

KÖSZÖNTŐ / PREFACE

- 145 Bevezető gondolatok**
Introductory remarks

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEWS

- 146 A mikrobiom vizsgálatának módszertana és az eredmények klinikai interpretációjának kihívásai**
Microbiome Testing Methods and Challenges of Clinical Interpretation

- 155 Vashiányos anémia gasztrointesztinális kórképekben: diagnosztika és kezelés**
Iron deficiency anaemia in gastrointestinal tract patients: diagnosis and treatment

- 161 A perzisztáló hasmenés kezelése**
Treatment of persistent diarrhoea

KLINIKAI KÉRDÉSEK / CLINICAL QUESTIONS

- 165 „Csak ne fájjon!” Szedálási lehetőségek kolonoszkópia során**
Sedation options during colonoscopy
- 169 A perianális Crohn-betegség gyógyszeres kezelési lehetőségei**
Medical Treatment of Perianal Crohn's Disease

TÁMOGATOTT KÖZLEMÉNYEK / SPONSORED PUBLICATIONS

- 173 Az alginátok szerepe a nyelőcsőreflux betegség kezelésében**
The impact of alginates in the treatment of gastroesophageal reflux disease
- 176 Az orális flóra és az egészséges szájüreg jelentősége a szisztémás betegségek patogenezisében**
Oral microbiome and oral health: is it important in the pathogenesis of systemic diseases?

SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS

- 178 „A kényszer nagy úr”**
Beszélgetés dr. Solt Jenővel

KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓ / CONGRESS SUMMARY

- 182 Krónikus gyulladásos bélbetegségek az alapellátásban és a belgyógyászati osztályon**

KÖZLEMÉNY REFERÁTUM / REVIEW OF A PUBLICATION

- 184 A protonpumpagátlók hatékonyságának és tolerálhatóságának összehasonlító vizsgálata erózív oesophagitisben**
- 186 Akkreditált továbbképző tanfolyam**
Continuous Medical Education



**ERŐTELJES, GYORS ÉS TARTÓS
KORTIKOSZTEROID MENTÉS
TÜNETI REMISSZIÓ A CD
ÉS AZ UC KEZELÉSÉBEN¹⁻⁴**



**MEGBÍZHATÓ
BIZTONSÁGOSSÁGI
PROFIL²⁻⁵**



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

IDŐBEN ELKEZDETT KEZELÉSSEL A HATÉKONYSÁG NÖVELÉSÉÉRT¹⁻⁷

RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

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



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

Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható, kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (S2). A forgalomba hozatali engedély száma: EU/1/08/494/001, 003-005. A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Janssen-Cilag International NV Belgium, helyi képviselő: Janssen-Cilag Kft., Nagyenyed u. 8-14. H-Budapest, 1123. Tel.: +36 1-884-2858.

A STELARA a 9/1993 NM Rendelet 1/a), 1/a2), 2/a), valamint 5. indikációs pontja alapján felnőttkori súlyos lumenaris Crohn-betegség, felnőttkori komplex perianális vagy enterocutan fistulával járó Crohn-betegség, felnőttkori súlyos colitis ulcerosa, valamint plakkos psoriasis indikációkban tételes finanszírozás alá eső készítmény. Az alkalmazó intézmények számára a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő központi közbeszerzés keretében szerzi be, illetve az egyes intézmények által felhasználható kvótákat ugyancsak a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő osztja fel az intézmények között. A közfinanszírozás alapjául elfogadott bruttó fogyasztói ár: 45 mg oldatos injekció: 925 136 Ft; 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: 823 374 Ft; 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: 1 849 233 Ft; 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény: 852 089 Ft. Az esetleges árváltozásról, kérjük, tájékozódjon a www.neak.gov.hu honlapról.

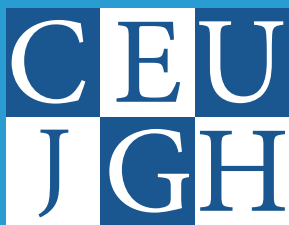
Hivatkozások:

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

Janssen-Cilag Kft.

H-1123 Budapest, Nagyenyed u. 8-14., Tel.: (+36) 1 884 2858, E-mail: janssenhu@its.jnj.com

CP-290074 Lezárás dátuma: 2022. 01. 20.



Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 8, Issue 4 / December 2022

Impressum

Advisory Board

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

Editorial office

Contributing Editors

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

Editorial Board

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

Section editors

János Novák
György Székely
Áron Vincze

Case report editors

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

International Advisory Board

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

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

Address: 1300 Budapest,
P.O. box 176

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

Publishing Director: Pálma Veress

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

Sales manager: Ágnes Munkácsi
+(36)705834662

munkacsi.agnes@promenade.hu

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

tariszabo.nora@promenade.hu

Layout Editor: Andrea Pivarcsik

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

Printed by 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 közelmúltban már sikerült számos kongresszust személyes részvétellel megtartani, ezek közül mindenképpen kiemelhető a bécsi UEGW, de kiválóan sikerült az Endoszkópos Szekció gyulai vándorgyűlése és a Gyakorlati Gasztroenterológia konferenciája is. Reméljük, hogy az elkövetkező időszakban már sikerül visszatérni a normális életvitelhez. A CEU-JGH aktuális számát egy nagyon izgalmas és hasznos áttekintéssel indítjuk, amelyben napjaink egyik legtöbb érdeklődésre számot tartó témájával, a mikrobiom szerepével, tanulmányozásának módszereivel és a leletek klinikai interpretációjával foglalkoznak *Bán Orsolya és munkatársai*, hangsúlyozva, hogy nem rendelkezünk nemzetközi szinten általánosan elfogadott irányelvekkel, éppen ezért szükséges és hasznos lehet multidiszciplináris team igénybevétele is. *Schäfer Eszter* igen alaposan és körültekintően foglalkozik a vashiányos anaemia fontosságával és kezelésével tápcsatornai kórképekben. *Arató András* a perzisztáló hasmenés témakörét tekinti át, a tudós gyermekgyógyász alaposágával, de az írás nem csak gyermekgyógyászoknak szól. A COVID-19 visszahúzóásával ismét előtérbe került a szűrő jellegű kolonoszkópos vizsgálatok iránti igény, azonban sokan vannak, akik a vizsgálat esetleges kellemetlenségeitől tartanak. *Müllner Katalin* a vizsgálatokhoz alkalmazható szedatív lehetőségeket tekinti át. *Sarlós Patrícia* viszont a gyuladásos bélbetegségek egyik legtöbb objektív és szubjektív gondot okozó formájának, a perianális Crohn-betegségnek a korszerű kezelését foglalja össze. Több érdekes klinikai kérdést érintenek még rövidebb összefoglalások, és örömmel ajánlom az olvasók figyelmébe az egyik leginvenciózusabb endoszkópos szaktekintéllyel, *Solt Jenő professzorral* készített interjút. Az előttünk álló ünnepi időszakra gondolva pedig a szerkesztőség és a kiadó nevében is minden barátunknak áldott, szép karácsonyt és békésebb, boldogabb új évet kívánunk.

Altorjay István dr.
főszerkesztő



Introductory remarks

Dear Colleagues and Friends!

