

## KÖSZÖNTŐ / PREFACE

- 97 Bevezető gondolatok**  
Introductory remarks

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEWS

- 98 Gyulladásos bélbetegség és terhesség**  
Inflammatory bowel disease and pregnancy
- 105 Az endoszkópos papillotomia hosszú távú  
következményei**  
Long-term outcome of endoscopic papillotomy
- 113 Intesztinális histaminosis: a hisztamin-  
intoleranciaként is ismert klinikai tünet-  
együttes kóroktani és terápiás összefoglalása**  
Intestinal histaminosis: a summary  
of the etiopathogenesis and therapeutic  
aspects of the clinical syndrome also known  
as histamine intolerance
- 119 Gyulladásos markerek értékelése akut  
pancreatitisben**  
Evaluation of inflammatory markers in acute  
pancreatitis
- 124 Az endoszkópos ultrahang alkalmazásának  
újabb lehetőségei**  
New possibilities for the use of endoscopic  
ultrasound

## EREDETI KÖZLEMÉNY / ORIGINAL PAPER

- 109 A Citrafleet hatékony, biztonságos és jól  
tolerálható béltisztító készítmény**  
Citrafleet is an effective, safe and well-tolerated  
bowel cleansing product

## KONGRESSZUSI REFLEXIÓK / CONGRESS REPORT

- 132 A savcsökkentő terápiák kardiológiai  
vonatkozásai**
- 139 Gasztroenterológusok újra egymás  
közt**
- 141 Gyomorrák és gasztroprotekción**

## KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓ / CONGRESS SUMMARY

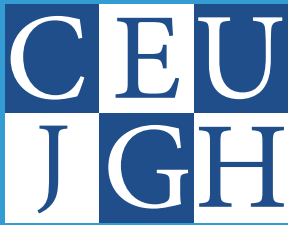
- 133 Az ECCO 17. kongresszusa: fókuszpontban  
a colitis ulcerosa**

## KLINIKAI KÉRDÉSEK / CLINICAL QUESTIONS

- 135 A Saccharomyces boulardii szerepe  
a Helicobacter-eradikációban**  
The role of Saccharomyces boulardii  
in the eradication of *H. Pylori*
- 142 A bélflórán keresztül befolyásolható  
a központi idegrendszeri működés**

## SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS

- 137 „Szerencsés találkozásaim”**  
Beszélgetés prof. dr. Rácz Istvánval
- 143 Akkreditált továbbképző tanfolyam**  
Continuous Medical Education



# Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

## Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 8, Issue 3 / September 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](mailto:recepcao@promenade.hu)

**Publishing Director:** Pálma Veress

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

**Sales manager:** Ágnes Munkácsi  
+(36)705834662

[munkacsi.agnes@promenade.hu](mailto:munkacsi.agnes@promenade.hu)

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

[tariszabo.nora@promenade.hu](mailto:tariszabo.nora@promenade.hu)

**Layout Editor:** Andrea Pivarcsik

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

**Printed by** Real Press  
Stúdió Kft.

**Executive Director:** Ottó Szlabik

**ISSN number:** HU-2415-9107

**Published** quarterly in 1800 copies

**Annual subscription fee:** 14 175 HUF

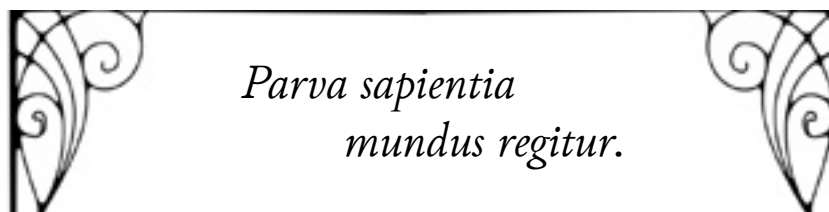
**Distribution:** Delivered by post for members of the supporting scientific society on basis of addresslist, and for general practitioners after registration free of charge. Editorial office assumes responsibility only for content of numbered pages.

©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!

A COVID-19-járvány enyhülése végre lehetővé tette, hogy személyesen is találkozzunk, az MGT idei júniusi nagygyűlése igazi örömnép volt, ráadásul a programszervező bizottság lényeges újításokat is bevezetett, követve az európai kongresszusok menetrendjét. Különösen kedveltek és nagy létszámban látogatottak voltak a továbbképző rendezvények, amelyeket online is elérhetővé tesznek. A kongresszus egészéről a közeljövőben a vezetőség fog véleményt mondani, és döntéseket hozni a jövőt illetően. Szeptember elején zajlott a visegrádi májkonferencia, amely szintén nagyon sikeres volt. Az előttünk álló hetekben lesz majd az endoszkópos szekció vándorgyűlése, a Gyaga (Gyakorlati Gasztroenterológia) rendezvénye, és Bécsben a 30. UEGW is. Reméljük, hogy a bőséges programkínálat és a személyes részvétel lehetősége mindenkinek meglegedésére szolgál majd. A CEU-JGH aktuális számában ismét igen érdekes és értékes munkákkal találkozhatunk, az endoszkópia egyik legbonyolultabb és legnehezebb formáját jelentő ERCP során gyakran végzett papillotomia hosszú távú következményeiről *Gyökerez Tibor* értekezik, a gyulladással járó bélbetegségek és a terhesség bonyolult és sokrétű összefüggéseiről *Schäfer Eszter* tollából olvashatunk kiváló összefoglalót. Az akut pancreatitist kísérő gyulladással járó markerek korszerű értékeléséről *Vitális Zsuzsanna* összefoglaló közleményéből tájékozódhatunk. Az egyre bonyolultabb beavatkozásokra vállalkozó endoszkópos ultrahang újdonságairól *Hamvas József* ad gazdagon illusztrált áttekintést. A hisztaminintolerancia bonyolult és divatos tünetegyütteséről *Révész Anett és munkatársai* adnak részletes tájékoztatást. Számos kongresszusi reflexiót is olvashatunk ebben a számban, többek között az ECCO-ról is. Végül szeretettel ajánlom mindenki figyelmébe *Székely György* kiváló interjúját *Rácz István professzor úrral*, aki az elmúlt évtizedek egyik legsokoldalúbb, az újdonságokra mindig fogékony szaktekinetelye, és a nemzetközi kapcsolatrendszerünk egyik legaktívabb építője volt.

**Altorjay István dr.**  
főszerkesztő

## Introductory remarks

### Dear Colleagues and Friends!

Thanks to the decreasing activity of the COVID-19 pandemic, finally we could meet personally at the 2022 year annual meeting of the Hungarian Gastroenterological Society in June, that was a very intensive and joyful event, on the other hand, the scientific program committee introduced several new forms, similarly to the style of the European Meeting. Especially the postgraduate sessions were popular and crowded. The whole congress will soon be evaluated by the management of the Society and decide about the future forms. At the beginning of September the annual liver meeting was held on the top of the very impressive Visegrad-hill, with great success. In the coming few weeks several meetings will take place, the congress of the Endoscopy Section, the Gyaga meeting (Practical Gastroenterology) and in Vienna the 30th UEG Week. Hopefully the rich program and the possibility of personal attendance will lead to great activity. In the present issue of CEU-JGH several interesting publications are presented, the late consequences of papillotomy during ERCP, the most difficult and challenging endoscopic procedure, are summarized by *T. Gyökerez*, the complicated connection of inflammatory bowel disorders and pregnancy are discussed in details by *E. Schäfer*. The correct evaluation of inflammatory markers in acute pancreatitis are presented by *Zs. Vitális*, about the newer possibilities to manage more complicated tasks by endosonography *J. Hamvas* gives an excellently illustrated summary, while the complex clinical picture caused by histamine intolerance is presented by *A. Révész* and coworkers. Several congress reports are also published, among others from ECCO as well. Finally I would like to draw Your attention the excellent interview made by *Gy. Székely* with one of the most colourful personalities of the recent decades, *Professor István Rácz*, who was also very active in building international connections for our Society, beside being always very open minded towards new and important themes in gastroenterology.

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

# Gyulladásos bélbetegség és terhesség

Schäfer Eszter dr.

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Gasztroenterológia, Budapest  
Correspondence: schafereszter@gmail.com

Gyulladásos bélbeteg kezelésére terhesség alatt komplex megközelítést igényel, de az adekvát, magas szintű kezeléssel elérhetjük, hogy a terhesség lefolyása zavartalan legyen. A következő cikkben szeretném összefoglalni a legfontosabb teendőket, irányelveket a fertilitással, terhességgel, szüléssel, szoptatással kapcsolatosan, amelyeket a mindennapi gyakorlatban alkalmazhatnak. Elmondható tény, hogy gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegek szignifikánsan kevesebb gyermeket vállalnak az átlagos populációhoz képest, gyakoribb az önként vállalt gyermektelenség (17% vs. 6%), amelynek hátterében sokszor a nem megfelelő edukáció áll. Aktív gyulladásos bélbetegség a koraszülés, az alacsony születési súly és a magzati halálozás rizikóját fokozza. A metotrexát és a tofacitinib kivételével a folyamatos gyógyszeres kezelés javasolt a remisszió fenntartása céljából. A legtöbb bélbeteg kismama normál, hüvelyi szülésen eshet át. Aktív perianális betegség abszolút, az ileoanal pouch (IPAA) relatív indikációját jelenti az elektív császármetszésnek. A szoptatás fontos az újszülöttnél, és a fenti kettő kivételével biztonságosan adhatók gyógyszerek a szoptatás alatt is.

**KULCSSZAVAK:** gyulladásos bélbetegség, terhesség, szülés, szoptatás, biológiai kezelés

## Inflammatory bowel disease and pregnancy

Inflammatory bowel disease (IBD) poses complex issues in pregnancy, but with adequate, high-quality care excellent pregnancy outcomes are achievable. In this article, we review the current evidence and recommendations for fertility, pregnancy, delivery, and lactation in IBD patients and aim to provide guidance for clinicians involved in their care. Seventeen per cent of women with IBD are voluntarily childless compared with 6% of women in the general population. It is associated with disease burden, poor knowledge, or incorrect information about pregnancy and IBD. Active IBD is associated with an increased risk of preterm birth, low for gestation weight and fetal loss. Except for methotrexate and tofacitinib the risk of a flare outweighs the risk of IBD medication and maintenance of remission from IBD should be the main of care. Most women with IBD will experience a normal pregnancy and can have a vaginal delivery. Active perianal Crohn's disease is an absolute and ileal pouch surgery a relative indication for a caesarean section. Breast feeding is beneficial to the infant and the risk from most IBD medications is negligible.

**KEYWORDS:** inflammatory bowel disease, pregnancy, delivery, lactation, biologic treatment

### A fertilitás és a gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease, IBD)

IBD-ben szenvedő nőknél alacsonyabb a gyermekvállalási kedv. Ennek egyik oka az attól való félelem, hogy a betegséget az utódok is örökölhetik. Továbbá az IBD-s betegek jellemző a krónikus fáradtság, ami alacsonyabb szexuális vágygal és aktivitással társul. Ugyanakkor a közösségi

és populációs alapú vizsgálatok azt mutatják, hogy az IBD-s nők fogamzóképesége hasonló az általános populációéhoz. A sebészi kezelés csökkentheti a fogamzóképeséget, összehasonlítva a gyógyszeres kezeléssel, amit fontos megbeszélni a beteggel a műtét elvégzése előtt. IBD-s betegek terhességben ugyanazok a műtéti kezelés indikációi, mint a nem terhes nőknél. Férfiak esetében limitált adat áll rendelkezésünkre azzal kapcsolatban, hogy

a sebészeti műtétek milyen mértékben befolyásolják a fertilitást. A kismedencét érintő sebészeti beavatkozások vezethetnek impotenciához, valamint ejakulációs problémákhoz. A colitis ulcerosa standard műtéti kezelése a restoratív proctocolectomia, amely során a colont és a rectumot távolítják el, majd a tápcsatorna folytonosságát az ileumból képzett pouch és a canalis analis anastomosisával állítják helyre (IPAA). Ezen műtéten átesett betegeknek a helytelen rétegben való preparálás következtében kialakuló idegsérülés(ek) miatt jelentkezhet retrográd ejakuláció, valamint erektilis diszfunkció, amelyek potenciálisan megnehezíthetik a megtermékenyítést. Nők esetében megfigyelték, hogy a kismedencét érintő műtét után a szubfertilitás (egy éven belül nem következnek be a fogamzás) előfordulásának gyakorisága emelkedik. Több különböző metaanalízis szerint az infertilitás rizikója 2-3-szorosra emelkedik az IPAA műtét után (a gyógyszeres kezelés alatt álló betegekéhez képest). Ennek hátterében leggyakrabban a kismedencei adhéziók következtében kialakuló hydrosalpinx, fimbriakárosodás, illetve tubalis obstrukció állnak. Megjegyzendő, hogy szemben az IPAA-val, az ileorectalis anastomosis a termékenységet nem befolyásolja jelentős mértékben, így ha a rectumot nem érinti a gyulladás, gyermekvállalást tervező hölgyek esetében ez a műtéti eljárás is választható (colitis ulcerosa betegekben ez a kritérium az esetek döntő többségében nem teljesül). Retrospektív tanulmányok alapján laparoszkópos műtét után a kevesebb visszama-

radó adhézióknak köszönhetően jóval kisebb arányú az infertilitás, mint nyílt műtétek esetén. Ugyanezt támasztja alá, hogy posztoperatív kialakult infertilitás esetében az egészséges populációval megegyező arányban sikeres az *in vitro* fertilizáció (IVF). Mindazonáltal súlyos betegségben az aktív betegség nagyobb kockázatot jelent a magzatra, mint a műtét (1, 5).

### Betegedukáció IBD-ben

A gyulladással járó bélbetegség (IBD) rendszerint a fogamzóképes korban érinti a nőket, ami számos problémát vet fel. Nagyon fontos a multidiszciplináris team által végzett, terhesség előtti tanácsadás. Fel kell világosítani a beteget annak fontosságáról, hogy a teherbe esés remissziós periódusban történjen, mivel aktív betegségben a fogamzás exacerbációt válthat ki a betegek kétharmadánál, ami anyai és magzati szövődményekhez vezethet. A gyógyszeres kezelés félelmet válthat ki a leendő anyából, de tudni kell, hogy az IBD kezelésére alkalmazott szerek többsége biztonságos, ezért fontos a kezelés folytatása a terhesség ideje alatt is. Fontos a teherbe esés előtt a megfelelő tápláltsági állapot elérése, és a dohányzás elhagyása. A beteg folyamatos követése segít elosztatni a kezeléssel kapcsolatos félelmeit, csökkenthetjük az önként vállalt gyermektelenség arányát, és hozzásegíti a betegeket az optimális körülmények eléréséhez egy egészséges gyermek kihordásához (2).

1a ábra: Babavállalás előtt

<p><b>IBD-menedzsment</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 hónapos szteroidmentes remisszió</li> <li>• Remisszió igazolása (labor, endoszkópia, képkottók)</li> </ul>	<p><b>Interdiszciplináris konzultáció</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Táplálás: adekvát kalória- és vitaminbevitel</li> <li>• Előző terhességi lefolyás, szövődmények</li> <li>• Colorectalis sebész: pouch-műtét, sztóma esetén</li> </ul>	
<p><b>IBD-menedzsment</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Csökkent fertilitás: pouchműtét, kismedencei műtét</li> <li>• Aktív IBD: a fertilitás csökken</li> <li>• 6 hónapos próbálkozás utáni sikertelen fogamzás esetén: endokrinológiai-nőgyógyászati konzultáció</li> </ul>	<p><b>Prevenációs teendők</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rendszeres Papanicolaou-kenet</li> <li>• Védőoltások</li> <li>• Abúzusok mellőzése (alkohol, drog, dohányzás)</li> <li>• CRC-szűrés</li> <li>• Normál testsúly fenntartása</li> <li>• Prenatális vitaminok</li> <li>• Effektív fogamzásgátlás</li> </ul>	<p><b>Gyógyszeres kezelés</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTX leállítása 3 hónappal a babavállalás előtt</li> <li>• Mesalamin folytatása (sulfasalazin esetén 2 mg folsav)</li> <li>• Szteroid leépítése</li> <li>• Azathioprin-monoterápia folytatása</li> <li>• Biológiai kezelés folytatása</li> <li>• Gyógyszerszintmérés</li> <li>• Az azathioprinkombináció elhagyásának mérlegelése</li> <li>• Tofacitinib: leállítás</li> </ul>

### 1. táblázat: Laboratóriumi ellenőrzés terhesség alatt

Paraméter	Fiziológias változás terhesség alatt
Albumin	Csökken, max. 1 g/dl
Hemoglobin	Csökkenés 1 g/dl
Sülyledés	2-3-szoros emelkedés
CRP	3-5-szörös emelkedés
Fehérvérsejtszám	Fiziológias leukocytosis, max. 15 000 db/μl

### IBD és genetika

Kohorszvizsgálatok eredményei azt mondják, hogy Crohn-betegségben az öröklődés kockázata nagyobb, mint colitis ulcerosában. Anyai Crohn-betegség esetén az abszolút rizikó 2,7%, colitis ulcerosa esetén 1,6% (3). Ha mindkét szülőnek gyulladással járó bélbetegsége van, az öröklődés kockázata a 30%-ot is elérheti, és ez a kockázat bizonyos etnikai csoportokban és fiatal életkor esetén tovább emelkedhet (4). Jelenleg nem áll rendelkezésünkre olyan teszt, amellyel megjósolható lenne a genetikai rizikó.

### A terhesség hatása az IBD-re és vice versa

#### Az IBD hatása a terhességre

Az IBD terhességre gyakorolt hatását alapvetően a betegségnek a fogamzás idején való aktivitása határozza meg. Ha inaktív periódus alatt történik a fogamzás, mind a spontán abortusz, mind a terhesség alatti, valamint perinatális szövődmények tekintetében nem növekszik a rizikó az átlagos populációhoz képest. Ha a fogamzás aktív időszakban következik be, úgy a spontán abortusz, a

koraszülés és a kis születési súly kockázata is magasabb. A magzatot érintő perinatális szövődményekre nézve is igen jelentős rizikófaktor a terhesség alatti betegségaktivitás. Magzati halálozás a műtéti beavatkozást igénylő esetekben nagy, a vetélés/halvaszületés aránya 18-40% lehet (5, 6). A terhesség lefolyására hat még a perianális érintettség, a vénás tromboembóliás szövődmények és a terhesség alatti sebészeti beavatkozások. A gyógyszeres kezelés mellett súlyos gyulladásos betegség súlyosabb szövődményekkel járhat a beteg számára, mint a sebészeti beavatkozás. Az első trimeszterben végzett műtétek a spontán abortusz rizikóját fokozhatják, míg a 3. trimeszterben végzett műtét a koraszülés rizikóját fokozza. A terhesség előrehaladásával sztómaproblémák jelenhetnek meg: a sztóma besülyledése, retrakciója, prolapsusa, amelyek szükség esetén a sztóma áthelyezéséhez, megna-gyobbításához vezethetnek (7).

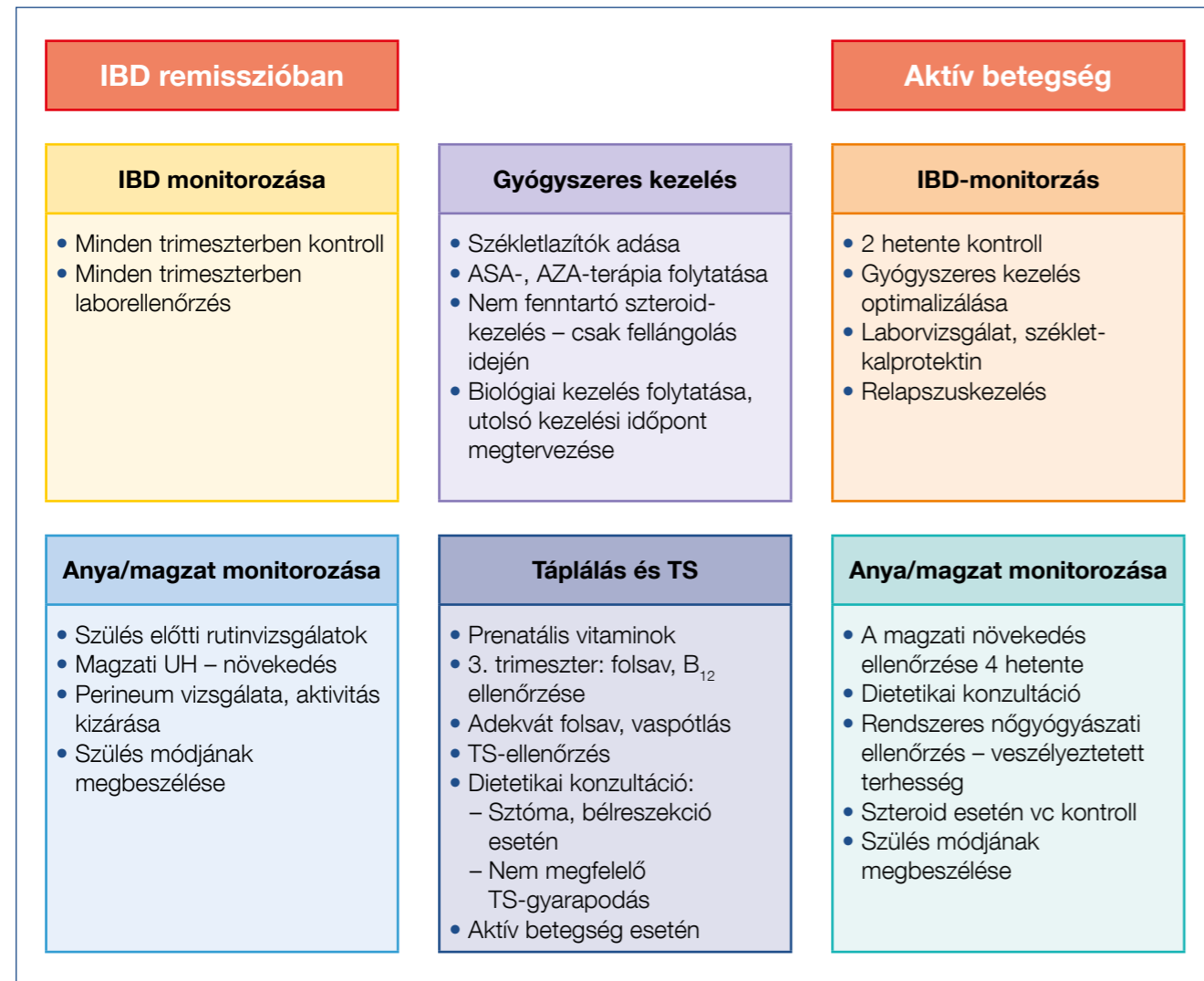
#### A terhesség hatása az IBD-re

Colitis ulcerosa esetén, ha a fogamzás a betegség inaktív állapotában történik, a visszaesés kockázata megegyezik a nem állapotos nőknél tapasztaltakkal. Ha a fogamzás aktív betegségben jön létre, a betegek kétharmadánál továbbra is aktív marad a betegség, és ezek kétharmadánál még súlyosbodik is, ezért fontos, hogy a fogamzás remissziós fázisban történjen. Colitis ulcerosa esetén a relapszus kockázata nagyobb, mint Crohn-betegek esetén. A legújabb prospektív vizsgálatok szerint a Crohn-betegeknél terhesség alatt a relapszus kockázata nem volt nagyobb a nem terhes betegekéhez képest. A babavállalás előtti gondozás, betegedukáció kiemelten fontos a terhesség alatti relapszus megelőzésében, kiemelve a gyógyszeres adherenciáját és a dohányzás elhagyását (1a ábra). A terhesség és a szülés az IBD-s betegek életminőségének javulásával jár, akár a szülést követő 10 évben is csökkenhet a relapszusok előfordulása (8). Az aktivitást mutató IBD-s beteg kezelése multidiszciplináris megközelítést igényel a terhesség során (9).

### 2. táblázat: Képkottó vizsgálatok biztonságossága terhesség alatt gyulladással járó bélbetegség esetén

Képkottó vizsgálat	Biztonságosság	Kiegészítés, megjegyzés
Hasi UH	Biztonságos	Elsőként választandó eljárás, terhesség végén korlátozott értékű
MRI	2. és 3. trimeszterben elvégezhető	Gadolinium nélkül javasolt, gadolinium adása egyéni mérlegelést igényel
CT- és röntgen-vizsgálatok	Nem javasolt	Sugárzás miatt nem javasolt, anyai életveszély esetén egyéni mérlegeléssel végezhető (MR, UH nem elérhető vagy nem informatív)
Gasztroszkópia	Végezhető	A 2. trimeszterben, fokozott aspirációveszély
Flexibilis szigmoidoszkópia	Biztonságos	Rövidebb vizsgálati idő, kisebb szedációigény
Kolonoszkópia	Végezhető	
Propofolszedáció	Alkalmazható	A lehető legkisebb dózisban

1b ábra: Terhesgondozás IBD-ben



**Kismamagondozás IBD-ben**

Rendszeres laboratóriumi ellenőrzés szükséges, legalább minden trimeszterben egyszer vizsgáljuk meg az ált. laboratóriumi paramétereiket. Végezzük mindezt úgy, hogy tudjuk, ezek a paraméterek fiziológiásan is eltérnek a terhesség alatt a normál értékektől (1. táblázat). A terhesség nem kóros, ha a CRP 20-ig megemelkedik, az albumin- és a hemoglobinszintük a dilúció következtében csökken (10, 11). A székkletkalprotektin-vizsgálat jól alkalmazható terhességben is, 250 U/g feletti érték mindhárom trimeszterben jól korrelál a betegség aktivitásával (12). Célszerű ezt a noninvazív módszert a terhességi szűrési stratégiába integrálni, gyakorisága egyéni elbírálást igényel. Az ECCO (European Crohn's & Colitis Organization), az ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) és a Toronto konszenzus alapján kolonoszkópiát akkor végezzünk csak (vérzés, súlyos anaemia stb.), ha befolyásolja az antenatális kezelési stratégiánkat, jól meggondolt indikációval, és lehetőleg a 2. trimeszterben (6, 9). Sigmoidoszkópia előnyben részesítendő a teljes kolonoszkópiával szemben. Kolonoszkópia során hypoxia léphet fel, mind az anyánál,

mind a magzatnál, figyelembe kell venni a kolonoszkópiához alkalmazott gyógyszerek (hashajtók, szedatívumok, antibiotikumok) teratogén hatását és a koraszülés veszélyét. Szedáció esetén a legkisebb hatékony dózis adása javasolt: a meperidin- és a fentanyl-szedáció biztonságos, a benzodiazepinek felmerült teratogén hatás. Vaszkuláris kompresszió megelőzése miatt háton fektetés nem javasolt, hiszen az uterus kompressziót gyakorol az aortára és a v. cavára, és így anyai hypotenziót és romló placentaris keringést okozhat (11, 12, 13). Magzati szedáció veszélye miatt magzati monitorozás javasolt a beavatkozás után (14). A képalkotó vizsgálatok biztonságosságát a 2. táblázat foglalja össze. A multidiszciplináris gondozás feladatait az 1b ábra mutatja be. A relapszus kezelése megegyezik a nem terhesség alattival, kivéve azathioprinnaiv betegek esetén, azt ne kezdjük az esetleges mellékhatások miatt (14, 15, 16).

