfelelően a COVID-19-fertőzés májra gyakorolt hatásairól *Hunyady Béla* alapos és széles körű áttekintését ajánlom mindenki figyelmébe. A mikrobiommal foglalkozó irodalom sokszínű világából *Schwab Richárd* tollából a fejfájással, migrénnel való kapcsolat lehetőségéről olvashatunk. Tanulságos és előremutató a vastagbélrákok hatékonyabb onkológiai kezelését célzó, a folyadékbiopszián alapuló COLOMATE platform ismertetése is. Végül szeretettel ajánlom mindenki figyelmébe *Székely György* interjúját a hazai klasszikus patológia kiváló képviselőjével, *Bajtai professzorral*.



Altorjay István dr.
főszerkesztő

Introductory remarks

Dear Colleagues and Friends!

Only two months have passed, since we celebrated the 100th birthday of a great international personality of gastroenterology of the XXth century, an excellent organizer, great humanist, *Professzor Vince Varró*, who died on 20th of December. He was one of the founders of the Hungarian Society of Gastroenterology, and played essential role in building international connections and among others He was the organizer of the World Congress of Gastroenterology in 1976 in Budapest. We will keep him in our memory with great respect. The coming year will hopefully overcome the epidemic difficulties and we may return to personal meetings, despite the fact, that we learnt much from the use of the online possibilities. In the present issue of CEU-JGH we start with a very important survey of the present status and future tasks of endoscopic retrograde cholangio-pacreatography, ERCP, being the most difficult and complicated endoscopic challenge! As an actual theme, I would like to draw Your attention to the overview of *Béla Hunyady* and co-workers about COVID-19 infection and liver disorders. The colourful theme about the role and significance of microbiom belongs to the exciting subjects, actually *Dr. Schwab* summarizes our knowledge about microbiom and headache, and migraine. An important step forward in the oncologic treatment of colorectal cancer may provide the use of fluid biopsies in the COLOMATE platform. Finally I cordially recommend You the excellent interview with one of the great classical Hungarian pathologists, *Professor Bajtai*, by *Dr. Székely*.

István Altorjay, MD
Editor-in-chief

Az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia oktatásának hazai helyzete

az Európai Emésztőszervi Endoszkópos Társaság (ESGE) oktatási irányelve tükrében

■ Czako László dr.¹, Dubravcsik Zsolt dr.², Gyökeres Tibor dr.³, Hritz István dr.⁴, Madácsy László dr.⁵, Ivány Emese dr.¹, Vincze Áron dr.⁶, Szepes Zoltán dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Szeged; ²Bács-Kiskun Megyei Oktatókórház, Gasztroenterológiai Osztály, Kecskemét; ³Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Honvédkórház, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest; ⁴Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest; ⁵Endo-kapszula Magánorvosi Centrum, Székesfehérvár; ⁶Pécsi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs
Correspondence: czako.laszlo@med.u-szeged.hu

Bevezetés: Az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) magas minőségű elvégzéséhez nélkülözhetetlen a megfelelő elméleti és gyakorlati oktatás. Hazánkban a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Szekciója célul tűzte ki ennek megszervezését, ehhez azonban a hazai viszonyok felmérése elengedhetetlen.

Módszerek: A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő által rendelkezésünkre bocsátott adatokat elemeztük. Felmértük az ERCP-centrumok számát, földrajzi elhelyezkedését és az elvégzett ERCP-vizsgálatok számát, kiszámoltuk az egy orvosra jutó vizsgálatok számát, illetve a centrumokban a 30 napon belül megismételt, illetve más centrumba irányított vizsgálati számot is.

Eredmények: Negyvennégy intézményben történik ERCP (az összes endoszkópos centrum 36%-a). Centrumonként átlagosan évi 231 ERCP történik. Csak 16 intézmény (36%) végez átlagot meghaladó számú vizsgálatot, ez az éves vizsgálatok 76%-a. Harminc intézmény végez heti legalább 2 ERCP-t, ők végezték az utolsó 3 év ERCP-inek 90%-át, ahol összesen 72 orvos végez vizsgálatot (a legjellemzőbb a szolgáltatónkénti 1-3 orvos). Tizenhárom vizsgálóhelyen (31%) csak egy orvos végez ERCP-t. Tizenhárom helyen az orvosonkénti ERCP-szám nem éri el az évi 52-t, ezekből 5 helyen (38%) csak 1 orvos vizsgál. A helyben ismételt ERCP aránya 11 helyen, míg a 30 napon belül továbbküldött sikertelen ERCP-k aránya 4 intézményben haladta meg a 10%-ot. Ezen intézményekben az egy főre jutó vizsgálatok száma nem érte el a kívánatos évi 52 ERCP-számot. Ugyanakkor 8 intézményben történik nagyobb számban más helyen sikertelen ERCP utáni, második vizsgálat.

Megbeszélés: Közleményünk az első felmérés hazánkban, amely az ERCP működésére és minőségére vonatkozik. Felmérésünk alapján feltárhatók azon hiányosságok, ahol a kívánatos és nemzetközileg elfogadott minőségmutatók eléréséhez fejlesztésre van szükség.

Következtetések: Központosításra és az ERCP-licenc bevezetésére van szükség.

KULCSSZAVAK: ERCP, minőségi mutató, oktatás, szövődmények, licenc

The national position of the training in endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the light of the educational guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy

Introduction: Appropriate theoretical and practical training is essential for performing high-quality endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). The Endoscopy Section of the Hungarian Society of Gastroenterology aimed to organize this training, but assessing the current situation in Hungary is mandatory.

Methods: We analyzed the data provided by the National Health Insurance Company. We surveyed the number of ERCP centers, their geographical location, and the number of all ERCPs, the number of ERCPs per endoscopist, and the number of ERCPs repeated within 30 days or referred to another center.

Results: Forty-four institutes perform ERCPs (36% of all endoscopic centers), with an average of 231 ERCPs per center yearly. Only 16 sites (36%) perform examinations above the average number, which is 76% of all examinations annually. Thirty institutes perform at least 2 ERCPs/week, and they have performed 90% of all ERCPs in the last 3 years, with 72 physicians (typically 1-3 physicians/institute). Only one endoscopist performs ERCP in 13 sites (31%). The number of ERCPs/doctor does not reach 52/year in 13 institutes, of which at 5 places (38%) only 1 doctor examines. In 11 sites the rate of repeated ERCPs within 30 days, and in 4 the rate of failed ERCPs transferred to elsewhere exceeded 10%. In the latter institutes, the ERCP/doctor rate did not reach the desired 52/year. In 8 centers a larger number of second ERCPs are performed after a failure in another institution.

Discussion: This is the first survey of ERCP performance in Hungary. Based on our survey, insufficiencies, where improvement to achieve indicators that are desirable and internationally accepted is needed, are identified.

Conclusions: Centralization and introduction of an ERCP license are needed.

KEYWORDS: ERCP, quality indicator, education, complication, license

Az Európai Emésztőszervi Endoszkópos Társaság (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) legfőbb prioritása a minőségi endoszkópia megvalósítása (1–3). Újabb és egyre komplexebb endoszkópos vizsgálatok jelennek meg, azonban a magas szintű oktatásukra vonatkozó irányelvek sok országban hiányoznak (4). A rutinszerűen végzett endoszkópos vizsgálatok közül az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) végzése jelenti az egyik legnagyobb technikai kihívást, és itt a legmagasabb a rizikója a súlyos, akár halálzással is járó szövődmények kialakulásának (5). Az ESGE 2021-ben publikálta az ERCP-vizsgálat oktatásának minimálisan szükséges tananyagát, amelynek főbb pontjait az 1. táblázatban foglaltuk össze (6).

Hazai helyzetelemzés

Az endoszkópia gasztroenterológiai szakvizsgához szükséges kötelező jellegű elméleti oktatása hazánkban is elindult egy kétnapos kurzus formájában. 2014-ben Szegeden, ezután 2017-ben Pécsen, 2019-ben Budapesten, és legutóbb 2021 szeptemberében online formában tartottuk meg. Kötelezően előírt, rendszeresen szervezett, gyakorlati, az alapvető endoszkópos jártasság (rutin gasztroszkópia és rutin kolonoszkópia, alacsony kockázatú polypectomia, PEG- [percutaneous endoscopic gastrostomy] implantáció, akut endoszkópia [gasztrointesztinális vérzés ellátása, idegentest-eltávolítás]) elsajátítását biztosító endoszkópos oktatás azonban nem létezik hazánkban. Ennek megszervezését is kiemelt feladatának tekinti a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Szekciója (MGT-ESZ). Ugyancsak nem létezik az egész országot lefedő, strukturált, gyakorlati ERCP-oktatás. Az elmúlt évtizedben kiscsoportos foglalkozás (<10 fő, orvos és asszisztense) körében egynapos ERCP-oktatást több alkalommal szervezett a szekció vezetősége Kecskeméten és Budapesten (Honvédkórház).

ERCP-vizsgálatot hivatalosan bárki végezhet, aki gasztroenterológiai szakvizsgával rendelkezik. A szakvizsgára való felkészülés kurrikuluma azonban az ERCP-képzést nem tartalmazza, így a gasztroenterológiai szakvizsga megléte önmagában nem lehet megfelelő jogosítvány. Az, hogy az illető milyen ERCP-oktatást kapott, illetve milyen a gyakorlati ERCP-tudása, sem a szakvizsga során, sem később nem ellenőrzik.

Az ERCP minőségi mutatói jól ismertek (2). Használtuk és ellenőrzésük több országban rendszeres, illetve kötelező (8–13). Hazánkban csak a nagyobb centrumok számoltak be egy adott időszakban az ERCP-s minőségi mutatóikról (14–17), de nem jellemző a rendszeres ellenőrzés. Jelentős előrelépést jelentett a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) ERCP-regisztere (<https://tm-centre.org/hu/regiszterek/ercp-regiszter/>), ahol 2017 óta történik az ERCP minőségi mutatóinak a gyűjtése, de megint csak néhány tercier központban (18–21). A regiszterben jelenleg már több mint 4000 vizsgálat adatai szerepelnek, egy korábbi, 3260 vizsgálatot feldolgozó elemzés során azt találtuk, hogy a legtöbb minőségi indikátor (ASGE 2014) esetén a regiszterbe adatot szolgáltató centrumok jól teljesítettek, csak a perforációk és a vérzéses szövődmények aránya volt nagyobb a célértéknél (2. táblázat) (21).

Módszer

Az MGT-ESZ vezetősége kiemelt feladatának tekinti a strukturált és ellenőrzött ERCP-képzés bevezetését. Ennek első lépéseként a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) által rendelkezésünkre bocsátott, 2019. január 1. és 2021. szeptember 30. közötti, összesített adatokból felmértük a hazai ERCP-centrumok számát, földrajzi elhelyezkedését és az elvégzett ERCP-vizsgálatok számát. Kiszámoltuk az ERCP-vizsgálatot végző

1. táblázat: Az ERCP-képzés tananyaga az ESGE ajánlásában (6)

1. Az ERCP-képzés megkezdése előtt minden endoszkópos szakembernek megfelelő felső endoszkópos jártasságot kell szereznie, amely legalább 300 gasztroszkópia elvégzéséből származó személyes tapasztalatot jelent, valamint az ESGE felső gasztrointesztinális endoszkópiával kapcsolatban meghatározott minőségi kritériumainak (2) eleget tesz.
2. A szimulációs gyakorlatok felgyorsítják a tanulást, ezért ennek lehetőség szerinti biztosítása javasolt. Ha elérhető, az ERCP-képzés megfelelően ellenőrzött ERCP-szimulációs gyakorlatokkal induljon a „hands-on” klinikai oktatás megkezdése előtt.
3. Ahol elérhető a szimulációs oktatás, annak lépésről lépésre történő teljesítése ajánlott: a képzés kezdetén virtuálisvalóság- és mechanikus modellek használata, majd „hands-on” endoszkópos módszerek alkalmazása.
4. A képzés során hivatalos ERCP-tanfolyamok elvégzése szükséges.
5. ERCP-képzésben részt vevőknek a hivatalos tanfolyamokon és tapasztalati tanuláson kívül egyéb forrásokból (webes videoesetek, élő endoszkópos workshopok, könyvek, szakmai ajánlások, e-learning) is javasolt tanulniuk.
6. Az ERCP-képzés strukturált tematika alapján történjen, amely részletezi a klinikai gyakorlat, a hivatalos tanfolyamok és az önálló tanulás elemeit is.
7. Legalább 12 hónapos ERCP-s gyakorlat szükséges a minimális jártasság megszerzéséhez (Schutz 1 és 2 szintű beavatkozások) (1. ábra). Legalább további egy év gyakorlás szükséges az emelt szintű ERCP-s (Schutz 3 és 4) kompetencia eléréséhez. A képzés megszakítása esetén hosszabb időre lehet szükség.
8. Az ERCP-képzés jelentős részének nagy betegforgalmú klinikai központokban kell történnie, amelyek megfelelő gyakorlatot biztosítanak a képzésben részt vevőknek.
9. ERCP-képző centrum ideális esetben a következőkkel rendelkezik:
 - lehetővé teszi a multidiszciplináris megbeszéléseken való részvételt;
 - hepatopancreatobiliaris sebészet és intervenciós radiológia;
 - ERCP-szimulátor;
 - támogatja a képzésben végzők kutatásban és az endoszkópos szolgáltatás fejlesztésében való részvételét.
10. Az oktatónak ideális esetben legalább 3 évnyi, önállóan végzett ERCP-gyakorlattal kell rendelkeznie.
11. Az oktatónak szaktudása szinten tartása érdekében megfelelő számú ERCP-vizsgálatot kell végeznie.
12. Az ERCP-s kompetencia magában foglalja azt a képességet, hogy önállóan megítélje a vizsgálat szükségességét, sikeresen, biztonságosan és megfelelő betegelégedettséggel kivitelezze a beavatkozást a különböző súlyosságú esetek és klinikai összefüggések esetén.
13. Hivatalos értékelési eszközök (Direct Observation of Procedural Skills, DOPS), a The EUS and ERCP Skills Assessment Tool (TEESAT) rendszeres használata javasolt az ERCP-oktatás során a képzésben részt vevők kompetenciájának nyomon követésére és a visszajelzésre.
14. A képzésben részt vevőket ösztönözni kell az önértékelésre. Tanácsos minden esetről naplót vezetniük, amelyben feljegyzik, hogy mekkora oktatói segítséget igényeltek a beavatkozás egyes lépései.
15. Mielőtt az oktató megkezdene az ERCP önálló végzését, hivatalos kompetenciavizsgát kell tennie.
16. Az ERCP-kompetencia fejlesztése egy élethosszig tartó folyamat. Az önálló ERCP-s munkára már alkalmas endoszkóposoknak is javasolt, hogy egy bizonyos ideig tapasztaltabb kollégával dolgozzanak együtt.
17. Az ERCP-s kompetenciát két szakaszra érdemes elkülöníteni: alapszintű (Schutz 1 és 2 szintű vizsgálatok) és emelt szintű (Schutz 3 és 4 típusú vizsgálatokban való jártasság) ERCP.
18. Az önálló munkavégzéshez legalább alapszintű ERCP-kompetencia elérése szükséges.
19. Emelt szintű ERCP-s kompetencia megszerzése csak az alapszintű ERCP-s jártasság megszerzése után ajánlott, és további hivatalos képzést igényel az önálló munkavégzés megkezdése után is.
20. Az elvégzett ERCP-s vizsgálatok száma a kompetencia markere lehet, de egymagában nem megfelelően szemlélteti az ERCP-s szaktudást. A legtöbb ERCP-s képzésben részt vevőnek legalább 300 ERCP-t szükséges végrehajtania, hogy jártasságot szerezzen.
21. A következő mutatók elérése szükséges az alapszintű ERCP-s kompetencia megszerzéséhez és az önálló munka megkezdéséhez:
 - szelektív natívpapilla-kanülálás legalább 80%-os sikerarányjal;
 - sikeres szelektív kanülálás után 10 mm-nél kisebb epeúti kövek eltávolítása az esetek $\geq 85\%$ -ában;
 - sikeres szelektív kanülálás után a distalis epeúti szűkületek sikeres stentelése az esetek $\geq 90\%$ -ában.
 Az ESGE ERCP-vizsgálatokra vonatkozó minőségfejlesztési javaslata (3) szerint egy bizonyos idejű önálló munka után a szelektív natívpapilla-kanülálási arány legalább 10%-kal, a distalis epeúti szűkületek sikeres stentelése és a 10 mm-nél kisebb epeúti kövek eltávolítása pedig legalább 5%-kal kell hogy javuljon.
22. A már önállóan ERCP-t végző endoszkópos poszt-ERCP-s pancreatitisszövődmény-rátájának $\leq 10\%$ -nak ajánlott lennie.

2. táblázat: Az ERCP minőségi mutatói nagy volumenű magyar centrumokban az ERCP-regiszter adatai alapján (3260 ERCP, 1909 natív papilla) (21)

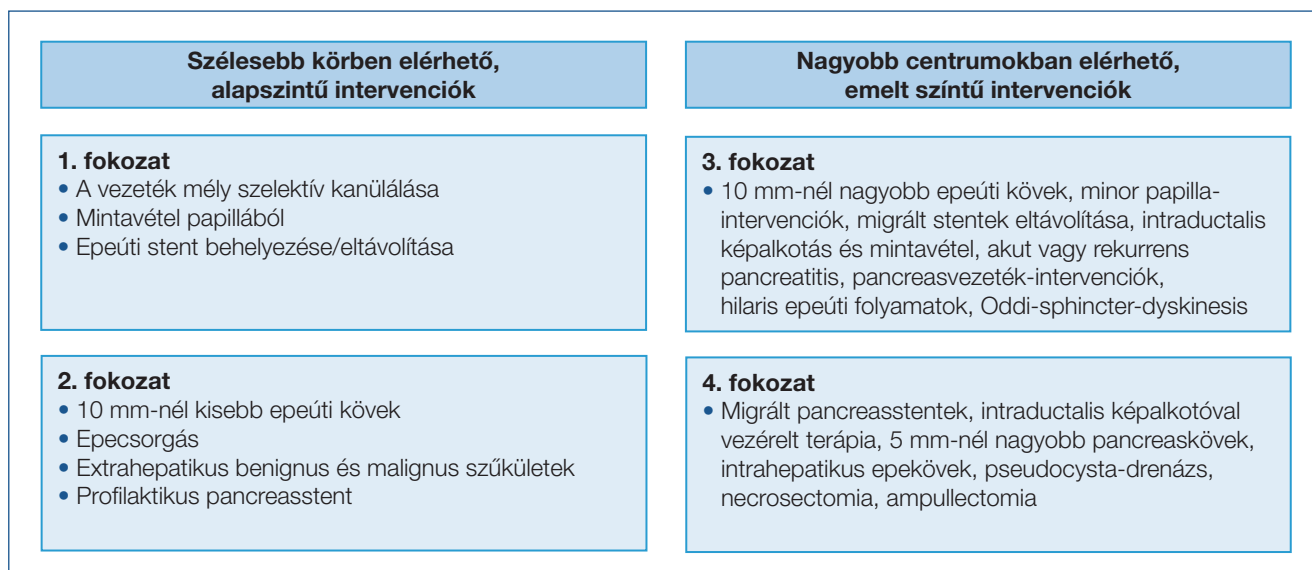
| Az ERCP minőségi mutatói (ASGE, 2014) | Az ajánlás szintje | Teljesítési cél | Mért érték (minden eset) |
|---|--------------------|-----------------|--------------------------|
| Megfelelő indikáció | 1C+ | >90% | 100% |
| Beleegyező nyilatkozat | 1C | >98% | 99,3% |
| Betegmonitorozás szedáció során | 3 | >98% | 98,4% |
| A gyógyszerek adagolása dokumentált | 3 | >98% | 100% |
| Azonnali, nem várt események dokumentálása | 3 | >98% | 100% |
| Az elérni kívánt vezeték mély, szelektív kanülálása natív papilla és normál anatómia esetén | 1C | >90% | 92,0% |
| 1 cm-nél kisebb epeúti kövek eltávolítása | 1C | >90% | 95,7% |
| A stent behelyezésének sikeressége bifurkáció alatti epeúti elzáródás esetén | 1C | >90% | 95,9% |
| Az ERCP-t követő pancreatitis gyakorisága | 1C | <10% | 2,5% |
| Perforáció aránya | 2C | ≤0,2% | 0,6% |
| Klinikailag jelentős vérzés sphincterotomia után | 1C | ≤1% | 1,1% |
| 14 nappal a beavatkozás után a beteg megkeresésének aránya a késői szövődmények észlelésére | 3 | >90% | 71,6% |

orvosok száma alapján az egy főre jutó vizsgálatszámot is. Külön értékeltük a COVID-19 által nem érintett 2019. évi adatokat. A NEAK adatai alapján feldolgoztuk a 30 napon belül megismételt, illetve a 30 napon belül más intézménybe továbbküldött ERCP-vizsgálatok számát intézményenkénti bontásban. A rendelkezésre álló adatok nem tették lehetővé a telephelyenkénti bontást, így a több telephellyel rendelkező intézmények esetén összesített adat áll csak rendelkezésre, valamint a vizsgált időszakban intézményi összevonás is történt. Az orvosok létszámára vonatkozó adatokat egyrészt a vizsgálóléhelyek közvetlen megkeresésével, másrészt a NEAK felé járóbeteg-elszámolásban jelentett ERCP-vizsgálatokhoz kapcsolt adatokból nyertük.

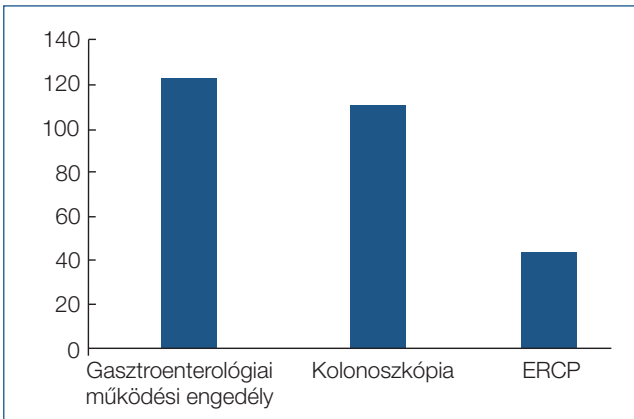
Eredmények

Magyarországon 0104-es szakmakódra (gasztroenterológia) összesen 123 intézmény 160 telephelye rendelkezik működési engedéllyel (az ÁNTSZ igazgatásától kapott adatok alapján). Ezen intézmények közül 111-ben endoszkópos labor is működik (az OENO 16410-es – kolonoszkópia – vizsgálat finanszírozott volt), ugyanakkor mindösszesen 47 intézményben történik ERCP-vizsgálat (2. ábra). 2019-ben (a COVID-19 előtti utolsó teljes évben) összesen (az ismételt vizsgálatokat is beleszámítva) 10 403 db ERCP-t finanszíroztak. 2019-ben az ERCP-t végző intézmények közül háromban egy-egy esetben történt csak finanszírozott vizsgálat, amelyek

1. ábra: Az ERCP nehézségi szintjei a módosított Schutz-klasszifikáció alapján, amelyek révén alapszintű, szélesebb körben elérhető és emelt szintű, nagyobb centrumokban biztosítandó intervenciókat különíthetünk el



2. ábra: Gasztroenterológiai működési engedéllyel rendelkező intézmények, kolonoszkópiát végző endoszkópos laboratóriumok és ERCP-vizsgálatot végző endoszkópos egységek száma Magyarországon



közül egy intézményben a következő években jelentősebb számú, míg egy intézményben – amely 2019-ben még aktív volt – a következő években nem történt ERCP-vizsgálat. Ezek alapján 44 intézményben történik közfinanszírozott ERCP-vizsgálat ma Magyarországon, azaz az endoszkópiát működtető szolgáltatók közül 36%-ban (3. táblázat).

Vizsgálóhelyenként átlagosan 231 ERCP-vizsgálat történik, de átlagos számú vagy azt meghaladó vizsgálatszámot csak 16 intézmény (a vizsgálóhelyek 36%-a) jelentett, és ezeken a vizsgálóhelyeken történt az éves vizsgálatok háromnegyede (76%).

Ha a 2019–2021-es adatokat is vizsgáljuk, és az évenkénti 100 vizsgálatszám felett teljesítő intézményeket nézzük, akkor kicsit kedvezőbb a kép, hiszen 30 olyan intézmény van jelenleg hazánkban, amely heti legalább 2 ERCP-vizsgálatot végez (3. táblázat). Ez a 30 szolgáltató végezte az utolsó 3 év ERCP-vizsgálatainak 90%-át.

A NEAK-jelentés alapján 156 orvos neve alatt számoltak el ERCP-t, míg a direkt megkeresések alapján 88 kolléga végez ERCP-vizsgálatot (a valós szám a két érték között

3. ábra: ERCP-t végző orvosok száma a 30 legnagyobb forgalmú intézményben



van). A vizsgálóhelyek 31%-ában (13 vizsgálóhelyen) csak egyetlen orvos végzett 2019-ben ERCP-vizsgálatot (3. táblázat). A legnagyobb forgalmú 30 intézményben összesen 72 orvos végez nagyszámú ERCP-vizsgálatot. Elmondható, hogy a legjellemzőbb az intézményenkénti 1-3 orvos, hiszen ahol ennél több orvos végez ERCP-vizsgálatot, ott több telephelyre oszlanak el a kollégák (3. ábra).

Az orvosokra lebontott ERCP-vizsgálatszám 13 vizsgálóhelyen ugyanakkor nem érte el a kívánatosnak tartott heti 1, azaz évi 52 vizsgálatot. Ezen vizsgálóhelyek egy részében (5/13, 38%) a vizsgálatokat csak egy orvos végzi. Az alacsony forgalmú vizsgálóhelyek területi eloszlását elemezve megállapítható, hogy az adott megyén belül vannak elérhető, nagyobb esetszámot teljesítő vizsgálóhelyek, egy megyét (Komárom-Esztergom) kivéve (4. ábra).

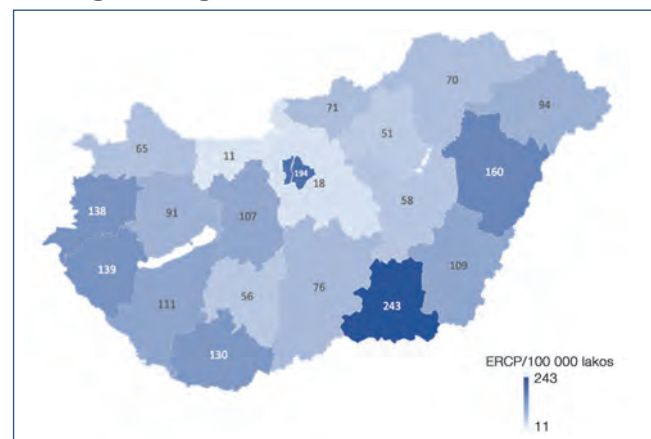
Vizgáltuk a megyénként elvégzett vizsgálati számokat 100 000 lakosra számítva 2019-ben, amelynek során megállapítható, hogy országos átlagban 106 vizsgálat történt 100 000 lakosonként. Megyei lebontásban a legkisebb (Komárom-Esztergom) és a legnagyobb esetszám (Csongrád-Csanád) közötti különbség 22-szeres, ami jelentős területi egyenlőtlenséget jelent. Az átlagos szám alatt ($\pm 10\%$) 11 megye, átlag felett 5 megye (Csongrád-Csanád, Hajdú-Bihar, Zala, Vas és Baranya) és Budapest végez ERCP-vizsgálatokat (4. ábra).

Intézményi bontásban vizgáltuk a vélhetően sikertelen ERCP után 30 napon belül megismételt, illetve a 30 napon belül más intézménybe továbbküldött ERCP-k arányát. A helyben ismételt ERCP aránya egy intézményben jelentősen meghaladta (27%), míg további 10 intézményben változó mértékben (11-21%) haladta meg a kívánatosnak tartott 10%-ot (4. táblázat).

A 30 napon belül más intézménybe továbbküldött sikertelen ERCP-k aránya 4 ellátónál jelentősen meghaladta (14-26%) a kívánatosnak tartott 10%-ot. Ezen intézményekben az egy főre jutó vizsgálatszám nem érte el a kívánatos évi 52 ERCP-számot.

Ugyanakkor voltak olyan szolgáltatók (Bács-Kiskun Megyei Kórház, Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Magyar Hon-

4. ábra: ERCP-k száma 100 000 lakosra számítva megyénkénti bontásban. Országos átlag: 106/100 000



3. táblázat: ERCP-vizsgálóhelyek, elvégzett ERCP-vizsgálatok száma és az egy vizsgáló orvosra jutó vizsgálatszám a 2019. évben

| Intézet | ERCP-beavatkozások száma | Orvosok száma | Vizgálat-szám/ orvos |
|--|--------------------------|---------------|----------------------|
| Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét | 208 | 2 | 104 |
| Bajai Szent Rókus Kórház, Baja | 59 | 2 | 29 |
| Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest | 278 | 4 | 69 |
| Békés Megyei Központi Kórház, Békéscsaba** | 366 | 5 | 73 |
| Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Miskolc | 447 | 6 | 74 |
| Bugát Pál Kórház, Gyöngyös | 149 | 1 | 149 |
| Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém | 262 | 2 | 131 |
| Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Debrecen* | 393 | 1 | 393 |
| Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen | 405 | 2 | 202 |
| Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest** | 232 | 2 | 116 |
| Dr. Bugyi István Kórház, Gyöngyös | 47 | 1 | 47 |
| Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Budapest | 119 | 2 | 59 |
| Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár | 367 | 3 | 122 |
| Gróf Eszterházy Kórház és Rendelőintézeti Szakrendelő, Pápa | 48 | 2 | 24 |
| Gróf Tisza István Kórház, Berettyóújfalu | 48 | 1 | 48 |
| Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Budapest | 456 | 2 | 228 |
| Jászberényi Szent Erzsébet Kórház, Jászberény | 74 | 2 | 37 |
| Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet, Szolnok | 142 | 2 | 71 |
| Jávorszky Ödön Kórház, Vác | 20 | 2 | 10 |
| Kanizsai Dorottya Kórház, Nagykanizsa | 76 | 1 | 76 |
| Karolina Kórház és Rendelőintézet, Mosonmagyaróvár | 72 | 1 | 72 |
| Keszthelyi Kórház, Keszthely | 73 | 2 | 36 |
| Kiskunhalasi Semmelweis Kórház, Kiskunhalas | 116 | 2 | 58 |
| Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest | 721 | 2 | 360 |
| Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely | 351 | 4 | 87 |
| Országos Onkológiai Intézet, Budapest | 132 | 3 | 44 |
| Pécsi Tudományegyetem, Pécs | 470 | 2 | 235 |
| Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa | 172 | 2 | 86 |
| Péterfy Kórház-Rendelőintézet és Manningер Jenő Országos Traumatológiai Intézet | 33 | 1 | 33 |
| Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Győr | 122 | 2 | 61 |
| Semmelweis Egyetem, Budapest | 352 | 5 | 70 |
| Siófoki Kórház-Rendelőintézet, Siófok | 48 | 1 | 48 |
| Somogy Megyei Kaposi Mór Kórház, Kaposvár | 287 | 4 | 71 |
| Soproni Erzsébet Oktató Kórház és Rehabilitációs Intézet, Sopron | 108 | 1 | 108 |
| Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Nyíregyháza | 518 | 4 | 129 |
| Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szeged | 922 | 3 | 307 |
| Szent Borbála Kórház, Tatabánya | 34 | 2 | 17 |
| Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest | 916 | 3 | 305 |
| Szent Lázár Megyei Kórház, Salgótarján | 135 | 1 | 135 |
| Szent Margit Kórház, Budapest | 68 | 1 | 68 |
| Szent Pantaleon Kórház-Rendelőintézet, Dunaújváros | 79 | 2 | 39 |
| Toldy Ferenc Kórház és Rendelőintézet, Cegléd | 39 | 1 | 39 |
| Tolna Megyei Balassa János Kórház, Szekszárd | 122 | 1 | 122 |
| Uzsoki Utcai Kórház, Budapest | 90 | 1 | 90 |
| Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Zalaegerszeg | 224 | 2 | 112 |
| | 10 400 | | |

* Az ERCP-vizsgálóhelyek egy intézményhez tartoznak; ** Több telephellyel rendelkező intézmények

4. táblázat: ERCP-vizsgálatok száma, a helyben ismételt és a máshová küldött vizsgálatok aránya intézményi bontásban 2019. január 1. és 2021. október 30. között

| Intézet | ERCP-k száma | Helyben ismételt (%) | Máshova küldött (%) |
|--|---------------|----------------------|---------------------|
| Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét | 562 | 11,03 | 0,53 |
| Bajai Szent Rókus Kórház, Baja | 115 | 3,48 | 9,57 |
| Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest | 689 | 8,42 | 1,31 |
| Békés Megyei Központi Kórház, Békéscsaba** | 953 | 21,41 | 1,57 |
| Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Miskolc | 947 | 11,4 | 0,21 |
| Bugát Pál Kórház, Gyöngyös | 300 | 3 | 3 |
| Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém | 595 | 11,76 | 0,67 |
| Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Debrecen* | 653 | 3,52 | 0,92 |
| Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen | 1207 | 12,76 | 0,83 |
| Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest** | 428 | 6,07 | 3,04 |
| Dr. Bugyi István Kórház, Gyöngyös | 98 | 1,02 | 22,45 |
| Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Budapest | 289 | 6,57 | 3,81 |
| Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár | 815 | 8,22 | 0,61 |
| Gróf Eszterházy Kórház és Rendelőintézeti Szakrendelő, Pápa | 117 | 5,98 | 2,56 |
| Gróf Tisza István Kórház, Berettyóújfalu | 127 | 19,69 | 1,57 |
| Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Budapest | 798 | 15,29 | 1,25 |
| Jászberényi Szent Erzsébet Kórház, Jászberény | 157 | 9,55 | 3,18 |
| Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet, Szolnok | 317 | 8,83 | 4,73 |
| Jávorszky Ödön Kórház, Vác | 21 | 0 | 23,81 |
| Kanizsai Dorottya Kórház, Nagykanizsa | 161 | 3,73 | 6,21 |
| Karolina Kórház és Rendelőintézet, Mosonmagyaróvár | 143 | 4,9 | 0 |
| Keszthelyi Kórház, Keszthely | 208 | 1,92 | 3,85 |
| Kiskunhalasi Semmelweis Kórház, Kiskunhalas | 278 | 26,98 | 6,47 |
| Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest | 1776 | 14,25 | 0,39 |
| Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, Eger | 164 | 3,66 | 0,61 |
| Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely | 948 | 20,68 | 0,21 |
| Országos Onkológiai Intézet, Budapest | 375 | 6,93 | 1,87 |
| Pécsi Tudományegyetem, Pécs | 1070 | 4,39 | 0,56 |
| Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa | 482 | 7,88 | 1,66 |
| Péterfy Kórház-Rendelőintézet és Manning János Országos Traumatológiai Intézet | 116 | 9,48 | 4,31 |
| Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Győr | 362 | 8,29 | 0 |
| Semmelweis Egyetem, Budapest | 875 | 8,8 | 0,69 |
| Siófoki Kórház-Rendelőintézet, Siófok | 77 | 7,79 | 14,29 |
| Somogy Megyei Kaposi Mór Kórház, Kaposvár | 789 | 4,18 | 0,51 |
| Soproni Erzsébet Oktató Kórház és Rehabilitációs Intézet, Sopron | 194 | 18,04 | 1,55 |
| Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Nyíregyháza | 1255 | 9 | 0,24 |
| Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szeged | 1875 | 8,48 | 0,48 |
| Szent Borbála Kórház, Tatabánya | 137 | 3,65 | 18,98 |
| Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest | 1904 | 6,83 | 0,53 |
| Szent Lázár Megyei Kórház, Salgótarján | 311 | 9,65 | 5,47 |
| Szent Margit Kórház, Budapest | 196 | 6,63 | 5,1 |
| Szent Pantaleon Kórház-Rendelőintézet, Dunaújváros | 234 | 5,98 | 4,7 |
| Toldy Ferenc Kórház és Rendelőintézet, Cegléd | 72 | 5,56 | 1,39 |
| Tolna Megyei Balassa János Kórház, Szekszárd | 298 | 8,72 | 0,34 |
| Uzsoki Utcai Kórház, Budapest | 334 | 3,89 | 2,69 |
| Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Zalaegerszeg | 614 | 17,92 | 0,98 |
| | 24 436 | | |

* Az ERCP-vizsgálóhelyek egy intézményhez tartoznak; ** Több telephellyel rendelkező intézmények

védség Egészségügyi Központ, Országos Onkológiai Intézmény, Semmelweis Egyetem, Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Szegedi Tudományegyetem, Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház), ahol nagyobb számban történt 30 napon belül más vizsgálóhelyen végzett ERCP után újabb ERCP-vizsgálat.