Recently again it was possible to organize congresses with personal participation, among those the exciting UEG week in Vienna has to be mentioned on the first place, but we in Hungary enjoyed the excellent meeting of the Endoscopic Section of our Society in Gyula and also the very well organized GYAGA (Practical Gastroenterology) meeting, held traditionally in Budapest. We all hope that our life is going to return to the normal style. In the present issue of CEU-JGH you will first find a very useful discussion about one of the most interesting themes of our days, about the methods of investigating the microbiome and about the clinical interpretation of the findings by *Orsolya Bán and co-workers*, they emphasize the lack of internationally accepted guidelines and the importance of multidisciplinary approach! *Eszter Schäfer* gives an excellent overview about the causes and therapy of iron deficiency in digestive disorders. *András Arató* deals with the problem of persistent diarrhoea in the childhood, but the informations given are not restricted to pediatric patients. As the intensive phase of COVID-19 pandemic seems to have gone, the demand on endoscopic procedures, especially screening colonoscopy has dramatically risen – a problem, that was also discussed in UEG Vienna at a plenary session –, however several patients are afraid of the inconveniences of the procedure. *Katalin Müllner* gives a useful summary about the possibilities of sedation for colonoscopy. Among patients suffering from inflammatory bowel disorders, one of the most severe forms, influencing everyday-life is perianal Crohn's disease, *Patrícia Sarlós* gives an update overview about the treatment possibilities. Several further interesting clinical questions are still discussed in shorter writings and I cordially recommend You the exciting interview with one of the most inventive Hungarian endoscopist, *Professor Jenő Solt*. By approaching the end of the year, allow us together with the co-workers of our Publishing House to wish Our Friends a blessed, merry Christmas and a more peaceful and successful New Year with less problems and difficulties.

István Altorjay, MD
Editor-in-chief

A mikrobiom vizsgálatának módszertana és az eredmények klinikai interpretációjának kihívásai

Bán Orsolya¹, Demeter Pál dr.², Várkonyi Edit³, Déri Júlia³, Mechtler László dr.^{1,4}, Peták István dr.³, Schwab Richárd dr.^{1,3}

¹MiND Klinika Kft., Budapest; ²Budai Egészségközpont Zrt., Budapest; ³Oncompass Medicine Zrt., Budapest;

⁴DENT Institute for Neurologic Disorders, Buffalo NY, USA

Correspondence: mailbox@schwab.hu

A gyakorló klinikus számára nagy kihívást jelent, hogy a mikrobiom vizsgálatának és értékelésének módszertanára nincs nemzetközi szinten egységes irányelv. Miközben az interneten a betegek számára is elérhető, robbanásszerűen növekvő számú preklínikai és klinikai adat egyértelmű betegségasszociációkat ír le randomizált kontrollált vizsgálatokban, a betegágy melletti döntési algoritmusok irányelvei egyelőre hiányoznak.

Célunk a mikrobiom vizsgálati módszereinek összehasonlítása, illetve a leletekben leggyakrabban megjelenő paraméterek: a diverzitás, a filogenetikai, illetve funkcionális taxonómiai csoportosítások (pl. az F/B arány) biológiai jelentőségének és klinikai relevanciájának megvilágítása.

A klinikai alkalmazásnak több szakterület diagnosztikus és terápiás szemléletét kell integrálni teljesen új és dinamikusan fejlődő molekuláris diagnosztikai, illetve táplálésterápiás irányelvekkel. Fontos, hogy a beteg kezelését irányító szakorvos a leletek értékelésekor és a terápiás döntés során szakmai segítséget kapjon a molekuláris biológusoktól, mikrobiológusoktól és a társszakmáktól. A mikrobiom jellemzően a tápcsatorna, a száj és a bőr stb. barrierfelületein van az emberi szervezettel kapcsolatban, ezért már a mintavétel és/vagy a kezelés során ebben jártas szakorvosok, képzett diszciplínák bevonása elengedhetetlen.

Javaslatunk szerint ezért az onkoteamokhoz hasonló, összeszokott interdiszciplináris teamekre van szükség az eredmények sikeres klinikai alkalmazásához.

KULCSSZAVAK: mikrobiomdiagnosztika, NGS, interpretáció, interdiszciplináris team

Microbiome Testing Methods and Challenges of Clinical Interpretation

It is a great challenge for practitioners not having internationally uniform guidelines available for the methodologies of microbiome testing and evaluating results. While on the internet there is a rapidly growing amount of preclinical and clinical data describing clear disease associations in randomised controlled trials readily accessible to patients, guidelines for clinical decision-making algorithms at the bedside are currently lacking.

Our goal is to compare different microbiome testing methods and to shed light on the biological significance of the most frequently appearing parameters in the findings: diversity, phylogenetic and functional taxonomic groupings (e.g. the F/B ratio) and its clinical relevance.

The clinical application must integrate the diagnostic and therapeutic approaches of several fields of expertise with completely new and dynamically developing molecular diagnostic and nutritional therapeutic guidelines. It is imperative for the specialised physician managing the patient's treatment to receive

professional help from molecular biologists, microbiologists, and related professions when evaluating the findings and making a therapeutic decision. The microbiome is typically associated with the human body on the barrier surfaces of the alimentary canal, such as the mouth, gastrointestinal tract and the skin, etc., so it is essential to involve specialists and imaging disciplines as early as biopsy sampling and/or treatment.

According to our recommendations, interdisciplinary teams similar to tumour boards are needed for the successful clinical application of the results.

KEYWORDS: microbiome diagnostics, NGS, interpretation, interdisciplinary team

Bevezetés

A humán mikrobiom az emberi szervezettel együtt élő baktériumok, gombák, archeák és vírusok összessége.

Az emberi mikrobiommal kapcsolatos, egyre bővülő ismeretek minden bizonnyal a XXI. század meghatározó orvostörténeti eseményei között lesznek majd. Abban mindenki egyetért, hogy a jövőt a mikrobiomasszociált betegségek táguló értelmezési szempontjai meg fogják határozni. Az utolsó 10 év robbanásszerű bővülést hozott a rendelkezésre álló ismeretanyagban, ugyanakkor a vizsgáló módszerek párhuzamos fejlődése beláthatatlan távlatokat nyitott az eredmények értelmezésében. A jövőkutatók perspektívájából ez biztató, de az internet korában, gyakorló orvosként azzal szembesülünk, hogy a tudományos közlemények áradatában még egységes nomenklatúra sincs. Hol húzzuk meg a baktériumfajok határait? Mit tekintünk azonosított fajnak? Mi alapján számoljuk a fajgazdagságot? Egyelőre úgy tűnik, hogy ezek a nevezék-tani disszonanciák és a „nagyobb felbontású”, részletgazdagabb vizsgálati módszerek nem segítenek csökkenteni, hanem inkább növelik a természettudományokban máshol megszokott bizonytalanságot (pl. Heisenberg-féle határozatlanság). Ezt elméleti síkon könnyebb kezelni, mint gyakorló klinikusként. Tapasztalt klinikusi pragmatizmusra van tehát szükség, ahol a releváns eltérések asszociációját vizsgáljuk valós klinikai problémákkal, és ezeket elkülönítjük a kockázatot nem jelentő eltérésektől. A napi gyakorlatból vett példával élve, ha egy páciens megsemmisítő mellkasi fájdalommal érkezik, és ennek hátterében akut koronáriabetegség határozottan kizárható, akkor a magas koleszterinszintje még akkor sem bír jelentőséggel a panaszai szempontjából, ha hosszú távon fontos kóroki tényező és kockázat, amit kezelni és kontrollálni kell. Ugyanakkor a beteg akut panaszait refluxbetegség vagy pszichoszomatikus tünetképzés vezérli, és ilyen irányú célzott kezelésre szorul.