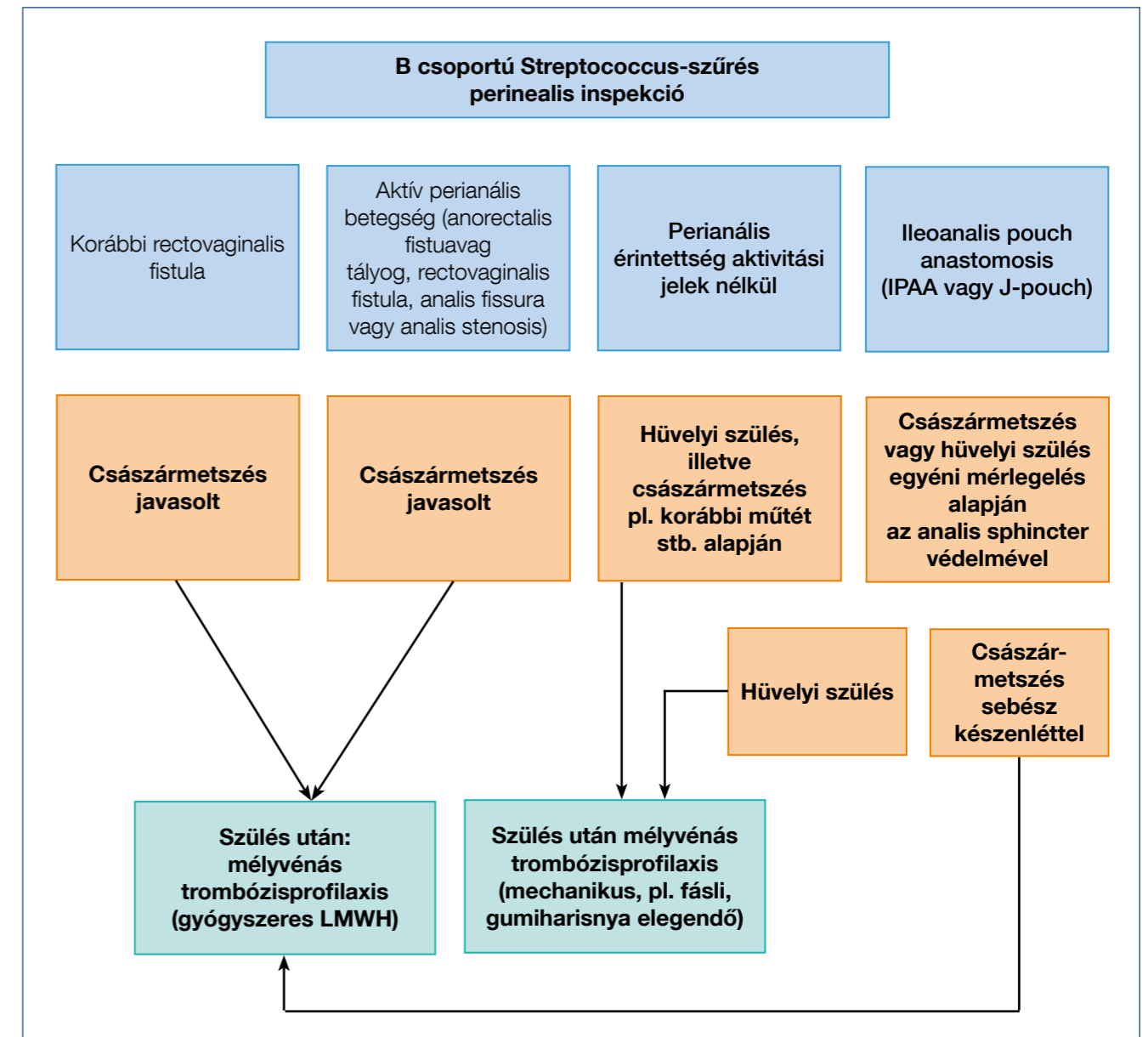
**Gyógyszeres kezelés**

A gyulladásos bélbetegségek kezelésében használatos legtöbb gyógyszer várandósság alatti használatakor alacsony kockázattal számolhatunk (9). Így például az 5-ASA-származékok (kivéve a dibutyl-phthalate-tartalmú

3. táblázat: Terhesség és szoptatás alatt alkalmazott gyógyszerek biztonságossága

Gyógyszer	FDA	Terhesség	Szoptatás
Mesalazin	B	Alacsony kockázat	Alacsony kockázat
Sulfasalazin	B	Alacsony kockázat	Alacsony kockázat
Kortikoszteroidok	C	Alacsony kockázat	Alacsony kockázat, a szoptatás a gyógyszer bevétele után 4 órával javasolt
Thiopurinok	D	Alacsony kockázat, 6-tg-nal kevés tapasztalat	Alacsony kockázat
TNF $\alpha$ -antagonisták	B	Alacsony kockázat, remisszió esetén 24. hét körül az elhagyása megfontolandó	Valószínűleg alacsony kockázat, de kevés az adat
Metotrexát	X	Kontraindikált	Kontraindikált
Thalidomid	X	Kontraindikált	Kontraindikált
Metronidazol	B	Az 1. trimeszterben kerülendő	Kerülendő
Ciprofloxacín	C	Az 1. trimeszterben kerülendő	Kerülendő

1c ábra: 35. heti teendők (18)



1d ábra: Szülés utáni gondozás

<b>Császármetszés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ha nincs fertőzés, 48 órán belül biológiai kezelés folytatható</li> <li>Sebfertőzés, ileus megelőzésének mérlegelése</li> </ul>	<b>Hüvelyi szülés</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>IBD-terápia folytatása</li> <li>Fájdalomcsillapítók, NSAID-ek rövid idejű alkalmazása</li> <li>Sztómakezelés</li> </ul>	<b>Újszülött monitorozása</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>24 óra múlva biológiai kezelés folytatható fertőzés kizárása után</li> </ul>
<b>Szoptatás</b>	<b>Védőoltások</b>	<b>IBD-menedzsment</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tofacitinib, mtx mellett ne szoptasson</li> <li>A mesalamin előnyösebb, mint a szulfasalazin</li> <li>A thiopurinok folytathatók</li> <li>A biológiai kezelés folytatható</li> <li>Görögszénamag kerülése</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az oltási protokoll alapján védőoltások beadása</li> <li>KIVÉVE: 6 hónapon belül élő kórokozót tartalmazó vakcina nem adható be terhesség alatt (pl. BCG) alkalmazott biológiai kezelés mellett (kiv. certolizumab)</li> <li>1 éves korban élő oltóanyagot tartalmazó vakcinák beadhatók (MMR, varicella)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sztómaellenőrzés (retrakció, stenosis, prolapszus)</li> <li>Sztómás nővér/sebész bevonása sz.e.</li> <li>Szteroid esetén vércukor-kontroll</li> <li>A szülés módjának megbeszélése</li> </ul>
<b>Általános teendők</b>	<b>Fejlődési rendellenességek kizárása</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Folyadékbevitel</li> <li>Kiegyensúlyozott étrend, testsúlykontroll</li> <li>Fogamzásgátlás</li> <li>Következő terhesség tervezése</li> </ul>		

formulát), kortikoszteroidok, thiopurinok és biológiai szerek esetében sem anyai, sem magzati komplikációkkal való szignifikáns összefüggés nem mutatható ki. Ugyanakkor a metotrexát alkalmazása teratogén hatása miatt kontraindikált mind a várandósság, mind a szoptatás alatt, valamint a tervezett terhesség előtti 3-6 hónapban elhagyása javasolt mind férfiak, mind nők számára. Általánosságban elmondható, hogy a betegség fellángolásából adódó komplikációk nagyobb veszélyt jelentenek mind az anya, mind a magzat számára, mint a terhesség időszakában megfelelő körültekintéssel alkalmazott gyógyszeres kezelés esetleges mellékhatásai.

A 3. táblázatban áttekinthetjük az IBD kezelésében leggyakrabban használt gyógyszereket, az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatóság (Food and Drug Administration, FDA) által a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozóan megalkotott klasszifikációs beosztást, valamint a szoptatás időszakára vonatkozó ajánlásokat.

### Biológiai kezelés terhesség és szoptatás alatt

Az IgG aktívan átjut a placentán a terhesség 2. trimeszterétől kezdve egészen a szülésig. A legtöbb hatóanyag a harmadik trimeszterben jut át, mindez a placenta neonatális Fc-receptorain keresztül. Az infliximab, az adalimumab, a golimumab, a vedolizumab és az ustekinumab mind IgG1 típusú monoklonális antitestek.

#### Infliximab

A legtöbb biztonsági adatot a gyulladással járó bélbetegség terhesség alatti alkalmazásáról az anti-TNF-antitestek esetén tudjuk (infiximab, adalimumab). Az anti-TNF-antitestek a harmadik trimeszterben jelentenek főtális expozíciót. A köldökzsín anti-TNF-szintje korrelál a terhességi héttel és az utolsó dózis alkalmazásának idejével. Az európai és az észak-amerikai irányelvek alacsony rizi-

kóji kezelésként ajánlják az anti-TNF-antitest-kezeléseket. Az ECCO (European Crohn and Colitis Organization) 2015-ös konszenzusa a 24–26. héten ajánlja a kezelés leállítását, a 2016-os ajánlás a kezelés további folytatását is lehetővé teszi. Az AGA (American Gastroenterological Association) 2019-es ajánlása szerint a kezelés megszakítás nélkül folytatható a harmadik trimeszterben, úgy, hogy az utolsó kezelést 6-10 héttel a tervezett szülés előttre időzítsük (6, 9, 17–20).

#### Vedolizumab

Kevés humán adat áll rendelkezésünkre. Retrospektív vizsgálatok, kis esetszámú prospektív vizsgálatok, illetve klinikai tanulmányok alapján a vedolizumab biztonsággal adható terhesség alatt, kezeléssel összefüggésbe hozható direkt vagy indirekt szövődményt nem észleltek (21, 22).

#### Ustekinumab

A terhesség alatti tapasztalatok elsősorban psoriasisos, illetve arthritis psoriathicában szenvedő beteg esetiportjaiból származnak. Ezekben az indikációkban az ustekinumab alacsonyabb dózist alkalmazták. Az eddigi legtöbb vizsgálatban, amint a terhesség kiderült, az ustekinumab-kezelést leállították (23).

#### Tofacitinib

A tofacitinib mint kismolekula átjut a placentán. Állatkísérletekben alkalmazva a humán dózisokat, a szer teratogénnek bizonyult. A jelenlegi ajánlás szerint tofacitinib-kezelés alatt fogamzásgátlás javasolt, legalább a kezelés leállítása után 4–6 héten keresztül (24, 25).

### Irodalom

- Selinger CP, Ghorayeb J, Madill A. What factors might drive voluntary childlessness (vc) in women with IBD? does IBD-specific pregnancy-related knowledge matter? *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1151–8. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw078>
  - de Lima A, Zelinkova Z, Mulders AGMGJ, et al. Preconception care reduces relapse of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1285–92. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.03.018>
  - Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, et al. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977–2011. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 564–71. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.50>
  - Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991; 100: 1638–43. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90663-6](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90663-6)
  - van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 107–24. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju006>
  - Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003–2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 724–34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04794>
  - Aukamp V, Sredl D. Collaborative care management for a pregnant woman with an ostomy. *Complementary Therapies in Nursing and Midwifery* 2004; 10: 5–12. [https://doi.org/10.1016/S1353-6117\(03\)00077-5](https://doi.org/10.1016/S1353-6117(03)00077-5)
  - Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-Analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 460–6. <https://doi.org/10.1111/apt.12417>
  - Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology* 2016; 150: 734–57. doi: 10.1053/j.gastro.2015.12.003.
  - Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-Analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 460–6. <https://doi.org/10.1111/apt.12417>
  - De Lima A, Galjart B, Wisse PHA, et al. Does lower gastrointestinal endoscopy during pregnancy pose a risk for mother and child? – A systematic review. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 15. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0244-z>
  - Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33: 46–8. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34772-7](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34772-7)
  - Nitsun M, Szokol J, Saleh H, et al. Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 549–57. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.02.010>
  - Tremblay E, Thérèse E, Thomassin-Naggara I, et al. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *RadioGraphics* 2012; 32: 897–911. <https://doi.org/10.1148/rg.323115120>
  - Panés J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 125–45. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04710>
  - Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD Part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 144–64. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>
  - Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: quiz e24: 286–92. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.011>
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.hu](http://www.gastronews.hu) weboldalon.

### Szülés

A gyulladással járó bélbetegségű nőknek, hogy milyen hatással lesz a szülés a betegségükre, illetve a sphincterfunkciójukra. Az utolsó hónapok előtt célszerű a nőgyógyász kollégával a tervezett szülés módját megbeszélni (1c ábra). Aktív perianális betegség (fistula, fissura, tályog, rectovaginalis fistula, anális stenosis) esetén elektív császármetszés javasolt. IPAA műtéten átesett betegnél is császármetszés relatív indikációja áll fenn, egyénileg kell mérlegelni a kismedencei flóra, az inkontinencia veszélye szempontjából (26, 27). Élő kórokozót tartalmazó védőoltást az újszülött az első 6 hónapban nem kaphat biológiai kezelés mellett. A szüléssel nem fejlődik be a bélbeteg komplex kezelése, a multidiszciplináris feladatokat az 1d ábra mutatja be.

### Összefoglalás

Annak ellenére, hogy a nyugalomban levő IBD ma már az esetek többségében nem kontraindikációja a gyermekvállalásnak, és a tudatos gyermekvállalással igen alacsonyra csökkenthető a betegség és a kezelésekre köthető szövődmények előfordulása, a betegek gyermekvállalással kapcsolatos féltelmei mégis igen gyakoriak. Sőt jelentős azon betegek aránya, akik a betegség és a kezelése miatt vállalnak kevesebb gyermeket. Emellett a betegek több mint fele nem kezelőorvosától kéri, illetve kapja meg a témában számára leghasznosabb információt. IBD-s betegek kezelése során, különösen gyermekvállalás tervezése esetén igen fontos a beteg együttműködése és a kezelőorvos által nyújtott megfelelő felvilágosítás, így segítve a betegeket a felelős döntéshozatalban (28).

# Az endoszkópos papillotomia hosszú távú következményei

Gyökeres Tibor dr.

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Honvédkórház, Gasztroenterológiai osztály, Budapest  
Correspondence: tiborgyokeres65@gmail.com

Endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) során gyakran kerül sor a Vater-papilla endoszkópos átmetszésére, a sphincterotomiára, rendszerint epeúti kő eltávolítása vagy sztent behelyezése előtt. A papillotomia a záróizom szabályozó és barrier funkciójának végleges elvesztésével jár. A jól ismert rövid távú szövődmények mellett a hosszú távon tapasztalható hátrányos hatások is figyelmet érdemelnek. A visszatérő epeúti kövek nagyarányú előfordulása mellett ilyen az epehólyag-gyulladás gyakori újrafellépése, ha az epehólyagot röviddel a papillotomia után nem távolítják el. Ezen hosszú távú szövődmények egyetlen rizikófaktora a pneumobilia megléte. Ez azonban csak a betegek kisebb részét érinti, mivel jelenleg ezekben az esetekben az epeúti köeltávolítás után a köves epehólyag korai sebészi eltávolítása a kezelési stratégia.

Azokban az esetekben, ahol az endoszkópos papillotomia elkerülhető (pl. 8 mm-nél kisebb epeúti kövek eltávolítása esetén), ott érdemes a sphincter funkciójának megőrzése, hogy a kései negatív következmények (visszatérő cholecystitis bent maradt epehólyag esetén, epeúti kőrecidíva, összes adverz esemény) esélyét csökkentsük. A teljesen fedetlen vagy részben fedett öntáguló epeúti fémsztentek, vagy egyszeres műanyag sztent behelyezése előtt a rutinszerű papillotomia kerülendő, kivéve a posztoperatív epecsorgás esetét, ahol a papillotomiát követő műanyag sztent behelyezése kevesebb poszt-ERCP pancreatitisszel jár, mint a papillotomia nélküli.

KULCSSZAVAK: endoszkópos retrográd cholangiographia, sphincterotomia

## Long-term outcome of endoscopic papillotomy

Endoscopic transection of the sphincter of the papilla of Vater during endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is a common procedure usually in connection with biliary stone removal or before stent insertion. Papillotomy results in irreversible loss of the regulating and barrier functions of the papilla of Vater. Besides the well-known early complications the long-term disadvantageous consequences should be taken into consideration. These are the high rate of relapsing common bile duct stones and frequent occurrence of cholecystitis in patients who did not undergo early cholecystectomy after papillotomy. The only risk factor for these long-term complications is pneumobilia. This concerns only small part of patients, as after biliary stone removal the early cholecystectomy is the standard of care, nowadays.

In cases when endoscopic sphincterotomy can be avoided (removal of biliary stones less than 8 mm), it would be worthwhile to preserve the function of the sphincter of papilla of Vater to decrease the risk of long-term negative consequences (cholecystitis in case of remaining gallbladder, relapsing biliary duct stones, overall adverse events). Current guideline suggests against routine endoscopic biliary sphincterotomy before the insertion of a single plastic stent or an uncovered/partially covered biliary self-expandable metal stents. In case of biliary plastic stenting for the indication of biliary leak the endoscopic papillotomy results in less post-ERCP pancreatitis compared to stenting without sphincterotomy.

KEYWORDS: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincterotomy

## Bevezetés

A nyombél leszálló szárában elhelyezkedő szervet, amely az epe és a hasnyálmirigy váladékának a bélbe ürülését szabályozza, Vater-papillának hívják. Az esetek döntő többségében a két vezeték egy rövid közös csatornával szájazik a nyombélbe, mindkét vezeték végét körkörös simaizomszövet veszi körül, a biliaris és a pancreas sphincter, ezen túl egy közös záróizom is körülöleli a papillát. Fiziológias körülmények között, amikor az étel a nyombélbe kerül, akkor az epehólyag összehúzódik, a papilla sphinctere pedig ellazul, lehetővé téve az emésztőnedvek bélbe jutását mindkét vezeték irányából.

Ha az epehólyagból a ductus cysticuson át az epeútba kő kerül, vagy de novo az epeútban képződik kő, akkor ez az esetek többségében klinikai tünetekhez vezet. Az epeúti kő epeúti elfolyási zavarhoz, epeúti gyulladásához, akár májtályog képződéséhez, epeúti szepszis, másfelől heveny hasnyálmirigy-gyulladás fellépéséhez vezethet, így a felismert choledochus kő eltávolítása ritka kivétellel mindenképpen indikált.

Míg korábban ez csak nyitott sebészi úton, a choledochus megnyitásával volt lehetséges, közel fél évszázada a kevésbé invazív endoszkópos úton történő izomátvátság, a papillotomia nyert teret. Ilyenkor a kövek eltávolítása a felvágott papillán át a nyombél felé történik.

Az első endoszkópos sphincterotomiáról egymástól függetlenül egy német (1) és egy japán (2) munkacsoport számolt be 1974-ben, alig néhány évvel az első diagnosztikus ERCP (3) leírása után. A Vater-papilla biliaris (és közös) izomgyűrűjének endoszkópos átvágása, más néven a papillotomia széles körben elterjedt és biztonságos eljárás.

Sztent behelyezése előtt az európai irányelv (4) alapján nem szükséges a papillotomia, ha egyszeres műanyag sztentet helyezünk be, és nem posztoperatív epeúti csorgásról van szó, vagy ha fedetlen, illetve részlegesen fedett öntáguló fémsztentet helyezünk be. A teljesen fedett epeúti fémsztentek esetén teoretikusan a pancreasz-vezeték kifolyásának blokkolása következhet be, ezért ilyenkor a papillotomia elvégzése ajánlott. A kisebb méretű (<8 mm) epekövek többségének eltávolítása is megoldható a biliaris sphincter lassú, ballonos kitágítása után, amely lehetővé teszi a sphincter funkció megőrzését (5). Mégis a mindennapi gyakorlat során mind sztent behelyezése előtt, mind a kisebb epeúti kövek eltávolítása előtt rendszerint elvégezzük a papillotomiát, hacsak valami más ok (pl. fennálló alvadási zavar) nem jelent kontraindikációt. A záróizom endoszkópos átmetszése után annak szabályozó funkciója véglegesen megszűnik.

## Elméleti megfontolások

Felmerül a kérdés, mi a hosszú távú következménye a sphincter átmetszésének?

A nyombél és az epeúti rendszer közötti barrier megszűnésével a duodenocholedochalis reflux gyakorta (23-65%) megjelenik, ahogy azt báriumos röntgenvizsgálatokkal igazolták (6, 7). Aerobiliát, a levegőnek az epeutakban való megjelenését 50-66%-ban lehet észlelni. Az epeutak

mikrobiális kontaminációja 60-100%-ban előfordul papillotomia után (8). Amíg az epe elfolyása szabad, addig a baktériumok jelenléte általában nem okoz problémát, bár az *Escherichia coli* béta-glükuronidázt termel, amely elősegíti a kalcium és a bilirubin kicsapódását, amelyek a barna pigmentkövek magjának fő alkotórészei.

Papillotomia után megváltozik az epe összetétele is, míg a lipidek és a koleszterintelítettség konstansak, addig az epesók összetétele megváltozik, a dihydroxy epesavak pedig citotoxikusak, így nem zárható ki elméletileg, hogy gyulladásos változásokat indítanak el (9).

Ezen túl a papillotomia következtében az epe kontrollálatlanul folyik a nyombélbe, ami csökkent epehólyag telődéssel, csökkent epehólyag motilitással jár együtt.

## Klinikai következmények

Az elméleti áttekintés után a rendelkezésre álló kevés klinikai vizsgálat segítségével elemezzük ki, hogy melyek a papillotomia hosszú távú következményei.

*Fujimoto és munkatársai* (10) harminc év adatait dolgozták fel retrospektíven azokban az epeúti köves betegekben, akikből sebészi nem távolították el a köves epehólyagot az endoszkópos beavatkozást követő 3 hónapon belül. (Jegyezzük meg már itt is, hogy napjainkban az epeúti kövek eltávolítása után a köves epehólyag korai eltávolítása a nemzetközileg elfogadott kezelési stratégia). Az 564, papillotomián és epeúti kő eltávolításon átesett páciensből (a szerzők a beavatkozás utáni teljes epeúti kömentességről vezetődróra feltölhető, intraductalis ultrahang segítségével győződtek meg) 3 hónapon belül csak 42 betegben végezték el a cholecystectomiát. A maradék 522 beteg (279 férfi, 243 nő, átlagéletkor: 66,2 [21-93] év) követék, és elemezték a kései szövődmények fellépésére hajlamosító rizikófaktorok vonatkozásában. Az átlagos követési idő 5,6±4,7 év (3 hónaptól 22,5 évig) volt, a betegekben fél-évente végeztek hasi ultrahangot vagy CT-t. Cholecystitis 39 esetben (7,5%) alakult ki, átlagosan 3,2 év (3 hónaptól 15,8 évig) követés után, amely probléma egy súlyos eset kivételével (perkután drenázs egy hónapig) konzervatív úton (7/38 betegben rövid idejű perkután drenázs alkalmazásával) két héten belül megoldható volt. Az elektív cholecystectomiát ezután 22/39 betegben végezték el. Bár a köves cholecystitis aránya magasnak tűnik, kétségtelenül nem történt összehasonlítás olyan betegcsoporttal, akikben az epeúti kövek eltávolításakor nem végeztek papillotomiát, és a köves epehólyag szintén tartósan a betegben maradt. Visszatérő epeúti kövesség az 522 követett betegből 60 esetében (11,5%) fordult elő, átlagosan 2 év (3 hónaptól 14,8 évig) követési idő alatt. Nyolc betegben több alkalommal is előfordult epeúti kő képződése (4 betegben kétszer, míg másik négy betegben legalább 3 alkalommal). A recidív epeúti kövességet is meg lehetett oldani egy eset kivételével endoszkóposan, az a beteg akut gennyes cholangitisben hunyt el, az időbeni ellátását cerebrovasculáris esemény hátráltatta. Papilla stenosis, illetve májtályog a követett betegekben nem fordult elő. A recidív epeúti kövesség aránya (11,5%) magasnak tűnik, azonban itt is hiányzik az összehasonlítás azzal a betegcsoporttal,





# A Citrafleet hatékony, biztonságos és jól tolerálható béltisztító készítmény

## A magyar IV. fázisú, obszervációs klinikai vizsgálat összefoglalása\*

Bor Renáta dr., Molnár Tamás dr.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Szeged

Correspondence: molnar.tamas@med.u-szeged.hu

A magyarországi prospektív, IV. fázisú klinikai vizsgálat 233, Citrafleet béltisztító készítményt alkalmazó beteg adatait értékelte. Adekvát béltisztítást (BBPS  $\geq 6$ ) 94,85%-ban sikerült elérni. Szignifikáns változás a szérumban kálium-, urea- és kreatininszintjeiben következett be, de a normál tartományon kívül lévő betegek aránya csak az urea esetén mutatott emelkedést. Semmilyen kellemetlenségről, vagy csak enyhéről számolt be a betegek 81,3%-a a készítmény használata kapcsán. A vizsgálat eredményei megerősítették, hogy a Citrafleet béltisztító készítmény hatékony, jól tolerálható, és biztonságosan alkalmazható a kolonoszkópos előkészítés során.

**KULCSSZAVAK:** Citrafleet, kolonoszkópos előkészítés, béltisztítás, magnézium-citrát plusz nátrium-pikosulfát, kolonoszkópia

## Citrafleet is an effective, safe and well-tolerated bowel cleansing product

The Hungarian phase IV clinical study assessed the data of 233 patients using Citrafleet bowel cleansing medication. Adequate (BBPS  $\geq 6$ ) bowel cleansing was achieved in 94.85% of cases. Statistically significant change occurred in serum potassium, urea and creatinine levels during the colonoscopy preparation, but rate of patients with values out of the normal range elevated significantly only in case of serum urea. None or very mild symptoms were reported in 81.3% of cases. The study confirmed that Citrafleet is an effective, safe and well-tolerated medication in colonoscopy preparation.

**KEYWORDS:** Citrafleet, colonoscopy preparation, bowel cleansing, magnesium citrate plus sodium picosulfate, colonoscopy

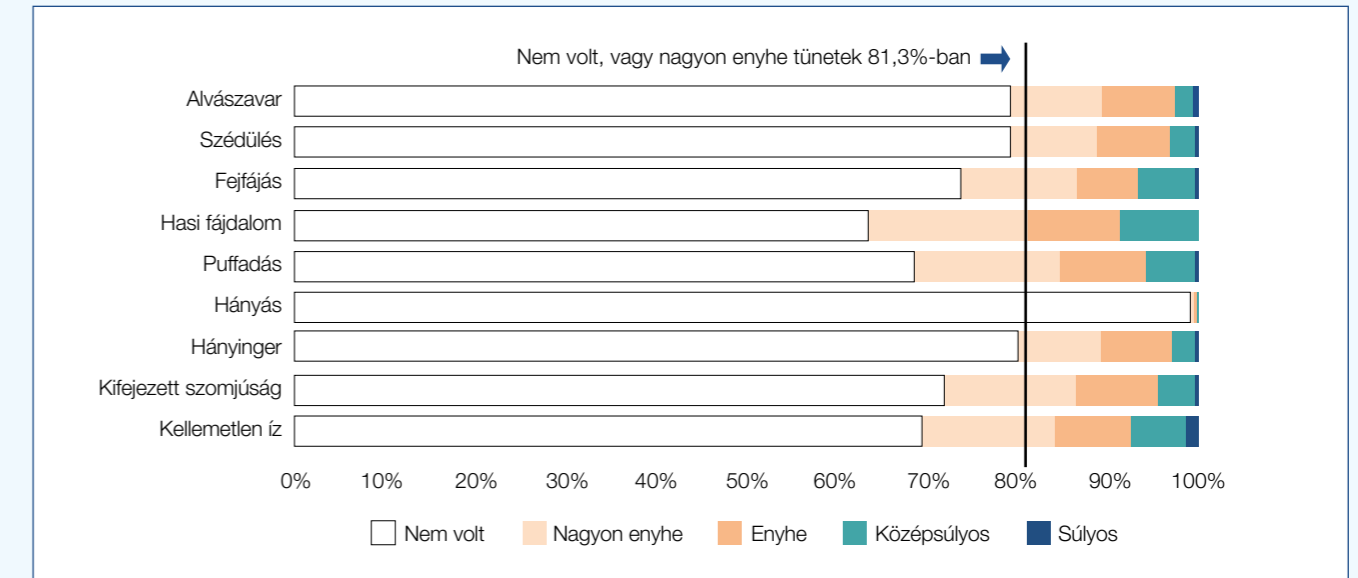
### Bevezetés

Az ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) irányelve a polietilén-glikol- (PEG-) és nem PEG-alapú béltisztítók alkalmazását egyaránt javasolja kolonoszkópos előkészítés során (1). A magnézium-citrát plusz nátrium-pikosulfát (MCNP) az egyik leggyakrabban használt nem PEG-alapú béltisztító, amely kettős, motilitásfokozó és laxatív hatással egyaránt ren-

delkezik (2). Korábbi tanulmányokból ellentmondásos adatok származnak az MCNP folyadék- és elektrolit-egyensúlyra, a szérumban magnéziumra gyakorolt hatásáról, ezért szükségesnek látszott egy nagy betegszámú, randomizált vizsgálat elvégzése ezen a területen. Prospektív tanulmányunk célja a Citrafleet készítmény hatékonyságának, tolerálhatóságának és biztonságosságának felmérése volt különböző társbetegségekkel is rendelkező betegekben.

\*Bor R, Matuz M, Fabián A, Szepes Z, Szántó K, Farkas K, Rutka M, Milassin Á, Pigniczki D, Bálint A, Tóth T, Molnár T. Efficacy, tolerability and safety of a split-dose bowel cleansing regimen of magnesium citrate with sodium picosulfate – A phase IV clinical observational study. Rev Esp Enferm Dig 2021 Sep; 113(9): 635–642.

1. ábra: A Citrafleet tolerálhatósága a kérdőív eredményei alapján: nem volt, vagy nagyon enyhe tünet jelentkezett az esetek 81,3%-ában. A leggyakoribb tünet a változó intenzitású hasi fájdalom (36,5%), a puffadás (26,5%) és a fejfájás (31,3%) voltak



### Betegek és módszerek

A vizsgálatban az alábbi 3 fő végpontot értékeltük, valamint másodlagos végpontként ezeket a betegek releváns társbetegségeinek függvényében elemeztük:

- Tolerálhatóság:** validált tolerabilitási kérdőív és egy 10 pontos skála alkalmazásával (3).
- Hatékonyság:** Boston béltisztítási skála (Boston Bowel Preparation Scale, BBPS) alkalmazásával (4), ahol az adekvát, illetve kiváló béltisztítást  $\geq 6$ , illetve  $>7$  pontként definiálták.
- Biztonságosság:** a szérumban elektrolitszintek (nátrium, kálium, magnézium) és vesefunkciós paraméterek (urea, kreatinin) változásának értékelésével.

### Eredmények

#### Tolerálhatóság

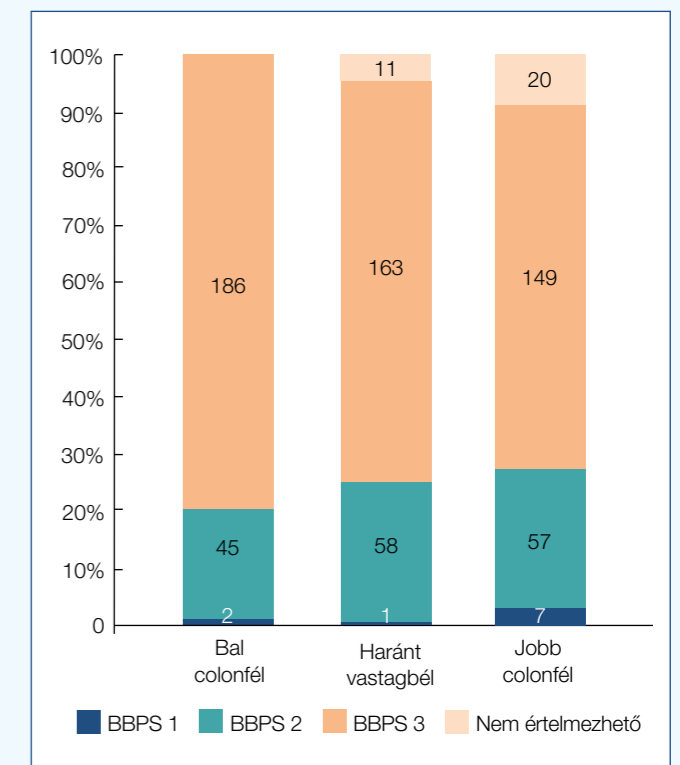
A tolerabilitási kérdőívet 233 beteg töltötte ki, és közülük 153 vállalta a biztonságossági vizsgálatot is. A betegek tüneteit az 1. ábra szemlélteti. A 10 pontos tolerabilitási skálán a készítményt  $8,71 \pm 1,80$  pontra értékelték, és ezt nem befolyásolta a nem, a társbetegségek, az életkor, a megelőző hasi műtétek és az IBD sem, továbbá nem volt különbség a megfelelően és az elégtelenül előkészült csoportok között sem. A betegek 21,2%-a alkalmazott korábban más béltisztító készítményt, akik közül 48% szerint jobban tolerálható volt, mint a korábbi, és csak egy beteg találta kellemetlenebbnek. A betegek mindössze 2,58%-a zárkózta el a készítmény ismételt használatától, de közülük egy sem alkalmazott még egyéb béltisztítót.