Szövődmények vonatkozásában a NEAK adatbázisa sajnos adatokat nem tartalmaz. Az ERCP-regiszter adataiból egyelőre csak a poszt-ERCP-pancreatitis (PEP) vonatkozásában történt részletesebb elemzés, amelynek során megállapítható volt, hogy natív papilla esetén a PEP aránya 2,3% (37/1596) volt. PEP-megelőzés (indometacinkúp és/vagy pancreascent) az esetek 35,5%-ában nem történt. Ezekben az esetekben is 2,3%-os (13/566) volt a PEP előfordulása, 4/13 esetben középsúlyos, 1/13 esetben súlyos volt az ERCP-t követő pancreatitis. A PEP aránya a regiszter adatai alapján a nagy forgalmú centrumokban alacsony volt, ami feltehetően még tovább csökkenthető a profilaktikus módszerek következetes alkalmazásával (20).

Megbeszélés

Az ERCP a pancreatobiliaris betegségek kezelésében nélkülözhetetlen módszer, az elmúlt 50 évben komoly fejlődésen ment keresztül. Invazivitása miatt még gyakorlott kezekben is potenciálisan súlyos szövődményekkel jár a betegek kis részében. Kiemelten fontos, hogy csak megfelelő (terápiás) indikációval történjen meg a vizsgálat, és azt kompetens szakember az indikációnak megfelelő szintű centrumban végezze el, mert csak így garantálható betegek biztonságát.

Jól ismert, hogy a megszerzett technikai ERCP-tudás fenntartásához legalább heti 1 ERCP-vizsgálat végzése szükséges, illetve hogy az alacsonyabb vizsgálat számú ERCP-centrumokban magasabb a sikertelen ERCP-k aránya, hosszabb az ápolási idő, gyakoribb a szövődmények előfordulása és nagyobb a mortalitás (22, 23). Hazánkban 13 vizsgálóhelyen az egy orvosra jutó vizsgálat szám nem éri el az évi 52 vizsgálatot. Ezen vizsgálóhelyek egy részében (38%) a vizsgálatokat csak egy orvos végzi, azaz még az sem állhat a háttérben, hogy a nagyobb vizsgálat számot végző tapasztalt ERCP-s szakember mellett tanuló és kevesebb vizsgálatot végző fiatal endoszkópos jelenléte miatt alacsony az egy orvosra jutó átlag-ERCP-szám. Huszonhat ERCP-centrumban a vizsgálat szám nem éri el a kívánatos 200 ERCP/év értéket, ami a kompetencia indikátora, és szoros összefüggésben áll a szövődmények előfordulásával (23).

Felmértük a 30 napon belül megismételt, illetve a 30 napon belül más intézménybe továbbküldött ERCP-vizsgálatok számát. Minőségi mutatók hiányában ezekből az adatokból megítélhető az adott ellátóhelyen végzett ERCP-vizsgálatok minősége. Magasnak tartható egyes intézményekben a 30 napon belül megismételt, illetve a 30 napon belül más intézménybe továbbküldött ERCP-vizsgálatok száma. Sajnos a megismételt, illetve a továbbküldött vizsgálatok Schutz szerinti nehézsége (1. ábra),

illetve a megismételt vizsgálatok sikerességi aránya nem áll rendelkezésünkre. Szembetűnő, hogy ezekben az intézményekben az egy főre jutó vizsgálat szám nem érte el a kívánatos évi 52-es ERCP-számot.

Ha minden szolgáltatónál elérhető lett volna, hogy a helyben végzett ismételt ERCP aránya 10% alatt maradjon, valamint a betegek a primer ERCP-t végző helyen végleges ellátást kaphattak volna, akkor 2019–2021 évben 1252 db ERCP-s vizsgálattal lehetett volna kevesebb. Mindez a finanszírozáson túl (370-400 millió Ft plusz) jelentős betegkockázat-csökkenés mellett az ellátórendszer terheinek jelentős csökkenését is jelenthetné.

Az ERCP gyakori indikációit jelentik az epeúti kövek, distalis epeúti szűkületek, posztoperatív epecsörgások, amelyek esetén papillotomia, kőextrakció vagy stent-behelyezés az adott problémára definitív megoldást jelent. Ezeknek a módszereknek az elérhetőségét a problémák gyakorisága és sok esetben a megoldás sürgőssége miatt szélesebb körben szükséges biztosítani. Az emelt szintű intervenciók alkalmazására ritkábban van szükség. A nagy (>10 mm) vagy intrahepatikusan elhelyezkedő epeúti kövek, a proximális epeúti szűkületek, a pancreasintervenciók, a tumorablációs technikák tartoznak többek között ebbe az indikációs körbe. Ezen emelt szintű beavatkozásokhoz egyrészt speciális és sokszor nagy értékű tartozékok, másrészt megfelelő jártasság, harmadrészt a társszakmák teljes körének elérhetősége is szükséges. Központosításra az előbb említett okok miatt szükség van, egy-egy centrumnak ideális esetben 2-3 megye lakosságának az ellátásához elegendő kapacitással kell rendelkeznie az emelt szintű intervenciók vonatkozásában. A ritkábban végzett és komolyabb technológiai háttérrel igénylő beavatkozások esetén (pl. cholangioscopia, rádiófrekvenciás abláció, necrosectomia) további centralizáció is észszerűnek látszik, így néhány jól felszerelt kiemelt centrum az egész ország igényeit ki tudná szolgálni. Az ERCP-centrumokban az endoszkópos ultrahang (EUH) tárgyi és személyi feltételrendszerének is rendelkezésre kellene állnia, mivel a nemzetközi irányelvek alapján olyan esetekben, amikor az intervenció (operatív) ERCP indikációja bizonytalan (például epeúti kövesség alacsony vagy közepes valószínűsége) az EUH + ERCP vizsgálat kombinálása szükséges, és az ERCP elvégzése vagy annak elkerülése a pozitív vagy negatív EUH eredményétől (epeúti kő EUH-s észlelése) függ. Az EUH + ERCP vizsgálat egy ülésben történő kivitelezése költséghatékonysága mellett csökkenti a feleslegesen végzett diagnosztikus ERCP-k számát és az általuk indukált poszt-ERCP-s szövődmények esélyét is.

Örvendetes, hogy a nagy volumenű magyar centrumokban az ERCP minőségi mutatói megfelelnek a nemzetközi irányelveknek. Egyedül a perforáció és a poszt-papillotomiás jelentős vérzés fordul elő az előírtnál kissé gyakrabban. Jelentős viszont az elmaradás a betegek ERCP-vizsgálat utáni megkeresésében és a késői szövődmények felmérésében. Ez a hazai egészségügy

humán erőforrás hiányai miatt nem meglepő. A PEP-profilaxis elmaradásának 35,5%-os hazai aránya magának tűnhet, azonban ez nem tér el a nemzetközi felmérésekben tapasztaltaktól (24). Ennek ellenére a könnyen alkalmazható NSAID-profilaxis általános, és a profilaktikus pancreasstenek gyakoribb alkalmazása kívánatos.

Következtetés

Célunk, hogy az ERCP-vizsgálatokat dokumentáltan magas színvonalon, megfelelő eszközös háttér és tárgyi feltételrendszer mellett és magas szintű szakmai képzettséggel a birtokunkban lehessen végezni, ezért javasoljuk, hogy

- az alapvető endoszkópos tudáson (gastroenterológiai szakvizsgán) túl ERCP-licencképzést vezessenek be;
- az emelt szintű ERCP-vizsgálatok végzése kizárólag ERCP-centrumokban történjen;
- az ERCP-vizsgálóhelyeken biztosítani kell – szükség szerint centrumban történő ERCP-vizsgálatok végzésével – az évi 52 vizsgálat/szám/vizsgáló teljesülését;
- az alapvető ERCP-minőségi mutatók (1. normál anatómia és natív papilla esetén az epeúti kanülálás sikeressége; 2. epeúti kanülálást követően a 10 mm-nél kisebb kövek sikeres eltávolítása; 3. distalis epeúti elzáródás esetén a stentbehelyezés sikeressége; 4. a poszt-ERCP-pancreatitis [PEP] gyakorisága) rendszeres követése valamennyi ERCP-vizsgálóhelyen.

Irodalom

1. Rutter MD, Senore C, Bisschops R, et al. The European Society of Gastrointestinal Endoscopy Quality Improvement Initiative: developing performance measures. *Endoscopy* 2016; 48: 81–89.
2. Bisschops R, Areia M, Coron E, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2016; 48: 843–864.
3. Domagk D, Oppong KW, Aabakken L, et al. Performance measures for ERCP and endoscopic ultrasound: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2018; 50: 1116–1127.
4. Bisschops R, Dekker E, East JE, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) curricula development for postgraduate training in advanced endoscopic procedures: rationale and methodology. *Endoscopy* 2019; 51: 976–979.
5. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 803–809.
6. Johnson G, Webster G, Boskoski I, et al. Curriculum for ERCP and EUS training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2021; 53: 751–762.
7. Cotton PB, Eisen G, Romagnuolo J, et al. Grading the complexity of endoscopic procedures: results of an ASGE working party. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 868–874.
8. Ekkelenkamp VE, de Man RA, Ter Borg F, et al. Prospective evaluation of ERCP performance: results of a nationwide quality registry. *Endoscopy* 2015; 47: 503–507.
9. Peng C, Nietert PJ, Cotton PB, et al. Predicting native papilla biliary cannulation success using a multinational Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Quality Network. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 147.
10. Colton JB, Curran CC. Quality indicators, including complications, of ERCP in a community setting: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 457–467.
11. Enochsson L, Swahn F, Arnelo U, et al. Nationwide, population-based data from 11,074 ERCP procedures from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and ERCP. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1175–1184.
12. Snauwaert C, Dekoninck X, Moreels T. Current ERCP practice in Belgium: the BSGIE survey. *Acta Gastroenterol Belg* 2021; 84: 73–77.
13. Theunissen F, van der Wiel SE, Ter Borg PCJ, et al. Implementation of mandatory ERCP registration in The Netherlands and compliance with European Society of Gastrointestinal Endoscopy performance measures: a multicenter database study. *Endoscopy* 2021 Jun 9. <https://doi.org/10.1055/a-1499-7477>. Online ahead of print.
14. Illés D, Czakó L. Az ERCP minőség auditja. XXXI. Országos Tudományos Diákköri Konferencia. 2014. ISBN: 978-963-306-202-9. (Hungarian)
15. Terzin V, Illés D, Szepes Z, et al. Az ERCP minőség auditja 3-as progresszivitási szintű intézményben. MGT Endoszkópos Szekció 2012. évi Vándorgyűlése, Kecskemét, 2012. November 9–10. (Hungarian)
16. Gyökeres T, Rábai K, Zsigmond F, et al. Prospective study on methods and success of biliary cannulation of 458 virgin papillas – quality assurance of ERCP at our department. *CEU-JGH*, 2017; 2 (Suppl 1), 64P. (Hungarian)
17. Gyökeres T, Orbán-Szilágyi Á, Lőrinczy K, et al. Initiation of quality assurance program reduced ERCP complication rates in high volume center. *Endoscopy* 2018; 50: S202.
18. Pécsi D, Hegyi P, Szentesi A, et al. Az endoszkópos regiszterek szerepe a minőségi betegellátásban. Az új magyar Endoszkópos Retrograd Cholangiopancreatographia (ERCP) Regiszter első eredményei. *Orv Hetil* 2018; 159: 1506–1515. (Hungarian)
19. Pécsi D, Gódi Sz, Hegyi P, et al. ERCP is more challenging in cases of acute biliary pancreatitis than in acute cholangitis – Analysis of the Hungarian ERCP registry data. *Pancreatol* 2021; 21: 59–63.
20. Pécsi D, Gódi Sz, Hegyi P, et al. Analysis of post-ERCP pancreatitis rates in the Hungarian ERCP registry. *UEGJ* 2020; 8(8S): 802.
21. Pécsi D, Gódi Sz, Hegyi P, et al. Outcomes and use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in high-volume centers – results from data of the Hungarian ERCP registry. *UEGJ* 2020; 8(8S): 801.
22. Kalaitzakis E, Toth E. Hospital volume status is related to technical failure and all-cause mortality following ERCP for benign disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1793–1800.
23. Harvey PR, Baldwin S, Mytton J, et al. Higher volume providers are associated with improved outcomes following ERCP for the palliation of malignant biliary obstruction. *EClinicalMedicine* 2020; 18: 100212.
24. Isaak A, Elangovan A, Ferguson RD et al. Underutilization of prophylactic rectal indomethacin and pancreatic duct stent for prevention of post-ERCP pancreatitis. *Endosc Int Open* 2021; 09: E979–E985.

A COVID-19 és a máj

Hunyady Béla dr.^{1,2}, Varga Márta dr.³, Gerlei Zsuzsanna dr.⁴

¹Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Kaposvár; ²Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs; ³Békés Megyei Központi Kórház, Dr. Réthy Pál Tagkórház, 4. Belgyógyászat-Gasztroenterológia-Hepatológia Osztály, Békéscsaba; ⁴Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest
Correspondence: bhunyady@yahoo.com

A 2019-ben azonosított SARS-CoV-2 koronavírus által okozott COVID-19 betegség elsősorban a légutakat támadja meg, nemritkán súlyos, akár fatális kimenetellel járhat. Napjainkra nyilvánvalóvá vált, hogy egyrészt a betegség különböző gyakorisággal és súlyossággal más szerveket is érinthet, másrészt az akut fertőzési időszak után tartós tünetek/betegségek alakulhatnak ki (poszt-akut COVID szindróma). Ebben a közleményben a szerzők a SARS-CoV-2 vírus májjal kapcsolatos összefüggéseit mutatják be, beleértve a vírusfertőzés és a meglévő májbetegségek kölcsönhatását, a COVID-19 betegség és kezelésének a májműködésre, májbetegekre gyakorolt hatását, valamint a vakcinációval kapcsolatos hepatológiai szempontokat. A COVID-19-infekció során szerepet játszó immunológiai, gyulladásszerű és trombotikus folyamatok, az immunrendszer aktiválódása és különösen a citokinvihar májkárosodáshoz vezethet, ami viszont ronthatja a COVID-19 betegség lefolyását, kimenetelét. A SARS-CoV-2 vírus direkt kötődhet a cholangiocytákon kimutatható ACE2 receptorokhoz, de nem igazolt közvetlen hepatopatogenitása. A COVID-19-betegek felében májérintettségre utaló laboratóriumi eltérések alakulnak ki. A májkárosodás kockázati tényezője a COVID-19-fertőzés súlyossága, a korábbi májbetegség típusa és súlyossága, az alkoholos eredet, valamint a magasabb életkor. Gyógyszer okozta májkárosodással COVID-19-fertőzöttek kezelése során is számolni kell, fontos a mellékhatások gondos ellenőrzése.

KULCSSZAVAK: COVID-19, SARS-CoV-2 vírus, máj, vakcináció

COVID-19 and the liver

SARS-CoV-2 coronavirus, identified in 2019, is primarily causing respiratory tract COVID-19 diseases, in a good number of cases with severe or even fatal consequences. By now, COVID-19 related non-respiratory organ involvement with different severity has been proven. On the other hand, certain symptoms/diseases might persist for a prolonged period of time after the primary infection (post-acute COVID syndrome). Relationship between SARS-CoV-2 virus and the liver, including interactions of COVID-19 disease with pre-existing liver disease, consequences of COVID-19 and its therapy on the liver and vice versa, as well as hepatology aspects of vaccination are reviewed in this paper. Immunological, inflammatory and thrombotic processes, activation of immune system, and particularly the cytokine storm may cause liver injury during COVID-19, which – on the other hand – may worsen COVID-19 disease and its outcome. SARS-CoV-2 virus can directly bind to ACE2 receptors on cholangiocytes, however its direct hepato-pathogenicity is not confirmed. Half of COVID-19 patients develop laboratory abnormalities suggesting liver involvement. Factors associated with liver injury include severity of COVID-19 disease, type and severity of pre-existing liver disease, alcohol in etiology, and advanced age. Drug-induced liver injury is also to be considered in patients treated for COVID-19, and a thorough observation for side-effects is recommended.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2 virus, liver, vaccination

Bevezetés

A 2019-ben azonosított SARS-CoV-2 koronavírus által okozott COVID-19 betegség elsősorban a légutakat betegíti meg (súlyos formában COVID-19-tüdőgyulladás), de bizonyítottan más szervek betegségeivel is járhat (1). A napjainkban is zajló világméretű járvány eddig több hullámban igazoltan több mint 300 millió egyén megbetegedését, több mint 5,5 millió személy halálát okozta (2). A ténylegesen megbetegedettek és áldozatok száma ennek többszöröse is lehet.

Bár a vírusfertőzés ellen több hatékony védőoltást fejlesztettek ki, a lakosság átoltottsággal vagy a fertőzés átvészelésével szerzett védettsége lényegében egyetlen országban sem elegendő az új megbetegedések számának tartós csökkenéséhez. Külön nehézséget jelent a vírus magas variabilitása, az egyre újabb, magas virulenciájú variánsok megjelenése (a legutóbbi az omikron variáns).

Mind az akut COVID-19-megbetegedés során (különösen a súlyos formák esetén), mind pedig azok után (poszt-akut COVID-időszak) nem légúti megbetegedések alakulhatnak ki, lényegében bármely szervben – így az emésztőrendszerben is (3, 4). Ebben a közleményben a szerzők a SARS-CoV-2-vírusfertőzésnek, valamint kezelésének és megelőzésének a májbetegségekkel kapcsolatos összefüggéseit mutatják be.

SARS-CoV-2-vírusfertőzés kimenetele májbetegyeknél (1. táblázat)

Krónikus májbetegyekben a SARS-CoV-2-vírusfertőzés a nem májbetegyekhez hasonlóan lehet tünetmentes, vagy a megszokott tünetekkel járó COVID-19 betegséget okozhat. Egyes közlemények szerint a krónikus májbetegyek fokozottan ki vannak téve a súlyos COVID-19 betegség kockázatának (5, 6). Más közlemények szerint kompenzált stádiumú krónikus májbetegyeknél a COVID-19 betegség kimenetele nem különbözik a nem májbetegyekre jellemzőtől, sem a COVID-19 betegség súlyossága, sem a hospitalizációk aránya, sem a kórházi tartózkodás időtartama, sem a légzéstámogatási/lélegeztetési igény, sem a mortalitás szempontjából (7–11). A dekompenzált májműködés (Child–Pugh C > Child–Pugh B), a májrák, valamint a rendszeresen jelentős mennyiségű alkohol fogyasztása viszont számos tanulmány szerint az előbbi mutatók mindegyike szempontjából kedvezőtlenebb kimenetellel jár mind a COVID-19 betegség, mind a májbetegség szempontjából. Nem igazolt, hogy összefüggés lenne a krónikus vírushepatitisek és a COVID-19 betegség között, azaz az egyik a másik kimenetelét érdemben befolyásolná, nem előrehaladott stádiumban lévő májbetegyek esetében. Összefüggést mutattak viszont ki a COVID-19 és a nem alkoholos steatosis (NAFLD/MAFLD), steatohepatitis (NASH) között. Elképzelhető, hogy elsősorban az ezekkel gyakran együtt

1. táblázat: A COVID-19 lefolyása és klinikai jelentősége krónikus májbetegségben (5)

| Betegség | A COVID-19 jelentősége a kezelésben |
|--|--|
| Krónikus vírushepatitis | Nem ismert, hogy a krónikus HBV/HCV fertőzött betegek veszélyeztetettebbek-e a SARS-CoV-2 okozta májkárosodással szemben, vagy nagyobb a súlyos COVID-19-kimenetel kockázata. |
| Nem alkoholos eredetű zsírmáj (NAFLD) | A NAFLD a súlyos COVID-19 betegség kockázati tényezője, ami kiemeli a COVID-19-fertőzés során az anyagcserezavarokkal küzdő betegek megfigyelésének jelentőségét. |
| Alkohol okozta májbetegség | A krónikus alkoholfogyasztás által okozott veleszületett és adaptív immunrendszer-károsodás növeli a súlyos COVID-19 kockázatát. |
| Autoimmun hepatitis (AIH) | Nincs arra vonatkozó adat, hogy az AIH-betegek – még ha immun-supprimáltak is – súlyos COVID-19-lefolyás emelkedett kockázatának lennének kitéve. A COVID-19-ben szenvedő AIH-betegek esetében a rutinszerű immunosuppresszánsokat és egyéb terápiás gyógyszereket nem javasolt abbahagyni, vagy a dózist csökkenteni. |
| Cirrózis | A legújabb adatok a cirrózisos betegek rosszabb COVID-19 prognózisára és magasabb mortalitására utalnak, ami összefüggést mutat a májműködés dekompenzálttságával. A COVID-19-ben szenvedő cirrózisos betegek menedzselésének szorosabbnak és kiterjedtebbnek kell lennie a gyógyszeres kezelés, a megfigyelés és a nyomon követés tekintetében. |
| Hepatocellularis carcinoma (HCC) | A HCC-s betegek körében a COVID-19 prognózisára vonatkozó adatok korlátozottan állnak rendelkezésre, egyes közlemények szerint kedvezőtlenebb a kimenetel. A legtöbb betegnél a daganat és az egyidejűleg fennálló előrehaladott májbetegség miatt a súlyos COVID-19-lefolyás kockázata fokozott lehet. |

járó túlsúlynak, szénhidrátanyagcsere-zavarnak, hipertóniának vagy a metabolikus szindróma más faktorának lehet jelentősége, nem közvetlenül a májban zajló steato-sisnak, steatohepatitisnek (12, 13).

A SARS-CoV-2-vírusfertőzés hatása a májműködésre

A SARS-CoV-2 vírus jelentős szisztémás megbetegedésekhez vezethet, és – más szervek mellett – érintheti a gasztrointesztinális traktust, a májat, az epeutakat és a hasnyálmirigyet is (3, 6, 7). Fontos szerepe lehet a vírus kötődésének a bélnyálkahártyán nagy sűrűséggel jelen lévő angiotenzin-konvertáló enzim 2 (ACE2-) és transzmembrán szerin-proteáz-2 (TMPRSS2-) receptoroknak, amelyeken keresztül a vírus bejut a bélnyálkahártyasejtekbe (14). Májkárosodás, kóros májenzimeltérések gyakran (>40%) fordulnak elő COVID-19-ben szenvedő betegekben (15, 16). Nem tisztázott, hogy a COVID-19 betegség során a májkárosodás főként a vírusfertőzés, a potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerek vagy más okok miatt alakul-e ki. A már meglévő krónikus májbetegség (CLD) fellángolása vagy progressziója is állhat a laboreltérések hátterében. A COVID-19 okozta májérintettség rizikófaktorai: a COVID-19 betegség súlyossága, a megelőző májbetegség és az idős életkor.

A SARS-CoV-2 vírus nem direkt hepatotróp, és nem igazolt közvetlen hepatopato-genitása, de a dekompenzáció kockázatának fokozásával növelheti az előrehaladott cirrózisban szenvedők mortalitását. Bár a máj epeúti hámsajtjeiben kimutathatók a vírus légúti patogenitásban fontos szerepet játszó ACE2 receptorok, a vírus közvetlen májkárosító hatása nem igazolt. Ennek ellenére előzőleg ismertem nem májbeteg COVID-19 betegsége során gyakran alakulnak ki májsejtkárosodásra utaló laboratóriumi eltérések: a kezelést igénylő COVID-19-esetek első diagnózisakor 25%-ban, a betegség lezajlása során további 25%-ban. COVID-19-fertőzésben a potenciális direkt májsejtkárosodás mellett a hipotenzió, a hypoxia, a citokinek által aktivált mikrovaszkuláris thrombusképződés, gyulladással és immunológiai folyamatok tekinthetők a májkárosodás legfőbb okának (17). Ennek során a máj sinusoidális endothelialis sejtek aktivációjában az interleukin-6, ennek szolubilis receptora, kemokin ligandok, adhézións-molekulák, glikoprotein 130, a Von Willebrand-faktor, a VIII faktor, az ezek miatt kialakuló trombocytáaggregáció, neutrofilsejt-szaporulat- és aktiváció, valamint a hepatocyták aktivációja játszik szerepet (18). Utóbbi trombotikus és gyulladással kapcsolatos folyamatok részeként fibrinogén és akut-fázis-fehérjék fokozott termelésével is jár.

A máj érintettsége általában enyhe, nem eredményez klinikai tünetekkel járó akut vagy krónikus májbetegséget, és nem igényel speciális kezelést. Ugyanakkor súlyos, szisztémás COVID-19 betegség kapcsán akut (elvéve fulmináns) hepatitisnek megfelelő májkárosodás vagy májelégtelenség alakulhat ki, ami átme-het szubakut vagy krónikus formába is. Másrészt a májérintettség súlyosságával növekszik a COVID-19 betegség mortalitása.

A májkárosodás autoimmun hepatitishez, vaszkuláris/ iszkémiás/pangásos májkárosodáshoz, esetenként a cholestasis által dominált szklerotizáló cholangitishez hasonló klinikummal jár. Kritikus állapottal járó, lélegeztetést igénylő COVID-19 betegség után több szerző írta le poszt-akut COVID-19 cholangiopathia, szekunder szklerotizáló cholangitis kialakulását, elhúzódó súlyos cholestasissal, májelégtelenséggel, korai májcirrózissal (19, 20). A májkárosodásnak ugyanilyen formáját leírták ugyanakkor nem COVID-19 etiológiájú kritikus állapottal, lélegeztetéssel járó esetekben is.

Diszbiózis és átérésztő gasztrointesztinum COVID-19 betegség során

A COVID-19-fertőzés során és után nagyon gyakori a diszbiózis, amelyben a tüdőgyulladás, szepszis miatt szükségessé váló antibiotikum adásának, a többszerv-elégtelenségnek, a megváltozott bakteriális bélflórának (diszbiózis), valamint az ún. átérésztő gasztrointesztinum („leaky gut”) jelenségnek van szerepe (21, 22). Az emésztőrendszer a légutakhoz hasonlóan rendelkezik a COVID-19 betegség kialakulásában fontos szerepet játszó ACE2 receptorokkal. A SARS-CoV-2 vírus ezekhez közvetlenül kötődni tud. Ez közvetlenül is, valamint a légúti megbetegedés során keletkező citokinek és protrombotikus faktorok immunológia és/vagy trombotikus folyamatokat aktiválnak, amelyek következtében a bélrendszerben és a májban ödéma, mikrocirkulációs zavar, iszkémia, trom-bózis, gyulladás és a gasztrointesztinális nyálkahártya átérésztőképességének fokozódása alakulhat ki. Mindez a mucosa barrier funkciójának csökkenését, bakteriális termékek és toxinok szervezetbe jutását, a gyulladással és trombotikus citokinek/faktorok termelésének fokozódását eredményezik.

A COVID-19 terápiájával kapcsolatos májbetegségek (hepatotoxicitás)

A COVID-19 kezelésére használt egyes gyógyszerek egyrészt emésztőrendszeri tünetekkel járhatnak (fő-ként hasi diszkomfort, fájdalom, puffadás, hányinger, hányás, hasmenés), másrészt súlyos mellékhatásokhoz, gyógyszerkölcsonhatásokhoz vezethetnek. Gyulladással és krónikus májbetegség körében továbbra is kiterjedten vizsgálják az immunmoduláns- és biológiai kezelések kockázatait. A tapasztalatok alapján a remiszióban lévő betegek kezelésének megszakítása nem javasolt, tekintettel a relapszus valószínű és jelentős kockázatára (23).

COVID-19 kezelése során kifejezetten gyakoriak (>40%), de többnyire nem súlyosak a gyógyszer okozta hepatikus mellékhatások. Általában enyhe-mérsékelt fokú laboratóriumi eltérések jelzik, vagy enyhe tünetekkel járó hepatitiszindróma klinikai képe alakul ki (puffadás, májtáji fájdalom, étvágytalanság). Ritkán azonban sárgasággal járó súlyos hepatitis, nagyon ritkán májelégtelenség, fatális kimenetel is előfordulhat, vagy májátültetés válhat szükségessé. A patomechanizmus nem különbözik

2. táblázat: Potenciálisan májkárosodást okozó COVID-19 betegség és szövődményeinek kezelésére használt gyógyszerek*

| |
|---------------------|
| Acyclovir |
| Umifenovir |
| Azithromycin |
| Cephalosporin |
| Klorokin |
| Darunavir |
| Favipiravir |
| Levofloxacin |
| Lopinavir/ritonavir |
| Oseltamivir |
| Remdesivir |

*Potenciálisan bármely gyógyszer okozhat májkárosodást.

az egyéb betegségek kezelésére használt készítmények kapcsán észlelt májkárosodástól (drug induced liver injury, DILI). Azaz vagy a dózistól függetlenül, idioszinkráziás mechanizmussal vagy dóziszfüggő módon, a készítmény vagy metabolitja direkt májkárosító hatása útján alakul ki. Szerepe lehet a gyógyszer-gyógyszer interakciónak is. Ahogy a DILI más eseteiben is, a fő kockázati tényezők: súlyos klinikai állapot, szervelégtelenség, idős életkor, csecsemőkor, elhízás, alultápláltság, társbetegségek, többféle gyógyszer egyidejű használata. Az eltérések legtöbbször a gyógyszer elhagyása után néhány hét alatt spontán rendeződnek, a súlyos formákban azonban a nem COVID DILI-esetekben alkalmazott terápiák/eljárások lehetnek szükségesek. Ilyen lehet a szteroidkezelés, a májpótló kezelés vagy a májátültetés. A 2. táblázat metaanalízis alapján, potenciálisan májkárosodást okozó COVID-19 kezelésére használt készítményeket tüntet fel (7).