A közlemény célja a gyakorló klinikus számára értelmezhetővé tenni a mikrobiomdiagnosztika alapjait, annak metodikai és interpretációs aspektusával és bizonytalanságaival. A klinikai döntés szempontjából ugyanis talán nagyobb jelentősége van annak, hogy pontosan értsük azt, amit nem tudhatunk meg egy vizsgálatból, mint azt, amit esetleg igen. Egy újabb gyakorlati példával élve és a fenti esetről maradva egy nyugalmi EKG nem zár ki fokozott infarktuskockázatot. Ehhez legalább kísérő laborok,

terheléses EKG, echokardiográfia kell, szükség esetén kardio-CT vagy koronarográfia. Ettől még a nyugalmi EKG egy fontos vizsgálati eszköz, azonban minden klinikai diagnosztikai eljárás értékét, hasznosságát, „használhatóságát” a klinikum dönti el. Mi a kérdésfeltevés? Ehhez lesz illeszthető egy adott vizsgálóeljárás érzékenysége, specificitása és költsége. Az előző példánál maradva egy 1 hetes Holter-monitor az EKG-mérés rendkívül korszerű formája, de hasznossága erősen kérdéses, ha akut mellkasi fájdalomról van szó, nem beszélve arról, ha az értelmezéshez használt szoftver bizonytalansága olyan mértékű, hogy a 168 óra adat automatikus értékelése, mondjuk, 50 óra humán elemzést feltételez. Tehát egyrészt az adatgyűjtés mélysége kérdéses, hogy releváns-e a klinikai kérdés szempontjából, másrészt az, hogy a kiértékelésre használt szoftver gyorsasága, elemzőképessége, megbízhatósága, pontossága megfelelő-e a válaszádhoz.

A mikrobiomdiagnosztika

A mikrobiomasszociált (nem fertőző) betegségek „prototípusa” a reumás láz. Klinikai tünettanát *Sydenham* a 17. században már jóval a bakteriológia hőskora előtt leírta, a *Streptococcusok* kóroki szerepének azonosítása (és elnevezésük is) ugyanakkor az osztrák sebészóriás, *Theodore Billroth* nevéhez fűződik (1). A következő kb. 100 évet meghatározta a mikroszkópos morfológiai diagnosztika és a tenyésztési technológiák fejlődése. Újabb forradalmi lépést a kóroki tényezők célzott eliminációjának lehetőségére hozott az antibiotikumok megjelenésével. Ez alapjaiban változtatta meg a népegészségügy prioritásait: a szifilisz, a tbc, az endocarditis mellett a reumás láz okozta morbiditás és mortalitás is meredeken zuhanni kezdett – az 1920-as években az 5-20 év közötti korcsoportban a vezető halálok volt a fejlett világban, és heteket, hónapokat töltöttek az érintett páciensek rehabilitációs intézetekben (2).

A mikrobiomkutató Nobel-díjat érő forradalmi mérföldköve, a *Helicobacter pylori* felfedezése is egy új diagnosztikus megközelítés eredménye volt. *Barry Marshall* és *Robin Warren* korszakalkotó megfigyelése a patológiai rutindiagnosztika eszköztárával tette láthatóvá a Gram-negatív, spirális pálcák alakú baktériumokat, ami forradalmi változást hozott az atrofias gastritis, a fekélybetegség, a gyomorrák és a MALT lymphoma megelőzésében és kezelésében (3). Ez felhívta a figyelmet arra, hogy a gaszt-

rointesztinális traktusban élő, rutinszerű tenyésztéssel ki nem mutatható baktériumok jelentős kóroki szerepet játszhatnak addig ismeretlen eredetű gyulladással, degeneratív és daganatos megbetegedésekben egyaránt. Ez különösen annak fényében fontos, hogy az emberiség kb. 40%-a *Helicobacter*-kontaminált, (4) és a betegségasszociáció ennek fényében multifaktoriális kell hogy legyen. Másrészt felhívta arra is a figyelmet, hogy a *Helicobacter*-negatív esetekben is gondolnunk kell baktériumok kóroki szerepére, hiszen magának a *Helicobacter*-nek a kimutathatósága a kor diagnosztikus lehetőségeivel esetleges (és véletlen) volt.

A genomika térhódítása, illetve a humán genom-projekt által generált technológiai robbanás – az ún. új generációs szekvenálási eljárások megjelenése – hozta el a technológiai áttörést, ami megfelelő vizsgálómódszerek bizonyult az emésztőtraktus baktérium- (illetve gomba-, archea- és vírus-) populációjának vizsgálatához (5). A genetikai taxonómia úttörői, *Carl Woese és munkatársai* az 1980-as években azonosították a baktériumgenomban olyan szakaszokat, amelyek alapján filogenetikai kapcsolat volt megállapítható az egyes fajok, nemzetségek között (6). Ez a baktériumriboszómát kódoló DNS-szakasz kellően konzervált volt az egyébként meglehetősen dinamikus evolúciót mutató bakteriális genomon belül. Szemben a bakteriális enzimeket kódoló génekkel, amelyek evolúciós alkalmazkodást nemzedékek között is gyorsan lehetővé tesznek (pl. a laktáz enzim mutációja nyomán alternatív anyagcserére is átállhat a baktérium), a riboszóma-RNS annyira alapvető funkciót kódol, hogy genetikai állománya rendkívül lassú evolúcióra képes csak, így egyfajta kronométerként a törzsfajlódási kapcsolat azonosítását lehetővé teszi. Az egyedek közötti minél nagyobb különbség filogenetikai „távolságot” jelöl. *Woese és munkatársai* ezzel a szemlélettel azonosították elsőként az archeákat különálló doménként a prokarióták és eukarióták mellett.

A prokariótákban az S16 szakasz 1500 bázispár (bp) hosszúságú, de technikai okok miatt sokáig az első 500 bp hosszúságú szakasz alapján történt a fajta és diverzitás meghatározása. Az első ilyen megközelítések a szekvenci adatokat referencia-adatbázisokkal összevetve határozták meg az egyedi taxonómiai egységeket, amelyek genetikai homogenitását konszenzusos alapon 97%-os azonosságnál húzták meg. Ez alapján lehet közelíteni a faj- és nemzetségmeghatározásokhoz is, amelyet azonban mind a módszertan (a 16S gén 1500 bp hosszúságához képest mért tényleges fragmenshossz), mind az azonosításhoz alkalmazott szoftver, illetve maga a referencia-adatbázis kritikusan befolyásol (7).

Mint minden teszt esetében, itt is igaz az, hogy minél hosszabb szakaszt akarunk mérni, annál pontosabb a meghatározás specificitása, de biológiai mintáról lévén szó (jellemzően széklet, esetleg fixált szövet) nagy a DNS/minta fragmentáltság mértéke, ami csökkenti az analitikai szenzitivitást. Ugyanakkor minél rövidebb a vizsgált génszakasz, annál könnyebb a tesztet reprodukálhatóan elvégezni, viszont annál kisebb az eredmény specificitása. A technológia fejlődésével egyre inkább egyeduralgódó

vá válik az S16 szakasz teljes hosszának vizsgálata, ami a mai tudásunk szerint megfelelő pontosságú faj- és nemzetségmeghatározást tesz lehetővé (8).