#### Hatékonyság

A béltisztítás 94,85% megfelelő, míg 72,96%-ban kiváló volt (2. ábra), és az eltérő szegmentumok részpontszámai között nem mutatkozott eltérés (jobb colonfél:  $2,67 \pm 0,54$ ;

haránt vastagbél  $2,73 \pm 0,46$ ; bal colonfél  $2,79 \pm 0,43$ ). Az IBD-betegeknél a nem kiváló előkészítés esélye szignifikánsan magasabb volt ( $2,76$ ; 95% CI:  $1,40-5,51$ ), míg tendenciózus eltérés mutatkozott diabetes mellitus ( $2,15$ ; 95% CI:  $0,79-5,81$ ) és antidepresszáns-szedés ( $1,70$ ; 95% CI:  $0,40-5,81$ ) esetén. A béltisztítást egyéb beteggel (60 év feletti életkor, nem, megelőző hasi műtétek, bélreszekció) és társ-

2. ábra: A bélszegmentumok BBPS-pontértékei nem tértek el egymástól szignifikánsan: jobb colonfél  $2,67 \pm 0,54$ , haránt vastagbél  $2,73 \pm 0,46$  és bal colonfél  $2,79 \pm 0,43$



betegséggel (hypothyreosis, székszorulás, diverticulosis) nem befolyásolták a jobb colonfélben sem.

### Biztonságosság

A biztonságossági alvizsgálatban adverz eseményről az előkészítés kapcsán a betegek nem számoltak be. A szérumszintekben ugyan szignifikáns változás következett be, de a normál tartománytól érdemben nem tértek el (1. táblázat és 3. ábra).

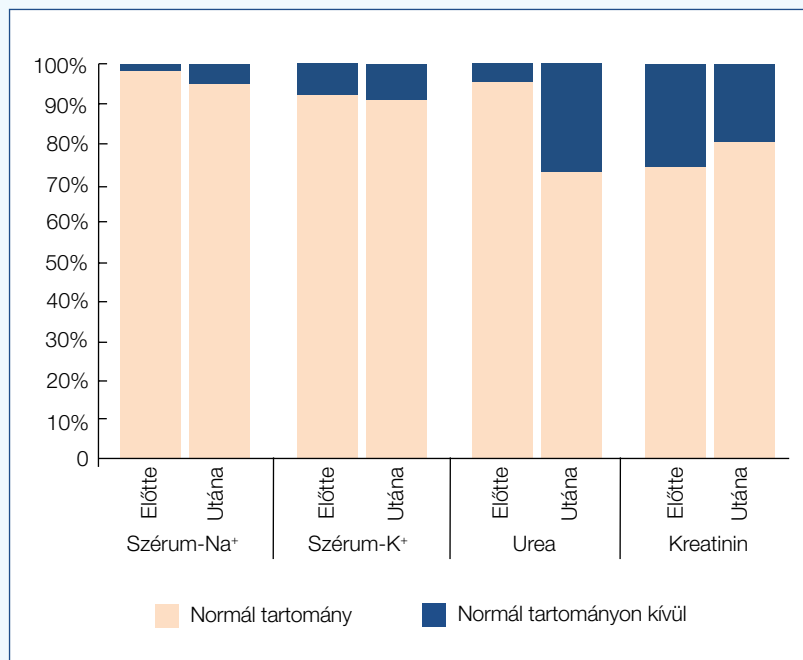
### Megbeszélés

Az első magyar prospektív, az MCNP klinikai eredményeit vizsgáló tanulmány adatait összegeztük dióhéjban. A több mint 200 beteg értékeléséből származó adatok a Citrafleet kedvező hatékonyságát, jó tolerálhatóságát és megfelelő biztonságosságát mutatva korábban publikált nemzetközi tanulmányokkal. Egy korábbi, 25 randomizált vizsgálatot elemző metaanalízis az MCNP és a PEG összevetésénél béltisztaságban, adenoma- és polipdetekcióban a két hatóanyag között nem talált különbséget (5). *Manes és munkatársai* igazolták, hogy a Citrafleetnél is javasolt osztott dózizás, mert hatékonyabb a béltisztaság (69,8% vs. 85,8%;  $p=0,0001$ ) és a betegcompliance szempontjából is (0,7% vs. 7,1%;  $p<0,0001$ ) (6). Tanulmányunkban nem mutatkozott összefüggés a korábbi vizsgálatokban említett prediktorok és a hatékonyság között (férfi nem, májcirrózis, diabetes mellitus, triciklusos antidepresszánsok szedése, stroke utáni állapot, délutáni kolonoszkópia) (7, 8). Ellentmondásosak a korábbi adatok az MCNP szérumszintekre gyakorolt hatásáról. A 65 év felettieket bevonó, MCNP-t és PEG-et összevető retrospektív vizsgálat hyponatraemia miatti magasabb hospitalizációs rátát mutatott (RR: 2,4; 95% CI: 1,5–3,9), de a mortalitás nem tért el (9). Súlyos, életet veszélyeztető hyponatraemiáról csak esettanulmányokban számoltak be (10, 11). Ezzel

**1. táblázat: A szérumszintek változása az előkészítés során**

	Előtte	Utána
Nátrium (mmol/l)	140,98±2,22	140,49±2,63
Kálium (mmol/l)	4,38±0,43	4,25±0,43
Urea (mmol/l)	4,86±1,37	3,84±1,43
Kreatinin (nő) (μmol/l)	69,32±12,22	72,96±12,11
Kreatinin (férfi) (μmol/l)	81,07±16,02	84,54±15,11
Magnézium (mmol/l)	0,88±0,06	0,96±0,09

**3. ábra: Csak az urea esetén mutatkozott a normál tartományon kívüli betegek arányában szignifikáns emelkedés (3,95% vs. 26,97%;  $p<0,0001$ ), a változás tendenciózus volt a kreatinin szempontjából (19,09% vs. 25,66%;  $p=0,076$ ). Hospitalizáció egy esetben sem volt szükséges**



szemben a real-life kohorszvizsgálatok ilyen összefüggést nem tudtak kimutatni saját tanulmányunkhoz hasonlóan (12, 13).

Az MCNP használatánál nyálkahártya-léziók megjelenését észlelték a rectumban és a distalis szigmapélben, amely IBD-t utánozhat (14, 15). Az IBD esetén kritikusan fontos a béltisztaság az aktivitás megítélése és a dysplasiaszűrés szempontjából, de nyolcból egy betegnél fellángolás jelentkezik hetekkel a kolonoszkópia után a béltisztítás miatt (16, 17). Az ESGE irányelve PEG-alapú béltisztítást javasol IBD-ben, habár a közelmúltban publikált francia multicentrikus CLEAN-vizsgálat azt mutatta, hogy jobb az MCNP hatékonysága és tolerálhatósága (1, 18). A magyar tanulmányban IBD esetén a Citrafleet biztonságosnak bizonyult, még aktív betegségben sem alakult ki adverz esemény.

### Következtetések

A Citrafleet béltisztító készítmény hatékonysága és tolerálhatósága kimagasló fiatal és idős betegek esetén egyaránt. A korábbi tanulmányok által felvetett tényezők (férfi nem, 60 év feletti életkor, diabetes mellitus, antidepresszáns-szedés, IBD, diverticulosis, megelőző hasi műtétek, bélreszekció) nem befolyásolták a hatékonyságát, és a béltisztulás mértéke megfelelő volt a jobb colonfél területén is. A Citrafleet statisztikailag szignifikáns változást idézett elő a szérumszintekben és vesefunkcióban, de ezek mértéke klinikailag nem volt releváns: csak az urea esetén növekedett szignifikánsan a normál tartományon kívül lévő betegek aránya.

## Irodalom

1. Hassan C, East J, Radaelli F, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline-update 2019. *Endoscopy* 2019; 51(8): 775–794. <https://doi.org/10.1055/a-0959-0505>
2. Hoy SM, Scott LJ, Wagstaff AJ. Sodium picosulfate/magnesium citrate: A review of its use as a colorectal cleanser. *Drugs* 2009; 69(1): 123–136. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969010-00009>
3. Lawrance IC, Willert RP, Murray K. A Validated Bowel-Preparation Tolerability Questionnaire and Assessment of Three Commonly Used Bowel-Cleansing Agents. *Dig Dis Sci* 2013; 58(4): 926–935. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2449-0>
4. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69(3 suppl.): 620–625. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.05.057>
5. Jin Z, Lu Y, Zhou Y, Gong B. Systematic review and meta-analysis: sodium picosulfate/magnesium citrate vs. polyethylene glycol for colonoscopy preparation. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(5): 523–532. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2013-5>
6. Manes G, Repici A, Hassan C. Randomized controlled trial comparing efficacy and acceptability of split- and standard-dose sodium picosulfate plus magnesium citrate for bowel cleansing prior to colonoscopy. *Endoscopy* 2014; 46(8): 662–669. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1365800>
7. Yadlapati R, Johnston ER, Gregory DL, Ciolino JD, Cooper A, Keswani RN. Predictors of Inadequate Inpatient Colonoscopy Preparation and Its Association with Hospital Length of Stay and Costs. *Dig Dis Sci* 2015; 60(11): 3482–3490. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3761-2>
8. Mahmood S, Farooqui SM, Madhoun MF. Predictors of inadequate bowel preparation for colonoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30(8): 819–826. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001175>
9. Weir MA, Fleet JL, Vinden C, et al. Hyponatremia and sodium picosulfate bowel preparations in older adults. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(5): 686–694. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.20>
10. Costelha J, Dias R, Teixeira C, Aragão I. Hyponatremic Coma after Bowel Preparation. *Eur J Case Reports Intern Med* 2019; 6(9): 1. [https://doi.org/10.12890/2019\\_001217](https://doi.org/10.12890/2019_001217)
11. Frizelle FA, Colls BM. Hyponatremia and seizures after bowel preparation: Report of three cases. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(2): 393–396. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-0778-6>
12. Sacks NC, Sharma A, Cyr PL, Bertiger G, Dahdal DN, Brogadir SP. Real-world comparison of the effectiveness and safety of different bowel preparation agents. *Clin Exp Gastroenterol* 2018; 11: 289–299. <https://doi.org/10.2147/CEG.S171861>
13. Young LE, Sacks NC, Cyr PL, Sharma A, Dahdal DN. Comparison of claims data on hospitalization rates and repeat procedures in patients receiving a bowel preparation prior to colonoscopy. *SAGE Open Med* 2017; 5: 205031211772799. <https://doi.org/10.1177/2050312117727999>
14. Lawrance IC, Willert RP, Murray K. Bowel cleansing for colonoscopy: prospective randomized assessment of efficacy and of induced mucosal abnormality with three preparation agents. *Endoscopy* 2011; 43(5): 412–418. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1256193>
15. Hammer J, Howell S, Bytzer P, Horowitz M, Talley NJ. Symptom clustering in subjects with and without diabetes mellitus: a population-based study of 15,000 Australian adults. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(2): 391–398. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07236.x>
16. Menees S, Higgins P, Korsnes S, Elta G. Does colonoscopy cause increased ulcerative colitis symptoms? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(1): 12–18. <https://doi.org/10.1002/ibd.20049>
17. Denters MJ, Schreuder M, Depla ACTM, et al. Patients' perception of colonoscopy: patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome experience the largest burden. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(8): 964–972. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328361dcd3>
18. Briot C, Faure P, Parmentier AL, et al. Efficacy, Tolerability, and Safety of Low-Volume Bowel Preparations for Patients with Inflammatory Bowel Diseases: The French Multicentre CLEAN Study. *J Crohns Colitis* 2019; 13(9): 1121–1130. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz040>

*Az összefoglaló megjelenését a Goodwill Pharma Zrt. támogatta. Az összefoglalóban szereplő információk a szerzők nézetét tükrözik. Az említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.*

# Intesztinális histaminosis: a hisztaminintoleranciaként is ismert klinikai tünetegyüttes kóroktani és terápiás összefoglalása

Révész Anett<sup>1</sup>, Bán Orsolya<sup>1</sup>, Várdi Katalin dr.<sup>1</sup>, Peták István dr.<sup>2</sup>, Schwab Richárd dr.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>MiND Klinika Kft., Budapest; <sup>2</sup>Oncompass Medicine Zrt., Budapest  
Correspondence: mailbox@schwab.hu

A gyakran hisztaminintoleranciaként (HIT) is említett, komplex etiológiájú tünetegyüttes egy nem pontosan definiált klinikai entitás, amelyet mind a mai napig nem fogadtak be a hivatalos orvosi nomenklaturába. A tünetek megjelenését hisztamin mediálja, amelynek eredete vitatott: felmerül a fokozott felszabadulás, a csökkent elimináció és az exogén hisztaminforrások szerepe is. A tápcsatorna szerepét az etiopatogenezisben alátámasztja, hogy bizonyos ételek és tápanyagok jellegzetesen kiváltják a tüneteket. Az egyszerű táplálékallergiától ugyanakkor elkülöníti ezt a tünetegyüttest, hogy ugyanazon allergének szokatlanul eltérő súlyosságú formáját idézik elő más és más időpontokban.

Az elmúlt 20 évben elérhetővé vált egy ELISA-szérumbiomarker: a diamino-oxidáz- (DAO-) meghatározás, amely reprodukálható módon korrelációt mutat a tünetek súlyosságával, illetve megfogalmazódtak diétás ajánlások, amelyek a hisztaminfelszabadításért felelős tényezők, illetve exogén hisztaminforrások eliminációja révén enyhíteni hivatottak a betegek tüneteit. Nem állnak ugyanakkor rendelkezésre randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok ezek hatékonyságának megítélésére, és a klinikus szubjektív tapasztalata, hogy bár sok esetben javítanak a páciens tüneteire, nem szüntetik meg őket, és az életminőséget negatívan befolyásolják. A mikrobiommal és az intestinális barrierrel kapcsolatos kutatások ugyanakkor szemléletváltást hoztak ezen a területen is. Mai ismereteink szerint a szérum DAO-szintjének csökkenése a leukocytákban tárolt „DAO-pool” konzumpciós hiányának az indikátora, amely többnyire a barriersérülés miatti krónikus hisztaminfelszabadulással összefüggésben alakul ki. Épp ezért a kórkép elnevezésére az *intesztinális histaminosis* megfelelőbbnek látszik. A kórkép kezelésének előterébe ugyanakkor a hisztaminfelszabadulás oka, a mikrobiom- és a bélbarrier-sérülés okainak felderítése és ezek célzott táplálásterápiás megoldása kell hogy kerüljön.

KULCSSZAVAK: hisztamin, diamino-oxidáz, intestinális permeabilitás, PAMP, táplálásterápia, probiotikumok

## Intestinal histaminosis: a summary of the etiopathogenesis and therapeutic aspects of the clinical syndrome also known as histamine intolerance

Histamine intolerance (HIT) is an ill-defined clinical entity that has not yet been included in the official medical nomenclature. Symptoms are mediated by histamine, but its origin is largely disputed: increased release, reduced elimination and the role of exogenous histamine sources have all been suggested. The role of the alimentary tract in the etiopathogenesis is underlined by the fact that certain foods and nut-

rients typically trigger the symptoms. At the same time, what separates this syndrome from simple food allergy is that the allergens typically cause variable severity of symptoms at different time points.

In the last 20 years, a serum ELISA biomarker has become available: diamine oxidase (DAO) shows a reproducibly correlates with the severity of the symptoms, and dietary recommendations have been introduced for symptomatic relief from histamine release and exogenous sources of histamine. At the same time, randomized controlled clinical trials are not available to prove their effectiveness, subjective clinical experience is that they improve the patient's symptoms in many cases, yet do not eliminate them completely and have massive negative impact on the quality of life.

However, research on the microbiome and on the intestinal barrier has opened new insights to this field as well. According to our current knowledge, the decrease in the serum DAO level is an indicator of the consumption of the "DAO-pool" stored in leukocytes, which most often develops in connection with chronic histamine release due to the barrier damage. That is why *intestinal histaminosis* seems more appropriate for the name of the disease. We suggest that the main clinical focus should be targeted at identification of the cause of histamine release: changes of the gut microbiome and intestinal barrier damage, which in turn directs targeted nutritional therapy at the forefront of the treatment of the disease.

KEYWORDS: histamine, diamine oxidase, intestinal permeability, PAMP, nutritional therapy, probiotics

## Bevezetés

A hisztamin kóroki szerepe allergiás kórképekben egyike a XX. század orvosi biológiai kutatási vívmányainak, amely korán klinikai jelentőséget is kapott. A később Nobel-díjas Henry Dale izolálta kollégáival 1910-ben (1), és még abban az évben fény derült a szerepére az azonnali hiperszenzitivitási reakcióban (2). Már abban az időben tudott volt, hogy a hisztamin rendkívül ubikviter módon jelenik meg az élővilágban, növényekben is megtalálható, valamint rothasztóbaktériumok (ezek között a bélflórát alkotó fajok) is termelik (3). A hisztamin szerepe az emberi szervezetben azóta kutatás tárgya, és egyelőre úgy tűnik, hogy minél többet tudunk a megjelenéséről, azzal egyre inkább azt látjuk, hogy mennyire nem értjük az egymással látszólag összefüggésben nem lévő funkciókat a gyomorsav-szekréció szabályozásától a thalamus fájdalommodulációján át a gyulladásban betöltött komplex szerepéig. Paul Ehrlich nevéhez fűződik (1879-ben) a hízósejtek felfedezése (4). Szerepüket az anafilaxiás reakció patogenezisében a század 40-es éveiben írták le (5), és mai tudásunk szerint is a bazofil granulocytákkal együtt az elsődleges hisztamintermelésért felelős sejtjei az immunrendszernek. Korábban úgy gondolták, hogy a hízósejtek ezekből differenciálódnak és vándorolnak a nyálkahártyákba és az ezzel asszociált kötőszövetekbe, de mára kiderült, hogy a haematopoiesis során más sejtvonalakból származnak (6).

A hisztamin ezekben a sejtekben citoplazmatikus granulomokban tárolódik, ahonnan a sejtek aktiválódása kapcsán exocytosisal szabadul fel. Az aktiválódás lehet immunológiai és attól független stimulusok eredménye is (7). Az antigéneknek legkitettebb nyálkahártya-felületek a szervezetben a légúti és a gasztrointesztinális traktus hámborítása és az ez alatt található kötőszövet. Itt mind a levegőben szálló, mind a táplálékkal bevitt, valamint a rezidens flórából származó bakteriális, illetve egyéb, ma a mikrobiomhoz sorolt PAMP- (pathogen associated mo-

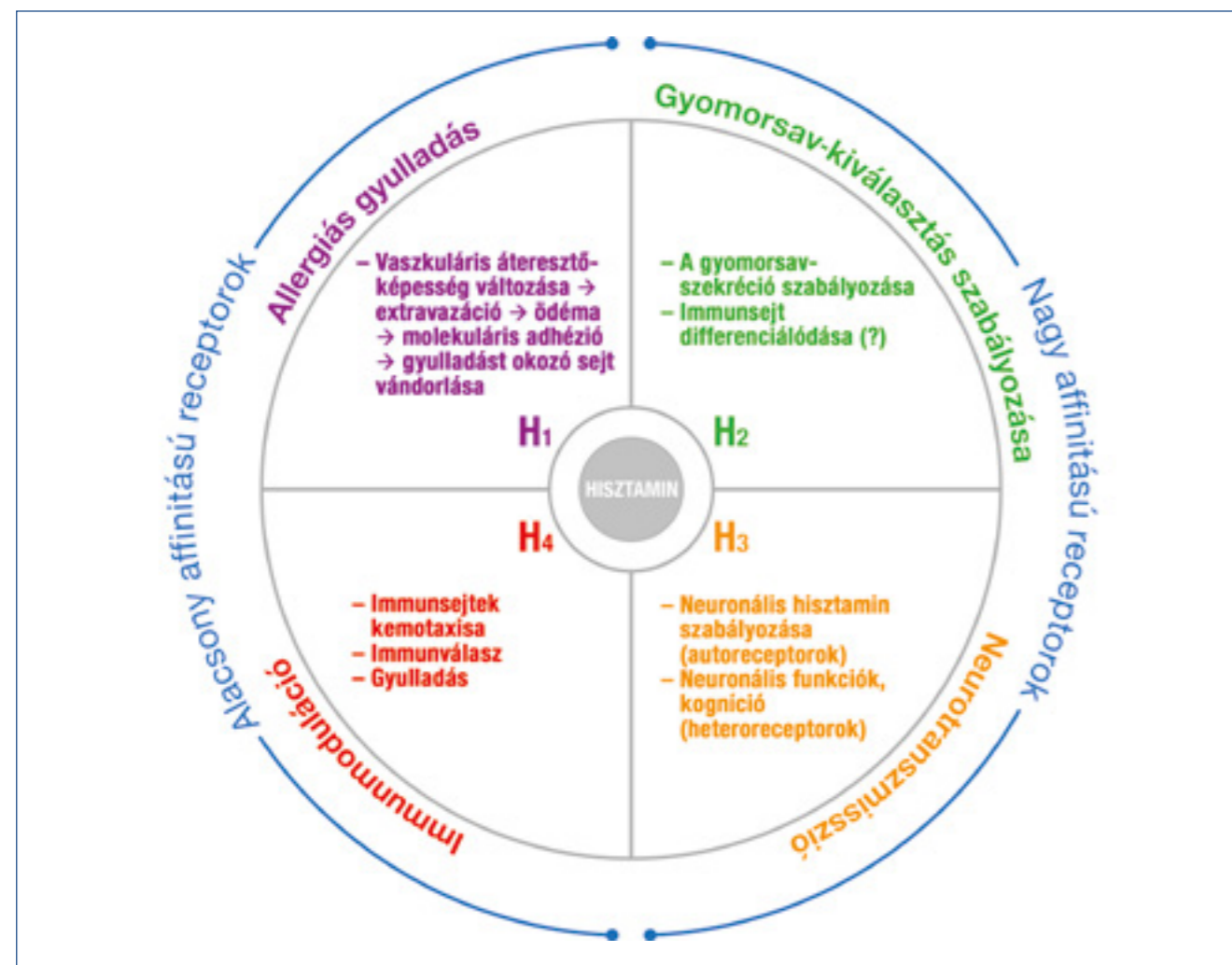
lecular pattern, kórokozóasszociált molekuláris mintázat) struktúrák szolgálnak „gazdag” antigénforrásként.

A hisztamin potens biológiai feladata miatt fontos, hogy célzottan, térben és időben lokalizáltan szabaduljon fel, fejtsse ki proinflammatorikus és egyéb hatásait, majd gyors bomlása révén eliminálódjon. Ennek két útja lehetséges a szervezetben. Jelenleg elsődlegesen számon tartott degradációs út az endogén hisztamin eliminációja a hisztamin-metil-transzferáz (HMT) útvonal. A HMT a cytosolban jelen lévő enzim, amely nagyon sok egyéb sejtben is előfordul, pl: a vese tubulus- és glomeruláris sejtjeiben, az itt is jelen lévő hízósejtekben, illetve a máj Kupffer-sejtjeiben, de ezeken kívül a bronchusok, trachea, lép, prosztata, ováriumok, gerincvelő és az agyszövet is tartalmazza. Továbbá a HMT enzim polimorfizmusa és a hisztamin megváltozott metabolizmusa összefüggést mutat bizonyos pszichiátriai betegségek megjelenésével is (8). A HMT-aktivitás mérése klinikai körülmények között nem megoldott, ezért csak a HMT expressziós mintázatát és polimorfizmusait lehet jelenleg vizsgálni, de ebből is látható, hogy patofiziológiai szerepének a ma ismert betegségasszociációk csak a jéghegy csúcsát jelentik.

A hisztamin bontásáért az extracelluláris térben felelős enzim a diamino-oxidáz (DAO). A DAO jellemzően a nyálkahártya felszínén termelődik, amiből adódott az a ma is közkeletű következtetés, hogy az exogénhisztamin-források eliminációját szolgálja elsősorban, de erre kísérletes bizonyítékok nemigen vannak. Tudjuk ugyanakkor, hogy az ornyálkahártya hámsejtjeinek HMT-expressziója nagyságrendekkel magasabb, mint a DAO-expresszió, ami ennél szofisztikáltabb magyarázatot sejtet (9). Miután a DAO szérumszintje mérhetővé vált, rengeteg megfigyelés és kísérletes adat áll rendelkezésünkre ennek mechanizmusáról és az ezzel együtt sok esetben megjelenő klinikai hatásáról, de ennek részletes bemutatására később kerül sor.

A lokálisan termelődő, illetve a keringő hisztamin hatásainak szelektivitását közvetítő tényezője a különböző hisz-

1. ábra: A hisztaminreceptorok altípusai és élettani szerepük



taminreceptorok megoszlása a szervezetben. Ennek leegyszerűsített modellje az 1. ábrán látható. A hisztamint a biogén aminok közül elsőként fedezték fel, ezért az egyike a legtöbbet vizsgált vegyületeknek. Hatását a G-proteinkapcsolt „rhodopsin-like” receptorhoz köthető hatásai közvetítik, amelyek közül 4 altípust különítettek el, mind filogenetikai, mind hatásmechanizmus vonatkozásában (10). A jelen összefoglalás, illetve a gasztroenterológiai tünetképzés szempontjából a H1 receptorhoz köthető gyulladásmédiáló hatáson kívül a simaizomra gyakorolt komplex (rapid átmeneti relaxáció és tartós kontrakció) hatás emelhető ki, amely speciefüggő (11). Ezek a hisztaminfüggő hatások további kutatások ígéretes célpontját jelentik (12) az irritábilis bél szindróma patogenezisében, amelynek egyik fontos végső közös jelátviteli útvonala is lehet különböző etiológiai tényezők mentén (13).

### A hisztaminparadoxon

A „hisztaminfelszabadító” tényezők között empirikus módon ma felsorolják a magas hisztamintartalmú élelmiszereket, illetve azokat az előanyagokat, elsősorban a histidint, amely elősegíti a hisztamintermelést. Ez egy mechanisztikus elképzelés arról, hogy ha egy szubsztá-

tot túltelítünk egy oldatban, reakcióközegben, akkor több végtermék keletkezik. Ez paradox feltételezés, egyrészt azért, mert az enzimatis reakciókra ez nem jellemző, miután ezek energiafüggő, szorosan szabályozott folyamatok. Mégis ellentmondásos, mert klinikailag igazolva látják a betegek a tünetek megjelenését a hisztaminfelszabadító ételek fogyasztása után.

Ennek hipotetikus magyarázatához először a probléma összetettségét kell jobban megérteni biokémiai szinten, ami lehetőséget ad oki kezelés tervezésére személyre szabottan, a ma elérhető biológiai, biokémiai ismeretekkel a birtokunkban is. Itt érdemes említést tenni a krónikus spontán urticaria (CSU) „szindrómáról”, amely egy tünetileg definiált klinikai entitás: 6 hétnél hosszabb lefolyású, a hét „majdnem minden napján” megjelenő, urticariiform bőrtünetek jellemzik. Ennek patogenezisében mind a hisztamin, mind az IgE-mediált immunitás szerepe terápiásan igazolt: a H1 antihisztaminok és új generációs célzott biológiai ágensek szerepe van előtérben (omalizumab), de a kezelési arzenált kiegészíti a klasszikus immunuszuppresszió teljes tárháza a szteroidoktól a cyclosporinon, a tacrolimuson és a dapszonon át a sulfasalazynig (14). Didaktikai szempontból azért lényeges ezt a klinikailag és tünettanilag, illetve terápiásan nagyon jól körülírt, ha úgy

tetszik, „extrém súlyos” formáját mint modellbetegséget megismerni közelebről a hisztaminkóroktan közelebbi megértéséhez, mert jól demonstrálják a „végső közös út” mechanizmust.

Az oki kezelések tervezésénél ez az egyik legfontosabb klinikai fenomén, amelyet szem előtt kell tartani. Az ok és okozat elkülönítése során ugyanis a végső közös út egy olyan tünetileg homogénnek látszó entitást takar, amelynek a hátterében ugyanakkor rendkívül heterogén patogenezis állhat. A gasztroenterológiában ennek a típuspéldája a hasmenés. Itt a végső közös út a colona jutó magas ozmolaritású székletbennék megjelenése, amely megakadályozza a víz visszaszívódását. Annak számos oka van, hogy miért jut ozmotikusan aktív bennék a vastagbélbe: ionpumpák bénulásától a motilitás felgyorsulásán át a legkülönbözőbb felszívódási zavarokig. Ezek mind hasmenés formájában manifesztálódnak.

A CSU „szindróma” (idézőjelben, mert ezt a hivatalos orvosi nomenklatura nem szindrómaként jelöli, de értelmezésünk szerint valójában az – tehát nem önálló betegségentitás, „csak” egy heterogén tünetegyüttes). Tehát a histaminosis egy olyan végső közös útját jelöli, amikor az IgE-mediált hisztaminfelszabadulás, illetve az eliminációs zavar együttesen tartós hisztaminszint-emelkedést okoz, ami jellegzetes bőr- és egyéb klinikai tünetekkel társul. Mindez egy circulus vitiosus formájában állandósul. A patomechanizmusban igazolt a véralvadási kaskád aktivációja, fertőzések, különösen Gram-negatív, lipopoliszacharid- (LPS-) tartalmú sejtalkomponensek és ezek tolllike receptor (TLR) aktivációja (15).

A hisztaminparadoxon és a CSU szindróma összevetése azért érdekes, mert a gasztroenterológiában sokszor hisztaminintoleranciaként említett, de a hivatalos nevezékben nem fogadott klinikai entitás a CSU tünetegyüttes intesztinális megjelenési formájának felel meg. Az intesztinális eredetű hisztaminintoleranciának tünetileg része a krónikus urticaria, de jellegzetesen együtt jár ételintoleranciával jellemezhető tünetekkel is, illetve egyéb extraintesztinális manifesztációkkal. Helyesebb lenne tehát *hisztaminintolerancia szindróma* helyett *intesztinális histaminosisként* definiálni.

### Az intesztinális histaminosis

Foglaljuk tehát össze, hogy mely kórfolyamatok végső közös útja jelenti az intesztinális hisztaminintoleranciát, és ennek milyen kapcsolata van az általános légúti, illetve a kültakarót érintő allergiás jelenségekkel.