A COVID-19 elleni védőoltás és a máj

Hatékony antivirális kezelés hiányában a SARS-CoV-2-fertőzés megelőzésében a védőoltásnak döntő jelentősége van. A védőoltásokkal folytatott klinikai vizsgálatokba bevont egyének nagy száma ellenére is csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok a májbetegségben szenvedők védőoltásával kapcsolatban (24).

Valamennyi engedélyezett oltóanyag hatékony, jelentősen csökkenti a COVID-19 kockázatát, különösen a súlyos és kritikus megbetegedés kialakulásának a lehetőségét, és csökkenti a COVID-19-hez kapcsolódó kórházi kezeléseket és halálozást. Ugyanakkor a megfertőződés esélyét teljesen nem zárják ki (25). Nincs adat arra vonatkozóan, hogy májbetegségeknél különbség lenne az egyes védőoltások hatékonysága között, vagy szükség lenne az átlagpopulációtól eltérő adagolásra és/vagy időzítésre. Ennek megfelelően nincsen elfogadott egységes irányelv arról sem, hogy melyiket kellene előnyben részesíteni májbeteg vakcinálásakor.

Magyarországon az mRNS-alapú (Pfizer/BioNTech BNT162b2/Comirnaty és Moderna mRNS-1273/Spikevax), a csimpánz-adenovírusvektor (AstraZeneca/University of Oxford ChAdOx1-nCoV-19/Vaxzevria és Janssen/Johnson & Johnson Ad26.COVS.2.S), a heterológ rekombináns adenovírus-alapú (Gam-COVID-Vac Szputnyik V) és az inaktivált teljes vírust tartalmazó (WIV04 és HB02 Sinopharm) védőoltás egyaránt engedélyezett. Ezek bármelyike hatékony, és adható krónikus májbetegségeknél. Kritikus állapotú májbetegségeknél, májtranszplantáltak passzív immunizálása is lehetséges.

Felmerült a lehetősége, hogy a SARS-CoV-2 elleni védőoltások hatékonysága krónikus májbetegségben (CLD) szenvedőknél elmaradhat az átlagpopulációtól (26). Ebben a speciális betegcsoportban a veleszületett és adaptív immunrendszer diszfunkciójával kell számolni, ami hajlamosító tényező a fertőzések kialakulására és a védőoltásokra adott csökkent választra (27, 28). Indirekt módon a hypersplenia, a malnutrició, az alkoholfogyasztás is negatívan befolyásolja az immunválaszt (29, 30). Ugyanakkor krónikus májbetegségeknél nem igazolt a SARS-CoV-2-vakcinákkal kapcsolatos csökkent válaszkészség. Májátültetetteknek azonban a tartós, érlelyes immunosuppresszív kezelés miatt a COVID-19-védőoltások immunogenitása elmarad a nem transzplantáltakéhoz képest (31, 32). A vakcináció után kialakuló COVID-19 elleni ellenanyag-termelés mértéke összefüggést mutat az immunosuppresszió erősségével: egyféle immunosuppresszív szer esetén enyhén, két- vagy többféle immunosuppresszív szer esetén jelentősen csökken (33). Májátültetetteknek egyes nem COVID-fertőzés ellen használt vakcinák esetében dupla dózist javasolnak az immunológiai válasz fokozására, de COVID-19 esetében nincsen ilyen ajánlás (34).

Nemzetközi ajánlások szerint májbetegségeknél – beleértve az előrehaladott stádiumú cirrózisos betegeket, a hepatobiliaris daganatos betegségben szenvedőket, a májtranszplantációs várólistán lévőköt és a májtranszplantáltakat – egyaránt javasolt, és prioritást kell élveznie a COVID-19 elleni védőoltásnak a rendelkezésre álló COVID-19-vakcinák bármelyikével (35). Ha az egyik típusú vakcina ellenjavallt, nem ajánlott ugyanabba a csoportba tartozó másik vakcina, de más csoportba tartozó elővigyázatossággal igen.

A májtranszplantációs várólistán lévő recipiensek oltása lehetőség szerint még a transzplantáció előtt javasolt a megfelelő immunválasz érdekében (34). Nem ellenjavallt kadávermáj transzplantációja azoknak a recipienseknek, akik a transzplantációs riadó előtt kaptak védőoltást, mivel a májtranszplantáció életmentő műtét, másrészt a COVID-19 elleni vakcinák nem tartalmaznak szaporodóképes vírust. Azon májátültetettek esetében, akik a transzplantáció előtt nem lettek beoltva, ezt pótolni kell, általában a műtét után legkorábban három hónappal, amikor az immunosuppressziójuk már alacsonyabb szintű, és az egyéb profilaktikus gyógyszerekre sincsen szükség, vagy csak minimális dózisban. Tekintettel azonban a SARS-CoV-2 folyamatos közösségi terjedésére, egyes ajánlások szerint az immunizálás

3. táblázat: COVID-19 és krónikus májbetegségek kapcsolatának főbb szempontjai, klinikai jelentősége

| Szempont | Klinikai jelentőség |
|--|--|
| A COVID-19 súlyossága, kimenetele májbetegyeknél | Lásd az 1. táblázatot. |
| A COVID-19 hatása a májműködésre | A COVID-19 betegség során a betegek felénél májérintettségre utaló laboreltérések alakulnak ki. A súlyos, tartós májkárosodás nem gyakori, előfordulása összefüggést mutat a COVID-19 betegség súlyosságával. A teljes gyógyulásig rendszeres ellenőrzés indokolt. |
| A COVID-19 kezelésének következményei krónikus májbetegségben | Hepatotoxicitás előfordulhat, fokozott ellenőrzés indokolt. Lásd a 2. táblázatot. |
| A COVID-19 elleni vakcináció hatékonysága krónikus májbetegségben | A COVID-19 elleni vakcinák krónikus májbetegyek esetében is hatékonyak. Minden krónikus májbeteg COVID-19 elleni vakcinációja indokolt, beleértve a dekompenzált stádiumban lévő betegeket. |
| A COVID-19 elleni vakcináció hatékonysága májátültettekben | Májátültetettekben az erélyes immunuszuppresszív kezelés csökkentheti a COVID-19 elleni vakcinák hatékonyságát, de a vakcináció így is indokolt. |
| A COVID-19 elleni vakcinák potenciális hepatotoxicitása | Esetismertetések alapján igen ritkán felmerülhet a COVID-19 elleni vakcinák potenciális hepatotoxicitása, de általában az ok-okozati összefüggés nem igazolható. Az érintetteknél másik csoportba tartozó vakcina adása javasolható. |

már 6 héttel a transzplantáció után is megkezdhető, különösen a súlyos COVID-19-hez társuló egyéb társbetegségek szempontjából legnagyobb kockázatúak esetében. Nem indokolt az immunuszuppresszió csökkentése annak érdekében, hogy a SARS-CoV-2 elleni immunizációra adott válasz erősebb legyen, mert ez az akut rejekció kialakulásának veszélyével jár. Igazolt akut rejekció kezelése alatt a vakcináció kerülendő. Indokolt a transzplantáltak családtagjainak és gondozóiknak a COVID-19 elleni immunizálása is a „fészekimmunitás” kialakítása érdekében (34).

Felmerült, hogy szervátültetettek vakcinálása alloimmunitás kialakulásához és a transzplantátum kilökődéséhez vezetne, de nincs olyan klinikai bizonyíték, amely ezt az aggodalmat alátámasztotta volna (36, 37).

Javasolt mielőbb COVID-19 elleni védőoltást adni hepatobiliaris carcinómában szenvedők lokoregionális vagy szisztémás kezelése, HBV- és HCV-fertőzöttek antivirális kezelése alatt, ezek megszakítása nélkül (38).

COVID-19-vakcinációval kapcsolatos májbetegségek (hepatotoxicitás)

Májspecifikus potenciális mellékhatásként COVID-19-vakcináció után autoimmun hepatitishez vagy szklerotizáló cholangitishoz hasonló akut májsejtkárosodást írtak le többfajta védőoltás esetében is (39, 40). Bár ezek között elvétve súlyos eset is előfordult, nem bizonyított az oki összefüggés a vakcinákkal. A közlemények alapján – az időbeli kapcsolat ellenére – nem dönthető el, hogy tényleg a védőoltás váltotta-e ki a májkárosodást, vagy koincidenziáról, az addig fel nem ismert, eleve meglévő májbetegségről, annak aktivációjáról van-e szó. A közölt esetek száma rendkívül alacsony a vakcináltak számához képest. Összességében az esetlegesen előforduló oltási reakciók és mellékhatások kockázata rendkívül kicsi, ezeket a vakcináció előnyei messze felülműlják az eddigi tapasztalatok szerint májbetegyeknél is.

4. táblázat: Az AASLD néhány gyakorlati ajánlása, megállapítása (41)

| AASLD-ajánlás |
|--|
| A krónikus B vagy C hepatitis, a NAFLD és a cholestaticus májbetegség a SARS-CoV-2-fertőzés miatti fokozott veszélyeztetettséggel jár. |
| Valamennyi COVID-19-beteg HBsAg- és anti-HBc-szűrése szükséges, ha a COVID-19 miatt immunuszuppresszív terápiát indítanak. HBsAg- és/vagy anti-HBc-pozitivitás esetén egyidejű nukleozid/nukleotid analóg kezelés indítandó. |
| A krónikus B vagy C hepatitis, autoimmun hepatitis, primer biliaris cholangitis terápiajának folytatása ajánlott a COVID-19 betegség alatt is. |
| Ha lehetséges, a májrák kezelése a COVID-19-pandémia alatt is folytatandó. |
| Ha májcirrózis akut dekompenzációja lép fel, a beteget SARS-CoV-2-fertőzöttség irányában mindenképpen tesztelni indokolt. |

Megbeszélés

A COVID-19-pandémia számos nyitott kérdést vetett fel az elmúlt időszakban, amelyek egy részére evidenciákon alapuló, egyértelmű tudományos válasz jelenleg még nem adható. A gyakorló orvosok munkájának segítésére több szakmai szervezet (EASL, AASLD) közzétett a honlapján állásfoglalásokat, ajánlásokat, előadásokat, amelyeket rendszeresen aktualizálnak, kiegészítenek. Ezekben – a tudományosan alátámasztott evidenciák mellett – jelentős részben ún. „expert opinion”, azaz tapasztalt szakemberek véleménye/gyakorlata fogalmazódik meg, és ad iránymutatást a mindennapi klinikai gyakorlat számára. A folyamatban lévő klinikai vizsgálatok adatainak és a mindennapi gyakorlat tapasztalatainak folyamatos feldolgozása alapján az irányelvek, ajánlások folyamatos aktualizálása várható a májbetegség kezelésével és vakcinációjával kapcsolatban is. Ezek követése valamennyi ellátó feladata. A 3. táblázat a COVID-19 és a májbetegségek kapcsolatának főbb szempontjait és ezek klinikai jelentőségét foglalja össze, míg a 4. táblázat az AASLD néhány további gyakorlati ajánlását mutatja be.

A közleményben leírtak alapján kiemelendő, hogy a SARS-CoV-2-fertőzés során, csakúgy, mint a COVID-19 kezelése és megelőzése kapcsán a májműködéssel kapcsolatban jelentkező speciális szempontok fokozott figyelmet érdemelnek, az alábbi fő okok miatt. Dekompenzált májbetegségeknél, alkoholos eredetű májbetegségben és májrák esetén a COVID-19 kimenetele – csakúgy, mint a májbetegség kimenetele – kedvezőtlenebb, mint májbetegség nélkül. Bár a SARS-CoV-2 vírus direkt hepatopogenitása kérdéses, a COVID-19 betegség, valamint annak ellátása és a vakcináció kapcsán egyaránt kialakulhat akut, szubakut vagy krónikus májkárosodás. A COVID-19-betegek felében májérintettségre utaló laboratóriumi eltérések alakulnak ki. Ez legtöbbször enyhe, de kivételesen előfordulhat súlyos májkárosodás, korai májszorg,

Rövidítések

- ▶ ACE2 = angiotenzinkonvertáló enzim 2;
- ▶ DILI = drug induced liver injury, gyógyszer okozta májkárosodás;
- ▶ CLD = chronic liver disease, krónikus májbetegség;
- ▶ MAFLD, NAFLD = metabolikus állapottal asszociált májelzsírosodás;
- ▶ NASH = nem alkoholos steatohepatitis;
- ▶ COVID-19 = a SARS-CoV-2 vírus által okozott koronavírus-megbetegedés;
- ▶ SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2, súlyos akut respiratorikus szindrómát okozó, 2-es típusú koronavírus;
- ▶ TMPRSS2 = transzmembrán szerin-proteáz-2 receptor

fatális kimenetel is. Hátterében elsősorban immunmediált gyulladáshoz vezető mechanizmusok, trombotikus, iszkémiás folyamatok vagy hypoxia valószínűsíthetők. A májkárosodás kockázati tényezője a COVID-19 súlyossága, a korábbi májbetegség típusa és súlyossága, az alkoholos eredet, valamint a magasabb életkor. Gyógyszer okozta májkárosodással COVID-19-fertőzöttek kezelése során szintén számolni kell. Fontos a mellékhatások korai felismerése és szoros követése a teljes gyógyulásig. Egységes szűrési, diagnosztikai és terápiás algoritmusok hiányában COVID-19-hez társuló májbetegségekben a hasonló megjelenésű nem COVID betegségekben szokásos ellátás javasolható. A májbetegség COVID-19 elleni vakcinálása – az erős immunszuppressziót igénylő májátültetettéket is beleértve – kifejezetten indokolt, prioritást élvez.

Irodalom

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020 Feb 20; 382(8): 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
2. Egészségügyi Világszervezet. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Overview. <https://covid19.who.int/> (accessed: 14 Jan 2022)
3. Silva FAFD, Brito BB, Santos MLC, et al. COVID-19 gastrointestinal manifestations: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop* 2020 Nov 25; 53: e20200714. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0714-2020>. eCollection 2020.
4. Elmunzer BJ, Spitzer RL, Foster LD, et al. North American Alliance for the Study of Digestive Manifestations of COVID-19. Digestive Manifestations in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 Jul; 19(7): 1355–1365.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.041>.
5. Hu X, Sun L, Guo Z, et al. Management of COVID-19 patients with chronic liver diseases and liver transplants. *Ann Hepatol* 2021 Dec 18; 27(1): 100653. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100653>.
6. Saviano A, Wrensch F, Ghany MG, et al. Liver Disease and Coronavirus Disease 2019: From Pathogenesis to Clinical Care. *Hepatology* 2021 Aug; 74(2): 1088–1100. <https://doi.org/10.1002/hep.31684>.
7. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 Aug; 52(4): 584–599. <https://doi.org/10.1111/apt.15916>.

8. Kim D, Adeniji N, Latt N, et al. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients With Chronic Liver Disease: US Multi-center Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 Jul; 19(7): 1469–1479.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.027>.
 9. Mallet V, Beeker N, Bouam S, et al. Demosthenes research group. Prognosis of French COVID-19 patients with chronic liver disease: A national retrospective cohort study for 2020. *J Hepatol* 2021 Oct; 75(4): 848–855. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.052>.
 10. Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol* 2021 Mar; 74(3): 567–577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.024>.
 11. Satapathy SK, Roth NC, Kvasnovsky C, et al. Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Risk factors and outcomes for acute-on-chronic liver failure in COVID-19: a large multi-center observational cohort study. *Hepatol Int* 2021 Jun; 15(3): 766–779. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10181-y>.
 12. Anirvan P, Singh SP, Giammarino A, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease and COVID-19: A literature review of current evidence. *World J Hepatol* 2021 Aug 27; 13(8): 916–925. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i8.916>.
 13. Sanoudou D, Hill MA, Belanger MJ, et al. Editorial: Obesity, metabolic phenotypes and COVID-19. *Metabolism* 2022 Jan 10; 155:121. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.155121>. Online ahead of print. (Accessed: 14 Jan 2022)
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.

A mikrobiom-asszociált gyulladás és a migrén: a bél–agy tengely újabb állomása?

Jarecsny Tamás dr.¹, Trencsényi Dalma dr.¹, Peták István dr.², Mechtler László dr.³, Frecska Ede dr.⁴, Schwab Richard dr.¹

¹MiND Brain-Gut Center, Budapest; ²Oncompass Medicine Zrt., Budapest; ³DENT Neurologic Institute Buffalo, NY, USA;

⁴DEOEC Pszichiátriai Klinika, Debrecen

Correspondence: mailbox@schwab.hu

Bél–agy tengelynek nevezzük az emésztőrendszer és a központi idegrendszer működése közötti funkcionális kapcsolatot. A humán mikrobiom ezen a területen is nagy áttörést hozott, és új perspektívába helyezte a migrén kóroktanának tényezőit is, amelyek ma a klinikai agykutatás és a farmakológia fontos kutatási területei. Jelen összefoglaló a környezeti tényezők hosszú távú hatásait – a mikrobiom-változással kialakuló gyulladásos és anyagcsere-eltéréseket – helyezi el a migrén patofiziológiájának legújabb eredményei mellé.

Gyakorlati támpontokat kíván adni a betegellátásban a tüneti és oki tényezők feltérképezéséhez, illetve ezekkel kapcsolatos életmódtényezők azonosításához. Ez lehetővé teszi ezen környezeti oki tényezők változtatását és a célzott gyógyszeres kezelés kiegészítését a krónikus fejfájásban szenvedő, migrénre is hajlamos betegek sikeres preventív kezelése érdekében.

Ennek a jelentősége óriási a migrén nagy prevalenciája miatt a nyugati világban, illetve a kezelésére széles körben alkalmazott fájdalomcsillapító (tüneti) kezelések hosszú távú szövődményei miatt.

KULCSSZAVAK: migrén, mikrobiom, életmód, prevenció, fejfájás

Microbiome-associated inflammation and migraine: a new link in the brain-gut axis?

The gut-brain axis, which represents an important functional relationship between the digestive tract and the central nervous system, is grossly influenced by the gut microbiota. The Human Microbiome Project has resulted in a significant breakthrough and brought new perspectives into the etiopathological research on migraine headache which takes a central part in contemporary neuroscience and clinical pharmacology. Present review addresses the most recent results of migraine research with a focus on the long-lasting effects of environmental factors, especially metabolic and inflammatory changes. Our goal is to highlight key ideas for patient care in symptom discovery and root cause analysis in order to identify valuable lifestyle modifications. By influencing causative environmental factors, the latter can successfully supplement targeted pharmacotherapy and may help migraine prevention. The significance of a cause-oriented therapeutic approach with lifestyle interventions can hardly be overestimated due to the large prevalence of migraine headache in the Western World, and to the long-term adverse effects of current, merely symptomatic, analgesic treatments.

KEYWORDS: migraine, microbiome, lifestyle, prevention, headache

Bevezető

A bél–agy tengelynek is nevezett összefüggés a tápcsatorna és az idegrendszer működése között évtizedek óta külön szakaszt jelent az élettan és kórélettan fejezeteiben (1). Historikusan talán *Pavlov* kísérleteivel kezdődően tudjuk, hogy az emésztőrendszer működése és szabályozása nem csupán a bejutott táplálék és tápanyagigény vonatkozásában értelmezendő. Ha egy ismerős ételt látunk, az illatát érezzük, de akár csak képen megpillantjuk, az emésztőrendszer fiziológiásan kondicionált reakciója hasonlatos ahhoz, mintha megenni készülnénk azt (2).

Az, hogy a táplálék maga idegrendszeri folyamatokat is képes befolyásolni, ez előzőekből nem egyértelműen következett, de logikus következő lépés volt a folyamatok összefüggéseinek értelmezésében. Az elfogyasztott élelmiszerek emésztési metabolitjai befolyásolják a gondolkodásunkat, minimum olyan szinten, hogy „kívánunk” egy adott ételt, „észleljük” a szükségleteinket (3). Azt, hogy ez a nagyobb kalóriatartalmú ételekre is vonatkozik, az emberiség evolúciós történetéből, az esetleges táplálékhiányos időszakokból ered, és a túlélés tekintetében sokáig uralta a tudományos gondolkodást. A II. világháború utáni iparosodott jólét mellett egyre inkább meghatározóvá vált a túltáplálás, valamint a túltáplálás egészségügyi következményei (4). Ebben a relációban már nehezen lehetett értelmezni, hogy a súlyosan elhízott emberek központi idegrendszerének akkor még kevésbé értett szabályozásai miért engedik, hogy a betegségekbe és halálos, „szövődményekbe egyék” magukat (5).

Fontos kapocs volt ennek értelmezésében a humán mikrobiom, elsősorban a vastagbélben élő bélflóra szerepének felismerése. Kiderült ugyanis, hogy a vékony- és a vastagbélben élő baktériumok fontos szerepet játszanak az emésztési és felszívódási folyamatokban (6). Egészséges körülmények között ez az ökoszisztéma egy belső egyensúly alapján hatékonyan működik együtt, ami közös evolúciós előnyökkel jár. Ez azonban nem egy, a környezettől független inerciarendszer. Az élelmiszerek, főként a nagyüzemi növénytermesztés során az élelmiszer-alapanyagként használt kultúrnövények mikro- és nyomelemtartalma jelentősen csökkent az elmúlt évtizedekben. A tápanyagok illetően minőségének és mennyiségének változásai az egész ökoszisztéma egészségét befolyásolják (7). Látni kell, hogy az emberi szervezet betegségei a teljes ökoszisztéma szempontjából indifferensek. A Richard Dawkins-i értelemben vett gének közötti versengés (8) tekintetében csak az emberi vastagbélben élő bakteriális génállomány mintegy háromszázszor számosabb, mint a teljes emberi génkészlet. A környezetszennyezés, a helytelen táplálkozás az ökoszisztéma vonatkozásában nem értelmezhető ilyen határozottan, hiszen számos, számunkra kedvezőtlen hatás a velünk élő baktériumok közül sok fajnak kiváló életkörülményeket teremthet, miközben az emberi szervezet gyulladásos, daganatos és degeneratív folyamataira, diszfunkcionális működésére vezet, és az életminőség romlását idézi elő (9). Ezek a baktériumok pl. a kóros elhízáshoz vezető metabolikus szignálok fenntartása szempontjából maximális evolúciós logikával pozitív szabályozási visszacsatolást adnak az emberi központi idegrendszer releváns központjainak, ami ebben a kontextusban értelmezendő

logikával erősíti az önpusztító folyamatot (10). Ezt nagyon fontos megértenünk, és tudatosan ez ellen fellázadnunk.

A betegségek globális súlyát, azon belül a károsodott egészségi állapotban leélt időt tekintve a migrén listavezető az 50 évnél fiatalabb népességben (11). Ez a krónikus neurológiai betegség jellegzetes fejfájásrohamokban jelentkezik, és reverzibilis idegrendszeri, valamint szisztémás tünetekkel jár. Az utóbbiak között szerepelnek gasztroenterális tünetek (hányinger, hányás, diarrhoe vagy konstipáció), és van kapcsolat a migrén és a bélbetegségek között (12). Az intesztinálisbarrier-funkció zavarából eredő proinflammatorikus citokinek – úm. TNF- α , IL-1 β , IL-6 – befolyásolják a trigeminális pálya nociceptív válaszait, és szerepet játszhatnak a migrén patomechanizmusában (13).

A jelen összefoglalás célja azoknak a gyulladásszűzítő tényezőknek az áttekintése, amelyek a trigeminovaszkuláris rendszer jól ismert kóros aktiválódásához vezetnek a mikrobiom életmóddal összefüggő, gyulladásos eltolódása révén. Ez a folyamat fenntart egy olyan low-grade gyulladást, amely a thalamus fájdalomrelay-szabályozásának kimerülése révén krónikus fejfájás kialakulásához vezethet.

A fájdalommoduláció és annak zavarai

A krónikusfájdalom-szindrómák a modern társadalmak nagy népegészségügyi problémái. A gasztroenterológiában egyik fontos példa erre az irritábilis bél szindróma (IBS). Ennek megértését segítő alapkísérlet, amikor egy ballont fújunk fel a rectumban 15 Hgmm nyomásra. Egészséges önkéntesekben ennek interpretációja „talán székelési ingerem van”, míg ugyanez az objektív nyomás az IBS-ben szenvedő betegeknel túrheteren fájdalmat okoz (14). A fájdalomkapu elmélet ezt jól magyarázza, még akkor is, ha ennek pontos mechanizmusáról az elképzelések az elmúlt 60 évben jelentősen megváltoztak (15). Az ugyanakkor nem volt világos, hogy a megváltozott fájdalomérzékeléshez milyen kórélettani folyamatok vezetnek. Mai elképzelésünk szerint ennek hátterében elsősorban a bélmikrobiom eltolódása és diszbiotikus változása nyomán kialakult low-grade gyulladás (16) áll. Ezt általában endoszkóposan nem kíséri jellegzetes kép, esetleg súlyosabb esetekben aspecifikus lymphocytaszaporulat látható a biopótumban (17).

A mikrobiom mint a bélnyálkahártya-asszociált gyulladás egyik oka és az IBS kialakításáért felelős egyik oki tényező ma egy kurrens elképzelés (18). Ennek hátterében az intesztinális barrier sérülése és a bélflórát alkotó baktériumok sejtdegradátumainak (ezeket ma pathogen-associated molecular patternként [PAMP] is említik) transzlokációja egy fontos patogenetikai tényező (19). Tudjuk azonban, hogy az intesztinális barrier sérülése nélkül is történhet PAMP-antigénprezentáció a nyálkahártya-asszociált nyirokrendszerben a Microfold-sejteken keresztül. Ezeknek a sejteknek kifejezetten az a funkciójuk, hogy a lumináris antigének pásztázását és transzportját végzik, majd a dendritikus sejtekben zajlik a szokásos úton az antigénprezentáció a perifériás nyirokcsomókban (20). Ez nagyon fontos formája a luminárisantigénmappingnek még ép barrier mellett: a szervezet tulajdonképp a luminárisantigén-egyensúly felborulása nyomán a kóros arányban felszaporodott baktériumfajok megnövekedett arányban megjelenő antigénjei ellen készít elő immun-

választ. Ez előkészületet jelent egy potenciális barriersérülés következményeire, bakteriális invázióra (21). Minél homogénebb diszbiotikus antigénkörnyezet alakul ki (amely típusosan a diverzitáscsökkenés mellett jön létre), annál inkább egy nyálkahártyafelszínen kialakuló fertőzést megelőző állapotot jellemez még a szöveti invázió előtt, amire a szervezetünk preventív gyulladáshoz készül (22).

A PAMP-vezérelt, veleszületett immunválasz regulációjának ismertetése meghaladná ennek az összefoglalónak a kereteit (23), de a toll-like receptorokon keresztül megvalósuló reguláció evolúciósan konzervált módon az eukarióta szervezetek védekezését szolgálja a potenciális parazita prokarióták ellen (24). A környezetszennyezés a mi esetünkben elsősorban az életmódbeli tényezőkkel kapcsolatos, mint a humán sejtek és a mikrobiom között kialakult ökoszisztéma felborulása, amely fontos forrása ennek a low-grade gyulladásnak, ami az IBS-nél megismert módon a fájdalommoduláció zavaraihoz vezet.

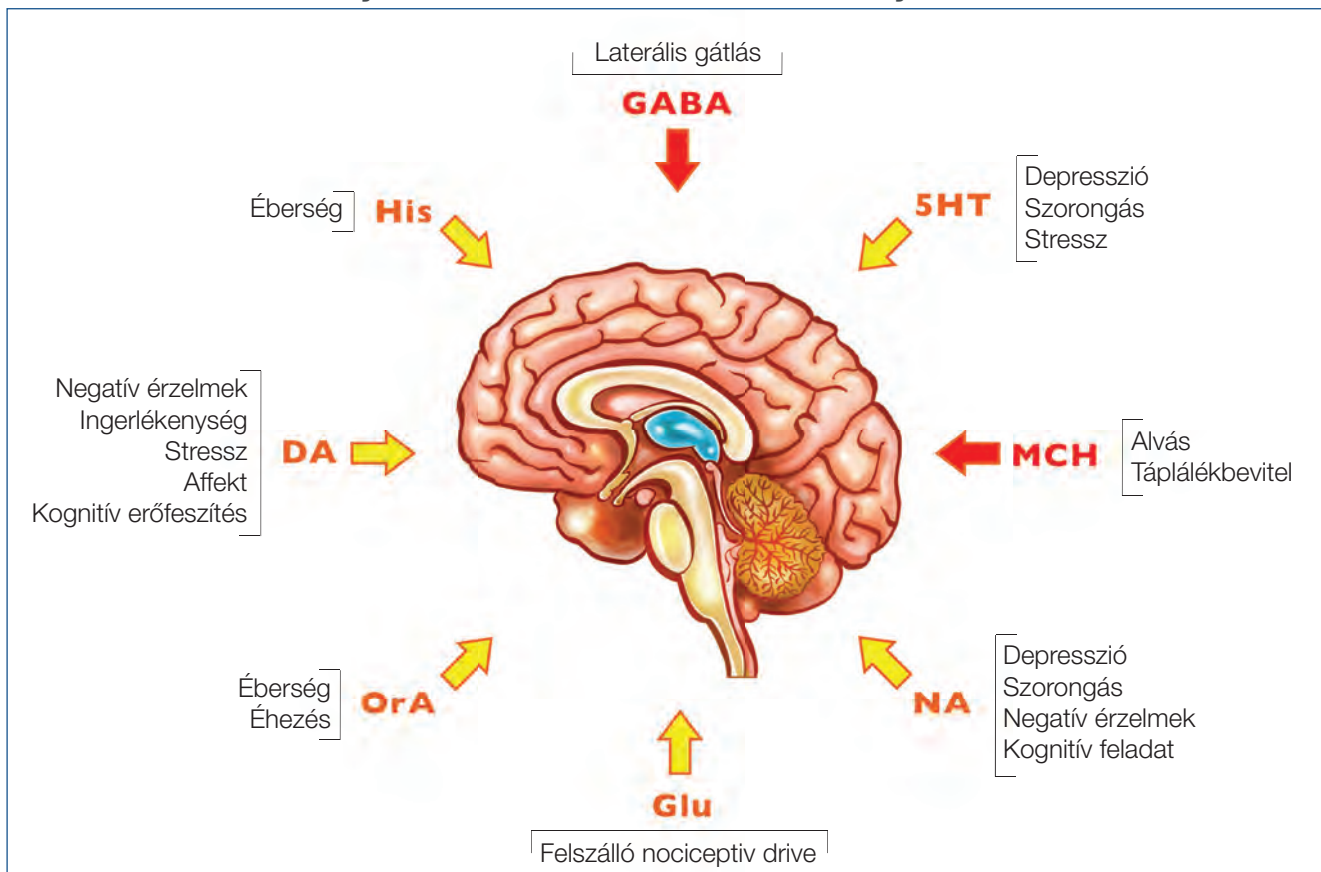
Ez az antigén-prezentáció nem csupán az intesztinális barrier kapcsán jelenik meg a fent leírt módon, de a légúti (25) és a sinusnyálkahártyán is ugyanígy működik (26). Szerepe hasonló (27), hiszen a légúti potenciális patogének és a nyálkahártyán reziduális bakteriális kolónia (légúti mikrobiom) diverzitása és fertőzőképessége is hasonló következményekkel jár.