Látni kell ugyanakkor, hogy a filogenetikai klasszifikáció előnye egyben a hátránya is, nevezetesen az, hogy a faj azonosítása mellett az adott baktériumok tényleges enzimkészletéről, toxint termelő képességéről, rezisztenciaviszonyairól nem ad információt. A rákgenom és a molekulárisan célzott gyógyszerek kapcsolata, és ennek prediktív diagnosztikai alkalmazása révén tudjuk ugyanakkor, hogy még egy adott (igazoltan) kóroki szerepet játszó gén jelenléte sem jelent azonos klinikai fenotípust. Egészen pontosan ismernünk kell egy molekuláris célpontot definiáló gén szekvenciájának és a kódolt fehérje térszerkezetének összefüggéseit ahhoz, hogy a funkcióra következtetni lehessen. Vannak olyan mutációk ugyanis, amelyek aminosavcsere vagy deléció/inszerció révén funkcionális konzekvenciát jelentenek, míg mások nem. A gyógyszerkötőhelyek konformációváltozásai kapcsán ez az affinitást és ezen keresztül a hatékonyságot is befolyásolja (9).

Nem ismeretlen ez a dilemma a konvencionális mikrobiológiai diagnosztikában sem. Általános követelmény egy diagnosztikai eljárással szemben, hogy a klinikailag releváns kérdés tekintetében kellően érzékeny, specifikus és költségghatékony legyen. Épp ezért a klinikus feladata, hogy olyan diagnosztikai módszert válasszon, amelynek terápiás konzekvenciája van, és költségghatékony.

A *Helicobacter*-diagnosztika esetében a standard hematoxilin- és eozinfestés mellett érzékenyebb és specifikusabb immunhisztokémiai technikák is elérhetővé váltak (10), illetve megjelentek a prediktív molekuláris genetikai tesztek a patogenitásfaktorok, illetve gyógyszer-rezisztenciáért felelős gének tekintetében (11). De mikor melyiket alkalmazzuk? Hogy befolyásolta ez a diagnosztikai algoritmusokat? Egy szövődménymentes gastritis esetében elég lehet szövettan vagy kilégzési teszt, hiszen elég kimutatnunk a baktérium jelenlétét, az első vonalas gyógyszerválasztáshoz szakmai protokollok vannak, nem szükséges további molekuláris karakterizálás. A MALT lymphoma kezelése előtt ugyanakkor az esetleges kombinált kezelés, illetve már az első vonalas gyógyszerválasztás miatt fontos ezt kiegészíteni további molekuláris markerekkel, ami a patogenitás és a gyógyszerérzékenység, antibiotikumrezisztencia szempontjából a malignus betegség miatt célzottabb megközelítést igényel.

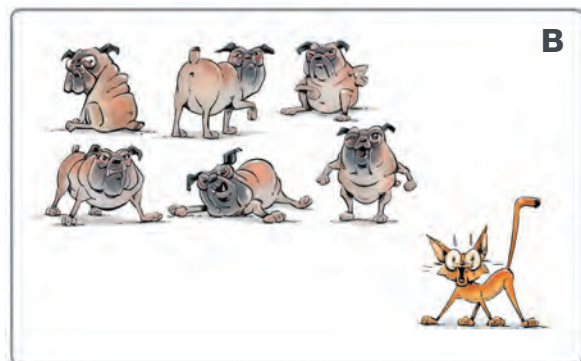
Fontos szempont ezek mellett a terápiás beavatkozás kockázata. Ez a mikrobiom tekintetében a legtöbb esetben nem maga az intervenció, hanem a helytelen differenciáldiagnózis miatti helytelen terápia és az idővesztés, amely a betegség progresszióját lehetővé teszi. Fel nem ismert Klacid-rezisztencia esetén az előbbi példánál maradva még egy gastritis esetén is jelenthet hiábavaló antibiotikus kezeléseket vagy hosszú távú protonpumpagátló-kezelést. Ezért ha első vonalban nem volt sikeres az eradikáció, a második vonal terápiaválasztása előtt mindenképp felmerül a baktérium pontosabb molekuláris karakterizálása.

Egy másik példán érzékeltetve a módszertani dilemmát: a *Clostridium* (új filogenetikai klasszifikáció szerint *Clostridiodes*) *difficile* fajok patogenitása a toxintermelő képes-

1. ábra: A diverzitásscímítási paraméterek illusztrálása



Simpson-diverzitásscím: 0,25
Inverz Simpson-score: 0,75
 Shannon-index: 1,28
 Megoszlás: 0,921
 Fajgazdagság (fajok száma): 4
 Az egyedek száma: 7
 Átlagos populációméret: 1,75



Simpson-diverzitásscím: 0,71
Inverz Simpson-score: 0,29
 Shannon-index: 1,41
 Megoszlás: 0,592
 Fajgazdagság (fajok száma): 2
 Az egyedek száma: 7
 Átlagos populációméret: 3,5

A két lokáció egyedszáma azonos (7): az A lokációban van: 3 majom, 2 tigris, 1 tukán, 1 párduc.
 A B lokációban van: 6 kutya és 1 macska.
 Az A lokáció nemcsak azért diverzebb, mert többféle faj van, de a megoszlásuk is egyenletesebb

ség függvénye. A konvencionális tenyésztés mellett ezért egyre inkább teret nyer a patogenitással és virulenciával szoros(abb) összefüggésben lévő toxinok, illetve az ezeket kódoló gének kimutatása különböző technológiákkal. Többféle toxint kódoló gén (tcdA+, tcdB+, cdtA+, cdtB+) és ezek kombinációi, illetve az antibiotikumrezisztenciát kódoló gének is kimutathatók, ami egészen precíz és személyre szabott terápiás megközelítést tesz lehetővé. Ilyen esetben is a klinikus egyedileg tud dönteni arról, hogy mikor választ egy toxinkimutatást ELISA módszerrel, a székletből konvencionális tenyésztést vagy szofisztikáltabb genetikai markereket (12).

Az új generációs szekvenálási eljárások megválasztásánál is ezt kell figyelembe venni. Az S16 rRNS gén amplikon-alapú szekvenálása során a kódoló génszakasz egy vagy néhány részletét vizsgálja. A teljes genom ún. shotgun-szekvenálása során pedig a teljes baktériumgenomot tárják fel. Utóbbi a virulencia-, toxin- stb. gének meghatározását is lehetővé teszi. A kérdés csak az, hogy a klinikai kérdésfeltevés és terápiás konzekvencia vonatkozásában ez többet nyújt-e. Ismertek-e egyáltalán az adott patogén dysbiosis hátterében azonosítható virulenciagének? Az adott labor ezeket képes-e detektálni, illetve az interpretációs csapat rendelkezik-e ezzel kapcsolatos klinikai tapasztalattal? Az amplikonszekvenálás magának a potenciális patogén ágens kimutatásában robusztusabb, és nagyobb publikált tapasztalat van vele. Megfontolandó, hogy – a *Helicobacter*-példánál maradván – ha a kórokozó azonosítása megtörtént, utána szükség szerint célzottan ugyanakkor egyedi géneket keressünk és vizsgáljunk az arra legérzékenyebb és legspecifikusabb módszerrel.