Didaktikai megközelítésben a hisztaminintolerancia leggyakoribb okának a fokozott hisztaminfelszabadulás tűnik, amelynek legfontosabb forrása az intesztinális barrier sérülésével együtt járó permeabilitási zavar (16). Ennek következtében részben tápanyagantigének, részben bakteriális sejttermékek (PAMP-struktúrák) jutnak át a szövetek közötti térbe a béltraktusból. A krónikus antigén-, illetve PAMP-expozíció a biokémiai jellegükönél fogva váltanak ki különböző immunreakciókat, amelyek közül kiemelkedik a tolllike receptorok (TLR) aktiválódásának szerepe (17). Ezt a PAMP-struktúrák tudják aktiválni, és

szerepük ezért kiemelkedő, mert egyrészt a TLR-rendszeren keresztül szisztémás gyulladáshatásokat tudnak közvetíteni (18), miután ezek a keringésbe kerülve a portális vénás rendszerbe jutnak (19). Ugyanakkor a hízósejteken is található TLR receptorok, és a távoli célszerveken keresztül erősíteni tudják az IgE-mediált immunválaszt, jellegzetesen a hízósejt-degranulációt.

Ez a „hízósejt priming” nagy jelentőséggel bír különböző táplálékantigének, illetve akut barrierkárosodás nyomán (pl. alkoholfogyasztás) kialakuló, indokolatlanul erősnek tűnő klinikai tünetegyüttesre. Ezt fontos szem előtt tartani, és a megfelelő compliance felépítése céljából a pácienseknek elmagyarázni. A gyakorlatban a barrierregeneráció/célzott táplálékterápia indulása után heteknek, hónapoknak kell eltelniük, hogy a páciens subjektív javulást tapasztaljon. A javulást itt javasoljuk egy tüneti napló segítségével kvantifikálni, és mindennap egységesskálán értékelni a jellegzetes lokális, szisztémás tüneteknek mind a kiterjedését, mind a súlyosságát. Ennek a naplónak az adott hétre vetített napi súlyozott átlaga (kiterjedés × súlyosság) olyan érzékeny mutató, amely segíti a lassan javuló tendencia értékelését a betegnek is követni, és erőt ad a sokszor megterhelő életmód- és táplálékterápiás protokollok követéséhez.

A didaktikai megfontolásokhoz visszatérve: a másik fontos tényező a histaminosis kialakításában a degradáció csökkenése. Ebben jóval nagyobb szerepet kap a szérum-DAO meghatározása, mintsem oki tényezőként indokolt lenne, ugyanakkor egyszerű és költséghatékony módja az állapot követésének. A szérumban megjelenő DAO enzim ugyanis nem reprezentálja a hisztamineliminációs kapacitást, sokkal inkább egy konzumpciós hiányállapotot mutat. A DAO enzim szabad formában nem kering a testnedvekben, hanem a koagulációs kaskád aktivációja során, granulocytákból szabadul fel elsősorban. Szerepe főként az ilyenkor felszabaduló hisztamin negatív feedback-regulációjában van. A korábbi elképzelésekkel szemben tehát nem egy szerzett, genetikusan kódolt laktázhiány → felnőttkori laktóztolerancia jelenséggel állunk szemben, ahogy a félrevezető *hisztaminintolerancia* elnevezés is tükrözi. Az intesztinális barrierregenerációt célzó táplálékterápia sikere esetén a DAO enzim szintje fokozatosan emelkedik, és a mennyisége egyenes arányban áll a klinikai tünetek javulásával (20). Ilyen értelemben a histaminosis súlyosságának indirekt mérőszámaként szolgál a leukocytákban tárolt DAO mennyisége, amely klinikai laborokban ugyanakkor könnyen mérhető.

Az ételintolerancia-tesztek értékelése is ide tartozik. Saját gyakorlatunkban a személyre szabott diéta összeállításánál ezekre egyáltalán nem támaszkodunk, ugyanakkor az intesztinális barriersérülés érzékeny és specifikus mérőszámát adja az IgG-pozitív allergének és a tesztpanel hányadosa (például 59/200). Ezeknek az antitesteknek a szintje is csökkenni tud a barrierregeneráció mellett, és jól követhető a regenerációs folyamat. Saját gyakorlatunkban 3 havonta végezzük a DAO és egyéb gyulladáshatásos (specifikus), illetve barrierspecifikusabbnak mondott (pl. zonulin és calprotectin) paraméterek értékelését. Ezek előnye elsősorban a betegcompliance fenntartásában és

a táplálásterápia hatékonyságának jellemzésében van (mint pl. a cöliakiapanelnek lisztérzékeny betegek diétás gondozása során). Hátrányuk a költségük. Sajnos az a tapasztalat, hogy a megfelelő szenzitivitáshoz kombináltan célszerű vizsgálni őket, majd a kiválasztott paraméterek követése javasolt. Ennek ellenére ezek költsége 100 euró körül van, kombináltan elérheti az 500 eurót a kivizsgálás keretében, ami a mikrobiom-genetikai tesztek és interpretációjuk költségével kb. ugyanennyibe kerül.

### Az intesztinális barriersérülés oka és diagnosztikája

Terjedelmi okoknál fogva ezeket jelen közleményben felsoroljuk csak, a részletes patomechanizmust érintő magyarázat az egyes etiológiai tényezőknél meghaladja a tartalmi korlátok nyújtotta lehetőségeket. Az 1. táblázatban felsorolt barrierkárosító tényezők összefoglalása ugyanakkor fontos, mert tapasztalatunk szerint ezt az intesztinális histaminosis kóreredete tisztázása során a kör-előzmény felvételekor listászerűen rögzíteni kell, egyenként rákérdezve az egyes potenciális tényezőkre. Sok esetben ugyanis nem egy major tényezőfaktor felelős a sérülésért, hanem sok kis tényező összessége. Épp ezért a páciensek empirikusan 1-1 nyilvánvaló kiváltó tényező elkerülésével nem tudják megoldani a tünetegyüttest, ami néha ugyanazon tényező után megjelenik, néha pedig nem, miután több tényező együttes hatása alakítja ki az aktuális barrierpermeabilitási zavart.

A diagnosztika vonatkozásában elsődleges szerepe van a konvencionális gasztroenterológiai vizsgálatoknak, úm. képpalkotók, rutinlaborok, endoszkópos vizsgálatok és célzott anamnéziszfelvétel. Ezt a mi gyakorlatunkban kiegészíti a cöliakiapanel, a totál IgE, a szérum-DAO, illetve a székletzonulin-, a calprotectin- és az S16 mikrobiom molekuláris diagnosztika, amelynek fontos része az eredmény klinikai interpretációja is. Itt elsősorban a barriersérülést okozó baktériumgenusok kimutatása a bélfőrában és ezekre vonatkozó célzott táplálásterápiás javaslatok összeállítása fontos. Kiegészítésként hasznos lehet a korábbiakban említett táplálékintoleranciapanel-teszt és genetikai laktáz-teszt, viszont kifejezetten félrevezetőnek tartjuk a H2 kilég-

zési teszteket. A legproblémásabb ezek alkalmazása abból a szempontból, hogy a teljesen aspecifikusan magas H2 vagy metán kilégzett levegőben történt kimutatása nyomán úgy történik enyhébb vagy komolyabb ablatív antibiotikus kezelésre javaslat, hogy a bélfőra diverzitására nem adnak információt. Minél súlyosabb ez utóbbi károsodása, annál nagyobb a kockázata a panaszok visszatérésének vagy súlyosbodásának, illetve nem oldják meg a barriersérülést okozó specifikus dysbiosisokat, sőt a háttérdiverzitás csökkentése révén valójában rontanak a beteg állapotán egy rövid távú tüneti javulás után.

Keveset említett, de rendkívül fontos tényező az intesztinális barriersérülés hátterében az alvászavar. A nemzetközi alvástársaságok ajánlása erre vonatkozóan úgy szól, hogy ha heti 1 alkalomnál többször ébred valaki fel bármilyen okból (pl. vécére), akkor már alvászavara van. Ennek a jelentősége nem az 5 perces ébredés vonatkozásában van, hanem a mélyalvás hiánya, stressz, mozgásszegény életmód miatt a központi idegrendszer készültségének állandósulása, amely fájdalommodulációs zavarokhoz is vezet (21). Ennek felderítésére sincs elegendő alváslabor-kapacitás sehol a világon, de az esetek 80%-ában elegendő egy okosóra segítségével monitorozni a REM-ciklusok számát és a mélyalvás arányát. A kettő statisztikai naplózása a gondozás során saját gyakorlatunkban az esetek többségében elegendő.

### Terápiás megfontolások

Miután nagy értékű diagnosztikai vizsgálatot nem lehet minden ételintoleranciában szenvedő betegnek végezni, az alapellátásban, illetve az általános gasztroenterológiai szakrendelői gyakorlatban a rutinszerű antibiotikus kezelés helyett ex juvantibus barrierregenerációt célzó táplálásterápiát kellene alkalmazni. Terjedelmi korlátok miatt itt is csak a kezelés alapelveire tudunk kitérni.

Az oki kezelés legfontosabb része az anamnéziszfelvétel. Az 1. táblázat alapján identifikált kóroki tényező kiiktatása: pl. heti 1-2 deciliternyi bor- vagy sörfogyasztás helyett teljes alkoholabsztinencia. Az emulgeálószeres tiltása, ezek közül saját gyakorlatunkban pl. a növényi tejpotló italok, vegán húspótló készítmények, salátaöntetek,

nyers tojás stb. teljes elhagyása. A kiemelten allergizáló tápanyag-összetevők átmeneti kiiktatása (úm. glutén és kazein). A magas oxálsavtartalmú élelmiszerek elhagyása: úm. rukola, spenót, sóska, rebarbara stb.

Aspecifikus barriervédelem: magas fehérjetartalmú hypo-allergén tápszerek bevezetése. Ezek patikai forgalomban korábban csak csecsemőtápszerek formájában voltak elérhetők tejfehérje-intolerancia esetén (Neocate junior), jelenleg azonban elementáris diéta támogatására több készítmény is elérhető (Elemental 028). A probiotikumok alkalmazásánál kevés a tudományos evidencia. Arra elég megbízható adat áll rendelkezésre, hogy a probiotikumok önmagukban a bélfőra diverzitásának helyreállítását nem tudják megoldani, sőt lassíthatják azt. Ezért kiemelt fontosságú, hogy ezeket se tüneti alapon válasszuk ki, hanem a meglévő, publikált klinikai tapasztalatokra építve. Itt nem elég specifikus fajokat tartalmazó készítményt választani, miután a géntranszfer és metilációs mintázat döntően befolyásolni tudja az egyes fajok védőnyáktérrelő kapacitását, illetve a specifikus fajok megtapadását segítő funkciót a multispecies készítményen belül. Ebben a tekintetben legtöbbet vizsgált nemzetközi készítmény az Ecologic 825, amely Magyarországon ProGastro 825 néven kerül forgalomba (22). Kiemelendők emellett az L-glutamin-készítmények, amelyek barrierregenerációs hatása intenzív osztályos táplálásterápiás gyakorlatból jól ismert és dokumentált (23, 24). Miután ismert barrier-sérülés mellett alkalmazzuk ezeket a készítményeket is, nagyon fontos itt is olyan készítményt használni, ahol a gyártástechnológia során nem marad allergizáló adalékanyag, metabolit a készítményben. Hazánkban is kapható, és hasonló technológiai körülmények között készült termék (KABI-Glutamin) humán kísérletben segítette az intesztinális permeabilitás fenntartását, így áttételesen megakadályozta a szepszis kialakulását (25).

Nem szabad elfeledkezni az alvászavarok, a mozgáshiány és a stresszkezelés szerepéről sem. Ezek a páciens életmódjában vannak kódolva, és könnyebb őket azonosítani, mint megoldani. A sikeres kezelés feltétele saját tapasztalatunk szerint az interdiszciplináris csapat megszervezése, ahol egységes diagnosztikus és gondozási elveket

dolgoznak ki (amelyek nemzetközi standardjai egyelőre hiányoznak), és egyszerre, egymásra épülve korrigálják a betegnél. A tényezők összefüggnek, de sok esetben nem igénylik minden területen specialista bevonását, elég a szempontrendszer összeállításánál és frissítésénél egységes protokollokat kidolgozni. Az egyes betegek vonatkozásában egyenletesen oszlanak meg a különböző területeket érintő, komplexebb problémák, és a mi gyakorlatunkban végül ahhoz a szakemberhez kerül a beteg referálásra gondozásba vétel céljából, ahol a legsúlyosabb, legkomplexebb problémát sikerül identifikálni. Az interdiszciplináris team stabil tagjai a gasztroenterológus orvos mellett a terápiás dietetikus, gyógytornász/humán-kineziológus, alvásterápiás szakorvos.

### Összefoglalás

Az intesztinális histaminosis komplex etiológiájú, jellemzően szerzett barriersérülés következtében kialakult kór-állapot. Diagnosztikája költséges, de megoldott, általános ajánlasként megfogalmazhatjuk, hogy ezek országos táplálásterápiás centrumban elérhetőek kell hogy legyenek, és a komplexebb esetekben szükséges őket elvégezni (kb. az összes eset 20%-a). Az általános szakorvosi feladat a barriersérülés okainak felderítése és ezek eliminációja a megfelelő általános gasztroenterológiai kivizsgálás után. Itt sor kerülhet az aspecifikus barrierregenerációs táplálási ajánlások megfogalmazására is. Fontos tudni, hogy a fent javasolt, társadalombiztosítási támogatással elérhető készítmények többsége már háziorvosi kompetenciában is felírható hazánkban.

A komplexebb refrakter eseteket mindenképp javasolt táplálásterápiás országos centrumba irányítani, ahol a specifikus diagnosztikai modalitások mindegyike elérhető, illetve megfelelő tapasztalat áll rendelkezésre ezek klinikai interpretációjára is. Ezen komplex eseteket tapasztalatunk szerint interdiszciplináris táplálásterápiás csapat keretében lehet hatékonyan megoldani, ahol nemcsak a megfelelő nemzetközi kitekintés és prospektív tapasztalatgyűjtés, protokollszerű szervezett működés, illetve szoros, teamen belüli kommunikáció megoldott.

### 1. táblázat: Az intesztinális permeabilitást meghatározó tényezők

A fehérjestruktúrák épsége	Közvetlen károsító tényezők
<ul style="list-style-type: none"> <li>gyulladás (specifikus dysbiosis)</li> <li>dehidráció</li> <li>protein-energia malnutrició</li> <li>örökletes tényezők (cöliákia)</li> <li>daganat</li> <li>hypothermia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>gyógyszerek (pl. NSAID, aszpirin)</li> <li>magas oxálsavtartalmú ételek</li> </ul>
	A circadián ritmus zavarai (alvászavar)
	A keringés
	<ul style="list-style-type: none"> <li>iszkémiák (maratonfutók)</li> <li>hyperaemia (fűszerek/gyulladás)</li> </ul>
	A passzív diffúziót segítő tényezők
<ul style="list-style-type: none"> <li>tápanyagellátás</li> <li>a védőnyák épsége</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>alkohol</li> <li>zsíros ételek</li> </ul>
A lumen pH-ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>emulgeálószeres</li> </ul>

### Irodalom

- Barger G, Dale HH. Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *J Physiol* 1910; 41: 19–59.
- Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of  $\beta$ -imidazoleethylamine. *J Physiol* 1910; 41: 318–341.
- Ackermann D. Über den bakteriellen Abbau des Histidin. *Hoppe-Seylers. Z Physiol Chem* 1910; 65: 504–510.
- Ehrlich P. Beiträge Zur Kenntniss der Granulirten Bindegewebszellen und der Eosinophilen Leukocythen. *Arch Anat Physiol Physiol* 1879; 6: 166–169.
- Jacques LB, Water ET. The identity and origin of the anticoagulant of anaphylactic shock in the dog. *J Physiol (London)* 1941; 99: 454–466.
- Franco CB, Ching-Cheng C, Drukker M, Weissman IL, Galli SJ. Cell Distinguishing mast cell and granulocyte differentiation at the single-cell level. *Stem Cell* 2010 Apr 2; 6(4): 361–8.
- Borriello F, Iannone R, Marone G. Histamine release from mast cells and basophils. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 241: 121–139.
- Naganuma F, Nakamura T, Yoshikawa T, Iida T, Miura Y, Kárpáti A, Matsuzawa T, Yanai A, Mogi A, Mochizuki T, Okamura N, Yanai K. Histamine N-methyltransferase regulates aggression and the sleep-wake cycle. *Sci Rep* 2017; 7: 15899. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16019-8>
- M Okayama, K Yamauchi, K Sekizawa, H Okayama, H Sasaki, N Inamura,

- Maeyama, T Watanabe, T Takishima, K Shirato. Localization of histamine N-methyltransferase messenger RNA in human nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 1995 Jan; 95(1 Pt 1): 96–102. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(95\)70157-5](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(95)70157-5).
- Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol* 2006 Jan; 147(Suppl 1): S127–35. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706440>. PMID: 16402096; PMCID: PMC1760721.
- Poli E, Pozzoli C, Regina G, Menozzi A, Roncoroni L, Coruzzi G. Du-alistic H1-mediated effect of histamine on the human isolated intestine. *Inflamm Res* 2006; 55: S65–S66. <https://doi.org/10.1007/s00011-005-0045-x>
- Fabisiak A, Włodarczyk J, Fabisiak N, Storr M, Fichna J. Targeting Histamine Receptors in Irritable Bowel Syndrome: A Critical Appraisal. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017 Jul; 23(3): 341–348.
- Chen M, Ruan G, Chen L, Ying S, Li G, Xu F, Xiao Z, Tan Y, Lv L, Ping Y, Cheng Y, Wei Y. Neurotransmitter and Intestinal Interactions: Focus on the Microbiota-Gut-Brain Axis in Irritable Bowel Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022 Feb 16; 13: 817100. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.817100>. A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.hu](http://www.gastronews.hu) weboldalon.

# Gyulladásos markerek értékelése akut pancreatitisben

Vitalis Zsuzsanna dr., PhD

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen  
Correspondence: vitalis@med.unideb.hu

Az akut pancreatitis a szerv steril gyulladásával kezdődik, amely, ha a szervben necrosis alakul ki, felülfertőzhető. Ez a betegek kis hányadát (5%-át) érinti, azonban súlyos betegséget jelent, és magas halálozással jár. Valószínűleg ezzel magyarázható, hogy az orvosok nagy része az infekció bizonyítása nélkül is antibiotikumkezelést indít, amely a pancreatitis kimenetelét nem javítja, ugyanakkor a felesleges antibiotikumkezelésnek számos negatív hatása van. A döntést általában a magas gyulladásos paraméterekre (C-reaktív protein, fehérvérsejtszám) és a láz jelentkezésére alapozzák, pedig ezek bármelyikét okozhatja a hasnyálmirigy steril gyulladása is. Az antibiotikum indítása előtt tisztázni kell az infekció lokalizációját, lehetőleg tenyésztést kell kérni. A pancreasnekrózis elfertőződése elsősorban a második héttől kezdve merül fel, ilyenkor a betegnek általában sokszervi elégtelensége is van. Első lépésként bizonyítani szükséges a hasnyálmirigy-necrosis tényét képalkotóval. A döntésben segít a procalcitoninszint meghatározása. Bizonyított vagy valószínű felülfertőződés esetén széles spektrumú, a nekrotikus szövetbe penetráló antibiotikumot kell választani.

**KULCSSZAVAK:** C-reaktív protein, procalcitonin, fehérvérsejt, bakteriális fertőzés, antibiotikum

## Evaluation of inflammatory markers in acute pancreatitis

Acute pancreatitis begins as a sterile inflammation, which can become superinfected if necrosis develops in the pancreas. It affects a small part (5%) of patients with acute pancreatitis, but it is severe and has high a mortality rate. This probably explains why most doctors start antibiotic treatment even without proof of infection, that does not improve the outcome of pancreatitis, and unnecessary antibiotic treatment has many negative effects. The decision is usually based on high inflammatory parameters (C-reactive protein, white blood cell count) and the occurrence of fever, even though any of these can be caused by sterile inflammation of the pancreas. Before starting antibiotics, it is necessary to clarify the localization of the infection and, if possible, to perform a culture. Pancreatic necrosis superinfection develops mainly from the second week, at which time the patient usually has multi-organ failure. As a first step, it is necessary to prove the fact of pancreatic necrosis with imaging techniques. Determination of the procalcitonin level helps in the decision. In case of proven or probable superinfection, a broad-spectrum antibiotic that penetrates the necrotic tissue should be chosen.

**KEYWORDS:** C-reactive protein, procalcitonin, white blood cell, bacterial infection, antibiotic

## Az akut pancreatitis és a gyulladás

Az akut pancreatitis (AP) a hasnyálmirigy önmérsztődéssel járó gyulladása, amelyet a leggyakrabban (75-85%-ban) epeúti kő vagy alkoholfogyasztás provokál (1). A betegség spektruma az enyhe, minimális panaszt okozó tünetektől a súlyos, sokszervi elégtelenséggel járó for-

máig terjed. Szerencsére a betegek kb. 80%-ában enyhe formában zajlik a betegség (2), azonban a nekrozissal, szisztémás immunválasszal (SIRS) járó állapotok halálozása magas. Különösen magas a halálozás, ha az elhalt hasnyálmirigyszövet bakteriálisan felülfertőződik. Az enyhe formák kevés orvosi segítséggel meggyógyulnak, a problémát az utóbbiak jelentik.



Az AP általában steril gyulladásként indul, amely enyhe esetben csak a szerv ödémáját jelenti, súlyosabb folyamatokban a hasnyálmirigy egy részének nekrozisával jár. A bél barrierfunkciójának romlása miatt nő a bakteriális transzlokáció a bél falon át, a baktériumok a vérárammal a nekrotikus pancreas szövetbe jutnak, az addig steril nekrozisból tályog lesz. Több szervi elégtelenség nagyobb valószínűséggel jelenik meg nekrotizáló formában. A különböző tanulmányok szerint, elhúzódó betegség esetén a steril nekrozis 25-40%-ban (3) felülfertőződik, amely a leggyakrabban a 2-3. héten (1 hét 25%, 3. hét 75%) (4, 5) következik be szepszis kíséretében. Minél nagyobb az elhalt terület, annál valószínűbb a felülfertőződés (6). Steril nekrozis esetén a mortalitás 12%, míg szuperinfekció esetén ez 25-30% (5, 7). Mindezek miatt jelentős a törekvés arra, hogy a nekrozis kialakulását és annak felülfertőződését megakadályozzuk. Mára már általánosan elfogadottá vált, hogy erre a célra a profilaktikusan adott antibiotikum nem alkalmas (8). Helyette a megfelelően alkalmazott folyadék- és táplálásterápia lehet a segítségünkre. Ugyanakkor arra is adatok vannak, hogy szepszis esetén – amely a pancreasnekrozis bakteriális szuperinfekciója során mindig kialakul – a hatékony antibiotikumkezelés időben (az észlelést követően 1 órán belül) történő elindítása meghatározza a kimenetelt (9). A fő probléma a fertőzés kezdetének a meghatározása.

A gyulladás minden fázisába bekapcsolódik az immunrendszer. Már a kezdeti lépések során az acinussejt sérülése gyulladáshoz vezet, amely beindítja az eltakarító mechanizmusokat (10). Az első 10-14 napban a gyulladáshoz vezető citokinválaszt provokál, amely beindítja az eltakarító mechanizmusokat (10). Az első 10-14 napban a gyulladáshoz vezető citokinválaszt provokál, amely beindítja az eltakarító mechanizmusokat (10). Az első 10-14 napban a gyulladáshoz vezető citokinválaszt provokál, amely beindítja az eltakarító mechanizmusokat (10).

Amikor a gyulladás szisztémássá válik, a válaszreakciók – függetlenül attól, hogy bakteriális fertőzés vagy egyéb ok provokálta – nagyon hasonlóak. A steril gyulladás alatt megjelenő bakteriális komponens felismeréséhez AP-ben kevés objektív támpontunk van.

Infekcióra általában akkor gondolunk, ha a betegnek gyulladásra utaló jelei vannak: láz, esetleg fájdalom, C-reaktív protein (CRP-) vagy fehérvérsejt- (fvs-) szám-emelkedés. Azonban sem a láz, sem a CRP-, sem az fvs-szám nem különíti el megbízhatóan a bakteriális és a steril gyulladást.

### A gyakorlatban használt gyulladáshoz vezető markerek

A CRP a nevét a *Pneumococcus* és egyéb baktériumok kapszuláris poliszacharidjához való kötődőképességéről kapta. Gyulladások és szöveti sérülések kapcsán felszabaduló citokinek, elsősorban az interleukin-6 (IL-6) és a tumornekrozis-faktor-alfa (TNF $\alpha$ ), indukálják a képződését. A CRP a C1q aktiválásán keresztül beindítja a klasszikus komplementutat, így fokozza az opsonizációt. Az IgG Fc receptorához kötődve gyulladáshoz vezető citokinek felszabadulását is kiváltja. Mintázatfelismerő molekulaként olyan mintázatokat detektál, amelyeket pl. az IgG nem tud azonosítani. A CRP tehát nem egyszerű markere a gyulladásnak, hanem aktív részve-

vője annak. Ezentúl aktiválja az apoptosist, és gátolja az endothelsejtekből történő nitrogén-oxid-felszabadulást. Akutfázis-proteinként nemcsak fertőzésekben, hanem egyéb gyulladások, illetve szöveti károsodások kapcsán is emelkedik a szintje (12). AP esetén a különböző okok miatt kialakult szöveti károsodás citokin- és CRP-felszabadulással jár, ami a gyulladás mértékéről informál, de nem jelzi a bakteriális infekciót. A CRP-nek bizonyos prognosztikai szerepet tulajdonítanak. Ha a felvételt követő 48. órában 190 mg/l vagy annál magasabb a CRP, vagy ha hirtelen emelkedik (>90 mg/l az első két napon), nagyobb valószínűséggel lehet súlyosabb kórformára számítani (13). Azonban a tanulmányok, amelyek alapján ezt meghatározták, régiek és kis esetszámaik. *Farkas és munkatársainak* nagy esetszámú vizsgálata szerint a CRP predikciós értéke mind a betegség lefolyásának súlyosságát, mind a halálozást illetően alacsony (14). (Bár sokan a hasnyálmirigy-enzimek szintje alapján igyekeznek megbecsülni az AP súlyosságát, *Pázniczki és munkatársainak* tanulmánya alapján nincs ilyen összefüggés [15].)

A procalcitonin (PCT) az endothelsejtekből szabadul fel bakteriális antigének, endotoxinok és az immunválasz (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6) hatására. Az endotoxinok keringésbe történő bejutása után 3-4 órával már magasabb a szérumszintje, a felezési ideje 24-30 óra, ami azt jelenti, hogy gyorsan reagál a keringő baktériumokra, illetve a bacteriaemia megszűnésére. (A CRP és az fvs több napig magas marad.) A PCT sem tökéletesen specifikus infekcióra, mivel sérülés, égés, a tüdő kissejtes tumora, a pajzsmirigy medulláris C-sejt-karcinómája esetén, valamint veseelégtelenségben is emelkedik a szérumszint. A PCT valamivel pontosabban jelzi a bakteriális fertőzést, mint a CRP, de SIRS-ben infekció nélkül is lehet magas. Kétségtelen azonban, hogy az emelkedés nem olyan jelentős, mint szepszis esetén. Egy tanulmányban a határértéket 1,1 mg/l-nek találták, ami 83%-os szenzitivitással és 77%-os specificitással jelezte a bakteriális fertőzést, olyan betegekben, akiknek minimum 24 órája volt szisztémás gyulladáshoz vezető jelző tünete (16). AP-ben steril gyulladás esetén is emelkedhet az értéke, azonban bakteriális fertőzés és sokszervi elégtelenség idején a szintje szignifikánsan magasabb (17). 3,5 mg/l feletti értéke 90%-os szenzitivitással és specificitással jelzi a fertőzött pancreasnekrozist (16, 18). Nagyon jól használható a PTC negatív prediktív értéke, vagyis ha a szintje normális, a bakteriális fertőzés biztosan kizárható (19).

Bár az fvs-szám emelkedése a bakteriális fertőzések jellegzetes markere, egyéb gyulladásos és allergiás állapotokban, gyógyszer hatására (pl. kortikoszteroid), csontvelőbetegségekben is jelentkezik, illetve szolid tumorok is kiprovokálhatják a jelenséget (leukemoid reakció). Nem tehető tehát egyenlőségjel a leukocytosis és a fertőzés közé (20).

A különböző patogén mintázatok a Toll-like receptorokon keresztül beindítják az interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), a TNF $\alpha$  és az IL-6 termelését, ami prosztaglandin E2 (PGE2-) termelést stimulál. A PGE2 a hypothalamus lázközpontjában lévő

PG EP3 receptorhoz kapcsolódva testhőmérséklet-emelkedéshez, láz kialakulásához vezet. Azonban egyéb hatások, amelyek az említett citokinek (IL-1 $\beta$ , TNF, IL-6) szintjének emelkedésével járnak, szintén indukálhatnak lázat infekció nélkül is (21).

### Az akut pancreatitis és az antibiotikumkezelés

Az utóbbi időben egyre gyakrabban és egyre több antibiotikumot használunk, sok esetben feleslegesen, annak minden további következményével. Számolnunk kell a bakteriális rezisztencia fokozódásával, a *Clostridium* okozta hasmenés gyakoribbá válásával, ráadásul felesleges kiadást jelent. Különösen így van ez AP esetén. Az akut pancreatitis betegek kb. 5%-ában alakul ki pancreasnekrozis-szuperinfekció. Kb. a betegek további 14-37%-ában nem hasnyálmirigy-eredetű fertőzés van jelen, cholangitis, pneumónia stb. Ismerve a statisztikai adatokat, indokoltan az akut pancreatitis betegek 20-40%-ának kellene antibiotikumterápiában részesülnie. Ezzel szemben a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport multicentrikus követéses vizsgálata során prospektíven gyűjtött adatok szerint az akut pancreatitis betegek 71%-a kap antibiotikumot, kétharmaduk úgy, hogy nincs igazolt fertőzésük (14). Vizsgálatukban arra keresték a választ, hogy mi lehet az antibiotikum túlzott használatának oka. Rávilágítottak, hogy a bakteriális fertőzés gyanúja sok esetben helytelenül vetődik fel. Gyakran a nagyon magas (100-200 mg/l feletti) CRP, láz vagy leukocytosis miatt vélik úgy, hogy bakteriális infekciója van a betegnek. További ok valószínűleg a defenzív attitűd, esetleg az ajánlások ismeretének a hiánya. A tanulmány szerint a CRP-emelkedés mértéke nem különbözött azokban a betegekben, akiknek volt pozitív hemokultúra-eredményük, és akiknek nem volt. Ez azt jelenti, hogy a magasabb CRP nem erősíti a fertőzés gyanúját. Az első napokban infekció nélkül is emelkedés várható. Ennek mértékét nem befolyásolja, hogy a beteg kapott-e antibiotikumot, és az antibiotikumkezelés nem gyorsítja a CRP- és az fvs-szám csökkenését, ha nincs a betegnek igazolt fertőzése (14). Helyesebb a PCT emelkedését követni (15).