A fejfájás

A fejfájások nemzetközi klasszifikációja nem oki alapon történik, hanem a fejfájástípusokat elsősorban tüneti és a kezelés vonatkozásában különböztetik el. Ugyanazon betegnél azonban

előfordulhat egyik és másik forma is (28). Ezek közül mind a tenziós fejfájás, mind a migrén patomechanizmusát tekintve fontos szerepe van a fej-nyak izmainak, a fasciáinak, a koponyacsontthártyák és a kemény agyhártya szenzoros beidegzését adó agyi idegpályáknak, amelyek között kiemelt jelentőséggel bír a n. trigeminus kóros aktiválódása (29). Ennek pontos kóroktana intenzív kutatás tárgyát képezi. Ebben a bonyolult, multifaktoriális folyamatban az utóbbi időben a mikrobiom potenciális kóroki szerepe is előtérbe került, amely hátterében részben gyulladáshoz vezető mediátorok (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), és különböző neuropeptidok (CGRP, substance P, vasoactive intestinal peptide, neuropeptide Y) állnak (30). Az afferens – szenzoros – neuronok által közvetített információk jellemzően áthaladnak a köztiagyban, és a thalamus keresztül érik el az érzékelés kérgi központjait. A thalamus szabályozza, hogy a perifériáról érkező ingerek az egyed túlélése szempontjából relevánsak-e, vagy tudatos kérgi válaszreakcióra nincs szükség, és elnyomja őket (31). Ez a figyelemfókuszálás szempontjából fontos evolúciós jelentőségű. A sinus mucosa, illetve a sinusokat borító csontthártya szenzoros beidegzését nem mielinizált C rostokat tartalmazó neuronok adják (32), amelyek neuropeptid-receptorai (33) a n. trigeminus szenzoros pályáit aktiválják. Ezek gyulladáshoz és kemoirritáns ingerekre fájdalomingeret, vazodilatációt, az utóbbi kapcsán extravazációt, illetve tüszentési reflexet kell hogy indítsanak, amelyek a fentebb említett a patogén prokarióták elleni védelem fontos mechanizmusai (34). A CGRP a fejfájás kialakulásának egyik végső közös mediátora a központi idegrendszerben, amely ma a célzott migrénterápia egyik fontos farmakológiai célpontja (35).

1. ábra: A thalamus szabályozásának kiemelt neurohormonális tényezői



A krónikus gyulladás a kemokinreceptorokon keresztül állandó szenzoros aktiválósztimulált indít, és fontos hangsúlyozni, hogy a sinusnyálkahártya, illetve a csonthártya vagy a dura triggerpontokként szerepelhetnek (36). Ugyanígy kiindulópontja lehet a fájdalomingernek a nyakizmok vagy az arcizmok görcsös összehúzódása is, aminek a hátterében diverz, részben örökletes, részben a Ca-csatornák érzékenységehez köthető mechanizmusok (37), a stressz (38) és nyakizomterhelés, kényszertartás szerepelhetnek (39). A lényeges elem még a fejfájás kialakulásában, hogy a C rost aktivációja tartóssá válik, amely együtt jár egy low-grade neurogén gyulladással és fájdalomérzettel is.

A thalamusnak fontos szerepe, hogy a C rostokból származó afferens ingerületeket szűrje, és a nem releváns ingerületek ne tudatosuljanak. A patológiás fájdalom akkor alakul ki, amikor a thalamus reléfunkció-zavara miatt ez nem megfelelően valósul meg. Ez a kulcsmomentum a betegek stratifikációjánál: a reléfunkció zavarához milyen predisponáló tényezők vezetnek. Ez lehet még individuálisan is a magyarázata annak, hogy hasonló fizikai behatások, pl. az életmódkörülmények bizonyos esetekben fejfájástriggerként szerepelnek, míg máskor nem váltanak ki fájdalmat (40). A betegek pszichés terhelését épp ez a kiszámíthatatlanság okozza: miért van az, hogy valamikor az éhezés, máskor a nagyobb, megterhelőbb étkezés okoz fejfájást? Miért okoz néha az alváshiány, ugyanakkor jellemzően épp annak a megszűnése, a hétvégi hosszabb alvás migrént? Ehhez meg kellett értenünk a thalamus reléfunkciójának szabályozó mechanizmusait.

A thalamuszabályozás tényezői

Azonos ingereknek nagyon más evolúciós (= túlélési) jelentősége lehet különböző kontextusban, különböző környezeti hatások mellett, így a thalamusnak a reléfunkcióját is ehhez kell megfelelően hangolnia. Amikor az egyed menekülő élethelyzetben, stresszben van, vagy épp támadásra készülve pattanáig feszülnek az izmai, egész másként kell tudnia reagálni a környezet változásaira; az érzékek ébersége, érzékenysége modulálható kell hogy legyen. Ebben a bonyolult szabályozó mechanizmusban jelentős feladatot lát el a köztiagy specifikus része, a hypothalamus (41). Jelenősége pont abban van, hogy a perifériáról jövő ingerek modulációját végző thalamus érzékenységének szabályozásával az egyed reakciókészségét nagyban tudja befolyásolni. Ez a múltbeli tapasztalatok és az ösztön szabályozásközpontja, amely nemcsak a tudatosulás, de a tanulás kérgi folyamatait is az érzelmvilágunkon keresztül döntően befolyásolja. Mai tudásunk szerint a thalamus „priming”, azaz a szenzoros átkapcsolás kondicionálását a hypothalamus az élethelyzetünkkel kapcsolatos szabályozási rendszereken keresztül befolyásolja. Ennek egyszerűsített vázlatát mutatja be az 1. ábra.

Ezek között a szabályozó mechanizmusok között több excitatorikus és inhibitorikus hatású van. A thalamusaktivitást és -konnektivitást bizonyítottan csökkentő tényező az alvásban, a fejfájás és az alvásmegvonás vonatkozásában. A thalamusfáradás ugyanis túlstimuláció nyomán következik be (43). Az alvás ideje alatt történik a fiziológias

regeneráció. Az alvásmegvonás (MCH-csökkenés = a gátlás hiánya) együttesen a túlstimulált állapottal együtt, ami – pl. fokozott stressz vagy éhezés/vércukoresés (orexin), vagy tartós fájdalomstímulusok és gyulladás esetén következik be (glutamate-signalling) – oda vezet, hogy a thalamikus relé kiesik, azaz fokozott konnektivitás nyomán a kérgi tudatosuló fájdalomérzet állandósul. Az 1. ábrán bemutatott túlstimulációhoz vezető életmódtényezőket röviden felsoroljuk.

Dopamin

A neurotranszmitterként viselkedés szempontjából a jutalmazásért, a motivációért felelős vegyület. Hiányát – egyes függőségek esetén ismert, akár relatív hiányát is – a negatív érzelmekhez, stresszhez kötjük (44). Az agy jutalmazási dopaminergszabályozási mechanizmusának középpontjában az egyed túlélése szempontjából sikeres viselkedésmintázat megerősítése áll: annak eldöntésében, hogy a számos lehetséges viselkedés közül melyiket kell végrehajtani egy adott időpontban. Az, hogy a thalamus trigeminovaszkuláris neuronjait a dopaminergrostok gazdagon beidegzik, arra utal, hogy a nociceptív trigeminovaszkuláris jelek dopaminmodulálása a thalamusban is fontos szerepet játszik.

Noradrenalin (NA)

Szerepe a „fight or flight response” kialakításában jól dokumentált (45). Jellemzően amíg a veszély fennáll, és a stresszfaktor nem szűnik meg, magát a fájdalomérzetet az adrenergválasz elnyomja, illetve a fájdalomérzet modulációjában fontos szerepet játszik (46). Amikor a stresszhatás elmúlik, vagy a thalamusfáradás révén a moduláció a fájdalomtudatosulást lehetővé teszi, a fejfájás előjön (weekend headache) (47).

Orexin

A vércukoresés szabályozza a felszabadulását. A fejfájástrigger egyik jól ismert tényezője, amely a fentiekhez hasonlóan hozzájárul a thalamusfáradáshoz (48). Sok esetben az épp még kompenzált alváshiány mellett fontos második vagy harmadik additív faktor, ami a thalamusfáradás-fenotípus kialakulásához vezethet.

Szerotonin (5HT)

Az 5HT a hangulati élet stressz-, szorongás- és depressziószabályozásában vesz részt, amely az érzelmi feszültség kialakításán keresztül mediálódik. Az 5HT-túlsúly kialakulása ugyanakkor fontos migrénelles hatású tényező (49). Ennek ismert a farmakológiai háttere is, hiszen a triptánok elsődleges hatása az 5HT-szint emelkedése révén akutfejfájás-ellenes hatásban jelentkezik (50).

Hisztamin

Külön figyelmet érdemel a hisztamin. Egyrészt gasztroenterológiai gyakorlatból ismerjük a hisztamint felszabadító ételek, illetve az ezzel összefüggésben megismert barriersérülés kóroktani jelentőségét (51). Ennek klinikai tünetegyüttese rendkívül gazdag, jól jellemzi súlyos esetben a total IgE emelkedése a vérben, illetve bőrön dermatografizmus, csalánkiütések, ételintoleranciák. Ebbe a sorba csatlakozik a fejfájás is, ahol a hisztamintrigger tényezőként megjelenik (52). Kísérletes körülmények között iv. hisztamininfúzió fejfájást

1. táblázat: A hypothalamusmagok és legfontosabb funkcióik

| Régió | Terület | Nucleus | Funkció |
|----------------------|-----------------|---|--|
| Elülső hypothalamus | Preoptic | Preoptic nucleus | Termoreguláció |
| | | Nucleus praeopticus | Gonadotropin-felszabadulást, termoregulációt befolyásol |
| | Medialis | Nucleus supraopticus | Vazopresszin- és oxitocinkibocsátás |
| | | Nucleus paraventricularis | Thyrotropin-releasing hormone, corticotropin-releasing hormone, oxitocin, vazopresszin és somatostatin kibocsátása |
| | | Nucleus anterior | Termoreguláció, izzadás, tirotrópingátlás |
| | | Nucleus suprachiasmaticus | Cirkadián ritmus |
| Lateralis | Lateral nucleus | Az orexin elsődleges forrása (az étvágy szabályozása) | |
| Középső hypothalamus | Medialis | Nucleus dorsomedialis | Vérnyomás, szívfrekvencia, gasztrointesztinális traktus |
| | | Nucleus ventromedialis | Neuroendokrin kontroll, jóllakottság érzése (az étvágy szabályozása) Neuroendocrine control |
| | | Nucleus infundibularis | Growth hormone-releasing hormone (GHRH), táplálkozás, dopamin mediálta prolaktin-gátlás |
| | Lateralis | Lateralis nucleus | Az orexin elsődleges forrása (az étvágy szabályozása) |
| | | Nucleus tuberis laterales | |
| Hátsó hypothalamus | Medialis | Corpus mamillare | Memória |
| | | Nucleus posterior | Vérnyomás-emelkedés, pupillatágulat, vazopresszin-kibocsátás |
| | Lateralis | Lateral nucleus | Az orexin elsődleges forrása (az étvágy szabályozása) |
| | | Tuberomammillary nucleus | Éberség, figyelem, táplálkozás, energia-háztartás, tanulás, memória, alvás |

provokál (53). A gasztroenterológiai klinikai gyakorlatban az intesztinálisbarrier-diszfunkció, illetve a bakteriális endotoxin-transzlokáció nyomán kialakult low-grade gyulladás során felszabaduló hisztamin nemcsak az IBS patogenezisében vehet részt (54), de fejfájástriggerként is szerepelhet.

GABA

A laterális inhibitorikus jelek summájának eredője, ami a thalamusfáradás alváson kívüli mechanizmusának fontos eleme (55).

A thalamusrelének az egyed számára megkívánt funkciójának ellátása multifaktoriális alapokon – így az excitatorikus és inhibitorikus hatások summájának függvényében – nyugszik. A ma ismert szabályozó mechanizmusok közül sokkal több excitatorikus faktor van, mint inhibitorikus, ami talán evolúciós jelentőséggel bír. A túlélés szempontjából a készenléti feszültség és figyelemlámpa, illetve az érzelmek által megerősített tanulási folyamatok sokkal nagyobb jelentőséggel bírnak, mint az inhibitorikus tényezők – ezáltal az alvás – hiánya. Az elmúlt 100 év és a villanyvilágítással összefüggő fényszennyezés hozta előtérbe ezt a szemléletet, hiszen a világítás nélkül a cirkadián ritmus diszfunkciójának kockázata elenyésző volt (56). Ugyanez a helyzet a túlevéssel és a zsírban gazdag táplálkozással is. Ennek az emberi evolúció időléptékében szemlélve nem volt jelentősége. Ugyanakkor ezek az antagonisztikus peptiderg szabályozó mechanizmusok mintázatszerű megjelenése jól mutatja, hogy egymással antagonisztikus erők eredője határozza meg a trigeminovaskuláris rendszerben az afferens neuronok ál-

tal továbbított információk thalamocorticalis modulációját állandóan változó fiziológiás (pl. alvás, ébrenlét, étkezés), viselkedésbeli (addikció, izoláció), kognitív (figyelem, tanulás, memóriahasználat) és hangulati (úm. stressz, szorongás, düh, depresszió) viszonyok között.

A fejfájás tünettana

Külön jelentőséggel bír döntően a primer fejfájások esetében a fejfájás tünettana abból a szempontból, hogy a jelenlegi klasszifikáció nagy részben erre (és nem a kialakulás okára) fókuszál. Orvostörténeti példával élve az antibiotikumok előtti éra döntően prognosztikai fókuszú diagnosztikai megközelítésében a pontos tünettani leírás, lázgörbék, fizikai vizsgálat jelentősége sokkal meghatározóbb volt, mint a mai gyakorlatban, amikor egy fertőzés lokalizációja, esetleg annak morfológiai (ultrahang, CT stb.) megjelenése, illetve a kórokozó (az ok) azonosítása, gyógyszer-érzékenysége határozza meg a klinikai gondolkodásunkat. A migrén jellegű fejfájás komplex tünettana és annak – részben – patofiziológiája is jól ismert. A trigemino-hypothalamicus (THT), illetve retino-hypothalamicus (RHT) pályák (57) közvetítik a fentiekben már említett hypothalamusmagoknak azokat a környezeti információkat, továbbá szenzoros szignálokat, amelyek a szomatoszenzoros pályák thalamusrelé-szabályozását befolyásolni fogják (1. táblázat). Ezeknek a hypothalamusmagoknak a kóros működésével járnak együtt azok a thalamusfáradással egyidejűleg jelentkező prodromális (pl. étvágycsökkenés, fotofóbia, allodynia,

ásítás, könnyezés stb. (58, 59), illetve a fejfájást kísérő tünetek, amelyek együttállását migrénként definiáljuk. Ezt leegyszerűsítve, kóroktani megközelítést alkalmazva a krónikus fejfájásoknál felmerül a kérdés, hogy a preventív kezelés tekintetében valóban külön csoportot képez-e a migrénes tünetegyüttesrel jelentkező beteg, vagy annak kérgi tudatosulásában a thalamusfáradás centrális szerepe a döntő a kezelés szempontjából. A kísérő tünetek pedig nagyrészt attól függenek, hogy a fájdalomszignál és annak átkapcsolása mely THT-pályákhoz kötődik. Megint egy leegyszerűsítő hasonlattal élve, az appendicitisnek fontos tünete lehet a fűrészelő láz és a hasi fájdalom, de annak pontos karakterisztikája függ a beteg társbetegségeitől (pl. diabéteszes neuro-

pathia), az appendix helyzetétől (pl. retrocaecalis), a beteg tápláltsági állapotától, illetve attól, hogy a gyulladás korai stádiumáról, esetleg már a vakbél perforációjáról van szó. A jellegzetes tünetek vagy kísérik ezt, vagy nem típusos formában jelentkeznek, de a megoldás a gyulladt szerv sebészi eltávolítása és az antibiotikus kezelés.

A krónikus fejfájások eddigi tünetorientált kezelési stratégiájában az új generációs célzott terápiák és a kóroktan pontosabb ismerete újdonságot hozhatnak, ha prospektív randomizált vizsgálatok megerősítik a jelenleg sporadikusan dokumentált megfigyeléseket, és objektíválható lesz a mikrobiom-asszociált gyulladás kóroki szerepe a thalamusfáradásban és a migrén progressziójának megelőzésében.

Irodalom

1. Aziz Q, Thompson DG. Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology* 1998 Mar; 114(3): 559-78.
2. Pavlov PI. Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Ann Neurosci* 2010 Jul; 17(3): 136-41.
3. van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. *J Nutr* 2017 May; 147(5): 727-745.
4. de Vries R, Morquecho-Campos P, de Vet E, de Rijk M, Postma E, de Graaf K, Engel B, Boesveldt S. Human spatial memory implicitly prioritizes high-calorie foods. *Sci Rep* 2020 Oct 8; 10: 15174.
5. Hofmann J, Meule A, Reichenberger J, Weghuber D, Ardelit-Gattinger E, Blechert J. Crave, Like, Eat: Determinants of Food Intake in a Sample of Children and Adolescents with a Wide Range in Body Mass. *Front. Psychol* 2016 Sept 21; 7: 1389.

6. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* 2008 Jun 13; 361: k2179
 7. Ekholm P, Reinivuo H, Mattila P, Pakkala H, Koponen J, Happonen A, Hellström J, Ovaskainen ML. Changes in the mineral and trace element contents of cereals, fruits and vegetables in Finland. *J Food Compos Anal* 2007 Sept; 20(6): 487-495.
 8. Dawkins R. 1941-. *The Selfish Gene*. Oxford; New York: Oxford University Press, 1989.
 9. Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, Kurihshikov A, Vila AV, Urmo Vösa U, Mujagic Z, Masclee AAM, Jonkers DMAE, Oosting M, Joosten LAB, Neeta MG, Franke L, Zhernakova A, Fu J, Wijmenga C, McCarthy MI. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet* 2019 Feb 18; 51: 600-605.
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.

Osmobiotic FLORA

Lehetne a bélflóránk a jóllétünk kulcsa?

Újdonság!



ALLERGENMENTES*



Élőflórát tartalmazó étrend-kiegészítő termékcsalád csecsemőknek, gyermekeknek és felnőtteknek.

www.boiron.hu

| | |
|---|---|
| Osmobiotic Flora Baby 1 hónapos kortól adható cseppek | <ul style="list-style-type: none"> • 250 millió Bifidobacterium breve BR03 (DSM 16604) • 250 millió Lactobacillus casei LC03 (DSM 27537) |
| Osmobiotic Flora Kids 3 éves kortól adható, szájbán oldódó málnaízű por | <ul style="list-style-type: none"> • 1 milliárd Bifidobacterium breve BR03 (DSM 16604) • 1 milliárd Lactobacillus casei LC03 (DSM 27537) |
| Osmobiotic Flora Felnőtteknek adható vízben oldódó por | <ul style="list-style-type: none"> • 2 milliárd Bifidobacterium animalis subsp. lactis BS01 (LMG P-21384) • 1 milliárd Lactobacillus casei LC03 (DSM 27537) |

Speciális mikrokapszulázási technológia
Megvédi a törzseket a gyomorsavtól

| | | |
|--|--|--|
| LACTOBACILLUS CASEI LC03^{1,2} | BIFIDOBACTERIUM BREVE BR0312^{3,4,5} | BIFIDOBACTERIUM animalis subsp. LACTIS BS01⁶ |
| <ul style="list-style-type: none"> • Helyreállítja a bélrendszer védőrétegének épségét • Immunmoduláns hatás, immunválasz aktiválása • Gyulladáscsökkentő hatás | <ul style="list-style-type: none"> • A bélflóra egyensúlyának helyreállítása • A gyulladásos immunválasz szabályozása • A bélnyálkahártya védelme, egyes kórokozók, pl. E. coli gátlása | <ul style="list-style-type: none"> • A béltranszit szabályozása • Székrekedés okozta panaszok pl. puffadás enyhítése • A gyomor-bélrendszer komfortérzetének javítása |

¹ Bio Lab Research. Immunomodulatory properties of Lactobacillus casei LC03 strain. In-vitro Study- Confidential report? Fanny Lorot. La place des probiotiques dans l'arsenal thérapeutique. Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01410423
² Nicola S. et al. Interaction between probiotics and human immune cells: the prospective anti-inflammatory activity of Bifidobacterium breve BR03. *AgroFOOD*, 2010; 21(2): S44-47
³ Mogna L, Del Piano M, Delidda F, et al. Assessment of the in vitro inhibitory activity of specific probiotic bacteria against different Escherichia coli strains. *J Clin Gastroenterol* 2012, 46(suppl.1):S29-S32
⁴ Mogna L. et al. Capability of the Two Microorganisms Bifidobacterium breve B632 and Bifidobacterium breve BR03 to Colonize the Intestinal Microbiota of Children. *J Clin Gastroenterol*, 2014, Suppl. 1, November/December, Vol. 48, J Clin Gastroenterol, Nov-Dec 2014;48 Suppl 1:S37
⁵ Del Piano M. et al. - The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools. *J Clin Gastroenterol*, 2010 Sep;44 Suppl 1:S30-4 (Kettősvak, randomizált, placebokontrollált megfigyeléses vizsgálat)
⁶ A Probiotikum kifejlesztett egy innovatív, nemzetközi szinten szabadalmaztatott gyártási eljárást (EP 1 869 161 B1 - WO/2007/054989) az allergénmentes probiotikumok gyártására (az 1169/2011/EU rendelet II. melléklete szerinti potenciális allergének mindegyikének kizárásával), melynek során az összes potenciális allergén használatát mellőzik mind a mikrobiotikus törzsekben, mind a késztermék összetételében.



Mert egészsége a legnagyobb tiszteletet érdemi

Az epeutak ritka veleszületett rendellenessége – Az Va típusú, duplikált extrahepaticus epeút

Esetismertetés

■ Szász Dorottya dr., Balogh Csaba dr., Pécsi Gyula dr.

Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, I. Belgyógyászat – Gasztroenterológiai Osztály, Győr

Correspondence: szasz.dorottya@gmail.com

A duplikált extrahepaticus epeút egy ritka veleszületett rendellenesség. Öt típusát különböztetjük meg, amelyek közül a legritkábban előforduló az V. típus. Az alábbiakban egy 62 éves nőbetegünk esetét ismertetjük, akinél kivizsgálása során epehólyag- és epeúti kövesség mellett Va típusú, duplikált extrahepaticus epeúti rendellenességre derült fény.

KULCSSZAVAK: choledocholithiasis, cholelithiasis, duplikált extrahepaticus epeút

A rare congenital anomaly of the biliary system – Duplicated common bile duct of type Va – Case report

Duplication of the extrahepatic bile duct is an extremely rare congenital malformation of the biliary system in which two common bile duct exist, that is characterized by the presence of a septum within the common bile duct or the presence of the accessory common bile duct separately. According to the latest classification (Choi's classification, 2007), there are five types of double common bile ducts. In this case report we present a case of a 62-year-old woman, at whom we recognized a rare case of type Va duplicated common bile duct with cholelithiasis and choledocholithiasis.

KEYWORDS: cholelithiasis, choledocholithiasis, duplication of the extrahepatic bile duct

Bevezetés

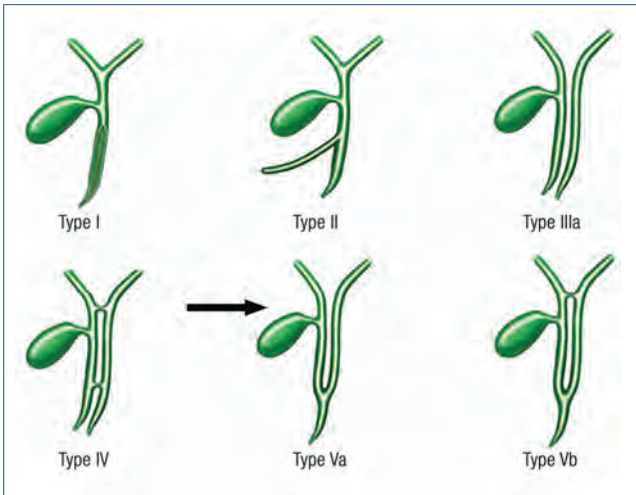
Az epeúti rendszer veleszületett fejlődési rendellenességei közül a duplikált ductus choledochus az egyik legritkábban előforduló malformáció. Elsőként Vesalius írta le 1543-ban (1). Azóta a nyugati szakirodalom 30 esetről számolt be, míg a legtöbb esetet távol-keleti országokban regisztrálták. 1968 és 2002 között *Yamashita és munkatársai* 47 esetet írtak le (2). 2007 előtt összesen 4 típust különböztettek meg, 2007-ben *Choi és munkatársai* egy további, ötödik típust, valamint annak két altípusát írták le (1. ábra). Az alábbiakban egy 62 éves nőbeteg esetét mutatjuk be, akinél kivizsgálása során cholecystolithiasis és choledocholithiasis mellett Va típusú, duplikált ductus choledochus igazolódott.

Esetismertetés

Betegünk anamnéziséből kiemelendő COPD miatt végzett bilaterális tüdőtranszplantáció, jobb oldali femoropoplitealis bypass műtét, mindkét oldali krónikus ulcus cruris, hipertónia, 2-es típusú diabetes mellitus, szorongásos depresszió, iszkémiás szívbetegség.

Egy napja kezdődő heves epigastriális görcsös hasi fájdalom miatt kereste fel kórházunk Sürgősségi Betegellátó Osztályát. Fizikális vizsgálat során jobb bordaív alatti, valamint kifejezett epigastriális nyomásérzékenység volt tapasztalható. Felvételi laborleleteiből kiemelendő: fehérvérsejtszám 13,4 g/l, C-reaktív protein 37,7 mg/l, összbilirubin 58 µmol/l, direkt bilirubin 43 µmol/l, alanin-aminotranszferáz (ALT) 52 U/L, aszpartát-ami-

1. ábra: A Choi és munkatársai által bemutatott duplikált extrahepaticus epeút klasszifikációja (esetünk nyíllal jelölve)



notranszferáz (AST) 100 U/L, gamma-glutamil-transzferáz (GGT) 1128 U/L, alkalikus foszfatáz (ALP) 842 U/L, szérumamiláz 78 U/L, lipáz 32 U/L. A másnapi kontrolllaborvizsgálatokban mind a cholestaticus enzimek, mind a gyulladásos paraméterek progressziót mutattak. A hasi ultrahang-vizsgálaton kissé tágult Wirsung-vezeték, hydropsos, sludge-dzsal kitöltött epehólyag, kifejezetten tág intra- és extrahepaticus epeutak ábrázolódtak, a d. choledochus prepapillaris részében egy 17 mm-es kő volt látható (2. ábra).

Konzervatív kezelés mellett a beteg laborparaméterei és panaszai regrediáltak. A klinikai kép és laborok javulása alapján az epeúti kő spontán távozása és a *Mirizzi-szindróma* oldódása is felmerült. Ezekben az esetekben gold standardnak számító ERCP helyett – tekintettel arra, hogy egy multimorbid, clopidogrelt szedő betegről van szó – első körben a beteg szempontjából kisebb terheléssel és szövődménnyel járó MRCP-vizsgálatot ütemeztünk, amely a choledocholithiasis mellett akut cholecysto-pancreatitist igazolt.

A kezdetben regrediáló laborértékekben ismételt progressziót észleltünk, a beteg panaszai újra jelent-

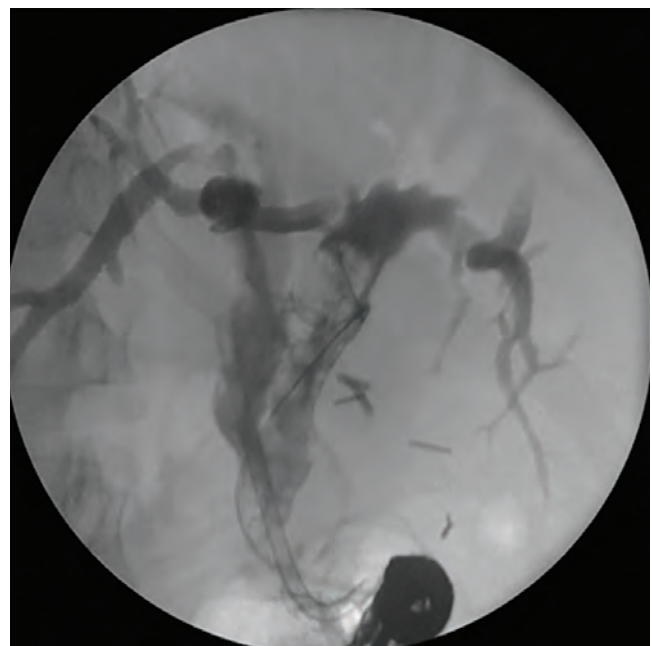
2. ábra: A choledocholithiasis ultrahangképe



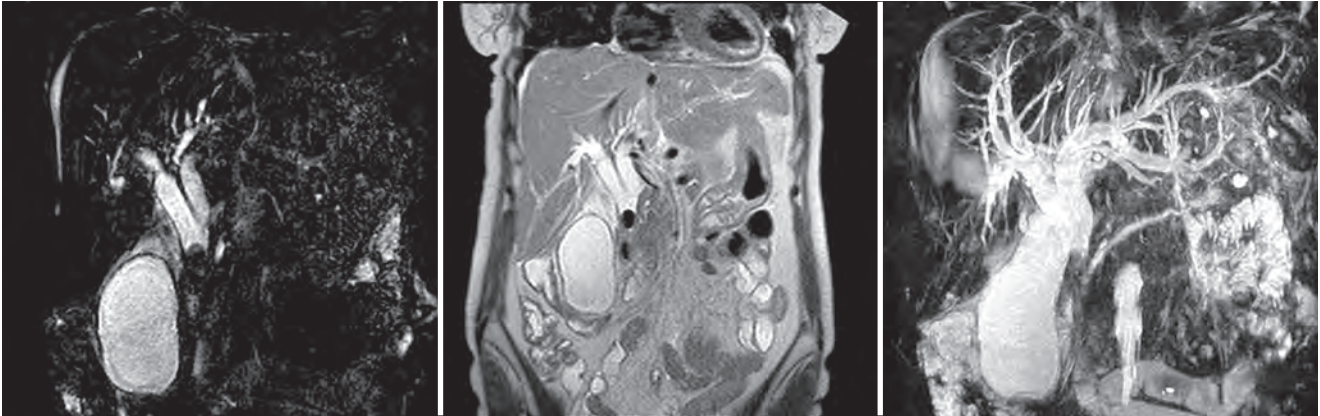
keztek. Clopidogrel kihagyása után, aneszteziológus kollégák bevonásával, teljes intravénás anesztéziában ERCP-t végeztünk. A d. choledochus kontrasztanyaggal való feltöltése során úgy véltük, hogy a cysticus vezeték mélyen a Vater-papilla szintjéből ered, és jelentős tágulatot mutat. A képalkotók által leírt, nagy méretű kő a Vater-papilla szintjében ábrázolódt, úgy ítéltük meg, hogy a cysticus vezetékben helyezkedik el. Többször átjárva, a d. choledochus kőmentesnek bizonyult. A nagy méretű kő d. choledochusra gyakorolt kompressziója által okozta szövődmények megelőzésére, az epeelfolyás biztosítására a d. choledochusba egy plasztikstentet (10 French) helyeztünk be.

Ezután a Sebészeti Osztályon laparoszkópos cholecystectomiát végeztek. Műtét során a d. cysticust kőmentesnek találták. A posztoperatív időszakban a laborparaméterei átmenetileg javultak, majd ismételt jelentkező, egyre fokozódó epigastriális fájdalom, stagnáló laborparaméterek miatt újabb ERCP-t végeztünk. Az epeutak kontrasztanyaggal feltöltését követően diagnosztizáltuk az aberráns anatómiai epeúti variánst. Közvetlenül a Vater-papilla felett oszló hepaticus villa ábrázolódt, valamint két tágult d. choledochus. A korábban behelyezett plasztikstent a bal oldali ágban volt azonosítható. A jobb oldali ág feltöltésekor a Vater-papilla felett, mintegy 4-5 cm-re egy nagy méretű (2-2,5 cm-es), beékelt követ észleltünk. A papilla felett észlelt relatív szűkületen a kő eltávolítása nem volt kivitelezhető. Az epeelfolyás biztosítására a jobb oldali ágba is plasztikstentet (8,5 French) helyeztünk be (3. ábra). Tekintettel az észleltekre, a korábbi képanyagokat ismét átvizsgáltuk. A megelőző radiológiai vizsgálatok értékelése során a fejlődési anomáliát nem azonosították.

3. ábra: Az ERCP során észlelt duplikált d. choledochus képe. A bal oldali ágban észlelhető az előzőekben behelyezett plasztik-stent, a jobb oldali ágban pedig a nagy méretű epeúti kő



4. ábra: Az MRCP képanyaga, amelyen a tágult intra- és extrahepaticus epeutak, Va típusú duplikált d. choledochus, choledocholithiasis képe látható



Radiológus kollégákkal a korábbi leleteket konzultáltuk, diagnózisunkat megerősítették (4. ábra).

Az első ERCP során, feltöltés után a szabad, tágult, bal oldali ág elnyelte a kontrasztanyagot, a jobb oldali ágban pedig a kő elzárta a kontrasztanyag útját, így a láttott kép alapján a jobb oldali ágat tévesen mélyről eredő, lezárt d. cysticusnak feltételeztük (5. ábra).

Sebészeti Osztályon újabb műtét során choledochotomiát, kőeltávolítást végeztek. Ismételt ERCP során a plasztikstenteket eltávolítottuk, kontrasztanyagot feltöltés után szabad epeutakat észleltünk. A beteg laborparaméterei normalizálódtak, a műtétet követő 8. napon panaszmentes állapotban a Sebészeti Osztályról emittáltak. Későbbi kontrollvizsgálatok során mindvégig panaszmentes volt.

A reszekált epehólyag és epevezeték szövettani képe krónikus gyulladásra jellemző eltéréseket mutatott, malignitásra utaló jeleket nem észleltek.