A mikrobiommal kapcsolatos (klinikai) közleményekben kevés szó esik a mintavételről. Mint minden laborvizsgálattal, itt is döntő szerepe van annak, hogy a mintavétel antibiotikus kezelés vagy probiotikum után, egy új gyógyszer bevezetése előtt vagy után, esetleg specifikus diéta alatt történt-e, és megfelelő technikával, mintavető kittel, megfelelő mennyiségben. A *Helicobacter*-példánál maradván a klinikum szempontjából fontosabb lehet, hogy honnan és hány mintát vesz az endoszkópos a szövettanra, mint hogy hematoxilin-eozin-, immun- vagy FISH-vizsgálat készül. Egy másik fontos dilemma a betegségek mikrobiomaszociációjával kapcsolatban, hogy a patogén dysbiosisok nem csupán bakteriális, de gombás és virális eredetűek is lehetnek, amelyekről egyelőre nagyon keveset tudunk. A humán mikrobiom elkészült „atlaszának” ezek nem képezik részét. A humán szervezetben élő vírusok összessége, a „viriom” a bakteriális mikrobiomhoz hasonlóan rengeteg egyedi vírusból áll, amelyek diverzitása ezres nagyságrendű minden emberben, és szintén nagyfokú egyénre jellemző mintázatot ad. Folyamatban van a mikrobiomatlaszhoz hasonló feltérképezése a viriornak is több anatómiai lokalizációban, de az eddig azonosított vírusok többségéről nagyon kevés biológiai információ áll rendelkezésre. Az NCBI adatbázis több mint tízezer vírus-szekvencia adatait tartalmazza, amely a teljes biodiverzitás töredéke a mai tudásunk szerint (13). A humán viriornak többsége a becslés szerint nem patogén jelentőségű, hanem mind a prokarióta sejteket fertőző (szabályozó) bakteriofág, illetve humán sejteket fertőzni képes eukarióta vírus. Ennek óriási a jelentősége, hiszen a bakteriális mikrobiom összetételének szabályozását, illetve a patogén

baktériumok elszaporodását, magának a patogén dysbiosis kialakulását gátolhatják. Másrészt a vírusellenes kezelések főnyíróelv szerint ezeket is károsítani tudják, ami épp az ökoszisztéma szabályozott egyensúlyának felborulását eredményezheti (14).

Az amplikon-, illetve a shotgun szekvenálás

Az új generációs szekvenálási módszerek használata lehetővé teszi egyetlen futtatás során a mikrobiális közösség teljes összetételének egyidejű vizsgálatát, ide értve az ún. nehezen tenyészthető mikroorganizmusok kimutatását és azonosítását. Az NGS jelentősége, hogy olyan esetekben is lehetővé teszi a mikroorganizmusok kimutatását, amelyeknek egyébként speciális növekedési feltételekre van szükségük, amelyek nem, vagy csak nagyon nehezen biztosíthatók laboratóriumi környezetben. Az NGS térhódítása előtt használt ún. PCR módszerhez előre kellett definiálni a vizsgálni kívánt taxonokat, annak érdekében, hogy kimutathatóak legyenek, így a mintában váratlanul előforduló baktériumokat nem detektálták.

Az amplikonszekvenálás és a shotgun szekvenálás egyaránt a nukleinsavak mintából történő extrakciójával kezdődik. A kivont DNS-ből az amplikonszekvenálás esetében a 16S rRNS gén célzott szakaszait specifikus, ún. primer párokkal kijelölve sokszorozítjuk. A fajazonosítás lényege, hogy a 16S (riboszóma) RNS-t kódoló gén annyira konzervált evolúciós értelemben, hogy variabilitása valós evolúciós távolságot jelez, amely a filogenetikai rokonság közelségével-távolságával korrelál (15). Fontos limitációja a módszernek, hogy az azonosítást szolgáló hipervariábilis szakaszokat az elérhető kitek nem fedik le teljesen, ezért eltérő taxonómiai eredményt adhatnak (16). Ezért a különböző laboratóriumok más és más metodikákkal készült mikrobiomleletei egymással nem, vagy csak korlátozottan összevethetőek.

Az amplikonszekvenálás esetében baktériumfajok azonosítására ugyanaz a 16S rRNS génszakasz szolgál. Genetikai szerkezete 9 erősen konzervált régióból áll, amelyek univerzális primer kötőhelyként szolgálnak a PCR-amplifikációhoz, és 9 hipervariábilis régióból, amelyek az azonosításhoz használt jelentős szekvenciadiverzitást tartalmazzák. Az azonosítás során a kapott hipervariábilis régió összehasonlításra kerül olyan nagy, nyilvános adatbázisok 16S rRNS szekvenciáival, mint a SILVA, az NCBI, a Greengenes stb. Fontos azonban, hogy a taxonómiai azonosítás pontossága nagyban függ a használt adatbázis minőségétől és teljességétől. Továbbá a jelenleg leggyakrabban használt profilalkotási stratégia, a részleges 16S rRNS gének szekvenálása gyakran nem képes a baktériumok fajsztípus taxonómiai megkülönböztetésére, így ez a módszer általában a nemzetségsztípus osztályozásra korlátozódik.

Az ún. shotgun módszer esetében kis DNS-fragmenseket hoznak létre a kivont DNS-ből, és ezt közvetlenül szekvenálják válogatás nélkül, majd bioinformatikai algoritmusok segítségével megfeleltetik egy nagy genetikai adatbank adataival, és ez lehetővé teszi nemcsak az S16 szakasz azonosítását, de bármely tetszőleges funkcióval bíró gén azonosítását is.

Utóbbi a génszekvenciák funkcionális annotációja, amely két lépésből áll: az első lépés a génpredikció, amely során meghatározzák, mely szekvencia kódolhat (részben) fehérjét; a második lépés a génannotáció, tehát a génpredikció során azonosított szekvenciákat összehasonlítják a fehérjecsaldok adatbázisával és annotálják a megfelelő család funkciójával. Azonban a génszekvenciák funkcionális annotációja arról nem nyújt információt, hogy a prediktált gének valóban kifejeződnek-e a vizsgált mintában. Mivel a shotgun-metagenomika PCR-független, detektálhat akár olyan ritka mikroorganizmusokat, amelyek elkerülhetik a célzott amplikon alapú NGS-módszerekkel való kimutatást az rRNS génen belüli self-splicingnek köszönhetően (17). A shotgun szekvenálási módszer képes a mikroorganizmusok alacsonyabb taxonómiai szinteken való, faj- vagy akár törzssztípus megkülönböztetésére is. Fontos megjegyezni, hogy a mikroorganizmusok genomjának rekonstruálása a kis DNS-fragmensek keverékéből nagyon komplex, a szekvenálás felbontásnak optimalizálásához további bioinformatikai fejlesztést igénylő folyamat. Különösen a törzssztípus meghatározás folyamán az összeállítási algoritmusok számára kihívást jelenthetnek az ismétlődő elemek megfelelő beépítése, illetve az olyan kis genetikai különbségek, amelyeket nehéz megkülönböztetni a tényleges szekvenálási hibáktól (18).