#### 1. táblázat: A cholangitis diagnosztikus kritériumai (22)

<b>A. Szisztémás gyulladás</b>	1. Hidegrázás, láz (>38 °C). 2. Gyulladáshoz vezető markerek: CRP >10 mg/l, fvs <4 vagy >10 g/l.
<b>B. Cholestasis</b>	1. Icterus. 2. Emelkedett májenzimek, Bi (GOT, GPT, AP és GGT >1,5 ULN, Bi $\geq$ 34 mmol/l).
<b>C. Képződők</b>	1. Epeúti tályag. 2. Az etiológiát bizonyító eredmény.
<b>Értékelés</b>	1. A diagnózis felvethető: ha teljesül 1 pont az A-ból + 1 pont a B-ből vagy a C-ből. 2. A diagnózis igazolt: ha teljesül minimum 1 pont az A-ból + 1 pont a B-ből + 1 pont a C-ből.

AP = alkalis foszfatáz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; GOT = glutamát-oxalacetát aszpartát aminotranszferáz; CRP = C-reaktív protein; ULN = A normális érték felső határa (upper limit of normal)

Természetesen AP esetén nemcsak a pancreason belüli tályogképződés provokálhat szepszist, a betegnek lehet egyéb lokalizációjú fertőzése is. A kettőt fontos elkülöníteni, mivel az előbbinek jóval magasabb a mortalitása (15).

Az akut cholangitis a közös etiológia miatt relatíve gyakori AP esetén. Ugyanakkor AP-s betegekben nem könnyű bizonyítani, mivel a diagnosztikus kritériumok (22) a hasi fájdalom, a cholestasis (emelkedett májenzimek, bilirubin) és az epeúti tályag jelei mellett az emelkedett gyulladáshoz vezető értékekre (CRP, fvs), lázra támaszkodnak (1. táblázat). Az epeúti tályag mellett megjelenő gyulladás minden más esetben az epeúti gyulladást valószínűsíti, azonban AP idején a CRP- és az fvs-számok a hasnyálmirigy gyulladása miatt is magasak, az epeúti elzáródás pedig önmagában nem bizonyítja, hogy epeúti fertőzés is jelen van.

Az akut cholangitisre utaló eltérések tehát átfedést mutatnak az AP-ben észlelhető jelekkel. Ilyenkor segítségünkre lehet a PCT, illetve annak növekedő tendenciája. A hemokultúra 21-71%-ban pozitív, illetve ha korai ERCP mellett döntünk, az epe tenyésztése 90%-ban igazolja a kórokozót (23). A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport eredményei szerint a leggyakrabban *Escherichia coli* (25-50%) *Klebsiella species* (15-20%) *Enterococcus species* (10-20%) és *Enterobacter species* (5-10%) azonosítanak (15). AP esetén az epeúti gyulladás gyanúja miatt korán alkalmazott antibiotikum- (AB-) kezelést valószínűleg az magyarázza, hogy a felmérések szerint cholangitis esetén az időben elindított, hatékony antibakteriális terápia és az epeúti átjárhatóságának mielőbbi biztosítása csökkenti a halálozást (23).

### Az antibiotikumkezelés indításának szempontjai akut pancreatitisben (1. ábra)

Nem könnyű tehát döntést hozni arról, hogy AP esetén elindítsuk-e, illetve mikor indítsuk el az antibiotikumkezelést. Egyértelműen azonosítható extrapancreaticus fertőzések esetén az adott fertőzéssel kapcsolatos ajánlások szerint kell eljárni. AP-ben azonban számos befolyásoló tényezővel kell számolni. Magasak a gyul-

1. ábra: Az antibiotikumterápia akut pancreatitisben

Tünetek kezdete	Panc-reas-nekrózis	Nekrózis-szuperinfekció	Pancreasnekrózis-infekció				Extrapancreaticus infekció					
			Esély	Gyanú	Diagnózis	Terápia	Esély	Gyanú	Diagnózis	Terápia		
3. nap			∅	∅	∅	∅	Bármikor lehetséges	PCT > 1 mg/l + klinikai tünetek (köhögés, gyakori vizeletürítés, bőrpír stb.)	Lokalizáció keresése (pl. mellkasröntgen, vizeletüledék stb.) + Tenyésztés	Ajánlások és helyi rezisztenciaviszonyok alapján választott AB		
1. hét			Valószínűtlen, de nem kizárt	Egyre gyakoribb	A PCT nő, nincs egyéb infekció, MOF	1) Nekrózis igazolása					Nekrózisba penetráló, széles spektrumú AB	
2. hét												2) Tenyésztés (HK finomtű-mintavétel a pancreas-nekrózisból)
3. hét												

PCT = procalcitonin, MOF = sokszervi elégtelenség (multi organ failure); HK = hemokultúra; CT = komputertomográfia; AB = antibiotikum

ladások értékek (CRP, fvs), a beteg lázas lehet, aminek hátterében állhat a hasnyálmirigy steril gyulladása. Ugyanakkor tudjuk, hogy a pancreasnekrózis felülfertőződése és késve kezdetű hatékony antibiotikumkezelése rontja a beteg esélyeit a túlélésre. Sajnos nehéz pontosan megmondani, hogy az a szuperinfekció mikor következik be.

Bár minden esetet egyénileg kell mérlegelni, a fentiekre alapozva adható néhány hasznos szempont. Felvételre kerülő AP beteg esetén tisztázni kell a panaszok kezdetének időpontját. Az első három napban nem várható nekrosis, és a CT sem tisztázza pontosan a betegség súlyosságát (13). A nekrosis szuperinfekciója a 2-3. héten a leggyakoribb. Ennek megfelelően az első három napon akkor indokolt az AB indítása, ha a betegnek azonosítható extrapancreaticus infekciója van. A bőr- és légyszövet-fertőzés, a húgyúti fertőzés, a pneumónia relatíve könnyen felismerhető. Ilyen esetben a lokalizáció, a fertőzés helyének (közösségben szerzett, kórházhoz kötött, nosocomialis) és a helyi rezisztenciaviszonyoknak megfelelően kell antibiotikumot választani, illetve törekedni kell arra, hogy tenyésztési eredmények álljanak rendelkezésre az esetleges terápiamódosításkor. A kezelés hosszáról a gyulladási paraméterek (CRP, PCT) és a klinikai tünetek alapján kell dönteni. Biliáris AP esetén gyakran felmerül a cholangitis lehetősége, ez esetben is a diagnosztikus krité-

riumok alapján érdemes dönteni. Hasznos lehet a PCT 1,1 mg/l-es határértékét szem előtt tartani, mely alatt a bakteriális fertőzés valószínűsége kisebb. Ha bizonytalanság van az AB-terápia szükségességét illetően, helyesebb 1-2 napot várni, követni a PCT változását, és szükség esetén az AB-kezelést később indítani. Amikor az epeúti gyulladás lehetősége felmerül, hemokultúra vétele indokolt. A korán bevezetett AB-nak nincs kedvező hatása a kimenetelre (15). Ez alól természetesen kivétel a súlyos septicus állapot, ahol a hatékony terápia nem várható.

Pancreason belüli infekció akkor alakul ki, ha a betegnek nekrotizáló pancreatitis van. Sajnos a klinikum nem jelzi egyértelműen a pancreasban kialakuló elhálást. Ez kontrasztanyag CT-vel ítéhető meg, illetve endoszkópos UH-val is azonosítható lehet. A CT-vizsgálat elvégzését azonban nehezebb megítélni, ha a betegnek veseelégtelensége van. A szuperinfekció határozottan a klinikai állapot rosszabbodásával jár, ezért lehetősége elsősorban a súlyos állapotú betegekben merül fel, különösen sokszervi elégtelenség észlelésekor. Ha szuperinfekcióra van gyanú, első lépésként, ha csak lehetséges, igazolni kell a nekrosis tényét. A nekrosis azonban önmagában még nem indikációja az AB-kezelésnek. A fertőzést igazolja a pozitív hemokultúra, a CT-n látott gázbu-borékok. Az egyes szerzők által javasolt, a pancreasnekrózisból történő finomtű-minta-

vétel a legtöbb ellátóhelyen nem elérhető. Segítségként a PCT, 3,5 mg/l felett biztosra vehető a szuperinfekció (17, 18), alacsonyabb értékek esetén emelkedő tendenciája fokozza a fertőzés gyanúját. Ha a pancreas szuperinfekciója bizonyított, vagy a klinikai gyanú erős, olyan antibiotikumot kell választani, amely széles spektrumú, és penetrál az elhalt szövetbe (kinolon, piperacillin/tazobactam, imipenem, carbapenem) (18).

A beteg állapotának javulása és a PCT normalizálódása jelzi, hogy az antibiotikum elhagyható. Természetesen egy, minden beteg ellátására alkalmas, szigorú szabályozást nehéz hozni, de ha a fenti szempontokat figyelembe vesszük, talán csökkenthető a feleslegesen elindított antibiotikumkezelés, mérsékelhető az alkalmazás hossza, illetve optimalizálható lehet az antibiotikumválasztás.

### Irodalom

- Toh SK, Phillips S, Johnson CD. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. *Gut* 2000; 46: 239-243. <https://doi.org/10.1136/gut.46.2.239>.
- Papachristou GI. Prediction of severe acute pancreatitis: current knowledge and novel insights. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6273-6275. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6273>.
- Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13879-13892. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13879>.
- Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019; 14: 27. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>.
- Charbonney E, Nathens AB. Severe acute pancreatitis: a review. *Surg Infect (Larchmt)* 2008; 9: 573-578. <https://doi.org/10.1089/sur.2008.9.573>.
- Sakorafas GH, Lappas C, Mastoraki A, et al. Current trends in the management of infected necrotizing pancreatitis. *Infect Disord Drug Targets* 2010; 10: 9-14. <https://doi.org/10.2174/187152610790410936>.
- Baron TH, DiMaio CJ, Wang AZ, et al. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology* 2020; 158: 67-75.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>.
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: e1-15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>.
- Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 479-496. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2>.
- Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13879-92. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13879>.

- Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol* 2018; 9: 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>.
- Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA* 2021; 325: 382-390. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20317>.
- Farkas N, Hanák L, Mikó A, et al. A Multicenter, International Cohort Analysis of 1435 Cases to Support Clinical Trial Design in Acute Pancreatitis. *Front Physiol* 2019 Sep 4; 10: 1092. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01092>.
- Párniczky A, Lantos T, Tóth EM, et al. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatology* 2019; 19: 488-499. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.04.003>.
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396-402. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.3.2009052>.
- Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007; 245: 745-754. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000252443.22360.46>.
- Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52: 273-283. <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1051659>.
- Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019; 14: 27. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>.
- Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician* 2000; 62: 2053-2060.
- Barthai T, Conti B. Fever. *Scientific World Journal* 2010; 10: 490-503. <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.50>.
- Kiriya S, Kozaka K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 17-30. <https://doi.org/10.1002/jhbp.512>.
- Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 3-16. <https://doi.org/10.1002/jhbp.518>.

# Az endoszkópos ultrahang alkalmazásának újabb lehetőségei

Hamvas József dr.

Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet, Gasztroenterológiai Osztály; Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Gasztroenterológia, Endoszkópos labor, Budapest  
Correspondence: jozsef.hamvas@gmail.com

Az endoszkópos ultrahang technológiája a 2000-es évek közepén újult meg arra a szintre, amelyet ma is használunk. A korábbi, a 90-es évek elején kifejlesztett, mechanikus elven működő modelleket ekkor váltották fel a már teljesen elektromos, digitális komponenseket tartalmazó eszközök. A képfeldolgozó és az ultrahangprocesszor egységeket azóta többször fejlesztették a minél szélesebb körű felhasználás érdekében. Az endoszkópok korszerűsödtek a kisebb átmérő, a nagyobb flexibilitás és a distalis szakasz fokozott manőverezhetősége szempontjából. A diagnosztikai biztonság érdekében a processzorok speciális feladatokra is képessé váltak, a noninvazív tumordiagnosztika fontos lépéseként elasztográfia és kontrasztanyag vizsgálatok is elérhetőek lettek, és használatuk széles körben elterjedt. A legtöbb újdonságot azonban a folyamatosan fejlesztett tartozékok adják. Az endoszkóposultrahang (EUH-) vezérelt citológiai finomtű-aspiráció mellett megjelentek a szövethengervételre alkalmas biopsziás eszközök. A pancreas-folyadékgyülemek endoszkópos ultrahangvezérelt, lumenmegtartó, öntáguló fémsztentekkel végzett sikeres szájzattatásával szerzett tapasztalatok alapján vezették be a sikertelen ERCP-t követő epeúti és magas műtéti kockázatú betegek esetén a cholecystadenektomiát. Az endoszkópos ultrahangvezérelt, lumenmegtartó, öntáguló fémsztentek bevezetésével lehetővé vált a gastroenteroanastomosisok képzése is. Az EUH kiterjesztett alkalmazásával az endohepatológia új diagnosztikus entitásként fejlődött ki.

**KULCSSZAVAK:** EUH, EUH-diagnosztika, intervenció, EUH-vezérelt beavatkozások, EUH-vezérelt daganatterápia, mikrobiom, endohepatológia

## New possibilities for the use of endoscopic ultrasound

Endoscopic ultrasound technology was updated in the mid-2000s to the level in use today. The previous mechanical principle, developed in the early 90s was replaced by fully electric instruments with integrated digital components. Since then, the image processing and ultrasound processor units have seen greater improvements to ensure the widest possible range of applications. Endoscopes have been modernised, with smaller diameters, higher flexibility, and an enhanced distal section maneuverability. In the interests of diagnostic safety, processors have also become capable of specialised tasks, with elastography and contrast-enhanced examinations becoming available as an important step in non-invasive tumour diagnostics, and their use is widespread. However, the most novel features are the continuously improved accessories. In addition to the Endoscopic Ultrasound (EUS) -controlled Fine Needle Aspiration, there are now also devices for Core Needle Biopsy.

Based on experience with successful endoscopic ultrasound-guided self-expanding lumen-apposing metal stenting (LAMS) of pancreatic effusions, cholecystic drainage was introduced in high risk surgical patients with biliary obstruction following failed ERCP. With the introduction of endoscopic ultrasound-guided, lumen-apposing self-expanding metal stents, it has also become possible to form gastroenteric anastomoses.

With the expanded use of EUS, endohepatology has evolved into a new diagnostic entity.

**KEYWORDS:** EUS, EUS-diagnosis, interventional, EUS-guided access, EUS-guided ablation, microbiom, endohepatology

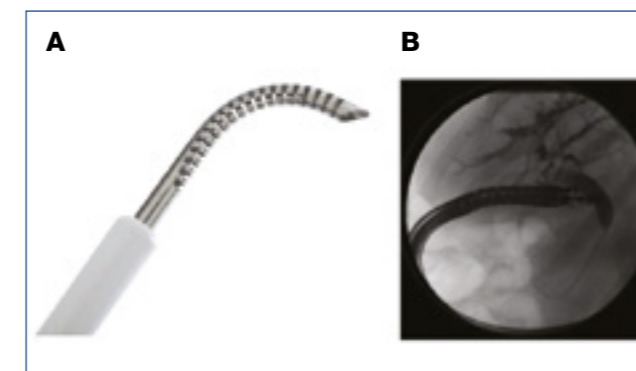
## Bevezetés

A diagnosztikus alkalmazásból kifejlődött, intervenció terápiai endoszkóposultrahang- (EUH-) eljárások egyre több gasztroenterológiai kórkép kezelésében javasoltak. A már adott, kiforrott EUH-technológiában a továbblépést elsősorban az indikációs területek bővülése jelenti, szélesítve a minimálinvazív beavatkozások lehetőségeit. A folyamatos fejlesztés alatt álló tartozékok alkalmazása a legtöbb esetben az intervenció beavatkozások terén paradigmaváltást, terápiás szemléletváltást jelent, a korábban csak sebészi úton vagy transzabdominalisan kezelhető betegségek esetében. A számos különálló munkacsoport különböző, részben kísérleti intervenció módszereinek összegyűjtésében, egységesítésében, protokollokba rendezésében nyújtott segítséget az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság (AGA) 2019-ben tartott EUH-technológiai konferencián. Az eredmények egységes értékeléséről, a tartozékok standardizálásáról és a képzés szükségességéről a Fehér lapok (White pages) c. konszenzuskivonatban számoltak be (1). A rendelkezésre álló eredmények alapján a kiadványban három fő jövőbeni kutatási irányt határoztak meg: EUH-szájzattatás, daganatterápia és endohepatológia (2). Az Európai Gasztroenterológiai Társaság (ESGE) a 2021-ben kiadott irányelvében – nemzetközi tapasztalatok alapján, 18 centrum részvételével – részletes ajánlást tett közzé az EUH-intervenció terápiás lehetőségeiről (3). Mivel az EUH-diagnosztika és -intervenció folyamatosan fejlődő terület, a számos újítás közül a következőkben a fenti ajánlásokat igyekezünk követni, kiemelve a legfontosabb újdonságokat.

## A noninvazív EUH technológiai fejlődése a daganatos elváltozások diagnosztikájában

A már rendelkezésre álló EUH-technológia kiegészítette a felhasználási lehetőségeket, az ezekben rejlő újabb lehetőségek, kihívások visszahatottak a technológia fejlődésére, újabb diagnosztikus és terápiás utakat megnyitva az EUH számára. Az endoszkópok flexibilitása, manőverezőképessége javult, de ugyanakkor szélesebb munkacsoportra volt szükség a terápiás tartozékok megjelenése miatt.

### 1. ábra: A) Hajlítható FNA-tű az intrahepatikus manőverezés segítésére; B) a tű helyzete az intrahepatikus epeutakban

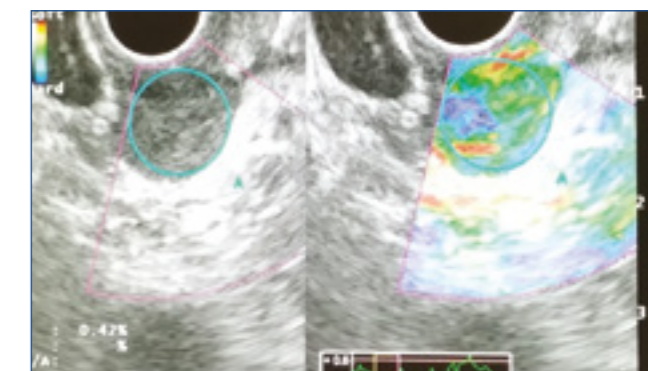


A gasztrointesztinális tumorok operabilitásának elbírálásában és a kemoradioterápia megtervezésében az EUH-nak már a metodika megjelenése óta egyre fontosabb szerep jut. A noninvazív diagnosztika területéről egyre inkább kiszorul a radiális transducerrel szerelt endoszkópos ultrahang, egyedül a rectalis tumor-staging terén maradt létjogosultsága. A felső gasztrointesztinális tumor-staging vizsgálatokban az utóbbi években fejlesztett lineáris echo-endoszkópok is alkalmasnak bizonyultak. A processzorok és szoftverek fejlődése lehetővé tette a daganatok EUH-differenciáldiagnosztikájában a szövetsűrűség-meghatározás, az elasztográfia használatát és a speciális UH-kontrasztanyag használatával végzett szöveti áramlásmérést (contrast enhancement-endoscopic ultra sound, CE-EUS) (4). Az elasztográfia és a kontrasztanyag-erősítéses EUH elve nem új keletű, de tömeges elterjedésük gátja, hogy csak az arra alkalmas, újabb kiadású processzorokkal használhatók (1. ábra). Alkalmazásukhoz speciális szoftverre és magas költségigényű UH-kontrasztanyagra van szükség. A szöveti harmonikus echográfia (tissue harmonic echo, THE) az UH „B” módhoz képest magasabb frekvenciát alkalmaz, amely a pancreas folyadékgyülem-képződéssel járó elváltozásainak pontosabb meghatározását teszi lehetővé. A korai eredmények biztatóak, de további vizsgálatok dönthetnek a módszer diagnosztikus szerepéről (5). Ezen hátrányok kiküszöbölésére a mikrocirkulációt észlelő speciális módszert fejlesztettek ki (detective flow imaging EUS, DFI-EUS) (6). A subendothelialis tumorok (SET) kedvező EUH-diagnosztikai tapasztalatai alapján a biliopancreaticus rendszer betegségeinek elváltozásait, hagyományos EUH-áramlásmérést, a CE-EUS-t és a DFI-EUS-t összehasonlító, értékes tanulmány jelent meg 2021-ben, japán szerzők tollából (5). A vizsgált kóros képletek pontosabb lokalizációját és részben intervenció oktatási célokat is szolgál az áttekinthető összetett képalkotás és a legújabb fejlesztésű CT-EUH-képalkotás fúziója, amely háromdimenziós képet alakít ki (7).

## Tumorstaging invazív úton, EUH-vezérelt mintavétel alkalmazásával

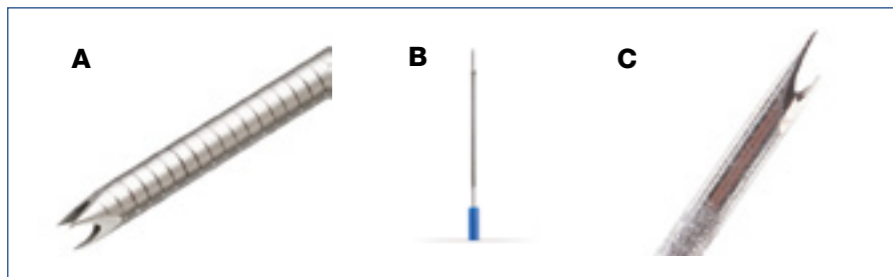
A legfontosabb invazív diagnosztikai eszközünk a finomtű-aspiráció és -biopszia (FNA, FNB). Először 1992-ben Peter Vilman alkalmazta sikerrel pancreastumor vizsgálá-

### 2. ábra: EUH-összehasonlító elasztográfia, a daganatra utaló szöveti denzitás növekedés kék színnel jelenik meg



**3. ábra: Hengerbiopsziás FNB**

**A) Boston Scientific Corporation® acquire needle; B) SonoTip TopGain® Mediglobe®; C) SharkCore™ FNB Exchange System Medtronic Inc®**



latában (2. ábra). A citológiai minták korlátozott információtartalma szövethenger kinyerésének igényét sürgette. Az első, hengeres minták kinyerésére is alkalmas EUH-s hasítótthenger- („true cut”) biopsziarendszert a nehézkes használata és relatíve magas szövödményráta miatt felváltották a különleges tűhegy kialakítású nikkeltitán hibrid FNA-FNB tartozékok, amelyek megjelenése ugrásszerű fejlődést jelentett a hengeres minták szövettani értékelésének lehetősége révén (3/A, B, C ábra).

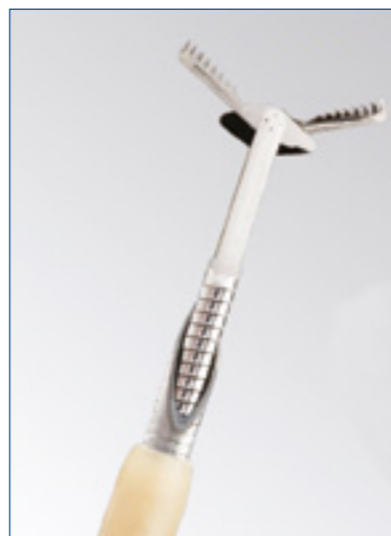
Az FNA-diagnosztika kiterjesztéseként az utóbbi években számoltak be az FNA-tűn keresztüli mikrobiopszia lehetőségéről, amely elsősorban a tumorgyanús folyadékgyülemek falának vizsgálatát szolgálja (4., 5. ábra). A fal malignus jellegének további diagnosztikájában a 19 G FNA-tűn keresztül bevezetett konfokális lézermikroszkóptól várható (needle confocal laser echoendoszkóp, CLE) pontosabb eredmény (9).

A gasztrointesztinális mikrobiom szerepéről számos értékes tanulmány jelent meg az utóbbi években. Jóllehet, a pancreas nincs közvetlen kapcsolatban a vékonybél mikrobiommal, de akut és krónikus pancreatitisben igazolódott a pancreas működését negatívan befolyásoló

szerepük. A bélmikrobiom összetételének megváltozása kapcsán létrejövő biokémiai folyamatok eredményezik a bél immunológiai tulajdonságainak megváltozását, amelynek tumorprekursor szerepét állatmodellekben vizsgálták. A kísérletek során megváltoztatott mikrobiom a korai eredmények alapján a pancreastumor nagyobb arányú kifejlődését eredményezte (10).

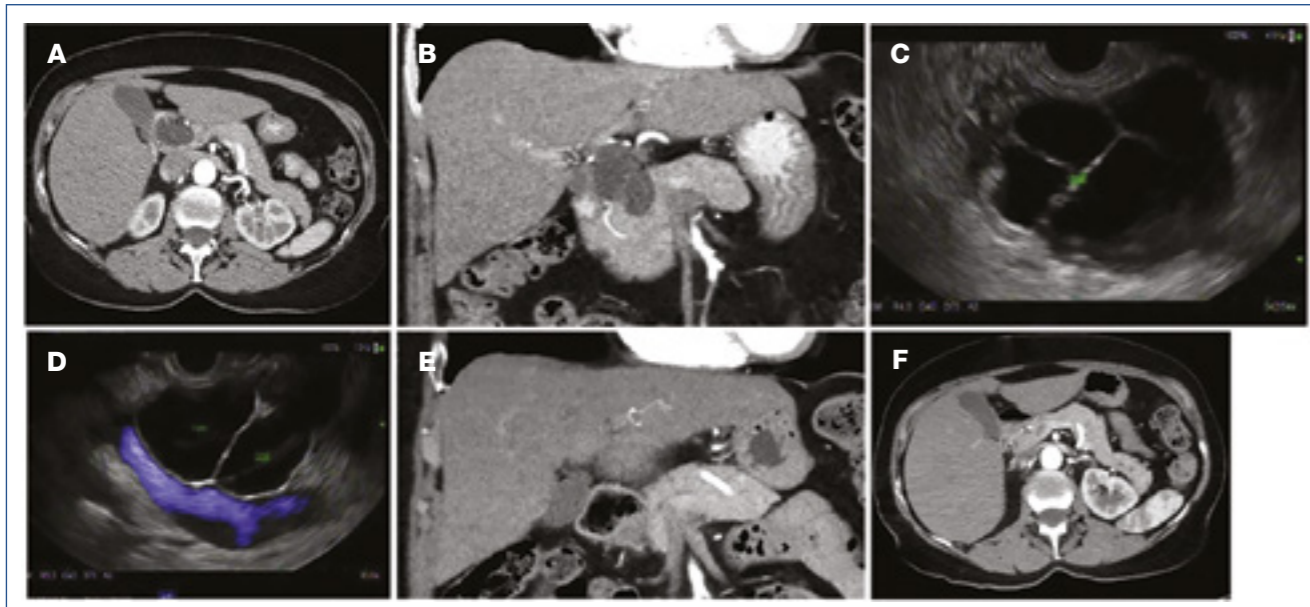
A multidiszciplinárisan kutatott témakör, a mikrobiom került egy, a pancreastumorok FNA-diagnosztikájáról írt, ígéretes tanulmány látóterébe. A pancreastumorok mikrobiom-összetétele meghatározó lehet a kemoterápia sikerességét és a túlélést tekintve. A nyál, a széklet és a vékonybél mikrobiomvizsgálatának eredményei még nem egyértelműek, de a pancreas reszekciós és intraoperatív mintáinak mikrobiomvizsgálatai mérvadóknak bizonyultak. A jóval kisebb megterheléssel járó EUH FNA-val

**4. ábra: 19 G FNA-tűbe vezetett mikrobiopsziás fogó**



**5. ábra: A pancreasban cisztózus tumor ablációjának lépései CT-követéssel.**

**A-B) a ciszta CT-ábrázolása; C-D) EUH FNA abláció lépései; E-F) CT-követés**



**6. A-B ábra: Hot Axios lumenmegtartó, öntáguló kompakt fémsztent sémás működése (Boston Scientific Corporation®)**



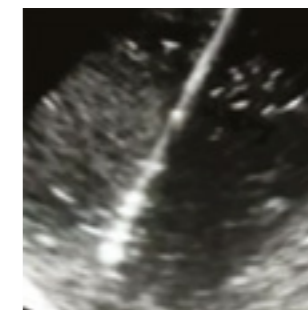
vett minták mikrobiom-összetételének eredményei megegyeztek a műtéti eredményekkel, az egyelőre limitált betegszámú, korai eredmények biztatóak lehetnek a jövőre nézve (11).