Megbeszélés

Annak ellenére, hogy az epevezeték duplikációja a hüllők, halak, madarak esetében normálisnak tekinthető, embereknél extrém ritka congenitális malformációnak számít. Bemutatott esetünkben az epeúrendszer két extrahepaticus epevezetékéből áll, amely a papilla felett egyesülve hoz létre egy rövid közös epevezetékét. A ductus cysticus a jobb oldali ágba nyílik. A dupla epeúti rendszer jelenléte az embryogenesis korai fázisában normál jelenségnek tekinthető, ebből alakul ki a későbbiekben az egy közös epevezetékéből álló epeúrendszer. A szakirodalom szerint ha a közös epevezeték korai fejlődésében, valamint a májprimordium rekanalizációja során zavar keletkezik, az az extrahepaticus járulékos csatorna visszamaradását eredményezheti (5–7).

A duplikált extrahepaticus epeutak első osztályozását Goor és Ebert írta le 1972-ben (8), majd később, 1988-ban módosították Saito és munkatársai (9), és legújabbban, 2007-ben Choi és munkatársai (6). Az alábbi típusokat különböztetjük meg (1. ábra): I. septum a közös epevezeték lumenében; II. más-más helyre (pancreas, gyomor, duodenum) elfolyást biztosító, kettéágazó kö-

zös epevezeték; III. duplikált extrahepaticus epevezeték intrahepaticus közlekedő ággal (IIIb) vagy nélküle (IIIa); IV. duplikált extrahepaticus epevezeték egy vagy több extrahepaticus közlekedő ággal; V. duodenumba szájadzó, egy közös epevezetékévé egyesülő, duplikált extrahepaticus epevezeték, két vezeték közti közlekedő ággal (b) vagy nélküle (a). A szakirodalom szerint a leggyakoribb a III-as és a IV-es (10), a legritkább pedig az V-ös típus. 2020-ig az Va típust 3 alkalommal, az Vb típust pedig 1 alkalommal említették a szakirodalomban (3, 4, 6, 11).

Ezen malformáció jelenléte több más hepatobiliaris kórképre is hajlamosít, így pancreatobiliaris maljunctio (29%), cholelithiasis és choledocholithiasis – ahogy esetünkben is – (27%), felső tápcsatornai, pancreas- vagy eperendszer-malignomák (25%), choledochus cysta (10%) fordulhatnak elő (2, 6, 10).

5. ábra: Az első ERCP során a kontrasztanyagot elnyelő bal oldali ág, valamint a kő által lezárt, tévesen d. cysticusnak feltételezett jobb oldali ág



Következtetés

Következtetésképp elmondhatjuk, hogy bár egy ritka veleszületett rendellenességről van szó, fontos a korai felismerése a többszöri műtétek, invazív beavatkozások, szövődmények elkerülése végett.

Nem utolsósorban említendő, hogy a radiológiai véleményezés mellett a képanyagok klinikus általi áttekintése is

szintén nagy jelentőséggel bír. Esetünkben az MRCP képanyagának áttekintése a második ERCP-t követte. Vélhetően, ha ez már az első beavatkozás előtt megtörtént volna, a rendellenességet valószínűleg hamarabb felismerjük, így több invazív beavatkozás és műtét elkerülhető lett volna. Mivel gyakori a cholelithiasis, choledocholithiasis, cholangitis, malignoma előfordulása, így a beteg utánkötése szükséges.

Irodalom

1. Vesalius A. De humani corporis fabrica libri septem. 1543; Lib. 5, Cap. 8: 624.
2. Yamashita K, Oka Y, Urakami A, Iwamoto S, Tsunoda T. Double common bile duct: A case report and a review of the Japanese literature. *Surgery* 2002; 131: 676–81. <https://doi.org/10.1067/msy.2002.124025>
3. Gupta V, Chandra A. Duplication of the extrahepatic bile duct. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012; 52: 176–8. <https://doi.org/10.1111/j.1741-4520.2011.00341.x>
4. Banjade BM, Rajbhandari A, Koirala R, et al. Type Va extrahepatic bile duct duplication: a case report. *J Med Case Reports* 2019; 13: 320. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2259-5>
5. Nakamura K, Mitsubuchi H, Miyayama H. Complete absence of bile and pancreatic ducts in a newborn: a new entity of congenital anomaly in hepato-pancreatic development. *J Hum Gene* 2003; 48: 380–4. <https://doi.org/10.1007/s10038-003-0041-3>
6. Choi E, Byun JH, Park BJ, Lee M-G. Duplication of the extrahepatic bile

- duct with anomalous union of the pancreaticobiliary ductal system revealed by MR cholangiopancreatography. *Br J Radiol* 2007; 80: e150–4. <https://doi.org/10.1259/bjr/50929809>
7. AS K. Biliary tract malformations. *Am J Med Genet Part A* 2003; 122A(4): 343–50. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20479>
8. Goor DA, Ebert PA. Anomalies of the biliary tree. Report of a repair of an accessory bile duct and review of the literature. *Arch Surg* 1972; 104: 302–9. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1972.04180030050012>
9. Saito N, Nakano A, Arase M. A case of duplication of the common bile duct with anomaly of the intrahepatic bile duct. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1988; 89: 1296–301. PMID: 3054479.
10. Lee JH, Yu JS, Park MS, Dong SY, Seok WY. MR cholangiography of accessory bile duct connected to the stomach. *Am J Roentgenol* 2007; 189: W344–7. <https://doi.org/10.2214/AJR.05.1570>
11. Kim SW, Park DH, Shin HC, Kim IY, Park S-HSH, Jung EJ, et al. Duplication of the extrahepatic bile duct in association with choledocholithiasis as depicted by MDCT. *Korean J Radiol* 2008; 9: 550–4. <https://doi.org/10.3348/kjr.2008.9.6.550>

Gelsectan®

KAPSZULA

A BÉLFUNKCIÓ HELYREÁLLÍTÁSÁRA

Bioprotektív filmréteggel

Klinikailag igazoltan hatékony
IBS-D esetében*

Új fejezet A MUKOPROTEKCIÓBAN

A bélműködés helyreállítására:

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

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

- bél túlérzékenység,
- bizonyos gyógyszerek szedése esetén.

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

Gelsectan® 30 db kapszula

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

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

Adagolás: A tünetek súlyosságától függően 1 vagy 2 kapszula naponta kétszer (reggeli és vacsora előtt) 2–4 hétig. Szükség esetén a kezelést folytatható. Amennyiben termékünk alkalmazása során „nem kívánt eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@goodwillpharma.com e-mail címen vagy a +36 30 2222763 telefonszámon. Orvostechnikai eszköz. Dokumentum lezárva: 2021.11.15. GW02133



Gyártó:
DEVINTEC SAGL
Corso Elvezia 14
6900 Lugano, Svájc



1370

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



Az előrehaladott colorectalis carcinoma korszerű, molekulárisprofil-alapú kezelése és a COLOMATE-platform

Kristen K. Ciombor, MD, MSCI¹; Jeremy C. Jones, MD²; John Strickler, MD³; Tanios S. Bekaii-Saab, MD⁴; Christina Wu, MD⁵

¹Vanderbilt University Medical Center, Hematológiai/Onkológiai Részleg, Belgyógyászati Osztály, Nashville, TN, USA;

²Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA; ³Duke University Medical Center, Durham, NC, USA; ⁴Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, USA;

⁵Emory University School of Medicine, Hematológiai és Klinikai Onkológiai Osztály, Atlanta, GA, USA

Jelen összefoglaló ismerteti a metasztatizáló colorectalis carcinómában (mCRC) már rendelkezésre álló és potenciális új célzott terápiákat, amelyek száma a célozható genetikai eltérések azonosításának köszönhetően jelentősen megnövekedett. A COLOMATE-platform perifériásvér-alapú genetikai profilozás használatával segíti a terápiarezisztens mCRC-betegek bevonását klinikai vizsgálatokba, és miközben figyelembe veszi a daganat molekuláris profiljának dinamikus változását, a betegeknek lehetőséget nyújt az elérhető legjobb kezelésre.

KULCSSZAVAK: mCRC, molekuláris profilozás, célzott terápia, folyadékbiopszia, ct-DNS

The current molecular treatment landscape of advanced colorectal cancer and need for the COLOMATE platform

The present article reviews existing and potential new targeted therapies for metastatic colorectal cancer (mCRC), the number of which has increased significantly due to the detection of actionable genetic alterations. The COLOMATE platform uses blood-based genetic profiling to guide the enrollment of therapy-resistant mCRC patients in clinical trials, and while taking into account the dynamic change in the molecular profile of the tumour over time it is providing the best available treatment for the patients.

KEY WORDS: mCRC, molecular profiling, targeted therapy, liquid biopsy, ctDNA

Kihívások az áttétes colorectalis carcinoma kezelésében

A colorectalis carcinoma (CRC) a daganatos halálozás harmadik leggyakoribb oka 2021-ben nők és férfiak körében egyaránt az Egyesült Államokban (1). Habár a lokalizált betegséggel diagnosztizáltak a megfelelő kezeléssel meggyógyíthatók, számos páciensnél már a diagnózis idején, vagy a betegség kiújulásakor előrehaladott stádium diagnosztizálható, ami a várható élettartam jelentős rövidüléséhez vezet. A medián várható túlélés (OS) átté-

tes CRC (mCRC) esetén is növekedést mutat a szisztémás terápiák fejlődésének köszönhetően, azonban további új terápiás lehetőségekre van szükség az áttörés eléréséhez, mivel az mCRC-s betegek többségénél idővel intolerancia vagy rezisztencia alakul ki a kezdetben hatásos terápiával szemben.

Az elmúlt évtizedben a célozható genetikai eltérések azonosításának köszönhetően számos új célzott terápiát engedélyeztek az mCRC kezelésére (lásd alább). Ugyanakkor az irányelvek által meghatározott biomarker-vizsgálatok, mint a RAS-, valamint BRAF-

A cikk másodközlés, eredeti megjelenés helye: Onkológia & Hematológia 2021; 11: 1–7.

mutáció-analízis és a mikroszatellita-instabilitás (MSI-H) vagy a mismatch repair deficiencia (dMMR) vizsgálata nem elégségesek (2), ami ráirányítja a figyelmet a biomarker-vizsgálatok mederbe terelésére és felgyorsítására. A terápiarezisztencia kialakulásakor ennek felismerése kulcsfontosságú, és új terápiás lehetőségek alkalmazását vonhatja maga után. A jelen összefoglalóban ismertetjük a jelenleg mCRC-ben rendelkezésre álló, jól ismert terápiás célpontokat, az új potenciális célpontokat és egy új klinikai vizsgálatot, amely a terápiaválasztás folyamatát kívánja optimalizálni mCRC-s betegeknél.

Új generációs szekvenálás tumorszövetből vagy perifériás vérből

A célozható genetikai eltérések azonosítása a tumorkok esetében – mint az mCRC – korábban Sanger-szekvenálással zajlott a formalinban fixált, paraffinba ágyazott mintákból izolált tumor DNS-ből. Ezt napjainkra az új generációs szekvenálás (NGS) váltotta fel, amely lehetővé teszi a nagy áteresztésű, automatizált génszekvenálást. Számos, kereskedelmi forgalomban elérhető genetikai teszt áll már rendelkezésre, mint a Foundation One, a Caris és a Tempus vizsgálatok, amelyek lehetőséget nyújtanak a daganat átfogó molekuláris profilozására. Ugyanakkor az egy anatómiai régióból, egy időpontból származó biopsziás minta vizsgálata kevésnek bizonyulhat az mCRC-s betegeknél a térbeli tumorheterogenitás miatt, amelyet a primer tumor és az egyes metasztázisok közötti genetikai különbségek jellemeznek, valamint az időbeli heterogenitás miatt, amely elsősorban a terápia szelekciós nyomásának hatására egyes mutációk megjelenéséhez, míg mások eltűnéséhez vezet a kórlefolyás során (3, 4). A kórlefolyás során vett szekvenciális biopsziás minták vizsgálatának mind a vizsgálat invazivitása, mind pedig az NGS-vizsgálat 2-4 hetes időtartama korlátot szabhat a rutin-betegellátás során. Ebből kifolyólag a perifériás vérmintából végzett NGS-vizsgálatok a keringő tumor-DNS (ctDNA) vizsgálatára előtérbe kerültek. A módszer lehetővé teszi a célozható eltérések azonosítását, amely reprezentatív a teljes daganattömegre nézve, és a molekuláris profilban bekövetkező dinamikus változások monitorozását is lehetővé teszi a betegség progressziója esetén (5). A Foundation One Liquid CDX tesztet (Foundation Medicine, Inc. Cambridge, MA) az FDA engedélyezte számos biomarker, többek között a BRCA1 és BRCA2 vizsgálatára ovarium carcinómában a rucaparib- (Rubraca-) kezelés prediktív biomarkereként, az ALK-átrendeződések vizsgálatára nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) az alectinib- (Alecensa-) kezelés biomarkereként, valamint emlőrákban a PIK3CA-mutáció és az alpelisib (Piqray), míg prosztatákban a BRCA1-, a BRCA2- és az ATM-mutáció és az olaparib- (Lynparza-) kezelés vonatkozásában. A Guardant360 CDX (Guardant Health, Redwood City, CA) vizsgálatot az FDA engedélyezte az EGFR-mutáció vizsgálatára az osimertinib- (Tagrisso-) terápia prediktív biomarkere-

ként NSCLC-s betegeknél, amelyek rámutatnak, hogy a colorectalis carcinomás betegek kezelése során is emelt szerephez juthatnak a ctDNA-alapú vizsgálatok.

Célozható genetikai eltérések az áttétes colorectalis carcinoma kezelésében

Számos genetikai eltérés ismert colorectalis carcinómában, amelyek egyben terápiás célpontot is képeznek, beleértve a KRAS/NRAS mutációkat, a BRAF V600E mutációt, a HER2-amplifikációt, az MSI-H/dMMR státuszt, valamint az NTRK-fúziókat (6). Röviden ismertetjük az egyes terápiás célpontok esetében rendelkezésre álló, klinikai vizsgálatokból származó adatokat.

KRAS/NRAS mutációk

A RAS-mutációk mCRC esetén régóta negatív prediktív biomarkerként ismertek az anti-EGFR terápiák – mint a cetuximab (Erbix), valamint a panitumumab (Vectibix) – esetében (7–9). Míg a kezdeti adatok a KRAS 2-es exon mutációit emelték ki egyedüli biomarkerként, később a KRAS/NRAS 2-es, 3-as és 4-es exon mutációinak prediktív értéke egyaránt igazolódott. Ezek alapján az irányelvalapú biomarker-tesztelés a kiterjesztett RAS-mutáció-analízist is magában foglalja a teljesség érdekében. A KRAS/NRAS vad típusú mCRC-s betegek esetében jó alternatívát jelenthet a cetuximab vagy panitumumab alkalmazása monoterápiaként vagy citotoxikus terápiákkal kombinációban egyaránt. Ezen betegek esetében a primer tumor elhelyezkedése (a vastagbél bal vagy jobb oldali szakaszán) szintén prognosztikus értékű, a bal oldali elhelyezkedés független biomarkerként jobb prognózist jelez előre az alkalmazott terápiától függetlenül (10), valamint a bal oldali elhelyezkedés prediktív az EGFR-gátló terápiára adott válasz tekintetében is (11, 12).

A negatív biomarkerként betöltött, ismert szerepe mellett a KRAS jelenleg már pozitív biomarkerként is számításba jön. Bár hosszú ideig azt gondolták, hogy a GTP irányába mutatott magas aktivitásból és egy allosztérikus gátlószer kötődésére alkalmas kötőzseb hiányából kifolyólag a KRAS nem alkalmas gyógyszer-célpontnak (13, 14), azonban a KRAS G12C-t gátolni képes molekulák felfedezése gyors fejlesztéshez vezetett (15). Az I. fázisú (NCT03600883) vizsgálatban a sotorasib (Lumakras) irreverzibilis KRAS G12C inhibitor hatásosságát vizsgálták a KRAS G12C mutációt hordozó szolid tumorok esetében (16). A vizsgálatban részt vevő 42 mCRC-s beteg 7,1%-a mutatott objektív választ, míg a betegek 73,8%-ánál kontrollálta a kezelést a betegség. Ugyanakkor a medián progressziómentes túlélés mindössze 4 hónapnak adódott. Egy másik KRAS G12C inhibitor, az MRTX849 szintén biztató preklinikai és korai klinikai eredményeket mutatott (17), ugyanakkor a MAPK reaktiváció, CDK4/6-függő sejtciklus-propagáció és immundefektusok jelenségét most is vizsgálják a KRAS G12C kezelés mellett (18). Továbbá mivel a KRAS G12C mutációk csak a CRC-esetek 3%-ában találhatóak meg, csak a betegek egy

kis része alkalmas a célzott terápiára. Ugyanakkor a tény, hogy egy korábban nem célozhatónak gondolt eltérésre ma már rendelkezésre áll terápia, reménytelen várakozásra ad okot a további gyógyszerkutatással és -fejlesztéssel kapcsolatban.

BRAF V600E mutáció

A BRAF V600E mutáció egyaránt prognosztikus és prediktív biomarker az mCRC kezelésében, és az mCRC-esetek mintegy 8-10%-ában van jelen (19, 20). Meglepő módon a nem V600E aminosav cserével járó mutációk prognózisa nem olyan rossz (21), azonban ezen mutációk is felkeltették a gyógyszerfejlesztésen dolgozó kutatók figyelmét. A BRAF V600E mutáns, mCRC-s betegek a III. fázisú BEACON-vizsgálat (NCT02928224) alapján profitáltak a BRAF és EGFR együttes gátlásából az encorafenib (Braftovi), cetuximab kombinációval, ami a várható túlélés (OS), az objektív válaszarány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS) növekedéséhez vezetett a standard kemoterápiával összehasonlítva (22). A medián OS, ORR és PFS a vizsgálati karon 9,3 hónap, 19,5%, valamint 4,3 hónap voltak a kontrollkar 5,9 hónap, 1,8% és 1,5 hónap értékeivel szemben. Az eredmények alapján a BRAF- és EGFR-gátlók váltak a BRAF-mutáns mCRC új standard kezelésévé.

A kombinált BRAF/MEK/EGFR gátlást első vonalban vizsgálták egy egykarú, II. fázisú vizsgálatban a BRAF V600E mutációt hordozó mCRC-s betegek körében (23). A vizsgálat első részében, amelybe 40 beteget vontak be, az ORR 50% volt, 85%-os betegségkontroll-arányval, míg a PFS 4,9 hónapnak adódott. A vizsgálat végleges eredményei még váratnak magukra, azonban figyelembe véve a betegcsoport rossz prognózisát, további terápiás alternatívákra van szükség a kezelésben.

HER2-amplifikáció

A HER2-amplifikáció gyors ütemben vált terápiás célponttá az mCRC kezelésében az elmúlt években. Az amplifikáció a RAS vad típusú betegek mintegy 5%-ában kimutatható. Számos HER2 elleni terápiát vizsgáló, kis betegszámú vizsgálat adott biztató eredményeket az eltérés ritkasága ellenére. A II. fázisú HERACLES- (NCT03225937) vizsgálatban a trastuzumab, lapatinib kombinációval 30%-os ORR volt elérhető refrakter, KRAS 2-es exon vad típusú, magas kópiaszámú HER2-amplifikációt hordozó betegeknél (24). A MyPathway II. fázisú vizsgálat a trastuzumab, pertuzumab (Perjeta) kombinációt alkalmazta egy hasonló betegpopulációban, ahol 32%-os ORR volt elérhető (25), azonban ebből a vizsgálatból a KRAS-mutáns betegeket nem zárták ki, és ők jellemzően rosszabbul reagáltak a kettős HER2 elleni kezelésre. A II. fázisú TRIUMPH-vizsgálat szintén a trastuzumab, pertuzumab kombinációt vizsgálta, azonban a vizsgálat elején szöveti és ctDNS-alapú HER2-tesztelés is történt (26), a válaszarány hasonló volt a szöveti és ctDNS-pozitivitást mutató csoportokban (ORR, 35% vs. 33%). A MOUNTAINEER-vizsgálat előzetes ered-

ményei alapján a tucatinib (Tukysa), trastuzumab kombinációval kiemelkedő, 52%-os ORR volt elérhető, 8,1 hónapos PFS és 18,7 hónapos medián OS mellett (27).

A II. fázisú DESTINY-CRC01- (NCT03384940) vizsgálat eredményeit nemrég publikálták. A vizsgálatok ebben a vizsgálatban a HER2 elleni kezelésre a trastuzumab deruxtecan antitest-gyógyszer konjugátumot alkalmazták, amely humanizált anti-HER2 antitestből és egy hozzákapcsolt topoizomeráz-gátlóból épül föl (28). Annak ellenére, hogy korábban a páciensek mintegy 30%-a részesült már HER2 elleni terápiában, az ORR 45,3%-nak adódott, ugyanakkor a betegek 6%-ánál kialakult grade 2-5 interstitialis tüdőbetegség vagy pneumonitis.

Mikroszatellita instabilitás/mismatch repair deficiencia

Az mCRC-s betegek mintegy 3-4%-ánál kimutatható az MSI-H státusz, vagy az MMR-deficiencia, ami az immunterápiák hatásosságát előre jelző biomarker. Azt követően, hogy egy I. fázisú vizsgálatban az mCRC-t a PD-L1-gátló MK-3475-re (pembrolizumab, Keytruda) kifejezetten érzékeny daganatként azonosították (29), *Lee és munkatársai* a pembrolizumab-monoterápia hatékonyságát vizsgálták MSI-H/dMMR CRC, mikroszatellita-stabil (MSS)/intakt mismatch repairrel rendelkező CRC, valamint MSI-H/dMMR más szövettani típusú daganatok esetében (30, 31). Objektív radiológiai válasz volt detektálható az MSI-H/dMMR daganattal bíró betegek 53%-ánál, beleértve a betegek 21%-át, akiknél teljes remisszió alakult ki, és a terápiás válasz időtartama is kiemelkedőnek bizonyult. Hasonlóan az MSI-H/dMMR mCRC-esetekben nivolumabbal (Opdivo) 31,1%-os válaszarány volt elérhető, és a 8 betegnél a publikáció idején 12 hónapos vagy még hosszabb válaszok voltak megfigyelhetők (32). A CTLA-4-gátló ipilimumab hozzáadása a nivolumabterápiához a CheckMate 142-vizsgálatban 55%-os válaszarányhoz vezetett, és a válasz medián időtartamát még nem érték el a publikáció idején.

Amellett, hogy monoterápiában sikerrel alkalmazták a pembrolizumabot refrakter MSI-H/dMMR mCRC kezelésére, a kezelés első vonalban is sikerrel alkalmazható volt. A III. fázisú KEYNOTE-177-vizsgálatban a pembrolizumab kemoterápiás kezeléssel kombinált alkalmazását tanulmányozták (5-fluorouracil-alapú terápia önmagában vagy bevacizumabbal [Avastin] vagy cetuximabbal kombinációban) MSI-H/dMMR mCRC kezelésére (33). A pembrolizumab a kemoterápiánál hatásosabbnak bizonyult mind a PFS (16,5 vs. 8,2 hónap; HR: 0,60; 95% CI: 0,45–0,80; p=0,0002) és az ORR tekintetében (43,8% vs. 33,1%). A terápiára reagáló betegek közül a pembrolizumabkaron 24 hónap elteltével a betegek 83%-a, míg a kemoterápiás karon a betegek mindössze 35%-a mutatott továbbra is terápiás választ. Habár a vizsgálat nem mutatott ki OS-nyereséget, a betegek 60%-a átkerült másik karra a kezelés során (34). Többek között ezeknek az eredményeknek köszönhetően az mCRC-ben már a diagnózis idején szűkessé vált a molekuláris vizsgálatok elvégzése.

Habár az immunterápia számos MSI-H/dMMR mCRC-s beteg esetében megreformálta a kezelést, továbbra is van-

nak olyan betegcsoportok, amelyek nem profitálnak az új kezelésekből. Számos beteg primer rezisztenciát mutat a PD-1-gátló terápiával szemben, míg néhány betegnél másodlagos, szerzett rezisztencia alakul ki, amelynek okai a mai napig sem ismertek. Továbbá mivel az mCRC-s betegek mintegy 5%-a esik az MSI-H/dMMR csoportba, az mCRC-s betegek többsége nem alkalmas ezekre a terápiákra. Fontos kutatási kérdés az immunterápiás lehetőségek fejlesztése az MSS betegek, valamint a refrakter MSI-H/dMMR betegek részére.

NTRK-fúziók

A TRK fehérjék valamelyikét kódoló géneket – NTRK1, NTRK2 és NTRK3 – érintő fúziók néhány esetben mCRC esetén is megtalálhatók (35, 36), azonban nagyon ritkák, és számos esetben az MSI-H/dMMR genotípussal együtt jelentkeznek (37). Egy tumoragnosztikus vizsgálat során, ahol 26 000 beteget vizsgáltak, a CRC-s betegek esetében 8/2306 esetben, azaz mindössze 0,35%-os gyakorisággal volt kimutatható TRK-fúzió. Egy metaanalízisben, amely három I/II. fázisú klinikai vizsgálat eredményét értékelte, a TRK-fúziót hordozó betegeket a szelektív TRK-gátló larotrectinibbel (Vitrakvi) kezelték 79%-os ORR mellett. A 153 beteg közül 8 volt CRC-s, és közülük 4 (50%) mutatott objektív választ a larotrectinibkezelésre (39). Hasonlóképp az entrectinibkezelés 57%-os ORR-t mutatott, és 4-ből 2 CRC-s beteg mutatott objektív választ a kezelésre (40). Ritka előfordulásuk ellenére a TRK-fúziók jó terápiás célpontnak tűnnek a CRC kezelésében is.

Új terápiás célpontok a colorectalis carcinoma kezelésében

FGFR-eltérések

Az FGFR család négy receptorból áll – FGFR1, FGFR2, FGFR3 és FGFR4 – amelyek mind rendelkeznek egy extracelluláris ligandkötő doménnel, egy transzmembrán doménnel, valamint egy intracelluláris tirozin-kináz doménnel (41). Tizennyolc különböző ligand ismert, amelyek az FGFR-receptorokat aktiválni képesek, és beindítják a RAS-MAPK és PI3K jelátvitelt. Az FGFR1-eltéréseket továbbá összefüggésbe hozták az anti-EGFR terápiával szembeni rezisztenciával is CRC esetén (42). A CRC-s betegek 5,3%-ánál volt kimutatható FGFR1-eltérés egy vizsgálat alapján, amelyben 454 primertumor-mintát vizsgáltak (43). Egy másik vizsgálatban a minták 3,5%-a esetében azonosítottak amplifikációt az FGFR1/2/3 génekben (44). A pemigatinib (Pemazyre) az FGFR2-fúziót hordozó áttétes cholangiocarcinoma kezelésére engedélyezett orális FGFR1 /2/3 inhibitor. Az FDA általi engedélyezéshez a II. fázisú FIGHT-202-vizsgálat eredményei vezettek, amelyben az áttétes cholangiocarcinomás betegek 35,5%-a ért el objektív választ pemigatinibkezelés mellett (45). Annak érdekében, hogy kiderítsék, a hatás mennyire daganatspecifikus, egy II. fázisú vizsgálat van folyamatban, amelyben az FGFR-eltérést (mutáció, transzlokáció, amplifikáció) hordozó mCRC-s betegeket pemigatinibbel kezelik (NCT04096417).

PIK3CA-mutációk

A foszfatidil-inozitol-3-kinázok (PI3K) lipidekhez kötődő kinázok, amelyek kulcsszerepet játszanak a PI3K/AKT1/mTOR jelátviteli útvonalon keresztül a sejtek osztódásában, növekedésében, valamint túlélésében (46). A 9-es, valamint 20-as exont érintő mutációk nagyságrendileg a CRC-s esetek 15-20%-ában fordulnak elő (47). A PIK3CA-mutáció szerepe a prognózis tekintetében CRC esetén jelenleg nem világos, egy 28 tanulmányt vizsgáló metaanalízis mind az OS, mind a PFS tekintetében semleges hatást mutatott (48). Preklinikai adatok alapján a COX-2-gátlás aszpirinnel a PIK3CA útvonal csökkent aktivitásához vezethet. A Nurses' Health Study, valamint a Health Professional Follow-up Study kimutatták, hogy azok a PIK3CA-mutáns CRC-s betegek, akik rendszeresen szedtek aszpirint, jobb daganatspecifikus túlélésre és várható túlélésre számíthattak (49). Azok a PIK3CA vad típusú betegek, akik szintén szedtek aszpirint, nem profitáltak annyit a kezelésemből. A PIK3CA-mutáns mCRC-betegek kezelésére folyamatban lévő klinikai kutatások közül kiemelendő az alpelisib- (orális PIK3CA-alfa-inhibitor) és capecitabinterápiát vizsgáló Ib/II. fázisú ALCAP-vizsgálat (NCT03592641), valamint a MEN1611- (PI3K-inhibitor) és cetuximabterápiát vizsgáló Ib/II. fázisú C-PRECISE-01-vizsgálat (NCT04495621).

A homológ rekombináció deficienciája

A homológ rekombináció (HR) a kettős szálú DNS törések hibajavítását végző mechanizmus. A homológ rekombináció deficienciáját (HRD) kezdetben csíravonali BRCA1- vagy BRCA2-mutációt hordozó betegek esetében írták le, akiknél a mellrák, valamint az ovarium és pancreas carcinoma előfordulása fokozott volt (50). Azóta további gének mutációit is azonosították, amelyek fontos szerepet játszanak a homológ rekombinációban, mint az ATM, az ATR, a CHEK1/2, az RAD51 és a PALB1/2 (51). A PARP1- és a PARP2-sejtmagban elhelyezkedő enzimek – amelyek a DNS egyszálú törései – a replikációs villa sérülésének hatására aktiválódnak, és segítik a DNS-hibajavítást. A PARP-gátlás a kettős szálú lánctörések számának növekedéséhez vezet, amely alapján a gátlószer szelektív aktivitást mutat a HRD-vel jellemzett tumorsejtekben. Az ATM- és BRCA1/2 mutációk a CRC-esetek mintegy 20%-ában kimutathatók (51). Egy II. fázisú, olaparibterápiát vizsgáló kutatásban, amelybe 33 mCRC-s beteget vontak be (20 MSS, 13 MSI-H tumor) a betegek nem értek el parciális vagy teljes remissziót, azonban a HRD-t befolyásoló genomikai markerek vizsgálata nem történt meg (52). Számos PARP-inhibitor engedélyeztek prosztata-, emlő- és nőgyógyászati tumorok kezelésére, azonban a gasztrointesztinális daganatok esetében még folyamatban van ezen szerek hatásosságának vizsgálata. A csíravonali BRCA1/2 mutációt hordozó, pancreas carcinomás betegek esetében a POLO-vizsgálat eredményei alapján választható a fenntartó olaparibterápia (53). Az mCRC-s betegek bevonhatók voltak az Academic and Community Cancer Research United (ACCRU) 1603 I/II. fázisú 5-fluo-

rouracilt, liposzomális irinotecant és rucaparibot vizsgáló klinikai kutatásban, amelybe gasztrointesztinális daganattal rendelkező, valamely HRD-biomarkert hordozó betegeket vontak be. Az eredmények segíthetnek eldönteni, hogy az mCRC-s betegek között van-e olyan, aki profitál a kemoterápia és a PARP-gátlás kombinációjából. A II. fázisú LODESTAR-vizsgálatba is bevonhatók mCRC-s betegek, amelyben a rucaparibot vizsgálják valamely HRD-ben szerepet játszó gén mutációja esetén szolid tumorokban (NCT04171700).

MET-amplifikáció

A MET egy tirozin-kináz-receptort kódoló protoonkogén, amelynek ligandja a hepatikus növekedési faktor. A MET-aktiváció a MAPK és PI3K/AKT jelátviteli útvonalak aktiválódásához vezet. A MET-amplifikációt továbbá az anti-EGFR-terápiára kialakuló rezisztenciamechanizmusként is leírták a MET és MAPK jelátviteli útvonalak közötti kölcsönös átjárhatóságon keresztül. A MET-amplifikáció a CRC-s betegek 12,5%-ában fordul elő, akik vad típusúak a KRAS, NRAS, PIK3CA, valamint HER2 génekre nézve. Jellemzően nem reagálnak jól az anti-EGFR-terápiára, és incidenciájuk magasabb az anti-EGFR-terápiával szemben szerzett rezisztenciával jellemzett esetekben (54). A tepotinib (Tepmetko) és a capmatinib (Tabrecta) orális MET-gátlószerek, amelyeket az FDA engedélyezett a MET 14-es exon skippingmutációját hordozó, áttétes nem kis-sejtes tüdőrák esetében, azonban vizsgálatuk folyamatban van a colorectalis carcinoma esetében is. Az mCRC-s betegek kezelésére folyamatban lévő, II. fázisú tepotinib- és cetuximab- (Erbix-) terápiát vizsgáló PERSPECTIVE (NCT04515394), valamint a II. fázisú, savolitinitet vizsgáló kutatásba (NCT03592641) a RAS/BRAF vad típusú betegek vonhatók be, akiknél szerzett anti-EGFR-rezisztencia alakult ki a MET-amplifikáció következtében.