Mind az amplikonszekvenálási, mind a shotgun szekvenálási módszernek vannak előnyei és hátrányai, a módszert érdemes annak függvényében kiválasztanunk, hogy mit várunk a vizsgálatról. Az amplikonszekvenálás gyorsabb, kevésbé komplikált és költséghatékonyabb, ezáltal könnyebben beilleszthető a klinikai rutinba, illetve míg a shotgun szekvenáláshoz használt adatbázisok még relatíve újak, az amplikonszekvenáláshoz használtak már kidolgozottak. Ugyanakkor az amplikonszekvenálás során – a shotgun módszerrel ellentétben – esély van az amplifikációból származó adattorzulásra, illetve nem alkalmas a megcélzott géneken kívül más gének, illetve gombák, vírusok kimutatására.

A shotgun szekvenálási módszer tehát alkalmas mélyebb, akár törzssztípus taxonómiai felbontásra, révén elérhető a mintában található génekre vonatkozó információ, gombák és vírusok is kimutathatóak, lehetővé teszi a genomok de novo összeállítását, ugyanakkor hátránya, hogy magas readszámot igényel, a klasszifikációhoz referenciagenom szükséges, és érzékenyebb a host DNS kontaminációra (utóbbi a szekvenálási mélység kalibrálásával mérsékelhető) (19, 20).

A mikrobiomlelet értelmezése: a diverzitás és a dysbiosis

Egy komplex ökoszisztéma leírása statisztikai módszerekkel lehetséges, ami az orvosi rutinyakorlatban nem szokványos fogalmak bevezetését teszi szükségessé. Ezeket részleteiben kidolgozták a XX. században az ökológiai és evolúciobiológiai kutatások során, ezért a módszertana és a matematikai háttere, valamint alkalmazása és limitációi jól ismertek. A gyakorló orvos számára mindazonáltal teljesen ismeretlen területet jelentenek,

és mint minden statisztikai módszer, az alkalmazása és annak relevanciája függ a kérdésfeltevéstől, amire választ várunk. A teljesség igénye nélkül itt az alapfogalmak tisztázására vállalkozunk.

Egy ökoszisztéma jellemzésének alapja annak fajösszetétele, más néven fajgazdagsága vagy diverzitása. Egy adott populáció diverzitásának matematikai leírása az alfa-diverzitás. Ez a fajok számának megadása mellett lehetővé teszi a fentiek szerinti bonyolultabb statisztikai elemzéseket, amelyek előnyeit és limitációját az adott módszertan határozza meg. Alkalmos lehet a populáció „egészségének”, illetve potenciális sérülésének leírására is. Az esőerdők pusztulásának egyik fontos mérőszáma az ott élő élővilág fajgazdagságának csökkenése. Sokkoló adat a föld biodiverzitásának csökkenésére, hogy az emlősöknek csupán 4%-át adják a vadon élő állatok, 60%-át a tenyészállatok, 36%-át pedig az emberi faj. Ehhez hasonlóan a madarak 70%-a haszonállatként nevelt szárnyas (21). A fajok eltűnése, kihalása mellett tehát nagy jelentősége van a megoszlásnak is – nevezetesen hogy egy-egy faj milyen mértékben reprezentált.

A mindennapi gyakorlatban legtöbbször megjelenő index a Simpson-score. Ez annak a valószínűségét jelöli, hogy egy véges számú egyedből álló populációból véletlenszerűen kivett 2 egyed azonos taxonhoz tartozó lesz-e. Ez a taxonok relatív reprezentációjának (abundancia) súlyozott átlagát jelöli tulajdonképpen. Értéke 0 (tökéletesen diverz) és 1 (teljesen egynemű) között változhat, és egy valószínűségi értéket reprezentál. Miután a gyakorlatban a magasabb számhoz nagyobb diverzitás könnyebben érhető, ennek inverz értékét szokták megadni, ahol az 1-hez közelítve kapjuk a legdiverzebb, a nullához pedig a legkevésbé diverz populációt (22).

A Shannon-index ugyanakkor a megoszlás egyenletességét jelöli (evenness). Fontos limitációját jelenti, hogy feltételezi, hogy a mintában az összes taxon reprezentált (a minta elemszámát nem veszi figyelembe). Ha ez nem teljesül, a prediktív értéke jelentősen csökken, a vizsgált minta elemszámának csökkenésével (23).

Az ún. béta-diverzitás különböző populációk összehasonlításán alapul (pl. a budai és a pilisi természetvédelmi területen két hasonló fekvésű és méretű rét biodiverzitásának összehasonlítása, vagy egy petyű, de más közegben élő ikerpár vastagbélfőrájának összehasonlítása). Limitációját elsősorban a vizsgált populációk kiválasztása és a kérdés szempontjából releváns „összevethetősége” adja. A különbözőség ugyanis lehet annyira multifaktoriális, hogy a vizsgált tényező hatása ebből a szempontból elenyésző lehet. A mikrobiomdiagnosztikában ez egy sarkalatos tényező, ugyanis más etnikai háttérű, illetve más fizikai és szociális közegben élő emberek összehasonlítása nem feltétlenül ad választ egy külső behatás, pl. antibiotikus kezelés hatásának vizsgálatára. A gamma-diverzitás ugyanakkor a különböző ökoszisztémák összességének leírása, pl. a humán mikrobiomatlasz.

A gyakorlati alkalmazást segíti a diverzitásmutató percentilis skálán történő megjelenítése, ami, megint, kellően reprezentatív referencia-adatbázissal a birtokunkban az egyedre jellemző értékek összevetését segíti (24).

A funkcionális taxonómia

A fajok filogenetikai osztályozásán túlmutat a funkció szerinti csoportosítás. Ennek lehetőségei szinte beláthatatlanok, de a jelenségek komplexitása a gyakorlati alkalmazását erősen limitálja. A mikrobiomleleteken megjelenő F/B arány egy ilyen mutató, amely a propionát- és butirát-termelő taxonok egymáshoz viszonyított aránya révén bír (újabban már megkérdőjelezett [25]) prediktív értékkel az anyagcsere-betegségek, valamint a gyulladásos folyamatok kialakulása tekintetében. A mikrobiomdiagnosztika hőskorában definiált érték lényege, hogy a *Firmicutes* és *Bacteroides* törzsek egymáshoz viszonyított aránya korrelációt mutatott az elhízás, a diabétesz és a kardiovaszkuláris kockázat alakulásával (26).

Limitációját ugyanakkor egyrészt az adja, hogy számos olyan taxon torzítja a képlet számértékét, amely ugyan független kockázati tényezőként megjelenhet ezekben

1. táblázat: Az amplitikon- és shotgun szekvenálás összehasonlítása

Faktorok	Amplitikon szekvenálás	Shotgun szekvenálás
Költség	Kisebb	Nagyobb
Minta előkészítése	Hasonló	Hasonló
Funkcionális információ	Nincs (de a taxonból következhetsz)	Magas, a minta típusától függően változó
Taxonómiai felbontás	Genus (néha faj) függ a megcélzott régió(k)tól	Faj (néha törzsek, nukleotid variánsok), ha elég mély a szekvenálás
Taxonómiai lefedettség	Baktérium és archea	Humán, baktérium, archea, gomba és vírus
IT-komplexitás	Kisebb	Nagyobb
Adatbázis	Kialakult, jól gondozott	Víznyilvánlag új, még növekvő
Érzékenység humán DNS-kontaminációra	Alacsony	Magas, a minta típusától függően változó
Torzítás	Közepes (primer és régiófüggő)	Alacsonyabb (mérési és interpretációs hibák több ponton lehetnek)

az anyagcsere-rendellenességekben (*Prevotella* család), ugyanakkor taxonómiaiilag a *Bacteroides* törzsbe tartoznak, tehát matematikailag az arányuk növekedése csökkenti az arányszám értékét. Miután szerepük nem obligát patogén, tehát intakt barrier mellett gyulladáskeltő hatásuk limitált, mégis a kellően nagy elemszámú klinikai tanulmányok statisztikailag szignifikánsnak mutatták a vizsgált populációk vonatkozásában a mérőszámot. Az individuális kockázatelemzés során azonban ezt nagyon is figyelembe kell venni, mert gyakran ad fals negatív értéket.