**EUH-intervenciós lehetőségek**

**Folyadékgyülemek transmuralis szájaztatása**

A legizgalmasabb eredményeket az újabb, célzottan továbbfejlesztett intervenciós tartozékok használata jelenti. A rendelkezésre álló fejlett EUH-technológia alkalmazása mind a diagnosztika, mind az intervenciós beavatkozások terén paradigmaváltást, terápiás szemléletváltást jelent a legtöbb esetben. Az EUH-terápiás intervenciók közt úttörő jellegű volt a pancreas-folyadékgyülemek kezelésében a nikkeltitán hibrid anyagú, öntáguló fémsztentek (SEMS) használata. A módszer nagy előrelépést jelentett a korábban elterjedt – hazai korai közlésekben is ismertetett – műanyag kettős „pig-tail” drenázs alkalmazásához képest. A SEMS lumenmegtartási képességére vonatkozó igényét szem előtt tartva Itoi és Binmoeller új koncepció szerint tervezett, lumenfenntartó öntáguló fémsztentet fejlesztettek ki (lumen apposing metal stent, LAMS) (12). A kompakt kivitelzésnek köszönhetően a beavatkozások gyorsabb elvégzését teszi lehetővé, így kiválóan alkalmasnak bizonyult transmuralis szájadék képzésére (6–9. ábra). A 2010-es évek közepén vált a LAMS fő felhasználási területévé a pancreasciszták, később az elhatárolt nekrotikus benekű folyadékgyülemek (walled off pancreas necrosis, WOPN) szájaztatása, necrosectomiára is alkalmas, szélesebb átmérővel (10. ábra).

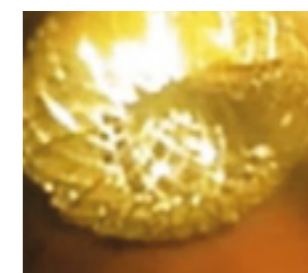
**7. ábra: Hot Axios LAMS bevezetésének EUH-képe**



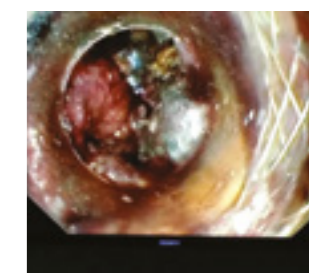
**8. ábra: Hot Axios kinyitása a ciszta üregében**



**9. ábra: Hot Axios gyomorlumenben való kinyitása**



**10. ábra: Hot Axios LAMS a pancreas-nekrózis üregében**



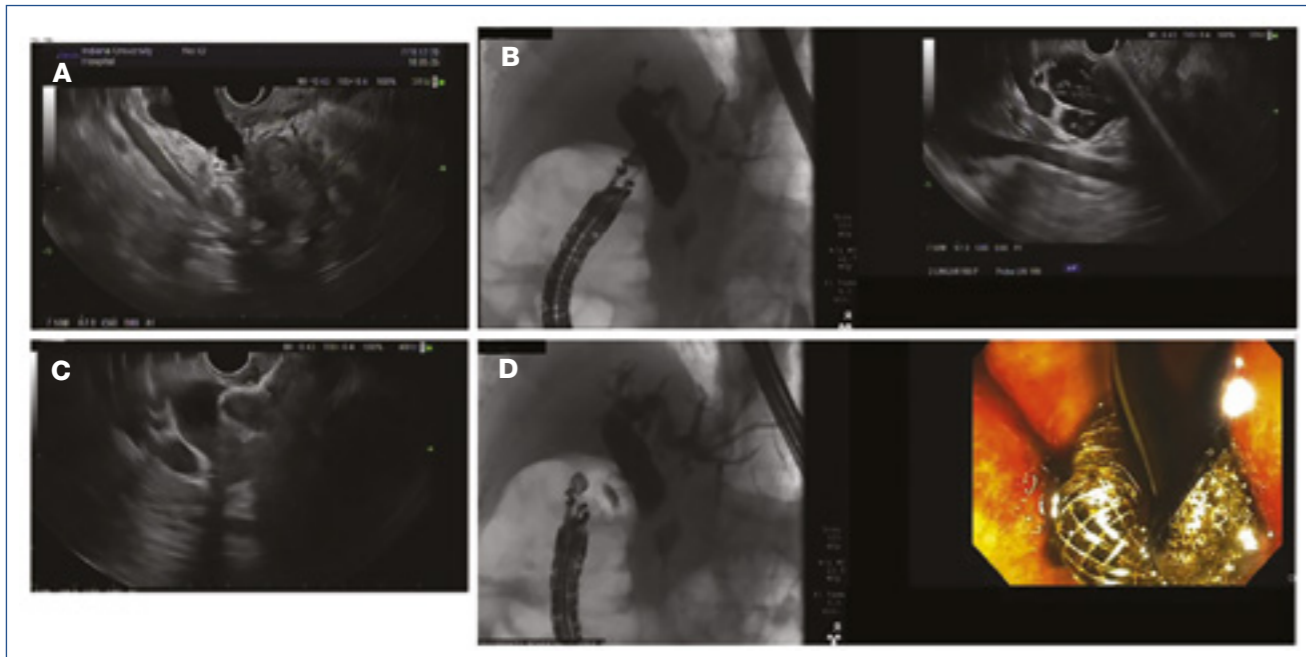
**EUH-vezérelt epeúti dekompresziós intervenciók**

Az EUH-intervenciós tartozékok fejlesztésével megjelentek az epeúti drenázsra is alkalmas kiegészítő tartozékok, vezetődrotok, a célzott felhasználási területű sztentek, mint az EUS-vezérelt pancreasvezeték-drenázs, és az EUH-choledochoduodenostomiára alkalmas készletek (11. ábra). Mint a bevezetőben is említettem, a sikertelen ERCP után elsődleges epeúti dekompresziós intervenció a külső, perkután transzhepatikus drenázs (PTD). Distalis, papillaszintű epeúti obstrukció megoldására irányuló sikertelen PTD vagy ERCP dekompresziós kísérletek után transzhepatikus EUH-vezérelt rendezőtechnika (12. ábra) jelenthet megoldást az epeúti dekompreszióra (13, 14). Ennek során azonban a tág intrahepatikus epeút és a közös epeút lefutásának íve és a lumen felkeresése a már pozicionált tű stabil helyzete miatt nehézséget, esetenként a beavatkozás sikertelenségét okozhatja, ezért a legutóbbi fejlesztések hajlítható tű létrehozására irányultak (1. ábra). A jelenlegi szakirodalmi közlések a malignus epeúti szűkületek esetén kiegészítő szükségmegoldásként javasolják a LAMS transluminális használatát (11. ábra) PTD sikertelensége, kontraindikációja vagy a rendezőtechnika kivitelezési nehézségei eseteiben (15).

**EUH-vezérelt transluminális cholecystadrenázs**

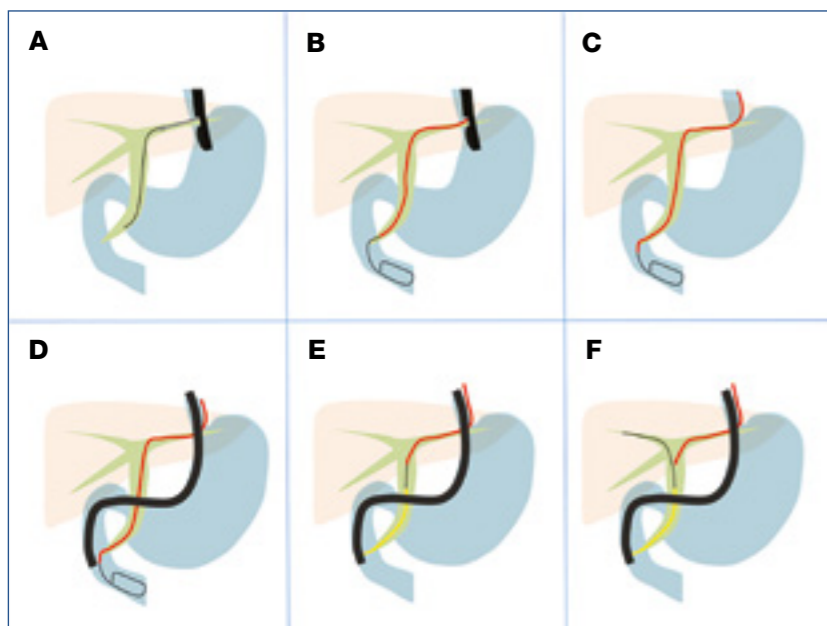
Az utóbbi években vált rendszeressé a LAMS használata a multimorbid, idős betegek panaszt okozó epehólyag-kövességének kezelésére (endoscopic ultrasound-gall bladder drainage, EUS-GBD). Akut cholecystitisben

11. ábra: EUH-vezérelt choledochoduodenostomia



szenvető multimorbid, idős betegek esetében a cholecysta nyombélen vagy gyomron keresztül történő, EUH-vezérelt LAMS-drenázsa kiváltja a hagyományos műtéti eljárásokat, és alacsonyabb szövődmenyrátával jár (18).

12. ábra: EUH-vezérelt epeúti rendezéstechnika lépései ERCP-vel nem megoldható biliaris szűkületek esetén. **A:** EUH-célzással tág ductus hepaticus felkeresése, vezetődrt levezetése a choledochusba; **B:** transpapillaris nasobiliaris pig-tail drain bevezetése; **C:** a drain pozíciója a duodenumban; **D:** duodenoszkóp bevezetése és helyzete a drainhez képest; **E:** a choledochus felkeresése duodenoszkóppal; **F:** vezetődrt mentén endobiliaris sztent felhelyezése és a nasobiliaris drain kivetetése.



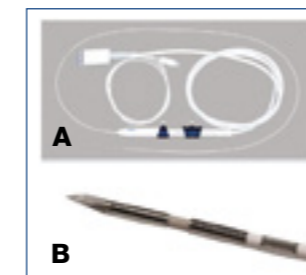
**EUH-vezérelt gastroenteroanastomosisok**

A malignus gyomorkimeneti szűkület („gastric outlet”) szindróma, az epeutak lefutását megváltoztató posztoperatív állapotok és a normálistól eltérő anatómiai szituációk megoldásában jelentős lépés volt az EUH-vezérelt gastroenteroanastomosisok (EUH-GE) kialakítására alkalmas, a vékonybél struktúrájához illeszkedő LAMS használata. Az ilyen módon képzett anastomosisok elnevezése a lokalizáció alapján alakul (EUH-gastrojejunostoma). Az első közlések 2015-ből származnak, amelyek a kivitelezhetőséget és a technológiai és klinikai sikerességet értékelték (17). A legújabb *Bomman S. és munkatársai* által jegyzett metaanalízisben (18) 291, EUH-GE-n és 193, sebészi gastroenteroanastomosis-képzésen átesett beteg eredményeinek összehasonlítását végezték. Az EUH-GE kivitelezése szignifikánsan kevesebb szövődmennyel járt, jóllehet az ismételt beavatkozások aránya hasonló volt (18).

**Intervenciós daganatterápia**

Az endoszkópos UH-transducer és munkacsatorna intraluminális-közeli helyzete felkínálja az intervenciós daganatterápia lehetőségét (19). A jelenleg zajló számos vizsgálat alapján a gasztrointesztinális tumorok kezelésében a jövő útja lehet a daganatszövetbe EUH-vezérléssel, közvetlenül bejutott terápiai ágens. Etanol, hibrid cryo-

13. ábra: Ablációs FNA-tű



14. ábra: RFA FNA-tű

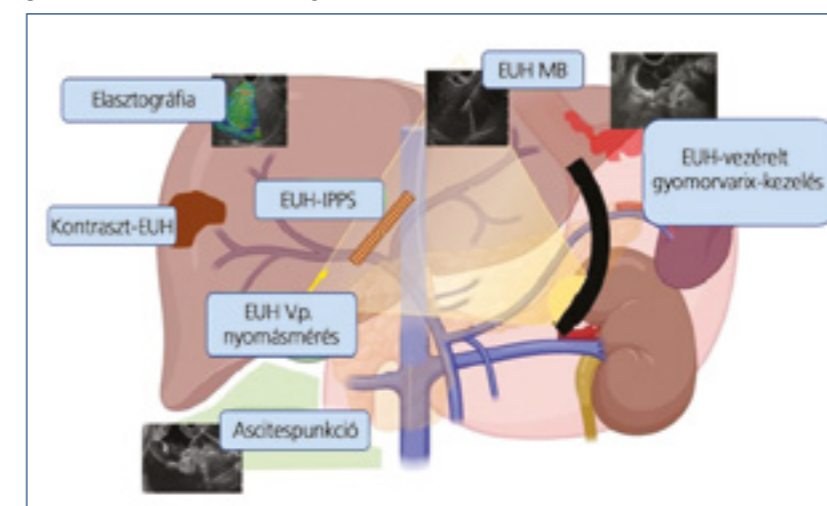


thermalis és lézerabláció végezhető a brachyterápiára is alkalmas, 19 G szélességű FNA-tűvel (13., 14. ábra). A témakörben néhány kis betegszámú közlemény jelent meg az EUH-célzással FNA-tűvel végzett kemoterápiás kezeléstről. Az eredmények, a kialakult szövődmenyek és a felmerülő technikai problémák még nem igazolják egyértelműen az elvárásokat (20). Az EUH-munkacsatornán keresztül alkalmazott sikeres, kevés szövődmennyel járó RFA-kezelésekről több tanulmány jelent meg funkcionáló neuroendokrin tumorok eseteiben. Pancreastumorokban sikerrel alkalmaztak fotodinamias kezelést (endoscopic ultrasound photodynamic therapy, EUS-PDT), amely a tumor területén nekrotikus masszát eredményezett (21).

**Endohepatológia**

Az EUH a megnövekedett diagnosztikus pontossága révén a máj vizsgálatában is átírja az eddig alkalmazott képalkotó módszerek alkalmazási protokollját, magas frekvenciájú transducere a májfelszín vizsgálatában szenzitívebb a transabdominalis UH- és az MR-vizsgálatnál. A máj célzott, részletes vizsgálatát első ízben 2012-ben írták le, majd a későbbiekben az endohepatológia fokozatosan már új paradigmává alakult (22). Kézenfekvő az elkülönítő csoportosítása a máj EUH-képzésének, mivel a vizsgálatok kivitelezése során a máj területei és a környező érékelemek a transducer látóterébe kerülnek

15. ábra: A máj endoszkópos ultrahangvizsgálata és beavatkozások (EUH IPPS: EUH intrahepatikus portoszisztémás sönt)



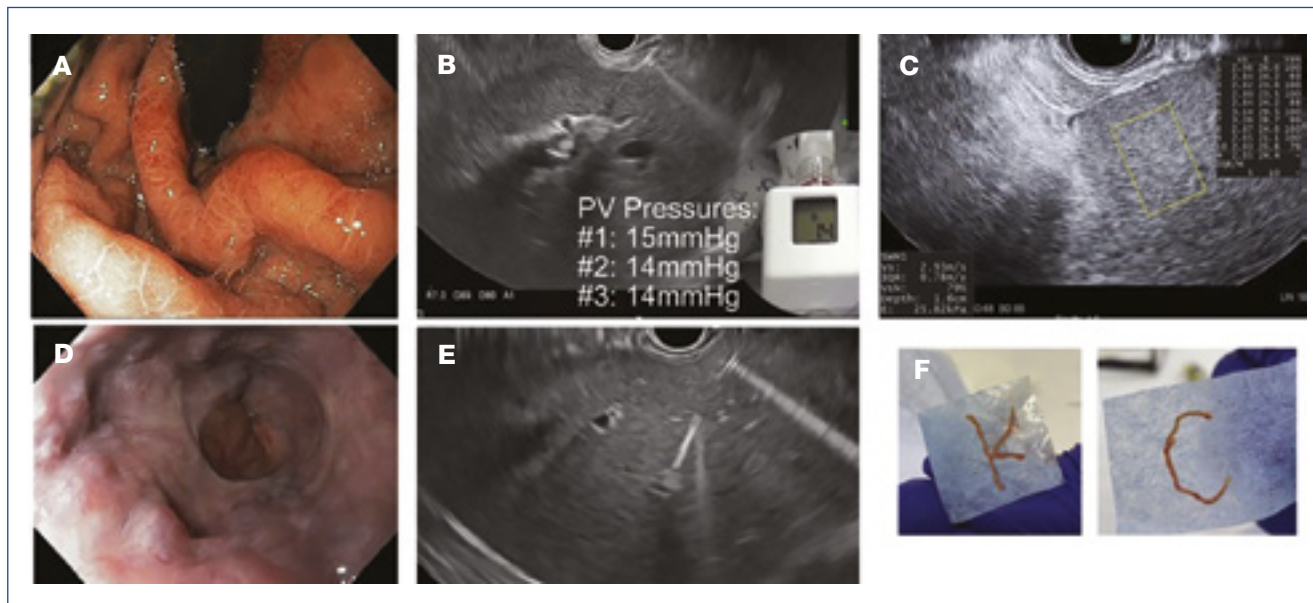
(15. ábra). Az EUH endohepatológiai alkalmazásának újabb lehetőségeit mind a diagnosztikus, mind a célzott terápiai modalitások jelentik. A máj körülírt elváltozásait tekintve nincs jelentős különbség a módszerek specifikitása közt, de a szenzitivitás és a pontosság az EUH esetében csökken, mivel egyes szegmensek nem kerülhetnek a vizsgálat síkjába. A ciszták esetében az EUH diagnosztikus haszna az epeúti deformitások felismerésében rejlik. A gócos elváltozások közül gyakori észlelés a haemangioma, jellemzően körülhatárolt képlet mögöttes echoerősítéssel. Nagyszámú eset közlése alapján a korábbi elfogadott hiperdenzitás csak az esetek kb. 35%-ára jellemző, hipodenz 25%, 40%-ot a kevert formák tesznek ki (23). A májparenchyma gócos elváltozásainak vizsgálatában mind az EUH-elasztográf (EUH-E), mind a kontraszterősítésű harmonikus EUH (contrast enhanced harmonic endoscopic ultrasound, CH-EUS) egyre nagyobb teret nyer a malignitás elkülönítésében (24). A kiegészítő módszerek alkalmazásával a kisméretű elváltozások (<1 cm) differenciálásában is kiegészítő képalkotó technikát jelenthet az EUH. Ha az elváltozás pozíciója vagy vaszkuláris lefedettség miatt nem alkalmas transabdominalis ultrahangvezérelt biopsziára, hepatomák, intrahepatikus metasztázisok daganatgenetikai specifikációjának meghatározásához az EUH-FNB válhat szükségessé. Primer, nem reszekábilis, transzplantációra alkalmas hepatocelluláris karcinómában EU-vezérelt FNA nem indokolt a peritoneális szóródás veszélye miatt.

Az EUH Doppler módszer posztoperatív viszonyok közt is alkalmazható a v. portae, a v. hepatica és a v. lienalis, valamint az artéria hepatica csúcs- és átlagos áramlási sebességmérésére. Májcirrózis esetében EUH-val jól vizualizálható a tág subcardialis és gyomor körüli, tágult vénás hálózat, vérzés esetén EUH-vezérelt intravazális ragasztóanyag vagy spirál behelyezésével teljes okklúzió érhető el. Növekvő számú közlemény számol be arról, hogy primer szklerotizáló cholangitisben és primer biliaris cirrózisban EUH-val a betegség korai időszakában kimutatható, intrahepatikusan kiszélesedett epeút falvastagsága az EUS-E módszerrel ábrázolható. A populációon egyre növekvő számban találkozhatunk NAFLD és NASH esetekkel. A kórképek differenciáldiagnosztikája a hosszú távú kezelést meghatározza, az EUH-vezérelt FNB pontos információt adhat a májszerkezeti elváltozásokról, és egy ülésben mérhetőek az intrahepatikus keringési viszonyok indirekt és invazív módszerekkel (25) (16. ábra).

**Megbeszélés**

A gasztroenterológiai endoszkópia egyik leggyorsabban fejlődő, legígéretesebb ága az endoszkópos ultrahang. Az EUH diagnosztikus képességei a magas arányú specifikitásból, szenzitivitásból adódóan a legtöbb területen felülmúlják az extracorporalis képalkotók ered-

**16. ábra: Egy ülésben elvégezhető EUH-endohepatológiai vizsgálatok: A) gyomorvarikocitás; B) direkt nyomásmérés; C) nyomásgrádiens-mérés; D) nyelőcső-varikocitás vizsgálata; E) EUH-vezérelt mintavétel; F) máj-hengerbiopszia**



ményeit. Az egyre fejlettebb kiegészítő lehetőségekkel a daganatdiagnosztika és a jövőben a terápia megkerülhetetlen módszere. A leglátványosabb metodikai áttörést a legújabb intervenciós terápiás lehetőséget biztosító, a mind kuratív, mind speciális palliatív terápiára is alkalmas lumenmegtartó, öntáguló fémsztentek jelentik. Alkalmazásuk a pancreas WOPN-szájzattatásában, a sikertelen ERCP-t követő epeúti dekompresszióban, malignus szűkületekben, alteráló anatómiai szituációkban jóval kisebb megterhelést jelent a beteg számára a kiterjedt hasi műtétekhez képest. Magas árak miatt csak megfelelő indikációval és intervenciós endoszkópiában való jártassággal, komplex terápiás háttérrel javasolják használatukat. A növekvő számú szakirodalmi közlés alapján a jövőben várhatóan a lokoregionális daganatterápia eszközüvé válhat az EUH-vezérelt, többcélú alkalmazás.

A máj EUH-vizsgálata mint endohepatologia a növekvő lehetőségek miatt jelent új komplex diagnosztikus és terápiás eljárást.

A jelenlegi – AGA, ESGE által megfogalmazott – nemzetközi ajánlások tervezetén felépített oktatást, kép-

zési formát ajánlanak a komplex látásmódot és speciális gyakorlatot igénylő EUH elsajátítására (2, 3, 26, 27).

Jóllehet az EUH alkalmazása nagy költségigényű kezeléseket, műtéteket vált ki, a hazai finanszírozás ellentmondásai miatt az EUH-intervenció a mai napig háttérbe szorul a terápia megválasztásában.

#### Köszönetnyilvánítás

A cikk képeinek közzétételéhez hozzájárultak:

- Prof. John M. DeWitt: Department of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University Medical Center, Indianapolis, Indiana, Egyesült Államok
- Prof. Alberto Larghi: Santa Cuore University Rome, Institute Gemelli, Olaszország
- Boston Scientific corp.: Marlborough, Massachusetts, Egyesült Államok
- Medi-Globe GMBH: Rohrdorf, Németország

A további képek a szerző fevételei.

## Irodalom

1. Sachin WV, et al. AGA White Paper: Optimizing Endoscopic Ultrasound-Guided Tissue Acquisition and Future Directions, open overlay panel Clinical Gastroenterology and Hepatology 2018; 16(3): 318–327.
2. DeWitt JM, Arain M, Chang KJ, Sharaiha R, Komanduri S, Muthusamy VR, Hwang JH. AGA Center for GI Innovation and Technology. Interventional Endoscopic Ultrasound: Current Status and Future Directions. Clin Gastroenterol Hepatol 2021 Jan;19(1): 24–40. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.029>.
3. van Wanrooij RLJ, Bronswijk M, Kunda R, Everett SM, Lakhtakia S, Rimbas M, Hucl T, Badaoui A, Law R, Arcidiacono PG, Larghi A, Giovannini M, Khashab MA, Binmoeller KF, Barthet M, Pérez-Miranda M, van Hooft JE, van der Merwe SW. Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. Endoscopy 2022 Mar; 54(3): 310–332.
4. Meng FS, Zhang ZH, Ji F. New endoscopic ultrasound techniques for digestive tract diseases: A comprehensive review. World J Gastroenterol 2015; 21: 4809–4816.

5. Matsumoto K, et al. Performance of novel tissue harmonic echo imaging using endoscopic ultrasound for pancreatic diseases. Endosc Int Open 2016; 4: E42–E50.
6. Yamashita Y, Yoshikawa T, Yamazaki H, Kawaji Y, Tamura T, Hatamaru K, Itonaga M, Ashida R, Ida Y, Maekita T, Iguchi M, Kitano M. A Novel Endoscopic Ultrasonography Imaging Technique for Depicting Microcirculation in Pancreatobiliary Lesions without the Need for Contrast-Enhancement: A Prospective Exploratory Study. Diagnostics (Basel) 2021 Oct 30; 11(11): 2018.
7. Gheorghe Gruionu L, Săftoiu A, Gruionu G. A novel fusion imaging system for endoscopic ultrasound. Endoscopic Ultrasound Jan-Feb 2016; 5(1).
8. Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW, et al. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. A new diagnostic procedure. Gastrointest Endosc 1992; 38: 172–173.
9. Giovannini M. Needle-based confocal laser endomicroscopy. Endosc Ultrasound 2015; 4: 284–288. PMID: 26643694
10. Akshintala VS, Talukdar R, Singh VK, Goggins M. The Gut Microbiome in Pancreatic Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2019 Jan; 17(2): 290–295.

11. Chu CS et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy as a tool for studying the intra-tumoral microbiome in pancreatic ductal adenocarcinoma: a pilot study. *Nature Scientific Reports* 2022; 12: 107.
12. Itoi T, Binmoeller KF, Shah J, et al. Clinical evaluation of a novel lumen-apposing metal stent for endosonography-guided pancreatic pseudocyst and gallbladder drainage (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 870–876.
13. El Chafic AH, Shah JN, Hamerski C, et al. EUS-guided choledochoduodenostomy for distal malignant biliary obstruction using electrocautery-enhanced lumen-apposing metal stents: first US, multicenter experience. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 3321–3327.
14. Salerno R, Davies SEC, Mezzina N, Ardizzone S. Comprehensive review on EUS-guided biliary drainage. *World J Gastrointest Endosc* 2019 May 16; 11(5): 354–364.  
<https://doi.org/10.4253/wjge.v11.i5.354>. PMID: 31205596; PMCID: PMC6556484.
15. Iwashita T, Uemura S, Yoshida K, Mita N, Tezuka R, Yasuda I, et al. EUS-guided hybrid rendezvous technique as salvage for standard rendezvous with intra-hepatic bile duct approach. *PLoS ONE* 2018; 13(8): e0202445.
16. Choi JH, Lee SS, Choi JH, et al. Long-term outcomes after endoscopic ultrasonography-guided gallbladder drainage for acute cholecystitis. *Endoscopy* 2014; 46: 656–661.
17. Khashab MA, Kumbhari V, Grimm IS, Ngamruengphong S, Aguila G, El Zein M, Kalloo AN, Baron TH. EUS-guided gastroenterostomy: the first U.S. clinical experience (with video). *Gastrointest Endosc* 2015 Nov; 82(5): 932–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.06.017>. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26215646.
18. Bomman S, Ghafoor A, Sanders DJ, Jayaraj M, Chandra S, Krishnamoorthi R. Endoscopic ultrasound-guided gastroenterostomy versus surgical gastrojejunostomy in treatment of malignant gastric outlet obstruction: Systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2022 Apr 14; 10(4): E361–E368. doi: 10.1055/a-1783-8949. PMID: 35433211; PMCID: PMC9010108.
19. DeWitt JM, Murthy SK, Ardhanari R, et al. EUS-guided paclitaxel injection as an adjunctive therapy to systemic chemotherapy and concurrent external beam radiation before surgery for localized or locoregional esophageal cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2017; 86(1): 140–149.
20. Larghi A, Rimbaş M, Rizzatti G, et al. Endoscopic ultrasound-guided therapies for pancreatic solid tumors: An overview. *Seminars in Oncology* 2021; 48: 95–105.
21. DeWitt JM, Sandrasegaran K, O'Neil B, et al. Phase 1 study of EUS-guided photodynamic therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 390–398.
22. Samaraseena J, Chang KJ. Endo-hepatology: a new paradigm. *Endosc Ultrasound* 2018; 7: 219–222.
23. Dhar J, Samanta J. Role of endoscopic ultrasound in the field of hepatology: Recent advances and future trends. *World J Hepatol* 2021; 13(11): 1459–1483.
24. Hogan DE, Ma M, Kadosh D, Menon A, Chin K, Swaminath A. Endo-hepatology: An emerging field. *World J Gastrointest Endosc* 2021; 13(8): 296–301.
25. Mohan BP, Shakhathreh M, Garg R, et al. Efficacy and safety of EUS-guided liver biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 238–246.
26. Nayahangan LJ, Vilmann P, Konge L. Acquiring and ensuring competence in EUS in the 21st century. *Endosc Ultrasound* 2022; 11: 89–91.
27. Johnson G, Webster G, Boškoski I, et al. Curriculum for ERCP and endoscopic ultrasound training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2021 Oct; 53(10): 1071–1087.

# A savcsökkentő terápiák kardiológiai vonatkozásai

A gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD) a felső gyomor-bél traktus leggyakoribb panaszt okozó kórképe, amelynek fő etiológiai tényezői az elhízásban, illetve az életmódban keresendők: a stressz a gyomor motilitását csökkenti, ám a savtermelést nem. A gyomorfégés és a savas regurgitáció a felnőtt lakosság harmadát, közel felét érintheti, a populáció 6-7%-ának pedig napi szinten kifejezett tüneteket okoz, aminek következtében az érintettek jelentős része átmenetileg vagy tartósan használ savtermelő-dést gátló gyógyszereket. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Nagygyűlésén a Richter Gedeon szimpóziumának keretén belül *Altorjay István professzor* a leggyakrabban használt savcsökkentő terápiák kardiovaszkuláris vonatkozásait és a COVID-19-érában történő alkalmazásuk tanulságait foglalta össze.

A GERD-ben alkalmazott egyik gyógyszercsoportot a H<sub>2</sub>-receptor- (H<sub>2</sub>R-) blokkolók jelentik. A famotidin az elsőként felfedezett, jelentős CYP450-interakciókkal bíró cimetidinnél 50-szer nagyobb affinitással rendelkezik, a nappali savszekréciót 60%-kal, az éjszakai 90%-kal csökkenti. A hisztamin és a katekolaminok kardiológiai hatásai sok szempontból párhuzamosak: a H<sub>2</sub>R-ek ingerlése a noradrenerg- és béta-adrenerg-receptorok ingerléséhez hasonlóan pozitív inotrop és chronotrop hatású, növeli az oxigénigényt. Érdekes felfedezés, hogy sejtkulturában a H<sub>2</sub>R-agonista fokozta a myocyták apoptosist és az endothel-monolayer permeabilitását, miközben a H<sub>2</sub>R-antagonista képes volt csökkenteni ezeket a hatásokat, és ezáltal az akut iszkémiás necrosis mértékét (1). A H<sub>2</sub>R-antagonista-kezelés potenciális kardiológiai előnyei szívelégtelenség esetén a jobb kamra tömegének és végdiasztolés térfogatának csökkentése; iszkémia esetén az akut reperfüziós károsodás mértékének, az infarktus utáni bal kamrai térfogatnak és a posztinfarktusos remodelling mértékének csökkentése.