EGFR-gátlókkal szembeni rezisztencia

Az EGFR-mutációkat mind a tüdőrák, mind a CRC esetében azonosították mint az anti-EGFR-terápiával szemben kialakuló rezisztenciáért felelős mechanizmust. *Bertotti és munkatársai* a KRAS vad típusú CRC esetében az anti-EGFR-terápiára mutatott válasszal összefüggő genetikai eltéréseket vizsgálták. A kutatás során az EGFR kináz doménjének V843I mutációját azonosították cetuximab mellett igazolt tumornövekedés esetén (42). Az EGFR-mutáns tumorsejteket az afatinib (Gilotrif) és cetuximab kombinációjával kezelve a tumornövekedés megállítását tapasztalták. Az UCGI25: UNICANCER II. fázisú vizsgálatban a KRAS vad típusú betegeket (az EGFR mutációs státuszát illetően nem volt megkötés) cetuximab és afatinib kombinációjával, valamint cetuximab-monoterápiával kezelték, és a vizsgálatban az ORR a monoterápiás karon mindössze 8,3%-nak adódott a kombinációs kar 26%-os arányával szemben (55). A II. fázisú CHRONOS-vizsgálatban panitumumabterápiával végeztek anti-EGFR-rechallenge-et RAS/BRAF vad típusú mCRC esetén. A hipotézis szerint az anti-EGFR-terápia hatására a

betegeknél RAS és EGFR ektodomén mutáns klónok alakulnak ki, azonban az anti-EGFR-terápia felfüggesztésével ezen klónok el is tűnhetnek, így akár lehetnek az anti-EGFR visszavezetéséből profitáló betegek is. Azoknál a betegeknél, akik korábban anti-EGFR-terápiát kaptak, és objektív választ értek el, egy köztes, nem anti-EGFR-tartalmú kezelés után, panitumumabrechallenge végezhető. A keringő tumor-DNS (ctDNA) elemzését elvégezték a RAS, BRAF és EGFR ektodomén mutációk tekintetében, és azon betegeknél, akik vad típusúnak bizonyultak valamennyi eltérés tekintetében, a panitumumab terápiás bevezetése megpróbálható volt. A ctDNA vizsgálata alapján a betegek 69%-a volt alkalmas anti-EGFR-kezelésre, és a betegségkontroll aránya 4 hónappal a panitumumabrechallenge után 63% volt. Jelenleg folyamatban van egy II. fázisú vizsgálat Koreában a pemetrexed és erlotinib (Tarceva) kombinációjával fokozott EGFR-expressziójú mCRC-s betegeknél (NCT03086538), valamint a II. fázisú PULSE-vizsgálat a panitumumabrechallenge vizsgálatára RAS/BRAF vad típusú mCRC-s betegeknél, akik korábban reagáltak anti-EGFR-kezelésre (NCT03992456).

Folyadékbiopszia-alapú kivizsgálás és molekuláris eltéréseken alapuló terápia colorectalis carcinomában (COLOMATE)

Az előrehaladott CRC kezelése során a célzott terápiára alkalmas genetikai eltérések számának növekedésével szükségessé vált egy hatékony kivizsgálási protokoll a célzott terápiára alkalmas betegek azonosítása és a megfelelő klinikai vizsgálatba való bevonása céljából. Az ACCRU konzorcium ennek érdekében létrehozott egy esernyővizsgálatot Colorectal Cancer and Liquid Biopsy Screening Protocol for Molecularly Assigned Therapy (Folyadékbiopszia-alapú kivizsgálás és molekuláris eltéréseken alapuló terápia colorectalis carcinomában), azaz COLOMATE néven (NCT03765736) (57). A vizsgálat a Guardant360 folyadékbiopszia-alapú NGS-vizsgálat eredménye alapján sorolja be a betegeket az egyes célzott terápiákat tartalmazó vizsgálati karokba. A vizsgálatba azok az áttétes colorectalis adenocarcinomával diagnosztizált betegek vonhatók be, akik az alábbi kezelésekk mellett progresszívok, intoleránsnak bizonyultak, vagy kontraindikáció áll fenn alkalmazásukkal szemben: fluoropirimidin, oxaliplatin, irinotecan, anti-VEGF monoklonális antitest (mAb), anti-EGFR mAb és anti-PD-1 mAb.

A COLOMATE-vizsgálatba történő bevonás után a betegek perifériás vérmintájából folyadékbiopszia-alapú NGS-vizsgálat történik a Guardant360 esszével a terápiás célpontok azonosítása céljából, abban az esetben is, ha korábban történt már hasonló profilozás – nem számítva a 60 napon belüli vizsgálatokat. Ennek az az oka, hogy ma már jól ismert, hogy az mCRC genetikai profilja dinamikusan változhat, például a korábban RAS vad típusú betegeknél idővel RAS-mutációt hordozó szubklónok jelenhetnek meg az anti-EGFR mAb-terápia szelektív hatásának köszönhetően (5). A Guardant360-vizsgálat rövid időtartama lehetővé teszi a kezelőorvo-

sok és a COLOMATE szakmai bizottsága számára a terápiás célpontok gyors azonosítását (valamint a köztük történő prioritizálást, ha szükséges) és a megfelelő klinikai vizsgálat kiválasztását. Fontos megjegyezni, hogy a vizsgálat jellegéből adódóan a betegek akár több (maximum 3) alkalommal is jelentkezhetnek, kiaknázandó a vizsgálatban rejlő lehetőségeket.

A vizsgálat számos vizsgálati kart tartalmaz a különböző molekuláris eltérésekhez társuló hatóanyagokkal. Példának okáért külön karra kerülnek a RAS/BRAF vad típusú, a HER2-amplifikációt hordozó, az FGFR-eltéréssel rendelkező, a MET-amplifikációt hordozó, a RAS-mutáns, a BRAF-mutáns (akár a V600E, akár nem V600E típusú mutáció), vagy a minden ismert jelentőségű eltérést nélkülöző esetek. Mivel a vizsgálati elrendezés rugalmas, további karok hozzáadására is lehetőséget ad a további eredmények megjelenésével.

A COLOMATE elsődleges célja, hogy a perifériásvér-alapú genetikai profilozás használatával segítse a terápiazisztens mCRC-betegek bevonását molekulárisprofil-alapú klinikai vizsgálatokba, de további végpontok vizsgálatát is tervezik. A betegől származó tumoros szö-

vetminta és sejtmentes DNS (cfDNA) segíti a klinikailag jól dokumentált betegcsoport esetében a genetikai adatok elemzését, amely a célzott terápiával szembeni szerzett rezisztencia molekuláris hátterének feltáráshoz vezethet. A kutatás vizsgálja továbbá a cfDNA-ben mérhető mutációs terhelés (allélfrekvencia, kópiaszám) összefüggését az objektív válaszaránnyal, a progressziómentes túléléssel és a várható túléléssel.

Összefoglalva, a CRC genetikai hátteréről rendelkezésre álló adatok gyors bővülésének következtében a COLOMATE-hez hasonló vizsgálati platformok előrelépést jelenthetnek a betegek molekulárisprofil-alapú klinikai vizsgálatokba történő bevonása irányába, és felgyorsíthatják a klinikusok számára a CRC molekuláris hátterében bekövetkező gyors változások lekövetését a terápiás vonalakkal párhuzamosan. A COLOMATE megközelítése maximalizálja a klinikai vizsgálatokba bevonható betegek számát, miközben a betegeknek lehetőséget nyújt az elérhető legjobb kezelésre, miközben figyelembe veszi a daganat molekuláris profiljának dinamikus változását, így mintaként szolgálhat az elkövetkező évek klinikai vizsgálatainak megtervezése során.

Irodalom

- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(1): 7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- Gutiérrez ME, Price KS, Lanman RB et al. Genomic profiling for KRAS, NRAS, BRAF, microsatellite instability, and mismatch repair deficiency among patients with metastatic colon cancer. *JCO Precis Oncol* 2019; 3: PO.19.00274. <https://doi.org/10.1200/PO.19.00274>
- Kim T-M, Jung S-H, An CH et al. Subclonal genomic architectures of primary and metastatic colorectal cancer based on intratumoral genetic heterogeneity. *Clin Cancer Res* 2015; 21(19): 4461–4472. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2413>
- Pietrantonio F, Vernieri C, Siravegna G et al. Heterogeneity of acquired resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23(10): 2414–2422. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1863>
- Diaz LA Jr, Williams RT, Wu J et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature* 2012; 486(7404): 537–540. <https://doi.org/10.1038/nature11219>
- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(3): 329–359. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0012>
- Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(7): 692–700. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4812>
- Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4697–4705. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4860>
- Stintzing S, Modest DP, Rossius L et al. FIRE-3 Investigators. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(10): 1426–1434. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30269-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30269-8)
- O'Dwyer PJ, Manola J, Valone FH et al. Fluorouracil modulation in colorectal cancer: lack of improvement with N-phosphonoacetyl-L-aspartic acid or oral leucovorin or interferon, but enhanced therapeutic index with weekly 24-hour infusion schedule – an Eastern Cooperative Oncology Group/Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2001; 19(9): 2413–2421. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.9.2413>
- Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol* 2017; 3(2): 194–201. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3797>
- Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017; 28(8): 1713–1729. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx175>

- Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, Luo J, Der CJ. Drugging the undruggable RAS: mission possible? *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13(11): 828–851. <https://doi.org/10.1038/nrd4389>
- Ryan MB, Corcoran RB. Therapeutic strategies to target RAS-mutant cancers. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(11): 709–720. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0105-0>
- Ostrem JM, Shokat KM. Direct small-molecule inhibitors of KRAS: from structural insights to mechanism-based design. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15(11): 771–785. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.139>
- Hong DS, Fakih MG, Strickler JH et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med* 2020; 383(13): 1207–1217. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917239>
- Hallin J, Engstrom LD, Hargis L et al. The KRASG12C inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients. *Cancer Discov* 2020; 10(1): 54–71. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1167>
- Akhavane NS, Biter AB, Hong DS. Mechanisms of resistance to KRASG12C-targeted therapy. *Cancer Discov* 2021; 11(6): 1345–1352. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1616>
- Tran B, Kopetz S, Tie J et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011; 117(20): 4623–4632. <https://doi.org/10.1002/cncr.26086>
- Loupakis F, Cremolini C, Masi G et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(17): 1609–1618. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403108>
- Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO et al. Non-V600BRAF mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(23): 2624–2630. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.4394>
- Taberero J, Grothey A, Van Cutsem E et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol* 2021; 39(4): 273–284. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02088>
- Grothey A, Taberero J, Taieb J et al. ANCHOR CRC: a single-arm, phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2020; 31(3): abstr LBA-5. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.080>
- Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 738–746. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00150-9)
- Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Singh Raghav KP et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019; 20(4): 518–530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30904-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30904-5)

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

A COLOMATE-platform: egy nélkülözhetetlen kezdeményezés, amely előmozdíthatja a precíziós medicinát a „lehetséges” irányából a „szükséges” felé

■ Takayuki Yoshino, MD, PhD

National Cancer Center Hospital East, Gasztroenterológiai és Gasztrointesztinális Onkológiai Osztály,
Kashiwa, Japán

Jelentős előrelépés történt az elmúlt két évtizedben a precíziós onkológia területén, ami előtérbe helyezte az előrehaladott daganatok esetében a genetikai profilozás fontosságát a megfelelő terápia kiválasztása érdekében. Ma már a National Comprehensive Cancer Network, a European Society for Medical Oncology és a Japanese Society of Medical Oncology irányelvi egyöntetűen hangsúlyozzák a genetikai profilozás fontosságát több daganattípus esetében is (1–3). Habár jelentős fejlődést sikerült elérni a biomarker-alapú klinikai vizsgálatok területén is, a precíziós onkológia fejlődési üteme jelentősen elmarad a várttól a megfelelő betegek azonosításának logisztikai nehézsége miatt. Továbbá mivel számos, célpontként szolgáló eltérés csak a betegek egy kis részében található meg, sokszor több száz vagy több ezer beteg szűrésére van szükség egyetlen vizsgálatba. A megfelelő betegek azonosításának nehézsége több összetevős: a genetikai profilozás magas költsége, a hosszú szűrési idő, és a profilozáshoz való nehézkes hozzáférés mind hozzájárulnak ezen vizsgálatok nagyon alacsony bevonási rátájához, amely az egyébként ideális betegek bevonásának sikertelenségét eredményezi.

Természetesen ez alól az áttétes colorectalis carcinomás (mCRC-) betegek sem jelentenek kivételt. Számos terápiás algoritmust befolyásoló genetikai eltérést azonosítottak ez ideig mCRC-ben, mint pél-

dául a KRAS/NRAS mutáció, a BRAF V600E mutáció, HER2-amplifikáció, mikroszatellita instabil (MSI-H) vagy mismatch repair deficiens daganatok és az NTRK-fúziók (4). További célozható eltérések azonosítása és validálása is folyamatban van, mint amilyen az FGFR-eltérés, PIK3CA-mutáció, a homológ rekombináció deficienciája, MET-amplifikált és EGFR-mutáns daganatok (4).

A Colorectal Cancer and Liquid Biopsy Screening Protocol for Molecularly Assigned Therapy (COLOMATE; NCT03765736) vizsgálatot *Kristen K. Ciombor, MD, MSCI és munkatársai* mutatják be, amelyet az Academic and Community Cancer Research United konzorcium hozott létre, és szűrőplatformként funkcionál az mCRC-s betegek számára. A COLOMATE a Guardant360 (Guardant Health) molekuláris profilozást segítő, komprehenzív 74 génes keringő tumor-DNS alapú vizsgálatot tartalmazza a megfelelő betegek azonosítása céljából, akik később részt vehetnek az egyes vizsgálatokban (5). Japánban ennek a vizsgálatnak a megfelelője a SCRUM-Japan-vizsgálat, amely 2018 januárjában indult útjára, és kezdeményezte a GOZILA platform létrehozását, amely egy országos vérplazmaalapú, genetikai profilozáson alapuló platformot foglalt magában, 31 centrum bevonásával, a Guardant360 esszé alkalmazásával. A klinikai haszna a hasonló, gyors, ctDNS-alapú szűrővizsgálatok, az esernyő és kosár típusú klinikai vizsgálatok kapcsán iga-

zolódott, amelyek a GOZILA-vizsgálatból származó eredményeket használták (6).

A GOZILA-vizsgálatot folytató kutatók összehasonlították az 1687 előrehaladott gasztrointesztinális daganattal diagnosztizált beteg esetében végzett ctDNS-analízis eredményeit a SCRUM-Japan GI-SCREEN-vizsgálat eredményeivel, amelyben tumorszövetből végeztek el a genetikai profilozást 5621 beteg esetében, ctDNS-alapú profilozás és a tumorszövet-alapú profilozással való összehasonlítása céljából (6). Annak ellenére, hogy a két kutatásban vizsgált betegpopuláció hasonló volt, a genetikai profilozás lényegesen jobb eredményekkel zárult a GOZILA-vizsgálatban. A GOZILA-vizsgálatot összehasonlítva a GI-SCREEN-nel a megfelelő minta hiánya 0,3% vs. 1,5%, a sikertelenségi arány 0,1% vs. 10,6%, a medián mintavétel eltelte 4 vs. 14 nap, és a medián leletkiadási idő 7 vs. 19 nap volt, valamennyi esetben a ctDNS-alapú profilozás javára billent a mérleg. A profilozástól a klinikai vizsgálatba történő bevonásig eltelt idő a ctDNS-alapú profilozás esetén 1,0 hónap volt, míg a tumorszövet-alapú profilozás esetében 5,9 hónap volt, ami mintegy 83%-os csökkenésnek felelt meg. Összeségében a ctDNS-profilozás a genetikai eltérésre alapuló klinikai vizsgálatokba történő bevonás esetében átütő eredményeket ért el a tumorszövet vizsgálatával összehasonlítva: a genetikai profilozás alapuló klinikai vizsgálatokba történő bevonási arány

(9,5% vs. 4,1%; $p < 0,0001$) terén a kezelés hatásosságának csökkenése nélkül: válaszarány 20,0% vs. 16,7%, medián progressziómentes túlélés 2,4 hónap vs. 2,8 hónap volt. Saját, a GOZILA platformmal szerzett tapasztalataink alapján azt gondoljuk, hogy a COLOMATE valóban a klinikai vizsgálatokba történő jobb bevonási arányhoz vezethet, miközben figyelemmel kísérhető a daganat genetikai profiljának dinamikus változása, és példaként szolgálhat az elkövetkező években. A kulcsösszetevők egy genetikai profilozáson alapuló platform sikerességéhez: (1) magas találati arány, (2) rövid vizsgálati időtartam és gyors bevonás a megfelelő klinikai vizsgálatba, (3) a célozható eltérések lehető leghatásosabb terápiás készítménnyel történő

gyógyítása, (4) dinamikus vizsgálatelrendezés, amely lehetővé teszi a vizsgálati karok menet közbeni alakítását, (5) rugalmasság az egyetemi és piaci kollaborációk előrelendítése érdekében, (6) pénzügyi fenntarthatóság. Számos kutató és gyógyszerész szkeptikus ezen vizsgálatokat illetően, azonban azt várjuk, hogy a közeli jövőben a legtöbben el fogják fogadni ezen platformok központi szerepét, és a hozzáállás a „lehetséges” irányából a „szükséges” irányába tolódik el a genetikai profilozást illetően. A GOZILA csoport fontosnak tartja, hogy a COLOMATE-platform több támogatást kapjon gyógyszeripari szereplőktől és közösségi finanszírozásból. A további finanszírozás elengedhetetlen a transzlációs vizsgálatok és a longi-

tudinális folyadékbiopsziás vizsgálatok elvégzéséhez is, ezek előnye lehet a terápiás hatásosság korai megítélése, valamint a rezisztenciamechanizmusok feltárása. Mind a COLOMATE, mind a GOZILA platform számos mCRC-s beteg azonosított, akik HER2-amplifikációt, BRAF V600E mutációt és nem V600E típusú mutációt, MET-amplifikációt, FGFR-eltérést hordoztak, valamint akiknél alkalmazható volt az anti-EGFR-rechallenge. Mindkettő robusztus ctDNA-alapú szűrővizsgálat a célzott terápiás célpontok tekintetében, különösen mCRC-s betegeknél. Az egyes molekuláris eltéréseket vizsgáló klinikai kutatásokban ezen platformok használatával akár a nemzetközi kollaborációk száma is növekedhet.

Irodalom

1. NCCN Guidelines: colon cancer. National Comprehensive Cancer Network. Accessed August 11, 2021. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>
2. El-Deiry WS, Goldberg RM, Lenz H-J et al. The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69(4): 305–343. <https://doi.org/10.3322/caac.21560>
3. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2018; 29(1): 44–70. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx738>

4. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM et al. Colon Cancer, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(3): 329–359. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0012>
5. Odegaard JI, Vincent JJ, Mortimer S et al. Validation of a plasma-based comprehensive cancer genotyping assay utilizing orthogonal tissue- and plasma-based methodologies. *Clin Cancer Res* 2018; 24(15): 3539–3549. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3831>
6. Nakamura Y, Taniguchi H, Ikeda M et al. Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer: SCRUM-Japan GI-SCREEN and GOZILA studies. *Nat Med* 2020; 26(12): 1859–1864. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1063-5>

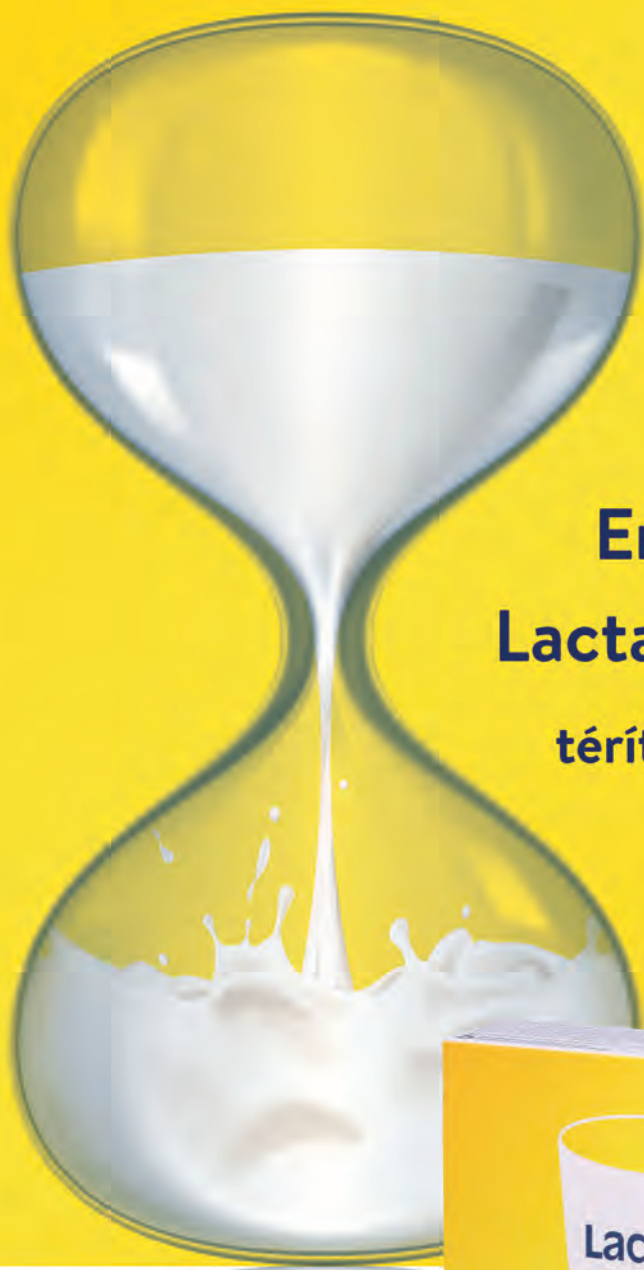


GASTRONEWS

Tekintse meg legfrissebb szakmai anyagainkat!

www.gastronews.olo.hu

Van, ami nem várhat!



**Enzimpótlás azonnal
Lactase rágótablettával**
térítési díj: 100 db / 2183 Ft*



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

Hatóanyag: 1 db rágótabletta 34,12 mg laktázt (2000 FCCU) tartalmaz. **Javallat:** laktóztolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerkölcsonhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. **Lactase rágótabletta 100x térítési díj 2183 Ft*** (fogy. ár: 4851 Ft, támogatás 55%: 2668 Ft). További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot (OGYÉI/70373/2019), vagy hívja információs irodánkat: Strathmann KG képviselete Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu - Az információ lezárásának időpontja: 2022. január 5.



STRATHMANN

A gyulladósos bélbetegségek terápiaja

Vilmos Fruzsina dr., Miheller Pál dr.

Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest

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

A gyulladósos bélbetegségek (inflammatory bowel disease, IBD) kezelése a betegség remittáló-relabáló természete, a gyakran előforduló sebészi szövődmények, a megjelenő extraintesztinális manifesztációk következtében komplex, multidiszciplináris gondolkodást igényel. A betegek korszerű ellátásában az IBD teamek szerepe vitathatatlan. Napjainkban az úgynevezett gyorsított felépítő kezelési stratégia az elfogadott. Számos különböző hatásmechanizmusú szer áll rendelkezésünkre, ám a rezisztencia/hatásvesztés megjelenésével, műtét szükségével is számolnunk kell. Jelen közlemény az IBD terápiás eszköztárát hivatott bemutatni.

KULCSSZAVAK: IBD, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, biológiai terápia, IBD team

Therapy of inflammatory bowel disease

The therapy of the inflammatory bowel diseases – because of the remitting-relapsing nature of the disease, the common surgical complications and extraintestinal manifestations – requires a complex, multidisciplinary approach. The role of the IBD teams in the modern patient care is inevitable. In the current clinical practice the so-called step up strategy is recommended. Several drugs can be used with different mechanism of action although drug resistancy/loss of response or surgical intervention often cause difficulty. The aim of the publication is to review IBD's therapeutic possibilities.

KEYWORDS: IBD, Crohn's disease, ulcerative colitis, biologic therapy, IBD team

A gyulladósos bélbetegségek klinikai jelentőségét a globálisan növekvő prevalencia (396 beteg/100 000 fő/év), a fiatal populáció érintettsége, az élethosszig tartó kezelés szükségessége, valamint a gyakori szövődmények adják. Két formája, a tápcsatorna bármely szakaszát szegmentális, transzmurális jelleggel érintő Crohn-betegség, illetve a colonnyálkahártyát a rectumtól indulva folytonosan beszűrő colitis ulcerosa a terápia szempontjából számos hasonlóságot, ugyanakkor néhány lényeges különbséget is mutat. Tekintettel a betegség remittáló-relabáló természetére a kezelés alapvető célja – mindkét betegségforma esetében – a klinikai és endoszkópos remisszió elérése, majd hosszú távú fenntartása.

Mindkét betegség kezelése és gondozása multidiszciplináris feladat. Tekintettel arra, hogy a Crohn-betegségben szenvedők mintegy felénél történik műtét, colitis

ulcerosában pedig a teljes betegségelefolyást figyelembe véve a colectomia aránya 15-20%, a gasztroenterológus és sebész együttműködése elengedhetetlen. A multidiszciplináris team tagja még a radiológus, a speciális képzettségű IBD-nővér, a táplálásterapeuta orvos, a kór-szövettanász, a dietetikus és a pszichológus is. Tágabb értelemben az extraintesztinális manifesztációk miatt jó munkakapcsolatra van szükségünk többek között bőrgyógyász, reumatológus és szemész kollégával is.

A rendelkezésre álló leletek (klinikum, labor, endoszkópia, képalkotás) alapján célszerű elsőként kockázatbecslést végezni, a kezdeti terápiát ennek megfelelően meghatározni. A kezelésnek igazodnia kell a betegség aktivitásához, amelynek számszerűsítésére a mindennapi gyakorlatban Crohn-betegségben a CDAI (Crohn's disease activity index; székletszám, hasi fájdalom, álta-

lános állapot, hasmenés gyógyszeres befolyásolásának szüksége, hasi rezisztencia, hematokrit, extraintesztinális manifesztáció), vagy a Harvey–Bradshaw-index (általános állapot, hasi fájdalom, hasi rezisztencia, hasmenéses székletek száma, extraintesztinális manifesztációk, fisztula, tályog, anális fissura), míg colitis ulcerosában a Truelove–Witts-index (véres székletek száma, pulzus, láz, hemoglobin, We, CRP) nyújt segítséget (2, 4, 8).

Crohn-betegség

Mai ismereteink alapján – ellentétben a colitis ulcerosával – az 5-aminoszalicilátok (pl. meszazalin) alkalmazása nem javasolt Crohn-betegekben sem az indukciós, sem a fenntartó terápia során. A szulfaszalazin (az 5-aminoszalicilátok elővegyülete) viszont Crohn-betegség colon lokalizációjú, enyhe formájában ajánlott. Az indukciós dózis 4 g/nap, amelyet érdemes egy évig fenntartani, majd 2 g/nap fenntartó dózisban tartósan alkalmazni. Szulfaszalazinkezelés mellé felszívótlás indokolt (2, 3).

Remisszió elérésében első vonalban lokális vagy szisztémás kortikoszteroid-terápia választandó. Enyhe-középsúlyos betegségben 9 mg/nap dózisú budeszolid alkalmazása javasolt, ha a nyálkahártya-érintettség az ileumra és/vagy a coecumra korlátozódik. A budeszolid a farmakokinetikai tulajdonságai révén lokálisan fejti ki hatását, így a kezelés mellékhatásai jelentősen enyhébbek. A kezelés időtartama általában 8 hét, ennek elteltével 2 hetente napi 3 mg-mal csökkenthető a dózis, majd a kezelés elhagyható. Az MMX (multimátrix) technológiával burkolt budeszolid nemcsak a proximális vastagbélben, hanem a colon teljes hosszában hat. Ez a készítmény az enyhe, 5-ASA-ra nem reagáló colitis ulcerosa mellett alkalmazható olyan, a distalis colonban megjelenő Crohn-colitisben is, amely enyhe tüneteket mutat. 8 héten át, napi 9 mg-os dózisban adható, leépítése nem szükséges (1–3).

Középsúlyos/súlyos betegségben szisztémás kortikoszteroid, jellemzően metilprednizolon adandó 1 mg/kg prednizolonekvivalens dózisban. Bizonyos centrumokban 40 mg metilprednizolon felett parenterálisan adják a készítményt, saját gyakorlatunkban 64 mg metilprednizolon alkalmazása még per os adagolással történik. Ha a gyógyszer felszívódása kérdéses, úgy magunk is inkább parenterális adagolást preferálunk kisebb dózisok esetében is (1–3).

A hosszú távú szisztémás szteroidterápia súlyos mellékhatásai miatt (pl. osteoporosis, szteroid indukálta diabetes mellitus, hipertónia stb.) alkalmazása kizárólag remisszióindukcióra javasolt, amely a leépítéssel együtt nem haladhatja meg a 3 hónap időtartamot. Mellékvesekéreg-elégtelenség elkerülése végett fokozatosan építendő le (pl. metilprednizolon esetében 8 mg/hét, majd 24 mg elérésétől 4 mg/hét dóziscsökkentéssel). A szteroidkezelést mindig kísérje protonpumpagátló (pl. pantoprazol 40 mg/nap), kálium, kalcium (500 mg/nap)

és D-vitamin (2000 NE/nap) adása, ezek a szteroid kifu­ tásával elhagyhatók.

A szteroidterápiával összefüggésben kulcsfontosságú a szteroiddependencia, illetve a szteroidrezisztencia fogalma.

Szteroiddependenciáról beszélünk, ha

- a szteroid dózisa 3 hónapon belül 10 mg/nap prednizolonekvivalens (8 mg/nap metilprednizolon)/3 mg/nap budeszolid alá nem csökkenthető, vagy
- a szteroid leállításától számított 3 hónapon belül relapszus következik be, vagy
- 1 éven belül egynél több szteroidkúra válik szükségessé.

Ha 0,75 mg/ttkg/nap prednizolonekvivalens (0,6 mg/ttkg/nap metilprednizolon) min. 4 heti szisztémás alkalmazása mellett is betegségaktivitás észlelhető, szteroidrezisztencia áll fenn (1).

Szteroiddependens betegcsoportban a remisszió eléréséhez, majd fenntartásához a terápia immunuszuppresszáns szerekekkel egészítendő ki. Az immunuszuppresszánsok csoportjában az azatioprin, illetve a metotrexát említendő, a gyakorlatban azonban szinte kizárólag azatioprint alkalmazunk. A céldózis 2,5 mg/ttkg/nap. Hatását lassan, 8-12 hét alatt fejti ki, elhagyása a magas relapszuskockázat miatt jelenleg nem ajánlott. Alkalmazása során mellékhatásként többek között pancreatitis, hepatotoxicitás, valamint mieloszuppresszió jelenhet meg, így rendszeres (az első hónapban 2 hetente, a következő 2 hónapban havonta, majd 3 havonta) vérkép- és májfunkciókontroll javasolt (1–3).

Ha a betegség szteroidrezisztens és/vagy a beteg állapota immunuszuppresszió mellett sem kielégítő, biológiai terápia jön szóba. Első választandók a tumornekrózis-faktorra ható monoklonális antitestek (anti-TNF), mint az infliximab vagy adalimumab. Az infliximab dózisa 5 mg/ttkg a 0., a 2. és a 6. héten (indukciós periódus), majd 8 hetente alkalmazandó fenntartó kezelésként. Az adalimumabot 2 hetente alkalmazzuk, első és második dózisa 160 mg, illetve 80 mg (indukciós periódus), majd a fenntartó kezelés 2 hetente adott 40 mg. Ha a biológiai kezelés az indukciós fázisban nem hatékony, úgy primer hatástalanságról beszélünk. Hatékony fenntartó kezelés alatti hatásvesztés esetén szekunder hatásvesztésről van szó. Primer hatástalanság vagy szekunder hatásvesztés esetén a beteg, illetve a klinikus egyéni mérlegelése alapján második anti-TNF készítményre, az $\alpha 4\beta 7$ integrint gátló vedolizumabra vagy az IL-12/23-ra ható ustekinumabra térhetünk át (1–3).

Crohn-betegség indukciós és fenntartó terápiájában sem rutinszerű az antibiotikumok alkalmazása. Antibiotikus terápia – a leggyakrabban per os vagy parenterális metronidazol – kizárólag fertőzőes eredetű komplikációk, mint pl. tályog, illetve perianális fistulák megjelenése esetén alkalmazandó.