A limitáció másik tényezője magának a jelenségnek, a propionátútsúlynak a kóros szerepe. A mikrobiommal foglalkozó tudományos ismeretterjesztő leírások visszatérő fordulata a „jó” és a „rossz” baktériumok aránya. Ez is az F/B arányhoz vezethető vissza, ami az első származtatott „mikrobiom biomarkerek” egyike volt, még jóval az új generációs szekvenálási eljárások elterjedése és a humánmikrobiom-projekt publikálása előtt. Ez az egyszerűsítés egy magas kockázatú betegpopuláció vizsgálata során prediktív értéket mutatott, azonban tudni kell, hogy a magas propionáttermelés és magának az ebből következő „inzulinrezisztenciának” (27) fontos evolúciós jelentősége volt, és önmagában egyáltalán nem kóros jelenség. Az emberi faj a mai tudásunk szerint konkrétan ezért élte túl az utolsó jégkorszakot. A medvék életciklusában ennek a jelentősége jól megérthető. Nyáron, amikor táplálék bőven áll rendelkezésre, a magas propionátútsúly gátolja, hogy a keringő glükóz az izomszövetben hasznosuljon. Az inzulínreceptor mTORc1 mediált blokkolásának evolúciós szerepe van, hogy ez a zsírszövetbe tudjon kerülni, és tárolódjon télire, amikor nem áll rendelkezésre a megfelelő mennyiségű élelem. Télen ugyanakkor, amikor a szervezet át tud állni a lelassult anyagcsere, csökkent agyi funkciók (téli álom) mellett a ketogén anyagcsere hetekig, hónapokig elegendő táplálékot biztosít a koplalás ideje alatt. Ezek a baktériumok és maga a propionáttermelés csak attól válik kórossá, hogy sem a zsírszövet hőtermelése, sem a télen-nyáron egyformán elérhető folyamatos, bőséges táplálékellátás nem teszi lehetővé ennek a tárolt zsírnak a felhasználását. Ez utóbbi valójában a kóros jelenség, és ennek oka nem a propionáttermelés, hanem a fiziológiás hasznosítás hiánya. Evolúciós szempontból nézve tehát, vagy állandóan magasabb butiráttermelést kell indukálnunk, vagy a propionátútsúly esetén ügyelni kell a hőleadásra és az időszakos koplalás beiktatására. Nem meglepő módon mindkét intervenció hatása klinikai vizsgálatokban is az inzulínrezisztencia reverzióját és fogyást, illetve az alacsonyabb inzulinszint mellett a diabétesz/elhízás kockázatcsökkenését eredményezte (28).

A szekvenenciaadatok értékelése

Mivel a mikrobiomvizsgálatok hatalmas mennyiségű adatot termelnek, ezek elemzése informatikai eszközökkel lehetséges. A jelenlegi amplikonszekvenálás leggyakrabban régióspecifikus (V1-V3 vagy V4) ún. „forward” és „reverse” primereket használ, és az Illumina MiSeq technológia által támogatott nukleinsavhosszra támaszkodik (2×300 bp), hogy lefedhesse a lehető legtöbb variábilis régiót, illetve a lehető legpontosabb legyen.

Az amplikonszekvenálásból nyert adatok taxonómiai adatbázisok segítségével elemezhetőek. A taxonómia hozzárendelhető a szekvenenciaadatokhoz olyan machine learning módszerekkel, mint a Ribosomal Database Project (RDP) Classifier, amely gyorsan és pontosan besorolja a bakteriális 16S rRNS szekvenciákat a Bergey-féle bakteriális rendszertan szerint, alkalmas egyetlen rRNS-szekvencia, vagy akár több ezer szekvenciát tartalmazó könyvtár elemzésére is (29). A taxonómiai hozzárendelés másik módja a népszerű referencia-adatbázisok használata, ilyen a Greengenes és a SILVA, amelyek a hozzárendeléshez szükséges felületet különböző mikrobiomanalízis-csomagok révén biztosítják. Ilyen például a mothur, amely egy számos korábbi eszközön alapuló, átfogó szoftvercsomag (30), a PyCogent toolkit felhasználásával készült „quantitative insights into microbial ecology” (QIIME) (31), illetve a DADA kiterjesztett és javított algoritmusú változata, a DADA2, amely modellezi és javítja az Illumina-szekvenencia ampikonhibáit (32).

A shotgun szekvenálási adatok legjobb újjáépítési módszerével kapcsolatban még nincs konszenzus. Ez történhet de novo, referenciagenomok alapján, amely során gyakran a de Bruijn-gráf megközelítést használják, amely előnye a hagyományos OLC- (overlap layout consensus) gráfokkal szemben az NGS-adatok redundanciájának kezelésében és kihasználásában rejlik (33). De novo újjáépítéshez gyakran használják a MetaVelvet, az IDBAUD, a metaSPAdes és a MEGAHIT szoftvereket.

A referenciavezérelt metagenomikus újjáépítésben (pl. MetaCompass) a kontigok rekonstrukciójához a szekvenálási adatokat referencia-adatbázisokhoz rendelik, ennek a módszernek a kritikus pontja a referenciagenomok elérhetősége és az adatbázisok minősége. Gyakran a taxonómiai hozzárendeléshez vagy génannotációhoz az újjá nem épített metagenomikai adatokból reprezentatív vagy megkülönböztető gének readalapú profilozását végzik a referencia-adatbázissal összevetve azokat. A taxonómiai tipizálás során hasznosak lehetnek a hasonló DNS-összetételek vagy nukleotidmintázatok (például egyedi k-mer-eloszlások), GC-tartalom vagy génhomológia. Ezzel szemben a MetaPhlan2 például egyedi, kládspecifikus markergéneket használ a mikrobiális taxonok megkülönböztetéséhez (34).

A mikrobiom taxonómiai összetétele mellett azonosítani lehet a különböző mikrobiális populációk közötti funkcióbeli különbségeket. A 16S-szekvenálási adatokból, a közösségen belüli taxonok relatív eloszlását felhasználva megjósolható egy funkcionális profil olyan programokkal, mint a PICRUSt vagy a Tax4Fun. Ezek a programok megjósolhatják a géntartalom potenciális funkcionalitását az egyes jelen lévő taxonok referenciagenomja alapján. Az így nyert adatok megközelítések, hiszen nem veszik figyelembe a tényleges fehérjeexpressziót, és nagyban függenek a referenciagenomoktól és annotációiktól.

A shotgun szekvenálás eredményei is lehetővé teszik a funkcionális analízist: a metagenom újjáépítése után olyan eszközök végeznek génpredikciókat, mint például a MetaGeneMark és a Glimmer-MG. A kódoló gén azonosítása után funkcionális annotációt végeznek fehérjeszekvenia-homológián alapuló keresésekkel (UBLAST- és USEARCH-alapúak)

ortológ (pl. EggNOG), enzim- (KEGG) vagy fehérjedomén-adatbázisokkal (Pfam, TIGRFAMs, InterPro) szemben.