A szövődényes GERD folyamatos NSAID-használat és Barrett-metaplasia esetén indokolt, tartós protonpompagátló- (PPI-) kezelés kardiológiai vonatkozásai közül meg kell említeni, hogy az emeli az aszimmetrikus dimetil-arginin szintjét, ez pedig gátolja a nitrogén-oxid szintetáz aktivitását, az értágító és thrombocytáaggregációt gátló hatású NO szintjének csökkenését okozva.

A COVID-19-járvány alatt több országban is megfigyelték, hogy a famotidint szedőknél a fertőzés kedvezőbb lefolyású volt. Az első retrospektív tanulmány szerint azoknál a betegeknek, akik az első 24 órában famotidint kaptak, alacsonyabb volt a súlyos lefolyású betegség, a lélegeztetés és a halálozás kockázata is (2). A famotidin melletti kedvezőbb klinikai lefolyást és alacsonyabb gyulladási paramétereket (ferritin, CRP, prokalcitonin) más tanulmányok is megerősítették (3), de meggyőző végeredmények még nincsenek. A famotidin előnyös hatása valószínűleg a H<sub>2</sub>R által közvetített immunmodulációs hatásban, a hízósejtek citokinrelease-ének módosításában keresendő, nem direkt antivirális hatásban.

Metaanalízisek szerint a PPI-kezelés a hypochlorhydria miatt növeli a belfertőzések kockázatát. Mivel a SARS-CoV-2 enteropathiás vírus, felvetődik, hogy a PPI-kezelés itt is fokozhatja a fertőzés kockázatát, vannak is ezt alátámasztó adatok (4). Fontos tehát újra és újra hangsúlyozni, hogy a PPI-terápia jól meghatározott indikációval, a legalacsonyabb hatékony dózissal és a szükséges ideig történjen. Mindenképpen szükséges és előnyös ugyanakkor a PPI-k adása COVID-19-fertőzés kapcsán az intenzív terápia időszakában a dexamethason és az antikoagulánsok okozta tápcsatornai vérzések kivédésében. Megvan tehát a két hatóanyagcsoport helye a terápiás palettában, a helyes terápiaválasztással és annak időközönkénti felülvizsgálatával sokat tehetünk betegeinkért.

*Koller Zsófia dr.*

## Irodalom

1. Tao Luo, et al. Histamine H<sub>2</sub> receptor activation exacerbates myocardial ischaemia/reperfusion injury by disturbing mitochondrial and endothelial function. *Basic Res Cardiol* 2013; 108: 342. <https://doi.org/10.1007/s00395-013-0342-4>
2. Freedberg DE, et al. Famotidine is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *Gastroenterology* 2020; 159:

1129–31. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.053>

3. Mather JF, et al. Impact of famotidine use on clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1617–23.

<https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000832>

4. Almario CV, et al. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2020; 0 :1–9. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000798>

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



# Az ECCO 17. kongresszusa: fókuszpontban a colitis ulcerosa

Az Európai Crohn és Colitis Szervezet (ECCO) a tervek szerint Bécsben rendezte volna meg 17. kongresszusát, de a COVID-19-pandémiával kapcsolatos aggodalmak miatt végül virtuális rendezvényre került sor. A colitis ulcerosa terápiájának legújabb, klinikailag releváns kutatási eredményeit bemutató előadások absztraktjaiból *David T. Rubin*, a Chicagói Egyetem professzora készített egy összefoglalót, amely a *Gastroenterology & Hepatology* 2022 áprilisi számában jelent meg.

## A legújabb elérhető terápia, az ozanimod

Az ozanimod a kategóriájában az első szfingozin-1-foszfát-(S1P-) receptor-modulátor, amelyet az USA Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatósága már engedélyezett a közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére felnőtteknél (1). Hatásmechanizmusa egyedülálló: a kismolekulájú, orálisan alkalmazható vegyület a jelátviteli S1P-receptort célozva gátolja az aktivált lymphocyták mozgását, aminek következtében azok nem érik el a gyulladt bélrendszert. S1P-receptor-modulátorokat egyébként már engedélyeztek a sclerosis multiplex kezelésére is. Az ozanimod hatékonyságát és biztonságosságát a III. fázisú True North-vizsgálatban elemezték (2).

*Dr. Britta Siegmund*, az ECCO elnöke és munkatársai azokat az adatokat mutatták be, amelyek az ozanimoddal történő terápia gyors hatását bizonyítják (2, 3). Az ozanimod sejtes szabályozási hatásmechanizmusa miatt úgy vélték, hogy hatása lassabban indul be, mint a citokingátláson alapuló szereké. Mivel azonban colitis ulcerosában egy gyors celluláris turnover figyelhető meg (4), a sejtforgalom blokkolása gyorsabb válaszreakciókat eredményezhet. Az ozanimod statisztikailag szignifikáns előnyei a placebóval szemben a tüneti válasz és tünetes remisszió tekintetében már korán, 2, illetve 5 héttel a kezelés megkezdése után jelentkeztek. Fontos, hogy a korábban TNF-alfa-gátlóval kezelt betegeknél az ozanimod a kezelés indítása után 4 héttel, a TNF-alfa-naiv betegeknél pedig már 2 héttel javította a tüneteket. A tüneti remisszió tekintetében a tirozin-kinázgátló-kezelésben részesült betegeknél 8 hét után, TNF-alfa-naiv betegeknél pedig 4 hét múlva észleltek javulást. A gyors hatáskezdet az ozanimod fontos jellemzője.

*Dr. Bruce Sands* és munkatársai a True North-vizsgálat post hoc analízisét mutatták be, amely az ozanimod hatékonyságát a korábbi kezelések szerint értékelte (5). Az elemzés azokra a betegekre fókuszált, akiket addig sikertelenül kezelték 5-aminoszalicilsavval, és akik korábban nem kaptak immunmodulátorokat vagy biológiai terápiákat. Ezeknél a betegeknél az ozanimod felülmúlta a placebót, és hatékony kezelésnek bizonyult kortikoszteroid-mentes indukcióban. Az ozanimodot tehát lehet és kell is alkalmazni már a kezelés korábbi szakaszában is.

Az ozanimod hosszú távú használatát elemezték *dr. Silvio Danese* és munkatársai, a True North-vizsgálat egy nyílt végű kiterjesztésének adatai alapján (6). A bevont 823 betegnél a betegévenkénti expozíció 1201 év, az átlagos kezelési idő pedig 1,5 év volt. Azon betegek között, akik a terápián maradtak, a 46 hetes, 94 hetes és 142 hetes hatékonysági értékelésekben a terápiás válasz és remisszió stabil arányt mutatott. Figyelemre méltó, hogy az eredmények bemutatásának idején 116 beteg elérte a 142 hetes kezelést. A betegek terápiából való visszalépésének elsődleges oka a terápiás válasz elmaradása vagy hiánya volt, amely 21%-ban fordult elő. Nemkívánatos mellékhatások miatt a betegeknél csak 5%-a hagyta abba a kezelést.

Az ozanimod szív- és érrendszeri biztonságosságát hangsúlyozták *dr. Alessandro Armuzzi* és munkatársai (7). Elemzésük a True North-vizsgálat és két, sclerosis multiplexben szenvedő betegek ozanimod-kezelését vizsgáló, III. fázisú kutatás adatait kombinálta (2, 8, 9). Mivel egyéb S1P-célpontok befolyásolhatják a szív ingerületvezetését, fontos kérdés volt, hogy az ozanimod kiválthat-e kardiális eseményeket. Az esetleges átmeneti bradycardia elkerülése érdekében az első héten a gyógyszer adagját titrálták. A követéses vizsgálatok nem állapítottak meg semmilyen szívfrekvencia-problémát, csupán enyhe vérnyomás-emelkedést tapasztaltak, amely átmenetinek bizonyult, és egyéb nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény sem jelentkezett.

## JAK-gátlók a colitis ulcerosa terápiájában

Számos szelektív JAK1-inhibitor áll fejlesztés alatt a colitis ulcerosa kezelésére. *Dr. Séverine Vermeire* és munkatársai bemutattak egy tanulmányt a 45 mg/nap dózisú upadacitinibet alkalmazó, kiterjesztett indukciós kezelési stratégia hatékonyságáról és biztonságosságáról, amelyet 15 mg/nap vagy 30 mg/nap fenntartó kezelés követett (10). Ez a vizsgálat felvetett néhány kérdést a késleltetett válasszal és a remisszióval kapcsolatban: A standard időtartamhoz képest hosszabb indukciós terápia vajon növeli-e a válaszadási arányt? A késleltetett válasz, illetve remisszió befolyásolja-e a beteg hosszú távú kimenetelét?

Az upadacitinib esetében a *dr. Vermeire* által végzett tanulmány kimutatta, hogy további 8 hétig tartó napi 45 mg-os

kezelés a betegek 48%-ánál eredményezett klinikai választ, és a betegek további 6%-ánál sikerült klinikai remissziót elérni (11). Fontos, hogy az ezeket az eredményeket produkáló betegek a 16 hétig tartó, meghosszabbított indukciós időszak után fenntartó kezelésben is részesültek; a 30 mg-os fenntartó adag jobbnak bizonyult a 15 mg-os adagnál. Az adatok azt sugallják, hogy az upadacitinib-kezelést nem szabad túl korán abbahagyni, de természetesen nem szabad folytatni, ha a beteg nem érzi jól magát, vagy az állapota rosszabbodik. Az azonban megnyugtató, hogy azok a betegek, akik csak hosszabb idő után érik el a remissziót, ugyanolyan kimenetelre számíthatnak, mint akik gyorsabban reagálnak.

*Dr. Silvio Danese és munkatársai* az upadacitinib fenntartó terápiának olyan, másodlagos végpontokra gyakorolt hatásait írták le, mint a hasi fájdalom, a sürgető béltünetek és a fáradtság, azon betegek körében, akik a III. fázisú U-ACHIEVE fenntartó vizsgálatban vettek részt (12). A 45 mg-os dózisú indukciós terápia csökkentette mindhárom végpontot, és ezek a tünetek a fenntartó kezelés 52. hetéig folyamatosan javultak. A vizsgálat végén az upadacitinib 30 mg-os dózisa ismét számszerűen bizonyította nagyobb hatékonyságát a 15 mg-os dózishoz és a placebohoz képest.

*Dr. Stefan Schreiber és munkatársai* újszerű társ-primer végpontokat tártak fel a filgotinibbel folytatott SELECTION-vizsgálatban (13). Ez a post hoc elemzés kombinálta a klinikai, biológiai és életminőségi, valamint az endoszkópos javulási végpontokat. Az életminőség összességében javult azoknál a betegeknél, akik teljesítették ezt a kombinált végpontot. Ez azt sugallja, hogy az egyes végpontoknak az egyéb mérésektől való elkülönített értékelése nem feltétlenül a leghatékonyabb módszer a kezelés általános hatásának mérésére.

## Szelektív IL-23-gátlók

A szelektív IL-23-inhibitorok az IL-23 p19 alegységét célozzák, ezzel szemben a jelenleg engedélyezett IL-12/23 gátló, az ustekinumab a p40-et veszi célba (14). *Dr. Geert D'Haens* a mirikizumab hatásosságáról és biztonságosságáról mutatott be adatokat. A mirikizumabot a közepesen vagy súlyosan aktív colitis ulcerosás betegek körében, a III. fázisú LUCENT-1-vizsgálatban indukciós terápiaként alkalmazták (15). A 12. héten a mirikizumab 300 mg-os intravénás dózisban jobb volt a placeboval szemben, a válaszadási arány 63,5%-os volt. Javulást tapasztaltak azon betegek körében,

akik korábban még nem részesültek biológiai terápiában, valamint azok körében is, akiket előzetesen kezeltek biológiai készítménnyel, de – sok más terápiához hasonlóan – a válasz és a remisszió magasabb volt a biológikumnaiv betegeknél, 70,1%-os válaszadási aránnyal. A mirikizumab esetében a 12. héten a remissziós arány 24,2% volt (11%-os javulás a placebohoz képest), míg a biológikumnaiv betegeknél 30,9%. A mirikizumab 2 hét alatt javította a sürgető béltüneteket, és a javulás a 12 hetes indukciós kezelés alatt fennmaradt.

A guselkumab egy másik, fejlesztés alatt álló p19-ágens. A közepesen súlyos és súlyos colitis ulcerosa indukciós terápiáját elemző IIb fázisú QUASAR-vizsgálatot *dr. Axel Dignass* mutatta be (16). Ez a 12 hetes vizsgálat a guselkumab két, 200 mg-os, illetve 400 mg-os, 4 hetente adott intravénás dózisát hasonlította össze ugyanolyan ütemben adott placeboval. A guselkumab mindkét dózisban jobbnak bizonyult a placeboval szemben; a válaszadási arány minden egyes dózisban megközelítőleg 61% volt, a klinikai remisszió aránya pedig kb. 25% (placebóval csak 9,5%). A guselkumab biztonságossága kiváló volt, hasonlóan a többi IL-23-gátlóhoz.

*Dr. Bruce Sands és munkatársai* a kombinált indukciót értékelték guselkumabbal és az anti-TNF golimumabbal közepesen súlyos vagy súlyos fekélyes colitisben (17). A vizsgálat egy IIa fázisú, randomizált, kettős vak, aktív kontrollós, parallel csoportos, koncepciót bizonyító vizsgálat volt, amely az egyes szereket monoterápiaként és kombináltan is értékelte, 12 hetes végpontra vonatkoztatva. A vizsgálat alapelve egereken végzett preklinikai adatokon alapult, amelyek szerint mind az IL-23, mind a TNF szerepet játszanak az aktív colitisben (18), ezért indokolt a különböző anticitokin-terápiák kombinálása.

A kombinált kezelés számszerűen jobb volt a monoterápiánál, bármelyik kezeléssel. A különbség a kombinált kezelés és a golimumab-monoterápia között elérte a statisztikai szignifikanciát. A kombinált kezelésnél a klinikai válasz 83,1%-os volt, guselkumabbal 74,6%, golimumabbal 61,1%. A remisszió aránya 36,6% volt a kombinált kezeléssel, 21,1% a guselkumabbal, és 22,1% a golimumabbal. Az endoszkópos kép szintén nagyobb javulást mutatott a kombinált kezeléseknél, amelyek biztonságossága egyébként elfogadhatónak tűnt.

„A jelenlegi terápiás plafon áttörése érdekében tovább kell kutatni a kombinációs lehetőségeket a colitis ulcerosa kezelésére” – zárta összefoglalóját *Rubin professzor*.

Vágvölgyi Ágnes dr.

## Irodalom

- Choi D, Stewart AP, Bhat S. Ozanimod: a first in-class sphingosine 1-phosphate receptor modulator for the treatment of ulcerative colitis (published online August 21, 2021). *Ann Pharmacother* 2021; 10600280211041907.
- Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. True North Study Group. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2021; 385(14): 1280–1291.
- Siegmund B, Axelrad J, Osterman MT, et al. Rapidity of ozanimod-induced symptomatic response and remission in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the induction period of True North (ECCO abstract DOP43). *J Crohns Colitis* 2022; 16(suppl 1).
- Kinouchi Y, Hiwatashi N, Chida M, et al. Telomere shortening in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1998; 33(3): 343–348.

- Sands BE, Dignass A, Irving P, et al. Ozanimod is an efficacious oral therapy after 5-ASA failure in immunomodulator-and biologic-naive patients with ulcerative colitis: post hoc analysis from True North (ECCO abstract P316). *J Crohns Colitis* 2022; 16(suppl 1).
  - Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Efficacy and safety of upadacitinib induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the phase 3 U-ACHIEVE study (ECCO abstract OP24). *J Crohns Colitis* 2021; 15(suppl 1).
  - Armuzzi A, Cross RK, Lichtenstein G, et al. Longterm cardiac safety of ozanimod in phase 3 clinical program of ulcerative colitis and relapsing multiple sclerosis (ECCO abstract DOP45). *J Crohns Colitis* 2022; 16(suppl 1).
  - Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. RADIANCE Trial Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18(11): 1021–1033.
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.gastronews.hu](http://www.gastronews.hu) weboldalon.

# A *Saccharomyces boulardii* szerepe a *Helicobacter*-eradikációban

Rosztóczy András dr.

Szegedi Tudományegyetem, SZAKK Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai osztály, Szeged  
Correspondence: rosztoczy.andras@med.u-szeged.hu

A tápcsatorna-mikrobióta megváltozásával járó kórképekben, illetve iatrogén állapotokban egyre szélesebb körben alkalmazzák a különböző probiotikum-készítményeket. Jelen tanulmányban a *S. boulardii* CNCM-I-745 kezelés eredményességét tekintjük át a *Helicobacter pylori* eradikáció sikerességére vonatkozóan.  
KULCSSZAVAK: *Saccharomyces boulardii*, probiotikum, *H. pylori*

## The role of *Saccharomyces boulardii* in the eradication of *H. Pylori*

The probiotics have an increasing role in the management of disorders or iatrogenic situations with the alteration of gastrointestinal microbiota. In the present paper the role of *S. boulardii* CNCM-I-745 will be reviewed in the eradication of *H. pylori* infection.

KEYWORDS: *Saccharomyces boulardii*, probiotics, *H. pylori*

A *S. boulardii* CNCM-I-745 a legszélesebb körben használt probiotikumok egyike, amelynek hatásosságát ráadásul randomizált kontrollált vizsgálatok sora erősíti meg. Elsődleges indikációs körét az utazók hasmenése, illetve egyéb enterális infekciók (beleértve a *C. difficile*t is) kezelése és megelőzése jelenti, de emellett számos olyan egyéb kóralapotban is kipróbálták, amelyekben a bélmikrobióta megváltozásának szerepet tulajdonítanak. Előnyei közé tartozik a gyors kolonizációs képesség, valamint az, hogy a *S. boulardii* nem baktérium, hanem egy nem patogén élesztőgombatorzs, amely kényelmesen alkalmazható antibiotikus terápia mellett is. Mindezen tulajdonságai alapozták meg egyik speciális indikációs területének, a *Helicobacter pylori* eradikációban való alkalmazásának a létjogosultságát, valamint az a körülmény, hogy a standard eradikációs protokollok hatékonysága idővel csökken, és a kórokozó még mindig kellően széles körű elterjedtsége miatt folyamatos az igény az újabb, hatékonyabb kezelési eljárásokra, amelyek képesek lehetnek akár több korábbi sikertelen kísérlet után is eradikálni a baktériumot.

Amikor a *Helicobacter* eradikációjával kapcsolatos terápiás megközelítésekről van szó, akkor az alkalmazandó új eljárást két fontos szempontból is vizsgálják. Egyrészt, hogy képes-e esetleg monoterápiában eradikálni a baktériumot, másrészt azt, hogy a standard eradikációs protokollok kiegészítéseként alkalmazva növelni tudja-e azok hatékonyságát és/vagy biztonságosságát. Ez utóbbi tényező azért is fontos, mert a korábbi ajánlásokkal szemben a Maastricht V. konszenzus már nem egyhetes, hanem kéthetes kombinált antibiotikus terápiát ír elő. Ennek kapcsán értelemszerűen megnő az antibiotiku-

mok okozta mellékhatások kialakulásának valószínűsége, amelyek jelentős része a normál bélflórára gyakorolt nemkívánatos hatásából származik.

### A *S. boulardii* monoterápia hatékonysága *H. pylori* infekcióban

Qu és munkatársai idén publikált közleményükben 100 *Helicobacter pylori* pozitív egyént randomizáltak, és a kéthetes, napi 2x500 mg *S. boulardii* terápia hatékonyságát hasonlították össze a placeboéval. Az eradikációs ráta mind az „intention-to-treat” (28,0% vs. 2,0%;  $p < 0,001$ ), mind a „per-protocol” (30,4% vs. 2,1%;  $p < 0,001$ ) analízis szerint szignifikánsan magasabb volt a placebo csoportban elértnél. Bár első látásra igen szerénynek tűnik az elért 30% körüli terápiás siker, de ha mindezt az úgynevezett „rescue” terápia keretei közt értelmezzük, ahogy ebben a vizsgálatban is történt, akkor mindenképp figyelemre méltó, hogy minden 3., esetleg 4. olyan beteg esetében terápiás sikerre számíthatunk, akiknél rezisztencia, intolerancia, vagy egyéb kontraindikáció, netán a beteg beleegyezésének hiánya miatt nincs lehetőség a standard terápia végrehajtására (1).

### A *S. boulardii* hatékonysága adjuváns terápiként alkalmazva

A *Helicobacter* eradikációjában a standard 3-as vagy 4-es terápiához hozzáadott, úgynevezett „adjuváns” terápiként alkalmazott probiotikus kezelésnek jelentős irodalma van. Az elvégzett randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményeit ráadásul időről időre metaanalízisekben is összeha-

sonlították. A 11 randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeit összegző legfrissebb tanulmány szerint a klasszikus hármas kezeléshez (PPI + amoxicillin + clarithromycin) adott adjuváns *S. boulardii* terápia szignifikánsan, kb. 10%-kal volt képes növelni az eradikációs rátát (80% vs. 71%; RR: 1,11), és emellett szignifikánsan, kevesebb mint a felére (RR: 0,44) csökkenti az eradikációs kezelés következtében kialakuló nemkívánatos mellékhatásokat, különös tekintettel a terápia megszakítását legtöbbször eredményező hasmenésre (RR: 0,51) és hányingerre (RR: 0,6) vonatkozóan (2).

Az adjuvánsan alkalmazott probiotikus kezelések közt viszonylag ritkák azonban az úgynevezett „face-to-face”, azaz „szemtől szembe” vizsgálatok, amikor különböző probiotikumokat egymással is versenyeztetnek. Erre példa *Naghizadeh és munkatársainak* munkája, amelyben a *S. boulardii* (2×250 mg) és a *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (2×100 mg) hatékonyságát vizsgálták. A vizsgálat 156 betegét 3 csoportba (n=52) randomizálták. A kontrollcsoport amoxicillin- (2×1000 mg), clarithromycin- (2×500 mg), bizmut- (2×240 mg) és PPI- (napi 2-szeri alap dózis) terápiát kapott 2 héten át. Ehhez kapta

a két másik csoport az adott probiotikumokat. Az eredmények alapján mindkét probiotikumot kapó csoport eradikációs rátája meghaladta a kontrollét (*S. boulardii*: 94,1%, *L. reuteri*: 92,3%, kontroll: 86,5%). Bár a vizsgálat esetszám mellett a különbségek nem bizonyultak szignifikánsnak, a *S. boulardii* érték el a legjobb eredményt. Markánsabb volt a különbség a standard terápiához társuló nemkívánatos mellékhatások előfordulási gyakorisága tekintetében. E tekintetben a *S. boulardii* csoport szignifikánsan jobb eredményt ért el a másik két betegcsoportéhoz képest (3).

## Konklúzió

Az aktuálisan rendelkezésre álló, jelenleg már közepes-erős evidenciát jelentő klinikai vizsgálati eredmények alapján a *S. boulardii* CNCM-I-745 javítja a *H. pylori* eradikációjának eredményességét, és csökkenti az eradikációs terápia kapcsán kialakuló mellékhatások valószínűségét. Emellett szükség esetén monoterápiában is képes lehet a *Helicobacter* eradikálására.

## Irodalom

1. Qu P. et al. *Saccharomyces boulardii* Allows Partial Patients to Avoid Reusing Bismuth Quadruple for *Helicobacter pylori* Rescue Therapy: A Single-Center Randomized Controlled Study. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 903002. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.903002>
2. Szajewska H. et al. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infec-

tion. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(12): 1237–1245. <https://doi.org/10.1111/apt.13214>

3. Naghibzadeh N. et al. Investigating the effect of quadruple therapy with *Saccharomyces boulardii* or *Lactobacillus reuteri* strain (DSMZ 17648) supplements on eradication of *Helicobacter pylori* and treatments adverse effects: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *BMC Gastroenterol* 2022; 22(1): 107. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02187-z>

# „Szerencsés találkozásaim”

## Beszélgetés prof. dr. Rácz Istvánnal

Székely György dr.

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

**D**rácz István professzor az MGT idei nagygyűlésén vette át a társaság életműdíját, a „Pro optimo merito in gastroenterologia” kitüntetését. Ő a szakma igazi élsportolója! Kitartással, rengeteg gyakorlással, mondhatni edzéssel érte, éri el világvizonylatban is dobogós eredményeit. Két sportág aktív művelője, meséli, és állítja, hogy a tudás mellett mindkettőhöz sok-sok szerencse is kell. Az egyik az orvoslás. De hogyan kezdődött?

Édesapám erdőmérnöként a legnagyobb hazai vizes erdőrengetegben, a gemenci erdőgazdaságban dolgozott. Édesanyám tanárnő volt, ám az anyai felmenők között számos neves orvos, belgyógyász is példaképem lett. Gimnáziumi osztálytársaimmal szinte sportot csináltunk belőle, hogy ki jut be közülünk az orvosegyetemre. Végül mindenkinek sikerült. Így első lépésként – már csak a verseny kedvéért is – orvostanhallgató szerettem volna lenni. Minden további a szerencsés találkozásokon múltott.

*Van ezek között legszerencsésebb találkozás?*

A feleségemmel az egyetemen találkoztam, ugyanis egy csoportba jártunk a pécsi orvoskaron. Ez elég sok mindent eldöntött az életemben. Apósom kitűnő belgyógyász főorvos volt Győrben, és a nyári, valamint szigorló évi gyakorlatokon az ő példáját látva fordultam a belgyógyászat felé. Jókor érkeztem Láng László főorvos osztályára. Akkoriban csupa új endoszkópot vásároltak támogatók segítségével az osztályra, és a végzés után alig három évvel a kezembe adták feletteseim a gasztroszkópot, azzal a mondattal, hogy csinálj! Örömmel csináltam, szinte autodidakta módon fejlődhettem, megjegyzem, ekkor ez szinte általános volt. Az előttem járó hazai úttörő nemzedék nagyjai – Papp János, Pap Ákos, Simon László, Tulassay Zsolt – is hasonlóan tettek. Az endoszkópiát megszerettem, de a módszerben többet éreztem, mint iparosmesterséget, már korán rájöttem, hogy az endoszkóp kutatóeszköz is lehet. Akkoriban különösen a gyomornyálkahártya látványa, szövettana és védekezőképessége izgatott. Sokan feltették a kérdést, hogy miért nincs mindenkinek fekélye? Az ok a nyálkahártya mucosális barrier, amelynek a hiánya a baj, nem tud megvédeni az extrém hyperaciditástól, az aszpirin és az NSAID hatásaitól.

*Úgy tűnik, hamar kiderült, hogy kutató alkat vagy, és keresed az újat, az ismeretlent.*

Lehet benne valami, mert a kötelező belgyógyászati, majd gasztroenterológiai szakvizsgák után szinte azon-

nal jelentkeztem a munka melletti belföldi tudományos kutatói programra. Szerencsémre Pécsen Jávora Tibor professzorhoz kerültem, aki a választott témámban, mint egyébként a hazai klinikofarmakológia úttörője, biztos kézzel eligazított. Több külföldi tanulmányúton *in vitro* és állatkísérletes vizsgálatokkal tanulmányoztuk a gyomor transzmucosális potenciáldifferenciáját (PD), amely a mucosális barrier érzékeny indexe. Aspiránsprogramom során a híres krakkói Jagelló Egyetem mellett többször kuthattam Buffalóban, és visszatérően jártam Genovában Rodolfo Cheli professzor osztályán, elnyerve személyes és baráti támogatását az akkor még igen aktív Nemzetközi Duodenum Club tagjaként. A tudományos minősítés megszerzése után sikeresen pályázhattam osztályvezetésre a munkahelyemen, megtartva a szakmai közéleti és tudományos jellegű igyekvést is. Az MGT akkori vezetői bizalmukba fogadtak, négy éven át társasági főtítkárként szolgáltam, megismertem a hazai szakmadiplomácia forrásait is.

*Amit aztán külföldi vezető szakmadiplomáciai szerepvállalás is követett. Mely eredményeidre figyelt fel a nemzetközi szakmai közösség?*

Ismét a szerencse! Igen, szerencsés voltam a 90-es évek elején – tehát akkor, amikor az MGT vezetőségébe kerültem –, robbant a *Helicobacter pylori* bomba. Mindenki erről írt, szervezett kongresszust, kutatott és fejlesztett gyógyszert. Mi is megalapítottuk a hazai *H. pylori* munkacsoportot. Számos nagy nemzetközi vizsgálat mellett útmutatót, könyveket szerkesztettünk. Az endoszkópos szekció 4 éves vezetése után a nemzetközi megméretésre is sor került, hazai támogatással a birtokomban 2004-ben pályáztam az ESGE board tagságra. Összesen 8 éven át vettem részt az európai endoszkópos szervezet vezetőségi munkájában. Sok híres endoszkóppal barátkozva, tőlük tanulva az oktatási bizottság vezetőjeként és később alelnökeként dolgoztam. Nagy eredmény volt az ESGE élő endoszkópos kongresszusának győri megszervezése, hazánkba második alkalommal hozhattuk a kiemelkedő fontosságú eseményt.

De a szerencse nem illant el, mert 2001-ben egy külföldi konferencián megláttam a vadonatúj kapszulás endoszkópos rendszer működését, technikáját. Támogatást szerezve Győrben alkalmazhattuk először

a kapszulás vékonybélvizsgálatot. Biztosra akartunk menni, és először egy ismert Peutz–Jeghers-szindrómás beteget vizsgáltunk. Azóta az eljárás már elterjedt, természetesen itt is igyekeztünk munkacsoportot szervezni, amely máig is működik. Az egynapos továbbképző CE kurzusok beilleszkedtek a hazai szakképzés rendszerébe.

Az örömteli események közül csak ráadás, hogy 2011-ben a kórház fejlesztési projekt oldalán osztrák mintára tervezhettük és kialakíthattuk az 500 m<sup>2</sup>-es endoszkópos laboratóriumot. Ezt később az ESGE is nemzetközi továbbképző központnak akkreditálta. A műhely azóta is működik, fejlődik, több mint 25 gasztroenterológus-jelölt tanult, dolgozott nálunk, és most követőim is hasznosítják a tárgyi és szakmai mintákat.