Ha egy Crohn-beteg hospitalizációt igényel, profilaktikus dózisú, kis molekulású heparin adása nélkülözhetetlen vérzéses állapot fennállása esetében is.

Multidiszciplináris terápia

A Crohn-betegség kapcsán kiemelendő az egyik – az életminőséget talán legjobban rontó – szövődmény, a fistulák kezelése. Egyszerű sipoly (amelynek definíciója, hogy egynyílású, nem drenál tályogot, a perianális subcutis fölé nem terjed, nem érinti a hüvelyt, és nem gyulladt a rectum nyálkahártya) esetében antibiotikus terápia, elsősorban 2-3×500 mg metronidazol választható általában 7-10 napig. Alternatív megoldás lehet a fistulectomia. Komplex sipoly (amely az egyszerű sipolyt definiáló 5 paraméter közül bármely fennállását jelenti) komplex kezelést, a sebész és gasztroenterológus együttműködését igényli: seton drenázs vagy súlyosabb esetben műtéti úton végzett székletdeviáció után anti-TNF- (leginkább infliximab) terápiával kiegészítve (1–4).

Sebészi beavatkozásra, a sebész és gasztroenterológus szoros együttműködésére az IBD kezelésében alapvetően is szükség van, ugyanis a Crohn-betegség valamilyen formájában előfordulhat olyan kórállapot, amely műtéti beavatkozást igényel. A terápiarefrakter lumenális Crohn-betegségben takarékos reszekció jelentheti a megoldást. Striktúrázó formában – amelyen alapvetően a vékonybélben kialakuló kötőszövetes szűkületet és következményes passzázsavart értjük – strikturoplasztika jelent megoldást, míg penetráló Crohnban az interintesztinális, enterokután, bél és egyes szervek közötti sipolyok is műtétet indokolnak. Ha egy időben áll fent súlyos gyulladás és sebészi megoldást igénylő, nem szepikus szövődmény, úgy a konzervatív kezelése az elsőbbség, majd a szövődményben részt nem vevő belek gyógyulása után eltávolítható a konglomerátum, interintesztinális vagy egyéb sipoly (4).

Sebészek mellett intervenciós radiológusok is fontos szerepet játszanak az IBD komplex terápiajában. Szakértelmükre elsősorban szepszissel nem járó tályogok drenálása során támaszkodunk, amelyet a későbbiekben műtét követhet. Ha a tályog mellett szepikus állapot alakul ki, azonnali opus mérlegelendő (4).

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa kezelésében a lokálisan ható készítmények kiemelt jelentőségűek.

Enyhe/középsúlyos colitisben az 5-ASA szerek – mint a meszsalazin, a szulfaszalazin – választandók elsőként, amelyek orális (gyomornedv-ellenálló tablettá/granulátum) alkalmazás mellett lokálisan, végbélkúp, illetve végbélszuszpenzió (klizma) formában is használandók. Distalis colitisben elég a lokális kezelés (rectumérintettség esetén kúp, szigmáig terjedő betegség esetében klizma), proximálisabb betegség (bal oldali vagy annál kiterjedtebb colitis) esetén indokolt a per os és lokális kezelés kombinációja.

Indukciós kezelésként per os 4 g/nap, míg rectalisan min. 1 g/nap dózisa törekszünk a remisszió elérésében. A fenntartó kezelés per os dózisa minimum 2 g.

5-ASA-terápia mellett javasolt rendszeres vesefunkció-ellenőrzés (5, 6, 8).

Ha az 5-ASA-készítményekkel remisszió nem érhető el, úgy ezekben az enyhe esetekben szteroidindukció javasolt. Előnyben részesítendő a hatását a colonban kifejtő budesonid (MMX kiszerelés) 9 mg/nap dózisban, amely szintén lokális készítményekkel egészítendő ki (elsőként választandóan lokális 5-ASA, másodvonalban lokális szteroid). Középsúlyos/súlyos betegségben szisztémásan ható kortikoszteroid (pl. 40 mg metilprednizolon) alkalmazandó 6-8 héten át, csökkentő adagolási séma szerint (5, 6, 8).

Remisszió fenntartására, ha a betegség szteroiddependens, avagy a beteg 5-ASA-ra intoleránsnak bizonyul, immunuszuppresszáns azatioprin alkalmazandó (5–8).

Azokban a betegekben, akikben a fent említett konvencionális terápiára adott válasz nem kielégítő, vagy az adekvát kezelésre intoleránsak, biológiai terápia javasolható remisszióindukció, illetve fenntartás céljából egyaránt. Elsőként választandó szintén az anti-TNF hatású infliximab vagy adalimumab. Hatástalanság esetében vedolizumab, ustekinumab, vagy a JAK2-gátlóként ható tofacitinib mérlegelendő (5–8).

Ha a beteg hospitalizációt igényel, hasonlóan a Crohn-betegséghez, profilaktikus dózisu, kis molekulásúlyú heparin adása elengedhetetlen.

Súlyos aktív colitis ulcerosa

A colitis ulcerosa potenciálisan életveszélyes, minden esetben kórházi ellátást igénylő formája az ún. súlyos aktív colitis ulcerosa (acute severe ulcerative colitis, ASUC), amelynek diagnózisa a Truelove–Witts-index segítségével állítható fel. Ha a beteg min. 6 véres székletürítés mellett az alábbiak közül legalább egyet tapasztal, úgy súlyos akut colitis ulcerosáról beszélhetünk:

- >90 pulzusszám,
- >37,8 °C láz,
- <105 g/l hemoglobin értékű anaemia,
- >30 mm/h süllyedés,
- >30 mg/l CRP.

A betegség ezen formájában az akut műtét aránya rendkívül magas, főként perforáció vagy súlyos, csillapíthatatlan vérzés esetén válik szükségessé. Toxikus megacolon fennállásakor azonnali bélmentő kezelés megindítása a cél, iv. 60 mg metilprednizolon/nap dózisban. Ha a betegség 3 nap iv. szteroid mellett nem reagál, azaz a CRP 45 fölötti, a napi véres székletek száma 8 fölötti, úgy a beteg és a klinikus együttes mérlegelése alapján infliximab- (5 mg/kg) vagy cyclosporin- (2 mg/kg) terápia indítandó. A két készítmény hatékonysága hasonló, az infliximabnak kevesebb a mellékhatása, és a cyclosporinnal ellentétben hosszú távon alkalmazható.

Ha infliximab/cyclosporin mellett sem javul a beteg állapota, a műtét elkerülhetetlen (rendszerint többlépcsős proctocolectomia, ileoanális pouch képzése). Súlyos aktív colitis ulcerosában a véralvadásgátlás szintén

kulcsfontosságú, kis molekulású heparinnal végzett kezelésben minden betegnek részesülnie kell, a dozírozást illetően azonban egyértelmű ajánlások nem állnak rendelkezésre (8).

Konklúzió

A gyulladássos bélbetegségek kezelésében alapvető célunk a klinikai és endoszkópos remisszió elérése, valamint annak fenntartása. Jelenleg az úgynevezett gyorsított felépítő kezelési stratégia az elfogadott. Mindkét betegségforma esetében javasolt a meglévő klinikai (betegség lefolyása, korábbi kezelésekre adott válasz, korábbi műtéti és transzfúziós igény stb.), laboratóriumi (CRP, ASCA), képalkotó és endoszkópos leletek alap-

ján végzett kockázatbecslés után mérlegelni a kezdeti kezelést. Ha a mély (klinikai + laboratóriumi + endoszkópos/képalkotóval igazolt) remisszió nem érhető el, úgy a kezeléssel tovább kell lépni.

Az IBD-s betegek hatékony kezelése multidiszciplinaritást, különböző társszakmákkal való szoros együttműködést igényel. A gyógyszeres kezelés mellett nagyon fontos, hogy megfelelő időben a szükséges sebészi beavatkozások megtörténjenek, a műtét nem a kezelés kudarca, hanem a terápiás fegyvertár része. Legalább ennyire fontos az elért eredmény megtartása, amelyhez a dietetikus, az IBD-nővér, a táplálásterapeuta orvos, az emésztőszerveken kívüli megjelenéseket konzultáló és kezelő kolléga munkája is szervesen hozzájárul.

Irodalom

1. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis* 2019; 14(1): 4–22.
2. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(4): 481–517.
3. Feuerstein JD, Ho EY, Schmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2021; 160(7): 2496–508.
4. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the man-

agement of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019; 68: s1–s106.

5. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis* 2021.

6. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2019; 156(3): 748–64.

7. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158(5): 1450–61.

8. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG* 2019; 114(3): 384–413.



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

www.ceu-jgh.org

Gyakorlati útmutató a colitis ulcerosa kezeléséhez

Mi a következő lépés, ha a colitis ulcerosa indukciós vagy fenntartó terápiája sikertelennek bizonyul? Mikor érdemes betegünket IBD-centrumba küldeni? Milyen séma szerint végezzük a kolorektális rák szűrését? *Dr. Miheller Pál*, a Semmelweis Egyetem Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika Gasztroenterológiai Ambulanciájának vezetője a közelmúltban egy videóban foglalta össze mindent, amelynek írásos kivonatát az alábbiakban közöljük.

A colitis ulcerosa (CU) indukciós kezelésénél különösen fontos a betegség lokalizációjának ismerete. Míg proctitis esetén kúpot, proctosigmoiditis esetén a magasabb szakaszt is elérő klizmát adhatunk. Lokális kezelésnél az ajánlások szerint az elsőként választandó hatóanyag a mesalazin. Ennek eredménytelensége esetén szteroid (budesonide vagy prednisolon) adása jön szóba, az előbbi mellékhatásprofilja kedvezőbb, illetve hab formulája előnyös lehet egyes betegek számára. Ha kiterjedtebb a betegség, szisztémás kezelést kell alkalmaznunk, ám ilyenkor is elengedhetetlen a tünetek nagy részét okozó alsó szakasz lokális kezelése. A szisztémás kezelésnél elsőként ugyancsak sulphasalazin- vagy mesalazinkészítmény választandó, hatástalanság esetén a colont is elérő orális budesonide formula, majd szisztémás szteroiddal végzett kezelés következik. Az indukciónál rendszerint nehezebb feladat az elért eredményt megtartani a megfelelő fenntartó kezeléssel. Erre a célra a sulphasalazin és a mesalazin egyaránt alkalmas lehet, az első év során az indukcióban alkalmazott, és a második évtől is minimum 2 g/nap dózisban.

Ha nem sikerül az indukciós kezelés az említett 5-ASA – budesonide – szisztémássteroid-szekvenciával, tovább kell lépnünk, és a beteget IBD-centrumba kell irányítanunk. Az akut, súlyos colitis ulcerosa diagnózisa kimondható, ha a napi hatnál több véres széklet mellett az alábbi kritériumok közül egy is teljesül: anémia (Hgb <10,5 g/dl), 30 mg/l feletti CRP, 30 mm/h feletti süllyedés, láz, tachycardia. Az ilyen tünetekkel jelentkező beteg sürgősen kórházi kezelést, IBD-centrumos ellátást igényel, mert rövid időn belül bélmentő kezelésre lehet szüksége.

Előfordulhat, hogy sikerül az indukció, de nem tartós. A legrosszabb eset ezek közül az, amikor az indukció szteroiddal történt, és a beteg 30 napon belül visszaesik, vagy nem sikerül 15-25 mg prednisolonekvivalens szteroiddózis alá csökkenteni a napi adagot (szteroiddependencia). Ilyenkor a reindukciós kezelés történhet akár ugyanazzal a szerrel is, mint amit az indukció során használtunk, de hozzá kell tennünk egy immunuszupprimánst. Szteroiddependens betegeknél a választandó szer az azatioprin. Ennek két súlyos, de szerencsére igen ritka mellékhatása a pancreatitis és a mieloszuppresszió, amelyek rendszerint még a kezelés első félévében, vagyis a szoros gasztroenterológiai kontroll időszakában alakulnak ki. Utóbbi miatt szükséges a fehérvérsejtszám ellenőrzése a gyógyszer indítását követő 2. és 4. héten, ezután havonta, három hónap után pedig 3-6 havonta.

Ha a fenntartó kezelés nem sikerül, két dolgot kell mérlegelnünk: hogy az milyen szerrel nem sikerült, és hogy mennyi idő után következett be a relapszus (1. táblázat). Abban az esetben, ha a fenntartó kezelés 5-ASA-készítmény, és a beteg egy éven belül esik vissza, szteroidreindukció végezhető azatioprin hozzáadásával. Ha a fenntartó kezelés immunuszupprimánssal volt sikertelen egy éven belül, érdemes a beteget IBD-centrumba referálni, ahol biológiai kezelést kaphat. Késői relapszus esetében, ha egy éven túl sikertelen a fenntartó kezelés akár 5-ASA-, akár immunuszupprimáns-készítménnyel, elvégezhető a reindukciós kezelés a korábban alkalmazott szerrel.

Az előbbieken tehát két olyan helyzetet említettünk, amikor IBD-centrumba kell küldeni a páciens: az akut, súlyos CU és az immunuszupprimáns mellett relabáló CU esetét.

1. táblázat: Teendők sikertelen fenntartó kezelés esetén

| | 5-ASA | Immunuszupprimáns |
|----------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| Egy éven belül | Szteroidreindukció + azatioprin | Referálás IBD-centrumba |
| Egy éven túl | Reindukció | Reindukció (Referálás IBD-centrumba?) |

2. táblázat: A kolorektális karcinóma javasolt szűrési ritmusa CU-ban szenvedő betegek esetében

| | |
|-----------------|---|
| 1 évente | PSC, szűkület, az elmúlt 5 évben enyhe dysplasia, extenzív vagy pancolitis, súlyos aktivitás |
| 3 évente | Posztinflammatorikus pseudopolypok, közepes-enyhe aktivitás, CRC a családi anamnézisben elsőfokú rokonban 50 év felett |
| 5 évente | Akik a fentiek közül egyik kritériumot sem teljesítik (bal oldali colitis, enyhe klinikum és endoszkópos kép, negatív családi anamnézis CRC-re) |

Ezekon kívül is vannak olyan állapotok, amikor érdemes centrumba utalni a beteget, ahol a betegség természetes lefolyásának megváltoztatására alkalmas biológiai terápia is rendelkezésre áll. Ilyen, ha a kórlefordulás alapján (gyakori fellángolások az anamnézisben) a jövőben sok akut shubra számíthatunk, illetve úgy véljük, rossz prognózisú betegséggel állunk szemben (fiatalkori kezdet, nagy kiterjedtség, súlyos endoszkópos kép, nagy hospitalizációs vagy transzfúziós igény). A terápia-refrakteritás jele lehet fiatal korban a növekedésbeli elmaradás, a másodlagos nemi jellegek kifejlődésének késése vagy hiánya, az amenorrhoea, a tartós, kezelésre nem reagáló anémia – ezek mind felhívhatják a figyelmet arra, hogy a páciensnek akár viszonylag kevés panasz mellett is újfajta kezelésre lehet szüksége.

Mint ismert, a CU-ban szenvedő betegeknél fokozott a kolorektális rák kialakulásának kockázata, ezért a diagnó-

zistól számított 8 év elteltével érdemes szűrési programba venni az érintetteket. Kivételt jelentenek ez alól a proctitis betegek, akiket nem szükséges az átlagnépességnél gyakrabban szűrni, illetve a primer szklerotizáló cholangitisben szenvedők, akiknél viszont már a diagnózis első évétől kezdve évente szükséges a szűrővizsgálat. A szűrést a kiterjedtségtől, a prognózistól és a családi anamnézistől függően 1, 3 vagy 5 évente végezzük el (2. táblázat).



A teljes videó megnézhető a QR-kód beolvasásával.

A közlemény megjelenését a Takeda tette lehetővé. Az itt közölt információk az szerző véleményét és tapasztalatait tükrözik, melyeket nem lehet a Takeda cég véleményeként interpretálni, illetve ezekre ilyen módon hivatkozni. A Takeda a termékeinek használatát kizárólag az alkalmazási előírással összhangban ajánlja. Bármely megemlített termékre vonatkozóan az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Kód: C-ANPROM/HU/GI/0003 Lezárás dátuma: 2022. 02. 16.

Dilemma a kardiovaszkuláris megelőzés és a gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotekció) között: van-e megoldás?

Hersényi László dr.

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest
Correspondence: hersenyi.laszlo@gmail.com

A gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotekció) alapja a hatékony savszekréció-gátlás. A protonpumpagátló (PPI) szerek bevezetése forradalmasította a felső tápcsatornai betegségek, különösen a savfüggő kórképek kezelését és kimenetelét. A PPI szerek biztosítják a leghatékonyabb gasztroprotekciót. Az antikoaguláns, antitrombotikus kezelés során gyakran nem alkalmazunk hatékony gasztroprotekciót, amely a PPI elégtelen használatával magyarázható. Az antikoaguláns és antitrombotikus szerek tápcsatornai vérzéskockázatának előrejelzését célzó pontrendszerek a gyakorlatban még nem terjedtek el széles körben.

KULCSSZAVAK: gasztroprotekció, protonpumpagátló, antikoaguláns, thrombocytáaggregáció-gátló, tápcsatornai vérzéskockázatot előrejelző pontrendszerek

Dilemma between cardiovascular prevention and gastroprotection: is there a solution?

The basis of gastric mucosal defense (gastroprotection) is the effective gastric acid inhibition.

The introduction of proton pump inhibitors (PPIs) in clinical practice has revolutionized the medical management of upper gastrointestinal disorders and outcome of acid-related diseases.

PPI treatment provides the most effective gastroprotection. During anticoagulant, antithrombotic therapy there is an insufficient use of effective gastroprotection, which can be explained by an underuse of PPIs. Currently, there is an underuse of suggested specific score systems for predicting the risk of gastrointestinal bleeding caused by oral anticoagulant or antithrombotic agents.

KEYWORDS: gastroprotection, proton pump inhibitor, anticoagulant, antiplatelet therapy, score systems for predicting the risk of gastrointestinal bleeding

Bevezetés

A gyomornyálkahártyát számos károsító (agresszív) tényező érheti, mint pl. gyomorsav, baktérium (*Helicobacter pylori*, *H. pylori* fertőzés), gyógyszerhatás, amelyek nyálkahártya-károsodást és akár súlyos szövődeményeket okozhatnak. A gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotekció) alapja a hatékony savszekréció-gátlás. A hatékony

savszekréció-gátlás, különösen a protonpumpagátlók (PPI) bevezetése forradalmasította a felső tápcsatornai kórképek, a savfüggő kórképek kezelését és a gasztroprotekciót (1–3).

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-szerek) bár hatékonyan csökkentik a gyulladást, csillapítják a fájdalmat, összességében nagymértékben javítják az életminőséget, de alkalmazásuk jelentős tápcsatornai (GI) morbiditi-

1. táblázat: A direkt antikoaguláns- (DOAC-) kezeléssel kapcsolatos tápcsatornai vérzés legfontosabb kockázati tényezői

| | |
|-------------------------------------|---|
| Nagy dóziszú DOAC | (Dabigatran: 2×150 mg; edoxaban: 60 mg) |
| Egyidejű ulcerogén szer | (TAG, NSAID, szteroid) |
| Idősebb életkor | (≥75 év) |
| Károsodott vesefunkció | (GFR <50) |
| Meglévő GI lézió | (Fekély, angiodyplasia, diverticulosis) |
| Korábbi PUD, GI vérzés | |
| <i>Helicobacter pylori</i> fertőzés | |

tással-mortalitással jár (4–6). Neves gasztroenterológus és reumatológus szakértők részvételével az NSAID-gastro-pathia megelőzésével és kezelésével kapcsolatban nem-rég hazai konszenzus született (7).

Antikoaguláns-, antitrombotikus kezelés és gasztroprotekción

A szív-ér rendszeri (kardiovaszkuláris, CV) prevenció céljából alkalmazott antikoaguláns, antitrombotikus gyógyszerek forgalma közel 10 év alatt az éves kb. 6 millió dobozról (2009) 16 millió dobozra nőtt (2018). Az antitrombotikus szerek forgalmi aránya (évi 16 millió doboz) jelentősen meghaladja a PPI-k forgalmát (12 millió doboz/év) (6). Az antitrombotikus szerek jelentős mértékben megnövelik a felső GI vérzések kockázatát: a K-vitamin-antagonisták (kumarin, warfarin) kb. ötszörös, az aszpirin négyszeres, a ticlopidin háromszoros, a clopidogrel több mint kétszeres vérzés-kockázatonövekedést jelentenek (8).

A kettős thrombocitaaggregációgátló- (TAG-) kezelés során szignifikánsan nő a GI vérzéses szövődmények aránya. A 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 a stroke kockázata pedig több mint négyszeres (9). Emiatt a legújabb nemzetközi ajánlások tükrében a GI vérzéskockázat csökkentése céljából kettős TAG-kezelés esetén egyidejű PPI-védelem alkalmazása szükséges (10–12).

2. táblázat: Az egyidejű antikoaguláns- és thrombocitaaggregációgátló- (TAG-) kezelés fontosabb ellenjavallatai

- Nem megfelelő együttműködés (adherencia, compliance)
- Várhatóan rövid élettartam
- Ismert rosszindulatú betegség
- Végstádiumú vesebetegség
- Előrehaladott életkor
- Idült alkoholizmus
- Korábban lezajlott jelentős emésztőszervi vérzés/ stroke
- Szignifikáns vérzés antikoaguláns- (DOAC-) kezeléssel

Bár az új, direkt antikoaguláns (DOAC) szerek biztonságosak a szív-ér rendszeri betegségek (CV) kezelésében, ezzel a gyógyszer-csoporttal kapcsolatban is számolni kell a GI vérzéses szövődmények lehetőségével. A DOAC szerek topicus-lokális antikoaguláns és irritatív, valamint nyálkahártya-gyógyulást gátló hatásuk révén növelhetik a tápcsatornai vérzés kockázatát (13). A DOAC-kezeléssel kapcsolatban a GI vérzés legfontosabb kockázati tényezőit az 1. táblázat tartalmazza. DOAC-kezelés során a GI vérzés kockázatának csökkentése céljából a legfontosabb teendők: a rizikótényezők felmérése és figyelembevétele; nagy kockázatú betegek esetében a DOAC-kezeléssel mellett a TAG, a corticosteroid, az NSAID szerek együttes adásának kerülése; tartós DOAC-kezelés előtt a *H. pylori* infekció eradikációja és a PPI-kezelés (gasztroprotekción) konzekvens alkalmazása (14). A gyakorlatban lehetőség szerint minden olyan esetben kerüljük az egyidejű antikoaguláns- és TAG-kezelést, amikor a GI vérzéses kockázat jelentősen meghaladja az esetleges CV hasznot (2. táblázat) (15).

A PPI-clopidogrel interakció lehetősége

Elsősorban farmakodinámiás-experimentális és megfigyeléses vizsgálatok alapján merült fel a PPI-clopidogrel interakció lehetősége, amelynek következtében csökkenhet a clopidogrel thrombocitaaggregáció-gátló hatása. A prospektív, randomizált vizsgálatok igazolták, hogy a clopidogrel és a PPI együttes adása nem növeli a CV kockázatot (16).

A legmegbízhatóbb adatok a COGENT-vizsgálatból származnak: a kis dóziszú aszpirint (ASA-t) és omeprazolt szedő betegek a randomizáció során clopidogrelt 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 (omeprazol esetében a kockázati hányados, hazard ratio: 0,99; 95% CI: 0,68–1,44; p=0,96) (17).

A PRODIGY-vizsgálatban 1970, kettős TAG- (clopidogrel és aszpirin) kezelésben részesülő 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 (9,2% vs. 11,5%, hazard ratio: 1,05; 95%

NSAID-k által okozott
gastroduodenalis fekélyek
megelőzésére!

Noacid[®]
pantoprazol 20 mg, 40 mg

**NO REFLUX
NO PROBLEM**



Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!



Noacid[®] 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[®] 20 mg 28x: fogyasztói ár: 573 Ft,
TB támogatás: 198 Ft, térítési díj: 375 Ft



Noacid[®] 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[®] 40 mg 28x: fogyasztói ár:
1 095 Ft, TB támogatás: 396 Ft, térítési díj: 699 Ft

Termékeink árváltozásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvoslátogató kollégáinkhoz, illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu. Amennyiben termékeink alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@egis.hu e-mail címen vagy a +36-1-803-22-22-es telefonszámon.

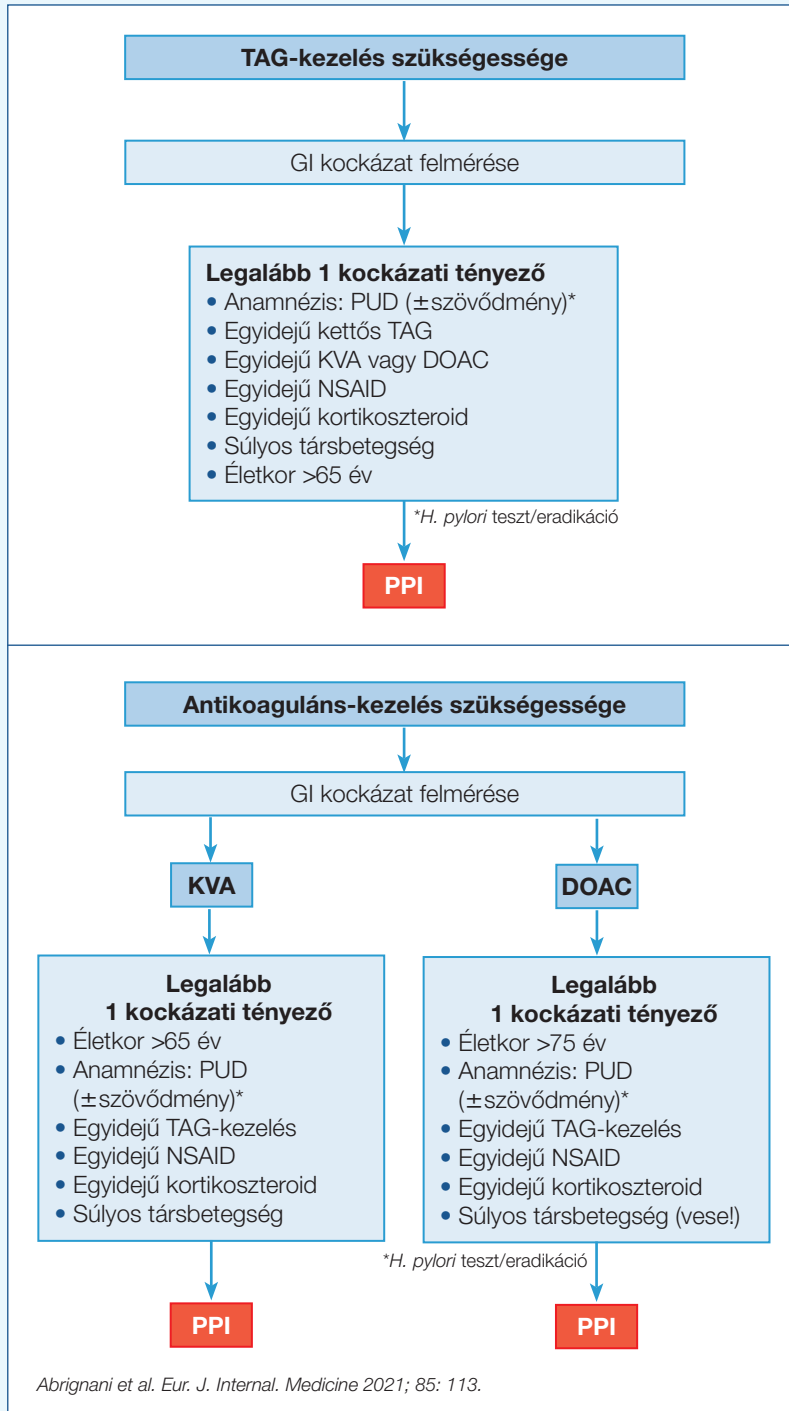
NOA1

További információk:

Egis Gyógyszergyár Zrt. Kardiometabolikus Üzletág,
1134 Budapest, Lehel u. 15. tel.: 06-1-803-2222,
e-mail: marketing@egis.hu, honlap: hu.egis.health
Lezárás dátuma: 2022. 02. 16.



1. ábra: PPI-alapú gastroprotekción kezelési algoritmus



CI: 0,78–1,4; $p=0,73$) (18). A mérvadó randomizált, kontrollált eredmények alapján, ha jelentős a GI vérzés kockázata (pl. kettős TAG-gátlás, clopidogrel és ASA együttes adása esetén), PPI-alapú gastroprotekciónat kell alkalmazni (10, 12, 16–19).

A PPI-alapú gastroprotekción hatékonyságát és biztonságosságát alátámasztó legújabb adatok

Egy nemzetközi, multicentrikus, prospektív, kettős vak, randomizált vizsgálat, amelyben 33 országból 550 vizsgálati centrum vett részt (Cardiovascular Outcomes for

People Using Anticoagulation Strategy, COMPASS), az eddigi legnagyobb esetszámú tanulmány, amely a PPI hosszú távú hatékonyságát és biztonságosságát tűzte ki célul (20, 21).

Ebben a vizsgálatban stabil ateroszklerotikus eredetű CV betegek vettek részt, akik a randomizáció szerint három különböző csoportban 2×2,5 mg rivaroxaban + 100 mg ASA kombinációban, vagy 2×5 mg rivaroxaban, illetve 100 mg ASA-monoterápiában részesültek. Azon résztvevőket, akik a vizsgálat kezdetekor még nem szedtek PPI szert (az összes vizsgálati egyén 64%-át) a további randomizáció során napi 1×40 mg pantoprazol- vagy placebo csoportokba sorolták. A vizsgálat elején 29 874 egyént szűrték, közülük 27 395 egyént a randomizálás során rivaroxaban- és/vagy aszpirin-csoportokba sorolták, majd újabb 17 598 egyént randomizáltak: 8791 egyént a pantoprazolkarba (napi 1×40 mg), 8807 egyént pedig a placebo karba került. A pantoprazol szignifikánsan, csaknem 50%-kal csökkentette a felső GI vérzések kockázatát (16 vérzéses esemény vs. 31 vérzéses esemény a placebo csoporttal szemben) (esélyhányados, hazard ratio: 0,52; 95% CI: 0,28–0,94; $p=0,03$) (20).

A 3 éves, összesen több mint 53 000 beteg-év követés során a mellékhatások, adverz események aránya alapvetően megegyezett a napi 1×40 mg pantoprazollal és a placeboval kezelt csoportokéval. A vizsgálat időtartama alatt a két vizsgálati kar esetében nem volt különbség a miokardiális infarktus, a stroke, a heveny végtagi iszkémia, a malignus betegségek előfordulása, valamint a hospitalizáció és az összhalálozás tekintetében. A pantoprazol- és a placebo csoportokban az előre meghatározott nem CV mellékhatások-események előfordulási gyakorisága között sem volt statisztikailag szignifikáns különbség (pneumónia, csonttörés, újonnan felfedezett diabétesz, idült vesebetegség, demencia, idült obstruktív tüdőbetegség, gyomornyálkahártya-atrófia).

A pantoprazollal kezelt csoportban a 3 éves időtartam alatt csupán az enterális fertőzések előfordulása volt gyakoribb (1,4% vs. 1,0% a placebo csoportban) (119 eset vs. 90 eset; $p=0,04$; odds ratio: 1,33; 95% CI: 1,01–1,75). Az enterális fertőzésektől elkülönítve vizsgálták a kisszámú *C. difficile* fertőzést, e téren nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (a 3 éves időtartam alatt a pantoprazol csoportban csupán 9 esetben, a placebo csoportban pedig 4 esetben fordult elő *C. difficile* infekció, $p=0,18$). Az eddigi legnagyobb esetszámú, prospektív vizsgálat a PPI-alapú gastroprotekción hatékonysága mellett a kezelés biztonságosságát is megnyugtatóan igazolta (21).

PPI-gasztroprotekción a gyakorlatban – Kezelési algoritmus

A mindennapi gyakorlatban a TAG-, illetve az antikoaguláns-kezelés szükségességének felmérése mellett elengedhetetlen a GI kockázati tényezők felmérése is. Nemzetközi ajánlások értelmében legalább egy GI kockázati tényező fennállása esetén a TAG- és az antikoaguláns-kezelés során egyaránt hatékony (PPI-alapú) gasztroprotektívot kell alkalmazni (1. ábra) (22).

Az antitrombotikus kezelés optimális időtartamának megítélése, 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 csökkenthetné 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 (23). Újabb predik-

tív pontrendszer az ún. (ABC)₂D 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 előrejelezni a GI vérzés bekövetkeztét (24). Az ún. PRECISE-DAPT ötpontos score-rendszer az életkor, a fehérvérsejtszám, a hemoglobinszint, a kreatininclearance 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 (number needed to treat, NNT) elfogadhatóan alacsony (NNT=24), míg a nagy GI kockázati csoportban (≥25 pontszám esetén) a vérzés nagy valószínűséggel már akár 38 beteg kezelése esetén legalább egy betegnél be fog következni (number needed to harm, NNH=38) (25). 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 hozadéka messze alulmarad a jelentős GI vérzéses eseményekkel szemben (26–28).