*Manapság mi foglalkoztat, milyen jelenségek várnak, hogy megoldd őket?*

A technika csodái az elmúlt évtizedben is rabul ejtettek. Újabb kedvencem a colorectalis polipok felszínének NBI-alapú mesterséges intelligenciával kiegészített kutatása. Az a kérdés, hogy melyik kicsiny polipot kell endoszkóppal eltávolítani, és melyiket nem? A helyi Széchenyi István Egyetem fizikusaival és matematikaival összefogva már kaptunk néhány választ, de még sok kérdést elemzünk. És hogy mi foglalkoztat? Mindig a legutolsó cikk a leg-

kedvesebb, ez most a koreai endoszkópos lapban jelent közlemény, amely az eddigi eredményeket összegzi.

*A felsoroltak azért lényegesen több munkát, intellektuális és energiabefektetést mutatnak, mint szerencsét...*

A szerencse a pályám fontos és hűséges segítése volt eddig, de nyilván a pillanat megragadása és az erőbevetés nélkülözhetetlen. Az elmúlt években legalább egy tucat fiatal kalauzoltam el endoszkópiánkon, sokaknak megtetszett a hely, és pályáztak az osztályra. Az a kérdés, hogy majd ők mit tesznek hozzá önerőből és intellektuálisan is a készen kapottakhoz. Olvasni, cikkeket írni munka előtt és után, célokat kitűzni és megvalósítani, tudom, nem könnyű.

*Ebben a mi gasztroenterológiai sportágunkban igen sikeres vagy! De mi a másik, ami említésed szerint nem megy szerencse nélkül?*

A horgászat, amely az endoszkópia után a második legkedvesebb sportágam. A kapás pillanatát könnyű elrontani. Újabban megfigyeltem, hogy a Bartók rádió halk zenéje mellett jobb a kapás, és biztosabb a fogás is. Ezt csak kevesen tudják, így például gyermekkardiológus feleségem, aki már régóta a praxisunk menedzsere is. Unokáim közül eddig csak egy horgászik. Vajon endoszkopizálni hány unoka fog? Ezt bízzuk rájuk.



**Dr. Rácz István (1951, Sajószentpéter),**

orvosi diplomáját a Pécsi Orvostudományi Egyetemen szerezte, belgyógyász és gasztroenterológus szakorvos.

A gasztroenterológiai endoszkópiával már pályája harmadik évében megismerkedett Győrben, Láng László főorvos úr osztályán, aki az első endoszkópot a kezébe adta. Hamarosan gyakorlatot szerzett a gyomor, a vastagbél, továbbá az epe- és hasnyálmirigy-vezetékek tükrözésében, először diagnosztikus, majd terápiás eljárásaiban.

A gasztroenterológia szépségeit az endoszkópián, a tudományos kongresszusokon és szaklapokban megismerve a napi munka mellett tudományos tevékenységre is módja nyílt, amelyet a pécsi egyetemen Jávora Tibor professzor vezetésével levelező aspiránsként folytatótt. A nyolcvanas években hosszabb-rövidebb külföldi tanulmányutakra ment, amelyek közül kiemelhető a krakkói Jagelló Egyetemen, a genovai San Martino kórházban tett számos látogatás, és különösen a kétszeri kutatói program a Buffalói Egyetem Gasztroenterológiai Tanszékén.

Szakmai-tudományos érdeklődése központjában a pályája első két évtizedében a gyomor- és nyombélbetegségek álltak, az 1990-ben megvédett kandidátusi értekezés témája is a gyomornyálkahártya védelme volt.

Az 1992-ben elnyert osztályvezető főorvosi kinevezése a győri Petz Aladár Kórházban lehetőséget teremtett az endoszkópia és a gasztroenterológia fejlesztésére, a munkacsoport bővítésére, további kutatásokra, publikációkra, tanulmányutakra, konferenciák szervezésére.

Több mint 20 gasztroenterológus szakorvos szerzett szakképesítést az osztályon végzett gyakorlat után. A munkatársak, tanítványok közül többen osztályvezető főorvosi, főorvosi kinevezést nyertek, és Malmőtől Svájcban át Dubajig jó néhányan hasznosítják az osztályon szerzett tapasztalatot, tudást.

A pécsi egyetemen szerzett habilitációs oklevél és egyetemi magántanári címmel a birtokában a győri Széchenyi István Egyetem egyetemi tanári címét is elnyerte. Mindezzel párhuzamosan 12 évig a belgyógyászati, 16 évig a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium tagjaként, továbbá a Magyar Gasztroenterológiai Társaság főtítkári, majd két évig elnöki funkcióját betöltve módja volt az aktív szakmai-közéleti tevékenységre.

A nemzetközi szakmai út legfontosabb eleme az volt, hogy 8 éven át az European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Board tagja, majd két évig alelnöke is volt.

Közel 30 évig osztályvezető főorvosként és több mint 10 évig az intézmény tudományos igazgatóhelyetteseként működött.

A jelenleg is zajló klinikai kutatásainak központjában a vastagbél- és végbélpolipok diagnosztikája és terápiája áll.

# Gasztroenterológusok újra egymás közt

Ez év májusában tartotta meg 64. Nagygyűlését Siófokon a Magyar Gasztroenterológiai Társaság. *Dr. Altorjay István professzort* kértük fel arra, hogy foglalja össze a rendezvény legfontosabb történéseit, főbb témáit, az elhangzott újdonságokat egy interjúban.

**A**ltorjay professzor először is örömét fejezte ki afelett, hogy ebben az évben végre újra személyes jelenléttel sikerült megrendezni a találkozót, amelynek programját újszerű módon igyekeztek összeállítani. Egy programbizottság területekre osztotta fel a gasztroenterológiát, és ez alapján épültek fel a szekciók. A rendezvény fontos eleme volt a posztgraduális kurzus, amely ilyen szisztematikusan és tudatosan ez idáig nem volt megszervezve. A változtatásokkal amerikai és európai mintákat próbáltak követni, ahol három, esetleg négy év alatt szisztematikusan megy végig a posztgraduális oktatás a szakma minden területén, és amely felér egy szakvizsgát előkészítő tanfolyammal. Ezeket a posztgraduális képzést nyújtó előadásokat rögzítették, és huzamos időn át visszanezethetők lesznek. Hogy az új struktúra mennyire volt sikeres a közönség számára, illetve mennyire lesz igény a folytatására, ezt az MGT őszi vezetőségi ülése fogja értékelni.

## Dysbiosis, probiotikumok, széklettranszplantáció

Ami az újdonságokat illeti, egy nagyon fontos téma volt a dysbiosis, a dysbacteriosis, amellyel nemcsak a gasztroenterológusoknak, hanem a belgyógyászoknak és a háziorvosoknak is foglalkozniuk kell – véli *Altorjay professzor*. Mint elmondta, a régóta jól ismert és bevált probiotikumok között újabb készítmények jelentek meg a magyar piacon. Ezek értékes, jó csíraszámot tartalmazó és hatékonyan ígérkező készítmények, amelyeket érdemes a gyakorlatban kipróbálni, és a tapasztalatok alapján tudunk aztán dönteni az alkalmazásukról. Sajnos sok beteg számára gondot jelenthet ezeknek a készítményeknek az ára, és ezt mindig mérlegelni kell, de kétségtelen, hogy a dysbacteriosis és a dyspepsiák kezelésének a sikerességéhez időnként szükség lehet ezekre a probiotikumokra, érdemes tehát kipróbálni őket a terápiában.

Szakmailag kapcsolódik a témához a széklettranszplantáció, amelynek az irritábilis bél szindróma kezelésében történt alkalmazásáról, annak sikerességéről jelentek már meg közlések az irodalomban. Ezek az eljárások a hazai gyakorlatban még nem könnyen elérhetőek, de a jövőre

nézve egy jó irányt jelenthetnek. Még kérdés, hogy mikor fog Magyarországon a széklettranszplantáció felmerülni súlyosabb dysbacteriosis és az ehhez kapcsolódó irritábilis bél szindróma kezeléseként.

## A kilégzéses tesztek validitása

Ami a kilégzési tesztek témáját illeti, a COVID-19-járvány idején a *Helicobacter pylori* kimutatására alkalmazott urea-kilégzési teszteket az infekcióveszély miatt több egyetemen visszavonták. Ugyanakkor a magánorvosi ellátásban továbbra is végzik a teszteket, pl. a hidrogénkilégzési teszt kizárólag magánrendelőkből érhető el. Ezzel kapcsolatban ugyanakkor *Altorjay professzor* hangsúlyozta, hogy ezeknek a teszteknek a korrekt kivitelezése a minőség szempontjából lényeges. Például a laktózintolerancia kimutatása céljából végzett hidrogénkilégzéses teszteket mindenképpen össze kell kapcsolni vércukorméréssel is. Induláskor, majd egy és két óra múlva a vércukrot is meg kell határozni, és ha jelentősen megemelkedik a laktóz mellett a kilégzett hidrogén szintje, ugyanakkor a vércukorszintgörbe lapos marad, az már egy fontos jel lehet. Emellett – harmadikként – figyelembe kell venni a beteg panaszait, tehát hogy megjelennek-e az olyan típusos klinikai panaszok, mint a zuborgás, puffadás, hasmenés. Ha valakinek semmilyen panasza nincs, csak megemelkedik a kilégzett levegő hidrogénszintje, az önmagában klinikailag nem egyenértékű a laktózintoleranciával. Vagy ha pl. látunk egy minimális emelkedést a kilégzett hidrogén szintjében, ugyanakkor a posztprandiális vércukorszint emelkedése tökéletes, az szintén a felszívódási zavar ellen szól. A három említett feltételnek tehát együtt kell meglennie. Ezt a magánorvosi gyakorlatban nem mindenütt veszik figyelembe, az egyetemi szabályzat és a tudományos megközelítésű projektek ebből a szempontból korrektebbek.

Érdemes megemlíteni, hogy Magyarországról többen is részt vettek az európai hidrogénkilégzési konszenzus megalkotására összehívott, nemzetközi csapat munkájában. Most folyik a megszületett konszenzus magyar nyelvre fordítása, ennek megfelelően várható, hogy a közeljövőben megjelenik.

## IBD-terápia

A gyulladással kapcsolatos egyik legizgalmasabb kérdés az volt, hogy vajon milyen sikeres kezelés követi majd a TNF-alfa-gátló terápiákat, ugyanis minden újabb terápiás próbálkozás tulajdonképpen a TNF-alfa-gátlás felülmúlására törekszik. Már megjelent a terápiás palettán az integringátlás, az IL-23-gátlás, a JAK-inhibitorok, valamint az S1P- (szfingozin-1-foszfát-) gátlás, amelyek változó mértékben lesznek elérhetőek a közeljövőben. Úgy tűnik, hogy a hazai ellátási rendszerben egyébként az integringátló készítmények, tehát a vedolizumab jól szerepel, az IL-23-gátló ustekinumab szintén nagyon jó hatású, elsősorban Crohn-betegség esetén. Az orális JAK-gátló készítménynél felmerültek problémák, jelesül a trombóziskészség fokozódása.

A gyulladással kapcsolatos területén egy nagyon fontos újdonság (bár nem is annyira újdonság, hiszen már az elmúlt években megjelent – tette hozzá *Altorjay professzor*) az összejtterápia a fisztulás betegek kezelésében. Crohn-betegségben az egyik legnagyobb teher és legnagyobb kihívás a perianális fisztulaképződés, amely az életminőség szempontjából egy rendkívül fontos tényező, rengeteg problémát okoz. Megoldására a mesenchymalis őssejtek alkalmazása bizonyos klinikai vizsgálatokban jó hatásúnak tűnik, és tulajdonképpen már elérhető. Nem lehet azt mondani, hogy könnyű és százszázalékos sikerrel kecsegtet, de egy olyan irány, amely felé mindenképpen érdemes elindulni.

## Új kihívás a nem alkoholos zsírmáj

Azok után, hogy a hepatitis B-t és a hepatitis C-t sikerült legyőznünk, a nem alkoholos zsírmáj kérdése epidemiológiailag világszerte az egyik legnagyobb kihívássá nőtte ki magát, főként a nyugati, jóléti társadalmakban. A metabolikus betegségek, az elhízás, a diabétesz, az arterioszklerózis, a krónikus pancreatitis stb. vonatkozásában mindig felmerül a nem alkoholos zsírmáj kérdése is. A májfibrózis – tehát még nem cirrózis – mértéke és a mortalitás között elég jól kimutatható kapcsolat áll fenn.

Ezzel kapcsolatban érdemes megemlíteni az elasztográfiákat, azokat a speciális ultrahangos eljárásokat, amelyek nagyon sok szempontból ki tudják váltani a májbiopsziás vizsgálatokat. A hepatológia egy érdekes fejlődési iránya, hogy májbiopsziára való igény és a máj-

biopsziák száma látványosan csökkent az elmúlt néhány évben. Nyilván van, ahol szükség van rá, de az elasztográfiás vizsgálatok számos területen feleslegessé teszik a májbiopsziát. Az így meghatározott fibrózis mértéke és a mortalitás között egyértelműen kimutatható a kapcsolat. Fontos tudni, hogy a májfibrózis nem kizárólag a májeredetű, hanem az általános mortalitásban is egy súlyosbító tényező. Tehát akinél a májfibrózis eléri egy bizonyos mértéket, annak az általános mortalitási mutatói is romlanak.

## Daganatszűrés és daganatterápia

*Altorjay professzor* nagyon fontosnak tartja a szűrési és gondozási kérdéseket is. A COVID-19-pandémia kapcsán több adat mutatott rá, hogy hány daganatos betegséget nem ismertek fel.

Sajnos nem nagyon történik előrelépés a pancreastumorkok területén, ezért is nagyon fontos a korai felismerés, amelyben a legfontosabb szerepet az endoszkópos ultrahang játssza.

*Altorjay professzor* maga is tartott előadást posztgraduális képzés keretében a korai gyomorrák multimodális kezeléséről, amelyben a kellő körültekintéssel, a megfelelő beteganyagban és megfelelő körülmények között végzett endoszkópos technikák szintén ki tudják váltani a drasztikusabb sebészi beavatkozásokat. Mérlegelni lehet bizonyos másodlagos kezelési lehetőségeket is, pl. a fotodinámiai eljárásokat, illetve kérdés, hogy adjuváns kezelésre mikor van szükség. A korai gyomorrák kezelése kapcsán érdekes az is, hogy a submucosába éppen beleérő daganatoknál szabad endoszkópos megoldásokat – ebben az esetben az endoszkópos submucosus dissectiót – alkalmazni, amelyet egyébként főleg az ázsiai országokban preferálnak, ez azonban komoly személyi felkészültséget igényel. Nagyon fontos szerepe van a korai gyomorrák kezelésében a *Helicobacter*-eradikációnak is.

Végezetül *Altorjay professzor* megemlítette a nagygyűlés külföldi előadóját is: *Haidry Rehan* (Egyesült Királyság) a refluxbetegség újszerű, endoszkópos terápiás lehetőségei közül az antireflux szelep mágnesgyöngyökkel történő zárását mutatta be. Ehhez a témához egyébként számos olyan előadás is kapcsolódott, amelyek sebészi aktivitások lehetséges endoszkópos megoldásaival foglalkoztak, jelezve az endoszkópos technika fejlődését.

Vágvölgyi Ágnes dr.

# Gyomorrák és gasztroprotekción

## Kongresszusi témák *Hersényi László professzortól*

*Dr. Hersényi László professzor, a Honvédkórház főorvosa a Magyar Gasztroenterológiai Társaság idei nagygyűlésén előadásaiban több témát is érintett: a gyomor daganatos megbetegedései mellett a lak-tóztolerancia diagnosztikájának aktuális kérdéseit is szóba hozta. Egy interjúban emellett az MKT kongresszusán, a gasztroprotekción tartott előadásának főbb üzeneteiről is kérdeztük.*

### A gyomorrák rizikófaktorai és rák megelőző állapotai

Annak ellenére, hogy a gyomorrák előfordulása Nyugat-Európában és Magyarországon is csökkenő tendenciát mutat, a vastagbélrák és a hasnyálmirigy rák mellett továbbra is az egyik legfontosabb emésztőszervi daganat – hangsúlyozta *Hersényi professzor*. Az életviteli kockázati tényezők közül legfontosabbak az erős dohányzás, a masszív alkoholfogyasztás, a túl sok só fogyasztása. A helyi, morfológiai tényezők közül a *Helicobacter pylori* fertőzés ún. elsőfokú karcinogén a gyomorrák kialakulásában, ezenkívül kockázati tényezők lehetnek bizonyos szövettani eltérések: a krónikus atrófiás gastritis, az intestinális metaplasia, dysplasia, az anaemia perniciosa, az autoimmun metachron anaemia aplastica, de *Hersényi professzor* megemlítette a gyomorműtétek után a csonkkarcinóma kialakulásának kockázatát is.

A gyomordaganatok irányában rendszeres szűrés – el-lentétben pl. a colorectalis daganatokkal – Európában és Magyarországon sincs, hiszen, mint már említettük, a gyomorrák csökkenő tendenciát mutat, tehát általános, népesség alapú szűrésre nincs szükség. A nagy kockázati csoportba tartozó vagy ún. precancerosus léziókkal rendelkező, az előbbieken felsorolt betegeket megfelelő gyakorisággal endoszkópos és szövettani vizsgálatokkal kell követni.

### A laktóztolerancia hidrogénkilégzéses tesztek európai irányelvei

A laktóztolerancia nagyon gyakori, az életminőséget alapvetően befolyásoló állapot. *Hersényi professzor* maga is részt vett a tesztre vonatkozó irányelvek kidolgozására hivatott grémium munkájában. Az új irányelv célja a hidrogénkilégzéses tesztre vonatkozó stratégia és módszerek egységesítése, az értékelés objektivizálása volt. Szintén újdonságot jelent a tüneti kérdőív egységesítése, amely segít a kezelés hatékonyságának mérésében is.

### Gasztroprotekción: gyógyszeres terápiák, amelyek mellett gyomorvédelemre van szükség

A multidiszciplinaritás elvének megfelelően az MKT kongresszusán is szóba kerültek a kardiológiában alkalmazott gyógyszerek gasztroenterológiai mellékhatásai. A gyógyszerek közül a thrombocytáaggregációt gátló (TAG) és az antikoaguláns gyógyszereket kell kiemelni. A kardiovaszkuláris prevención céljából alkalmazott gyógyszerek, noha kardiológiai szempontból nyilván indokolt és alapvető fontosságú az alkalmazásuk, gasztrointesztinális kockázattal bírnak. Ezen gyógyszerek elsősorban a felső tápcsatornai vérzések kockázatát fokozzák.

A primer és szekunder kardiovaszkuláris prevención alkalmazott antitrombotikus kezelés jelentősen megnöveli, 2-5-szörösére emeli a gasztrointesztinális vérzéses rizikót. Ezért minden esetben fel kell mérnünk egyrészt a kardiovaszkuláris, másrészt a gasztrointesztinális kockázatot. Ilyen kockázat pl. ha az adott beteg anamnézisében szerepelt már fekélybetegség, *Helicobacter pylori* fertőzés, ha a beteg 65 évnél idősebb, egyidejűleg nem szteroid gyulladáscsökkentőt is szed, kombinált TAG-kezelésben, vagy TAG + antikoaguláns kezelésben is részesül – sorolta *Hersényi professzor*.

Minden olyan esetben, amikor legalább egy kockázati tényező fennáll az előbb említettek közül, gyomorvédelmet kell alkalmazni. A gasztroprotekción alapja a hatékony savszekréció-gátlás. Ebben a csoportban egyrészt a H<sub>2</sub>-receptor-blokkolók, másrészt a protonpumpagátlók jönnek szóba, de bebizonyosodott, hogy erre a célra ez utóbbi gyógyszer-csoport képviselői hatékonyabbak: nagy prospektív vizsgálatok alapján igazolódott, hogy a gasztrointesztinális vérzés kockázatát 50-60%-kal csökkentik a kettős TAG vagy a TAG + antikoaguláns kezelés során.

Vágvölgyi Ágnes dr.

#### Rövidítések

- › TAG = thrombocytáaggregáció-gátlás;
- › MKT = Magyar Kardiológusok Társasága

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



# A bélflórán keresztül befolyásolható a központi idegrendszeri működés

A bél–agy tengely megléte és működése az emberi szervezetben mára már tény. Számos, központi idegrendszert érintő prevenció és terápiás lehetőségnek nyit utat az az új ismeretanyag, amely szerint a bél – elsősorban az intesztinális mikrobiom – és az agy egymással kétirányú kommunikációt folytat.

## A bélflóra hormonális, idegi és immunológiai utakon keresztül hat az agyra

A bélben élő mikroorganizmusok összessége, az ún. intesztinális mikrobiom elsősorban neuroimmunológiai és neuroendokrinológiai utakon át – gyakran a nervus vagus révén – kommunikál az aggyal. Azaz a bélflóra mikroorganizmusai a rövid szénláncú zsírsavak, a citokinek, a különféle neurotranszmitterek és neuroaktív vegyületek révén képesek az agyműködés modulálására (1–5). Ennek fényében kijelenthető az, hogy a kiegyensúlyozott, eubiózisban lévő bélflóra hozzájárulhat az agyi működés normalizálásához, segíthet a stressz leküzdésében, a depresszió, a szorongás vagy az agresszió megelőzésében és kezelésében, illetve hozzájárulhat különféle központi idegrendszeri kórfolyamatok (pl. migrén, Alzheimer-kór, Parkinson-kór, autizmus spektrumzavar) befolyásolásához (1–3).

## Pszichiátriai és neurológiai kórképekben kedvező hatású probiotikumok: pszichobiotikumok

Tudva azt, hogy az egészséges bélflóra az optimális agyi/pszichés működés egyik feltétele, lényeges törekedni az intesztinális mikrobiom egyensúlyának megtartására, szükség esetén visszaállítására.

A vegyes, „bélbaktériumoknak tetsző” táplálkozáson kívül a bélflóra – és közvetetten az agyi működés – karban tartásában szerepet kaphatnak a probiotikumok is. Egyre inkább ismertté válik, hogy melyek azok a bélbaktériumok, amelyek jelenléte hozzájárulhat a szorongás megelőzéséhez vagy a depresszió mérsékléséhez; és megfelelő probiotikumos készítményekkel ezek a baktériumok célzottan juttathatók be a szervezetbe.

Megszületett a *pszichobiotikum* kifejezés is *prof. Ted Dinan* (University College Cork, Írország) nyomán. A 2013-ban életre hívott definíció szerint a pszichobiotikumok olyan probiotikus baktériumok, amelyek a szervezetbeni funkciójuk révén pszichológiai potenciállal rendelkeznek (5).

A probiotikumokkal befolyásolt idegrendszeri működést egyre több állatkísérlet és humán vizsgálat igazolja (1–6). Egy 14 különféle probiotikus törzset tartalmazó készítmény 10 héten át tartó rendszeres szedése mind krónikus, mind epizodikus migrén esetén csökkentette a migrénes rohamok gyakoriságát, és enyhítette a tüneteket (6). Humán vizsgálatok tanúskodnak a *Lactobacillus* és a *Bifidobacterium* speciemek stresszt és szorongást szignifikánsan mérséklő hatásáról is (4). Egy 23 vizsgálatot felölelő metaanalízis alapján depressziós betegeknek a probiotikumok statisztikailag szignifikáns módon csökkentik a depresszió tüneteket ( $p=0,03$ ) (2). Szintén humán vizsgálatok mutatnak rá arra, hogy a probiotikumok szedése az esetek több felében csökkenti azoknak a gyulladáshoz kapcsolódó biomarkereknek a mennyiségét, amelyek szerepet kapnak a depresszió és a szorongás létrejöttében. Ilyen módon a jól megválasztott összetételű probiotikumok ígéretes eszköznek bizonyulnak a depresszív és a szorongásos panaszok enyhítésében.

## Reflektorfényben a pszichobiotikus hatású probiotikumok

A jelenlegi ismereteink szerint a probiotikumos készítmények pszichobiotikus hatását befolyásolja az, hogy egy adott készítményben hányféle baktériumtörzs mennyi kolóniaformáló egységben (CFU) van jelen, és azt milyen hosszú távon át alkalmazzák (2). Úgy tűnik, hogy központi idegrendszeri kedvező hatás elsősorban a többféle baktériumtörzset tartalmazó termékekhez kapcsolható, és elsősorban *Lactobacillus*-, *Bifidobacterium*- és *Streptococcus*-alapú készítmények kaphatnak szerepet a hangulat szabályozásában, a pszichiátriai kórképek kezelésében (1, 2).

A pszichobiotikus hatású probiotikumok jelentőségének felismerését és elismerését jelzi az is, hogy a Nutra Ingredients Awards 2020-as szavazásán a 14 baktériumtörzset tartalmazó Bio-Kult Migréa (Magyarországon Bio-Kult Neura néven van forgalomban) nyerte el „Az év probiotikuma” címet. „Az év probiotikuma” verseny a világ egyik legrangosabb megméretése.

*Budai Marianna dr.*

## Irodalom

- Gambaro E, et al. „Gut-brain axis”: Review of the role of the probiotics in anxiety and depressive disorders. *Brain and Behavior* 2020; 10:e01803
- Zagórska A, et al. From probiotics to psychobiotics – the gut-brain axis in psychiatric disorders. *Beneficial Microbes* 2020; 11: 717–32.
- Martin CR, et al. The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 6: 133–48.

- Mörkl S, et al. The role of nutrition and the gut-brain axis in psychiatry: A review of the literature. *Neuropsychobiology* 2018; <https://doi.org/10.1159/000492834>

- Sharma R, et al. Psychobiotics: The next generation probiotics for the brain. *Curr Microbiol* 2021; 78: 449–63.
- Arzani M, et al. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *J Headache Pain* 2020; 21: 15.

## 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, amelynek sikeres teljesítése esetén összesen 8 kreditpont szerzhető. Minden lapszámban, vagyis modulonként 12 tesztkérdés található, ezek 75%-ának helyes megválaszolásáért részpontszám jár a következők szerint: 1 modul teljesítése esetén 4 kreditpont, 2 modul teljesítése esetén 8 kreditpont.

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

### A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

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

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

Kitöltési határidő: 2022. december 31.

## Gyulladásos bélbetegség és terhesség Schäfer Eszter dr.

### 1. Melyik állítás igaz?

- A:** Az infertilitás sokkal gyakoribb gyulladásos bélbetegekben.
- B:** Az önként vállalt gyermektelenség gyakori jelenség a gyulladásos bélbetegek körében.
- C:** Ha mindkét szülő bélbeteg, közel 100%-os a valószínűsége annak, hogy a gyermekük is az lesz.

**D:** Az IBD-ben alkalmazott gyógyszerek nincsenek hatással a fertilitásra.

### 2. Kire tartozik a gyulladásos bélbeteg gondozása?

- A:** A dietetikusra.
- B:** A gasztroenterológusra.
- C:** A nőgyógyászra.
- D:** Mindháromra.

### 3. Melyik gyógyszer NEM szedhető terhesség alatt?

- A:** Mesalazin.
- B:** Azathioprin.
- C:** Metotrexát.
- D:** Kortikoszteroid.

### 4. A szülésnek milyen módját javasolja az IBD-s betegnek?

- A:** A biológiai kezelésre való tekintettel elektív császármetszés.
- B:** Komplex perianalis sipolyrendszer miatt elektív császármetszés.
- C:** Ileoanalís pouch műtét után csak hüvelyi úton szülhet.
- D:** Aktív rectovaginalis fistula esetén hüvelyi szülés javasolt.

## Gyulladásos markerek értékelése akut pancreatitisben

Vitális Zsuzsanna dr.

### 5. Az akut pancreatitis betegek hány százalékában kell elfertőződött pancreasnekrózisra számítani?

- A:** 50%.
- B:** 20%.
- C:** 5%.

### 6. Az akut pancreatitis tüneteinek kezdetétől számítva mikor várható a pancreas necrosis felülfertőződése?

- A:** A 2. naptól.
- B:** A pancreasnekrózis kialakulása után, a leggyakrabban a 2-3. héten.
- C:** A 4-5. héten.

**7. Milyen jelek alapján mondható ki bakteriális fertőzés akut pancreatitisben?**

- A:** Magas CRP, fvs és láz.  
**B:** Magas gyulladásos értékek + bizonyított extrapancreaticus lokalizáció vagy magas gyulladásos értékek + bizonyított pancreasnekrózis 3,5 mg/l feletti PCT-vel, CT-n látott gázképződéssel, illetve pozitív tenyésztési eredmények esetén.  
**C:** Emelkedett PCT esetén.

**8. Mi legyen az antibiotikumválasztás alapja?**

- A:** Extrapancreaticus lokalizáció esetén az adott infekcióra vonatkozó ajánlások + a helyi rezisztenciaviszonyok, pancreasnekrózis szuperinfekciója esetén széles spektrumú, a nekrózisba penetrálni képes szer, pozitív tenyésztési eredmény esetén az antibiotikumérzékenység alapján.  
**B:** Minden esetben célszerű ceftriaxonnal kezdeni, mert olcsó.  
**C:** Ciprofloxacin induljon, mert az minden bakteriális fertőzésben hatékony.

**Az endoszkópos ultrahang alkalmazásának újabb lehetőségei**

*Hamvas József dr.*

**9. A lineális EUH alkalmazása már minden területen elterjedt. Hol találkozhatunk még többségében a radiális EUH alkalmazásával?**

- A:** Gyomorfal-vizsgálat.

- B:** Pancreasvizsgálat.  
**C:** A rectum térfoglaló folyamatainak diagnosztikája.  
**D:** Mediastinum.

**10. Mire alkalmas az EUH a máj vizsgálatában?**

- A:** A keringés vizsgálatára.  
**B:** Ciszták vizsgálatára.  
**C:** FNA végzésére.  
**D:** Mindháromra.

**11. A pancreas-folyadékgyülemek EUH-vezérelt szájzatásának lehetőségeiről melyik állítás igaz?**

- A:** A LAMS gyorsabb, egyszerűbb, kevésbé költségigényes megoldás.  
**B:** A kettős pig-tail műanyag stentek behelyezése egyszerű.  
**C:** A LAMS költségei magasak, de az egylépéses módszer gyorsabb behelyezést tesz lehetővé, nasobiliaris drenázzsal jól kombinálható, hosszú távon kevesebb szövődéssel jár.  
**D:** A folyadékgyülemek leszívása minden esetben elegendő.

**12. Az alábbiak közül melyik rövidítés jelent intervenciós diagnosztikai eljárást?**

- A:** FNA-FNB.  
**B:** EUS-THE.  
**C:** DFI-EUS.  
**D:** CE-EUS.