Irodalom

- Herszényi L, Müllner K, Juhász M, et al. A gyomorsav-elválasztás gátlásának új megközelítése. Magyar Belorvosi Archívum 2015; 68(6): 323–326.
- Herszényi L, András P, Bakucz T, et al. Protonpumpagátlók: a hatékony savszekréciógátlás előnyei és lehetséges mellékhatásai. Magyar Belorvosi Archívum 2017; 70: 88–91.
- Herszényi L, Bakucz T, Barabás L, et al. Pharmacological Approach to Gastric Acid Suppression: Past, Present, and Future. Dig Dis 2020; 38(2): 104–111.
- Herszényi L. A nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) okozta gastropathia klinikai jelentősége és hatékony megelőzése. Háziorvos Továbbképző Szemle 2019; 24: 441–445.
- Scarpignato C, Lanás A, Blandizzi C, et al. International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. BMC Med 2015; 13: 55.
- Herszényi L. Havi egymillió – van, amikor sok, van, amikor kevés. Háziorvos Továbbképző Szemle 2019; 24: 654–657.
- Herszényi L, Szekanez Z, Altorjay I, et al. Gasztroenterológiai-reumatológiai konszenzus a hatékony gastroprotectio szükségességéről nem-steroid gyulladáscsökkentők alkalmazásakor. Orvostovábbképző Szemle 2020; 6: 63–71.
- 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.
- 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): 2575–83.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 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.
- Vaduganathan M, Bhatt DL, Cryer BL, et al. COGENT Investigators. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin

- Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. J Am Coll Cardiol 2016; 67(14): 1661–1671.
- 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.
- Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. World J Gastroenterol 2017; 23(11): 1954–1963.
- Lanas-Gimeno A, Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anti-coagulant treatment. Expert Opin Drug Saf 2017; 16(6): 673–685.
- 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.
- Batchelor R, Kumar R, Gilmartin-Thomas JFM, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel. Aliment Pharmacol Ther 2018; 48(8): 780–796.
- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med 2010; 363: 1909–1917.
- Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, et al. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study trial. Am Heart J 2016; 174: 95–102.
- Demcsák A, Lantos T, Bálint ER, et al. PPIs are not responsible for elevating cardiovascular risk in patients on clopidogrel – a systematic review and meta-analysis. Front Physiol 2018; 9: 1550.
- Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2019; 157(2): 403–412.
- Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. Gastroenterology 2019; 157: 682–691.
- Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). Eur J Intern Med 2021 Mar; 85: 1–13. <https://doi.org/10.1016>.
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.

A cikk megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A beszámolóban szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Dum spiro spero! – Hálás vagyok a sorsnak!

Beszélgetés Prof. Bajtai Attilával

■ Székely György dr.

ÉKC Új Szt. János Kórház és Szakrendelő, I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Budapest
Correspondence: szekelygy@gmail.com

Tisztelt Professzor úr, kedves Attila! Medikus koromtól ismerlek, követem utadat. Tudományos kérdésekben patológusként és gasztroenterológusként is számon tart Téged a szakma. Vajon már gyermekkorodban is érdeklődtél az orvoslás iránt?

Családomban nem volt orvos. Édesapám a MÁV-nál dolgozott, de édesanyám elképzelése az volt, hogy orvos legyek. Fóton nevelkedtem, majd Budapestre kerültem középiskolába, az újpesti Könyves Kálmán Gimnáziumba, ahol példászerű képzést és neveltetést kaptunk. Szüleim gondolata, hogy az orvosi pályán – minden politikai hatástól mentesen – eredményeket fogok tudni elérni, szintén biztatott. Ezt máig nem bántam meg. Középiskolás koromban egy osztálytársamtól kölcsönkaptam egy könyvet *Leeuwenhoek* zoológus munkásságáról, aki a mikroszkóp feltalálója, a mikrobiológia atyja volt. Elolvastam, sőt áttanulmányoztam, de több nem történt. Három egyetemre is jelentkeztem, és bár a gimnázium nem támogatót, bejutottam az orvosira. Első és másodéves koromban *Inke László* színész testvére, *Inke Gábor* volt a gyakorlatvezetőm anatómiából, aki mély benyomást gyakorolt rám. Meghívott a Budapesti Orvostudományi Egyetem Anatómiai Intézetének laboratóriumába mint tudományos diákköröst, *Palkovits Miklóssal* együtt, aki neves anatómus, MTA-tag lett később. *Sántha Kálmán*, a neves idegyógyász, hisztopatológus munkássága nyomán idegrendszeri anatómiát oktathattam medikusoknak. Csodás három évet töltöttem az intézetben. 1957-ben átkerültem az egyetem I. sz. Kórbonctani és Kísérleti Rákkutató Intézetébe demonstrátorként. Itt a kórszövettani laboratóriumba osztottak be, amelyet *Juhász Jenő* vezetett, aki mentorom, tanítóm lett. Ő helyezett el a Tétényi úti Kórházba (ma Szt. Imre Kórház). A dr. *Kiss István* főorvos vezette osztályon ismertem meg a közkórházi életet, ami hasznos volt. Két év múlva mégis visszakerültem az egyetemre, ahol 1968-ig dolgoztam tanársegédként. Professzorváltáskor sokan mozdultak, *Juhász Jenőt* például megbízták az Orvostovábbképző Intézet Kórbonctani Tansekének vezetésével, ahová két kollégámmal magam is követtem. Az intézet később egyetemi intézményé

vált. Végigjártam az összes lépcsőfokot, majd eljutottam Budapest egyik neves közkórházába, az Uzsoki Utcai Kórházba, ahonnan a Patológiai Osztály osztályvezető főorvosaként mehettem nyugdíjba. Pályámra, a szakmai és az emberi körülményekre is jó érzéssel tudok visszagondolni.

Milyen kutatásokban vettél részt, melyek a legjelentősebb eredmények?

Az *Inke Gábor* vezette laboratóriumban egy munkacsoportban sejtmagvizsgálatokat végeztünk. Az MTA tudományos lapjában, az *Acta Morphologica*-ban jelentek meg az eredményeink. Sokkal később a digitális rendszer legnagyobb figyelő rendszerében, a PubMedben akadtam a nyomára, hogy munkáinkat 1992-ben Ausztráliában is idézték. Úgy tűnik, jó iskola volt nekem ez az indítás. 1960-ban, visszakerülve az I. sz. Kórbonctani és Kísérleti Rákkutató Intézetbe, *Kendrey Gábor* javaslatára egy kiváló témával kezdtem foglalkozni. Hazánkban a 60-as években kezdődtek el a nyitott szívűműtétek. Az elhunyt szívűműtött betegek intézetünkbe kerültek. A boncolások elvégzését és azok tudományos értékelését *Baló professzor* rám bízta. Az elsők között gyűjthettem tapasztalatot például a pacemaker elhelyezkedéséről. Számomra megtiszteltetés volt, hogy olyan kiváló professzorokkal működhettem együtt, illetve lehettem partnerük, mint *Kudász József*, ifj. *Szabó Zoltán*, *Gömöri Endre*. Ott álltam a hazai nyitott szívsebészet bölcsőjénél, konzultáltam a klinikusokkal, amely mindannyiunk számára életre szóló tanulságot, tapasztalatot jelentett. Az OTKI-ba átkerülve *Littmann Imre professzorral* folytattam ezt a munkát, majd átváltottam a gasztroenterológiára.

Mi volt a váltás oka?

Figus Albert gasztroenterológus főorvost Jászberényből egy továbbképzésen ismertem meg *Wittman István professzornál*. Nem sokkal később megkeresett, hogy Jászberényben gasztroenterológiai centrumot szeretne létrehozni. A megyei patológus – erejét meghaladó leterheltsége miatt – nem vállalta a közreműködést, így rám esett a választása. Felkért engem, hogy „másodál-

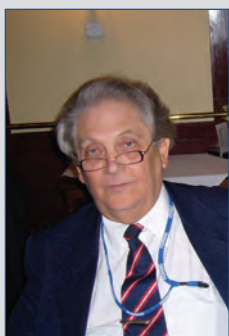
lásban” vállalnám-e a gyomoröblítések folyadékának citológiai vizsgálatát? Főnököm, Baló József professzor annyira aggályoskodott, hogy kétszer is ellenőrizte, hogy megvan-e a hivatalos engedélyem, vagyis a megyei kórboncnok főorvos hozzájárulása az együttműködéshez, de végül engedélyezte a munkát. Azokban az években a gyomorrák mortalitása igen magas volt Magyarországon, a 60-as, 70-es években 5000-en haltak meg évente. *Figusék* az Amerikában kidolgozott módszert alkalmazták, amelynek során a gyomormosó folyadék citológiai vizsgálatából állapítják meg a rákos folyamatot. Nem nagy kedvvel fogtam hozzá, mert – néhány hazai próbálkozásból – ismertem a módszer hátrányait, de mégis, már az első eset érdekességgel járt. Egy pylorus stenosisban szenvedő beteg gyomornedvét küldte a klinikus vizsgálatra. Magam kifogásoltam, hogy ilyen egyértelmű betegségnél miért kell még ezt a vizsgálatot is elvégezni? A vizsgálati mintában tumorsejt nem, de egy, a tápcsatornában különben sem ritka gombafajta, a *Candida telepei* annál nagyobb számban voltak láthatóak. A műtét során a pylorusfekély mellett már jelen volt a gyomorkarcinóma is. Azóta tankönyvi adat, hogy a gyomorkarcinóma mellett igen gyakori a *Candida* megtelepedése. És itt jön a történet vége: több mint 25 év múlva a beteg megjelent Jászberényben egy ellenőrző vizsgálaton, panasz- és tumormentes volt. Ez az első eset eldöntötte számomra, hogy folytatni kell a vizsgálatokat. Nemezszer szombat-vasárnap is ültem a mikroszkópnál, és néztem a citológiai leleteket. 1974-ben két hónapot Angliában töltöttem Newcastle upon Tyne-ban, egy világszínvonalú patológiai laborban R. O. K. Schade professzornál. Ő kezdte el terjeszteni Európában ezt a citológiai módszert.

Mi történt, amikor a gyomortükrözés, a fiberoszkópia beérkezett az országba?

Az OTKI-ban, a Kun Miklós professzor vezette II. Sebészeti Klinikán Szántó Imre és munkatársainak lelkes endoszkópos munkája során lehettem a patológustársuk. Innentől fogva természetesen biopsziás mintákkal foglalkoztam Jászberényben és az OTKI-ban is, megismerkedtem az endoszkópos kollégák tevékenységével. Büszke vagyok rá, hogy *Figus Alberttel* és kiváló munkatársával, *Simon Lászlóval* együtt megkaptam Jászberény város kitüntető oklevelét. Egy idő múlva itt is, később az OTKI-ban is lezárult a munkám. Az Uzsoki Utcai Kórházban más feladatok is vártak rám. Életem fő irányvonalának azonban továbbra is a gasztroenterológiai patológiát tartottam.

Milyen gasztroenterológiai munkákra emlékszel szívesen vissza?

Kedves közös munkám volt a korai gyomorrák kutatása a *Figus-Simon* párossal. Volt egy terv, hogy egyes falvakban szűrővizsgálatokat végezzenek a gyomorrákos esetek felderítésére, amelyet „Jászfényszarui modellnek” is elneveztek. Elvégezték a gyomornedvizsgálatokat önként jelentkezőkön, a közlemény megjelent az Orvosi Hetilapban, később kandidátusi disszertáció alapja is lett. A szűrés kapcsán 7 olyan beteget találtak, akiknek nem voltak tünetei, mégis gyomorkarcinómájuk volt. Talán ez volt hazánkban az első próbálkozás a korai gyomorrák kiszűrésére. Sajnos az orron át levezetett szondás vizsgálat nem volt kellemes, ez nem tüdőszűrés volt. Az emberek nem szívesen vették ezt a fajta mintavételt, így a szűrés nem terjedt el országosan. 1974-ben viszont Markusovszky-díjat kaptunk a krónikus gastritis témájából készült Orvosi Hetilap-publikációért.



Dr. Bajtai Attila (1933, Temesvár)

1958-ban szerezte meg általános orvosi diplomáját a Budapesti Orvostudományi Egyetemen. 1961-ben kórbonctan-kórszövettan, 2002-ben citopatológiai szakvizsgát szerzett. 1985: orvostudományok kandidátusa, 1985: egyetemi docens, 1991: címzetes egyetemi tanár. A Magyar Tudományos Akadémia köztestületének tagja. 1954–57: A BOTE Anatómiai Intézetben a TDK tagja, majd díjas demonstrátor. 1957–58: I. sz. Kórbonctani és Kísérleti Rákkutató Int., demonstrátor. 1958–60: Főv. Tétényi u-i Kórház, Kórbonctani és Kórszövet-tani Osztály, segédorvos. 1960–68: SOTE I. sz. Kórbonctani és Kísérleti Rákkutató Intézet, tanársegéd, 1968–89: OTKI Kórbonctani Int., adjunktus, 1985-től docens; 1989–2000: Főv.

Uzsoki Utcai Kórház, Patológia, oszt. vez. főorvos, 2000–2011: szaktanácsadó főorvos.

Tudományos kutatási témái: szív-műtétek kórbonctani vonatkozásai, kísérletes vesedaganatok, a tüdőrák patológiája, a tápcsatorna betegségeinek patológiája. Tudományos publikációk: *A nyelvőcső, a gyomor és a nyombél betegsége* c. könyv (szerkesztő, társszerző, 1992), 110 tudományos közlemény, 36 könyvfejezet.

Kitüntetései: Markusovszki-díj (1973), Krompecher Ödön-émlékérem (1993), Hetényi Géza-émlékérem (1994), Baló József-émlékérem (1995), Pro Optimo Merito in Gastroenterologia Emlékérem (1996), Pro Urbe Jászberény Díj és Emlékérem (1999), Batthyány-Strattmann-díj és -émlékérem (2000), Lege Artis Medicinae-díj (2005). Aranydiploma (2008). A Genersich Antal Alapítvány díja (2010). Gyémántdiploma (2018). Társasági tagságai, megbízatásai: Magyar Pathologusok Társasága (1958–), a vezetőség tagja: 1972–2000, főtítkárs: 1990–1995. A Patológiai Szakmai Kollégium titkára majd tagja: 1972–1998. Magyar Gasztroenterológiai Társaság tagja (1969–), a vezetőség tagja: 1982–2000, a Szakmai Kollégiumnak a megalakulásától 1998-ig a tagja. Az Onkológiai Szakmai Kollégium tagja: 1990–98. Az International Acad. Pathology tagja, fővárosi patológus szakfelügyelő főorvos: 1992–2005.

Hogyan alakult a további tudományos pályád?

Mint sok hazai gasztroenterológusnak, az én életemben is igen fontos esemény volt a *Varró Vince, Wittman István* és sokan mások által megszervezett, 1976-os budapesti Európai Gasztroenterológiai Kongresszus. Hét előadásunkból négyet én tartottam, és ettől fogva jó néhány külföldi és hazai kongresszus előadója lehettem. *Riesz Tamással* együtt szerkesztettünk egy könyvet (A gyomor és a nyelőcső betegségei, 1992), amely gyorsan elfogyott, antikvár példány sem igen található már belőle. Nemrég az interneten hirdették *Barta Imre* pécsi belgyógyász professzor Klinikai cytologia című könyvét (1967), amelyben a gyomorpatológia az én munkám volt.

Külföldi kapcsolatok, utazások közül mi volt számodra a legjelentősebb?

A korábban is említett *Schade* professzor. New Castle-ban odáig fejlesztette a gyomorcitológiát a hagyományos öblítési módszerrel, hogy 40-60 valódi (a japán beosztás szerinti) korai karcinómát talált 600 gyomorkarcinóma között. Volt egy érdekes jelenet, amely számomra emlékezetes marad. Egy onkoradiológus egy különleges betegség metszetét mutatta *Schade* professzornak. Egy perifériás mesenchymalis tumor, az epitelioid sarcoma lehetősége merült fel. Ez az entitás akkortájt még a világirodalomban is relatíve új volt. A konzíliumot végrehajtó kollégák azonban még nem találkoztak ilyen esettel. Közbeszóltam a metszetet vizsgálva: "A Human Pathologyban (egy amerikai lapban) már találkoztam ilyen esettel." *Schade* rám nézett: „Human Pathology? Na de melyik human pathologyban...?” Ez a folyóirat ugyanis nekik nem járt. Nálunk, Budapesten néhány éve sikerült már ezt a lapot jártni... Később felvettem neki egy neves német professzor, *Siegfried Witte* munkásságát, akinél szívesen folytatnék még tanulmányokat. „Magának már nem kell sehova sem menni” – mondta. Ez volt életem egyik legnagyobb dicsérete, amelyet kaptam. Érdekes volt *Schade* életútja is. A származása miatt *Hitler* elől Angliába menekült, de nyugdíjasként visszatelepült az egyesített Németországba az

íz-ig-végig angol feleségével. A nála töltött tanulmányutam időszaka után kb. 20 évvel érkezett egy levél a feleségétől, amelyben a férje halálhírét velem is közölte. Számomra ez a gesztus felejthetetlen volt. Ha ilyenek történnek az emberrel az életben, könnyebb a nehézségeken túljutni.

Szerencsére Neked is van egy különleges, ráadásul gasztroenterológus feleséged, Éva (aki az én főorvosom is volt), aki gasztroenterológus, és kettőtöket gyakran Toóth-Bajtai párosként emlegetett a szakma.

A feleségem főnökétől, *Wittman István* professzortól én is sokat tanultam évtizedeken keresztül, és minket a barátságával is megtisztelt. Számos közös szakmai élményt köt bennünket össze. De nem csak az. Nem sokkal halála előtt *Wittman* megkért, vigyem le a balatonaligai kongresszusra az ő kocsijával. Mindennek csak azért van jelentősége, mert a jármű még igencsak új volt, de ő rám bízta magát és a kocsit... Mára az ilyen emlékek felértékelődnek, az apró események erkölcsi jelentősége most érződik igazán.

Hogyan telnek napjaitok, mi szerez különös örömet mostanában az életben?

Az, hogy a 89. évemben itt vagyok, ez öröm, hogy számomra megadatott. Dum spiro spero! Tudomásul vesszük a járványt is. Alkalmazkodva az élet körülményeihez igyekszünk sok kultúrát magunkba szívni. Gyönyörű zenét hallgatunk *Beethoventől Dvořákiig*. A fiam nemrég küldött két könyvet, amelyeket korrektorként jegyzett. Mindkettőt nagy örömmel olvastam. Az egyik egy angol igazságügyi kórboncnok, *Richrad Shepherd* kalandos életéről szól (Holtak vallatója). A másik a 2020-as év kémiai Nobel-díjas kutatója, *Jennifer Doudna* felfedezéseinek élményszerű leírása. Az általa létrehozott génszerkesztő módszer és *Karikó Katalin* munkásságának összefüggései is figyelmet érdemelnek!

Köszönöm a beszélgetést, és a nem mindennapi könyvajánlatokat is!

olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu



orvosi lapok online

**MAGYARORSZÁG LEGNAGYOB
ORVOSI SZAKPORTÁLJA**

Látogasson el Magyarország legnagyobb orvosi szakportáljára!

olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu

Tisztelt Orvoscolléga!

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

A tanfolyamon megszerzett kreditpontok a következő szakvizsgák esetén szakma szerinti pontként kerülnek elszámolásra: belgyógyászat, diabetológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás-örvostan, gasztroenterológia, geriátria, gyermek-gasztroenterológia, háziörvostan, infektológia, klinikai onkológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül), orvosi rehabilitáció (belgyógyászat). A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

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

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

Kitöltési határidő: 2022. június 30.

A COVID-19 és a máj

Hunyady Béla dr. és munkatársai

1. Kaphat-e COVID-19 ellen védőoltást kompenzált májcirrózis miatt gondozott beteg?

- A:** Kizárólag Gam-COVID-Vac Szputnyik V védőoltást kaphat.
- B:** Kizárólag Pfizer/BioNTech BNT162b2/Comirnaty védőoltást kaphat.

- C:** Bármelyik forgalomban lévő védőoltást megkaphatja, ugyanolyan feltételekkel, mint a nem májbeteg.
- D:** Nem kaphat védőoltást.

2. Melyik állítás NEM igaz májbeteg COVID-19-fertőzésére?

- A:** Az enyhe, kompenzált stádiumú krónikus májbetegknél a COVID-19-fertőzés kimenetele nem különbözik lényegesen a nem májbetegétől.
- B:** A COVID-19-fertőzés kapcsán gyakran alakul ki súlyos májelégtelenség, májkóma.
- C:** Májbetegknél a COVID-19-fertőzés kimenetelét a tartós, rendszeres alkoholfogyasztás rontja.
- D:** A COVID-19-fertőzés során májkárosodás is jelentkezhet.

3. Melyik, a COVID-19-fertőzés kezelésére kipróbált készítmény okozhat májkárosodást?

- A:** Egyik sem.
- B:** Kizárólag a remdesivir.
- C:** Kizárólag az oseltamivir.
- D:** Bármelyik.

4. Melyik állítás HAMIS?

- A:** A SARS-CoV-2 koronavírus bizonyítottan direkt hepatopatógen.
- B:** A dekompenzált májcirrózisos betegeknek a COVID-19 betegség mortalitása magasabb, mint nem májbetegknél.
- C:** A súlyos COVID-19 betegség során, különösen a gépi lélegeztetést igénylő betegeknek súlyos májkárosodás alakulhat ki.
- D:** Gyakori a krónikus vírushepatitisek hirtelen progressziója COVID-19-fertőzés alatt.

A mikrobiom-asszociált gyulladás és a migrén: a bél-agy tengely újabb állomása?

Jarecsny Tamás dr. és munkatársai

5. Melyik állítás NEM igaz az IBS patogenezisének vonatkozásában?

- A:** Hátterében a fájdalom modulációs zavarának is független oki szerepe lehet.

- B:** Az intesztinálisbarrier-diszfunkció a low-grade gyulladást és ezen keresztül a fájdalommoduláció zavarát kialakító oki tényező lehet.
- C:** Az IBS hátterében elsősorban autoimmun örökletes tényezők szerepelnek.
- D:** Az IBS gyógyításában a táplálásterápiának szerepe lehet, ha súlyos mikrobiom-sérülés igazolódik.

6. Melyik megállapítás NEM igaz a migrén patogenezisére?

- A:** Kialakulásának végső közös mechanizmusa sok esetben a CGPR felszabadulása, amely igazolt farmakológiai célpont a prevenció kezelésben.
- B:** Hátterében genetikai predisponáló tényezők is szerepet játszanak, például a Ca-csatorna funkciózavara.
- C:** Krónikussá válásában szerepet játszhat a fájdalommoduláció zavara.
- D:** A migrén mai tudásunk szerint elsősorban vaszkuláris rendellenesség.

7. A thalamuszszabályozás tényezői közül melyik NEM jelent fejfájáskockázatot?

- A:** A hisztamin mint stimuláló tényező, ami sokszor a hisztaminintoleranciaként is említett tünetegyüttes részeként szabadul fel.
- B:** A CCK- (cholecystokinin) felszabadulás, amelyet elsősorban zsíros, magas kalóriatartalmú ételek fogyasztása indukál.
- C:** A stressz mint noradrenerg választ kiváltó tényező.
- D:** Az alvásmegvonás, amely a csökkent MCH-szint révén a gátlás elmaradása miatt okoz szabályozási zavart.

8. Melyik a fejfájás tünettanában a hypothalamus funkciózavaraival jellemezhető tünet?

- A:** Az étvágytalanság.
- B:** Az ásítás.

- C:** A hányinger.
- D:** A fokozott éberség.

A gyulladós bélbetegségek terápiája

Vilmos Fruzsina dr., Miheller Pál dr.

9. Kik képezik az IBD team részeit?

- A:** Dietetikus.
- B:** Pszichológus.
- C:** Táplálásterapeuta orvos.
- D:** A fentiek közül mindegyik.

10. Melyik állítás NEM igaz a szisztémás szteroidkezelésre?

- A:** Korlátlan ideig alkalmazható.
- B:** IBD-ben kizárólag remisszióindukcióra alkalmazható.
- C:** Fokozatosan építendő le.
- D:** Jellemzően metilprednizolon adandó 1 mg/kg prednizolonekvivalens dózisban.

11. Mit jelent a szteroidrezisztencia?

- A:** A szteroid dózisa 3 hónapon belül 10 mg/nap prednizolonekvivalens alá nem csökkenthető.
- B:** A szteroid leállításától számított 3 hónapon belül relapszus következik be.
- C:** 1 éven belül egynél több szteroidkúra válik szükségessé.
- D:** 0,75 mg/ttkg/nap prednizolonekvivalens min. 4 heti szisztémás alkalmazása mellett is betegségaktivitás észlelhető.

12. Melyik lehet része a súlyos aktív colitis ulcerosa (ASUC) kezelésének?

- A:** Iv. szteroid.
- B:** Cyclosporin.
- C:** Infliximab.
- D:** A fentiek közül mind.



LIVOPAN®

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

Szabaduljon meg a szorongástól!
Fájdalomcsillapítás néhány
lélegzetvétellel.

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

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

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

1 Az RCOG* legfrissebb (2021. február 19.) ajánlásában továbbra sem tekinti az N₂O/O₂ (Entonox®/Livopan®) terápiát aeroszolkezeléssel járó eljárásnak.
Forrás: [2022-01-11-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v14.3.pdf](https://www.rcog.org.uk/2022-01-11-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v14.3.pdf) (rcog.org.uk) (2022. január 11.)

2 Az RCOG* ajánlása alapján „az eddig birtokunkban lévő evidenciákat áttekintve nincs ok arra, hogy ne lehetne továbbra is alkalmazni járvány idején az Entonox®/Livopan® terápiát”.
Forrás: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/covid-19-virus-infection-and-pregnancy/> Frissítve: 2022. január 7.

3 „A távoli N₂O/O₂ gázvételezéshez használt ún. „On-demand” szelepek páciensek közötti tisztítására és fertőtlenítésére kiemelt figyelmet kell fordítani a COVID-19 járvány alatt. Az egyszer használatos eszközöket minden páciens kezelését követően ki kell dobni az egészségügyi intézmény által biztosított, fertőző egészségügyi hulladék kidobására szolgáló konténerbe. Az „On-demand” kezelési mód – a COVID-19 pandémiás vírussterjedést minimalizáló, az előírt, egészségügyi és gyártói biztonsági intézkedések betartásával, az eddig rendelkezésünkre álló evidenciák tükrében, mérlegelve a kockázat/előnyt – továbbra is alkalmazható. Amennyiben az egészségügyi intézményben továbbra is szükséges ilyen rendszerek alkalmazása, akkor 0,22 mikrométeres szűrő használata javasolt a levegőbe kerülő vírusrészecskék mennyiségének csökkentése érdekében.”
Forrás: OGYÉI, 2020. június 04-én kelt DHPC Tájékoztató levele a N₂O-t és N₂O/O₂ ekvivaláris keverékét tartalmazó orvosi gázkészítmények COVID-19 pozitív betegeknél történő alkalmazása esetén ajánlott intézkedésekről / <https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis> -> Livopan®



WWW.GASTRO.FERRING.HU

új hírportál a gasztroenterológia területén dolgozók részére



A Ferring Magyarország Kft. a gasztroenterológia szakterületén dolgozó orvosok, nővérek, egészségügyi szakdolgozók tájékoztatása érdekében elindította hírportálját, mely tudományos információk mellett szakmapolitika híreket is közöl.



A site-on megjelennek a #GUTHEALTH kiadvány interjúi, összeállításai, a Ferring különféle tudományos szimpóziumának előadásai, és a gyulladásos bélbetegségek terápiájával kapcsolatos tudományos információk.



A folyamatosan frissülő tartalom segíti az érdeklődőket abban, hogy tájékozódhassanak a gasztroenterológiai szakma lehetőségeiről, megismerhessék a magyarországi trendek, tendenciák hátterét.

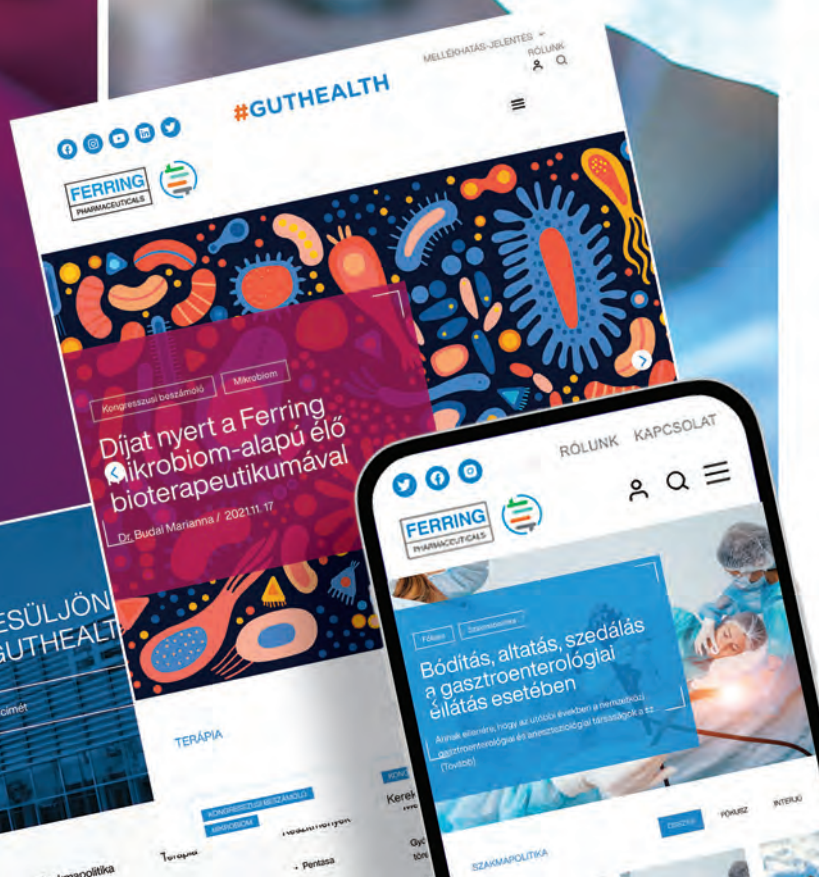


A Ferring Magyarország Kft. ezzel a hírportállal a gasztroenterológia iránti elkötelezettségét kívánja kifejezni.

OLVASSON MINKET, IRATKOZZON FEL HÍRLEVELÜNKRE!

FERRING
PHARMACEUTICALS

Anyaglezárás: 2022. február 9.
HU-GAS-2200045



Útmutatás a szerzőknek

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

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

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

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

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

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

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

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

Instruction for authors

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

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

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

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

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

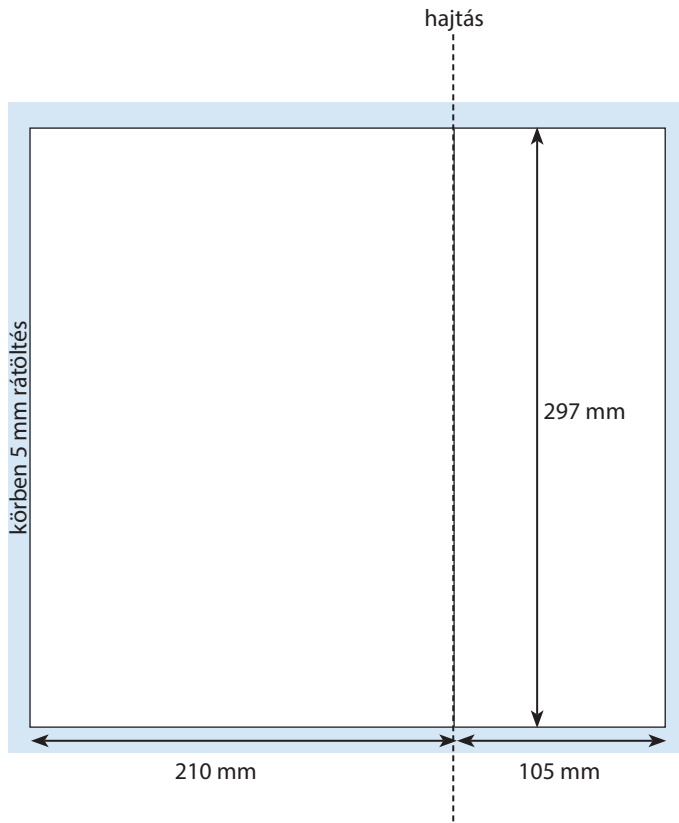
References should appear in consecutive numbering, as they first appear in the publication, in the official form of Pub Med. The maximum number of references should not exceed 50, in special exceptions higher number of references may appear in the online version. We ask for listing all authors and the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

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

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

editor.ceu-jgh@promenade.hu

FÉLOLDALAS



EGÉSZ OLDALAS