A legnagyobb kihívást a leletek értékelésében ez a metodikai heterogenitás és az abból fakadó interpretációs különbségek jelentik. Maguk a szekvenciamérések génekkel történő beazonosítását végző szoftverek, illetve a mérés módszertanának különbözősége kódolja az eltérő értelmezést, akárcsak egy Celsius- vagy Fahrenheit-hőmérő esetén, csak több száz változó paraméter és származtatott statisztikai mérőszám révén. Ez az oka annak, hogy az egyes laborok adatai nem összevethetők a riportok alapján, csak az eredeti szekvenciaadatok újraértékelése révén. Ennek megfelelően a mérést végző labor módszertanával az interpretációt végző szakembernek vagy teamnek tisztában kell lennie, illetve gyakorlatot kell szereznie azok differenciáldiagnosztikai pontosságában, limitációiban egyaránt. A származtatott statisztikai módszerek összehasonlítása is problémás ennek megfelelően, hiszen a mikrobiom adatok potenciálisan több ezer taxonómiai egységet tartalmazhatnak, illetve különbségek vannak a szekvenálási mélységben is (35, 36).

A mikrobiomvizsgálat indikációja, a mikrobiomteamek és a betegtájékoztatás szerepe

A klinikai gyakorlatban a mikrobiomdiagnosztika első lépése a vizsgálat indikációjának meghatározása, amelyet (ma Magyarországon) leggyakrabban gasztroenterológus szakorvos kezdeményez. Nemzetközi szinten ugyanakkor már ma is sokkal szélesebb a paletta, és főként neurológiai, pszichiátriai, onkológiai és immunológiai területen kezd elterjedni a napi klinikai gyakorlatban (37).

A mikrobiomsérülés jellegéből fakadóan a kivizsgálás a patogén „góc” azonosítását célozza meg, illetve azokat a vizsgálatokat, amelyek a biológiai barrierék állapotára adnak információt. Ez utóbbiak definiálják a gazdaszervezet-mikrobiom interakció jellegét és intenzitását. Természetesen szükség van emellett azokra a specifikus labor-, képalkotó és egyéb rutinvizsgálatokra, amelyek a beteg klinikuma által kijelölt terápiás döntéshozatalt segítik. A kiindulópont azonban minden esetben a konkrét klinikai probléma és annak kóroktana, valamint terápiás opciói. Minden, a beteg végzett diagnosztika célja a terápiás opciók közötti választás, ezért a differenciáldiagnosztikai kérdés feltevését is ezek a terápiás opciók kell hogy vezessék.

A megfelelően és a megfelelő időben vett minta elemzése után az interpretáció már interdiszciplináris munka, amelyben a mikrobiomtesztek értékelésében jártos

gasztroenterológus, molekuláris biológus, mikrobiológus, dietetikus, illetve egyéb klinikai szakorvos is (pl. neurológus, onkológus, immunológus stb.) részt vesz. A team feladata a terápiás terv összeállítása – az esetleges antibiotikus kezelés, a táplálásterápia tervezése vagy (ritka esetben) széklet-transzplantáció engedélyeztetése. A megvalósításban kiemelt szerepe van a regenerációs mikrobiomdiétában jártas dietetikusknak.

A mikrobiomkutatás óriási információs robbanást hozott, és hoz ma is naponta a medicinában, amit gyakorló orvosként szinte lehetetlen naprakészen tartani. A beteg gyógyításáért felelős szakorvosként azonban mód van a ma már hazánkban is elindult diagnosztikai laborokkal partnerségben ezeket az interdiszciplináris teameket kialakítani, ahol a szükséges emberi és technológiai kapacitások elérhetők.

Fontos ugyanakkor tájékoztatunk a betegeket, hogy a saját olvasmányélményei alapján az interneten „tesztek formájában vásárolt remény” kis eséllyel hozza meg a várt eredményt. Mind a tesztek indikációját, mind a kiértékelést az adott betegség kezelésében jártas szakorvosnak kell összefognia, és ennek kiindulópontja a beteg klinikai problémája kell hogy legyen. Ökölszabályként elmondható, hogy a mikrobiomteamben a beteg kezeléséért az a klinikai diszciplína felel elsődlegesen, amelyik a kezelési rutinprotokollok keretében az ellátást végezné. Az új kóroktani és patofiziológiai szemlélet, molekuláris biológiai tudás ezt az evidenciákon alapuló tapasztalatot egészíti ki.

A mikrobiominterpretációt ennek ismeretében és a kezelőorvossal teammunka keretében kell elvégezni, és a szolgáltatások árazásában az onkológiai (nemzetközi) gyakorlatnak megfelelően megjeleníteni (38). Ahogy a daganatos megbetegedések esetében a diagnosztika és a kezelés egyre komplexebb feladattá vált, interdiszciplináris teamek vették át a diagnosztika és a terápiatervezés komplex feladatát. A megoldás az onkoteam létrehozása volt, ami képessé tette a beteg ellátásában szerepet játszó orvoscsoportot a feladat leghatékonyabb végrehajtására. Minden komplexitás és szervezési feladat ellenére a molekuláris medicina valós forradalmat hozott az ezredfordulót követő évtizedekben, és ez a folyamat nem lassulni, hanem tovább gyorsulni látszik. Az internet által biztosított konstans nyilvánosság megváltoztatja a klasszikus orvos-beteg viszonyt, ha tetszik, ha nem. A betegek információéhségét ki kell szolgálnunk, nem megtiltani, hogy tájékozódjanak az interneten. A tájékoztatás fárasztó, idő- és költségigényes feladat, de csak ez biztosíthatja a páciensek együttműködését a felkészült szakmai teamekkel, ami végső soron mindannyiunk érdeke.

Irodalom

- Hajar R. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease a Historical Perspective. *Heart Views* 2016 Jul-Sep; 17(3): 120–126. PMID: 27867464.
- Bland EF. Rheumatic fever: the way it was. *Circulation* 1987 Dec; 76(6): 1190–5. <https://doi.org/10.1161/01.cir.76.6.1190>. PMID: 3315293.
- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. (Letter). *Lancet* 1983; 1: 1273–5.
- Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2014 Sep; 19(Suppl 1): 1–5.

<https://doi.org/10.1111/hel.12165>. PMID: 25167938.

- Roberts PJ. Human genome project. *Annales chirurgiae et gynaecologiae* 2001; 90(1): 3.
- Clarridge JE 3rd. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 2004 Oct; 17(4): 840–62. table of contents. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.4.840-862.2004>. PMID: 15489351; PMCID: PMC523561.
- Hugenholtz P, Chuvochina M, Oren A, Parks DH, Soo RM. Prokaryotic taxonomy and nomenclature in the age of big sequence data. *ISME J*

2021 Jul; 15(7): 1879–1892. <https://doi.org/10.1038/s41396-021-00941-x>. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33824426; PMCID: PMC8245423.

8. Johnson JS, Spakowicz DJ, Hong BY, Petersen LM, Demkowicz P, Chen L, Leopold SR, Hanson BM, Agresta HO, Gerstein M, Sodergren E, Weinstock GM. Evaluation of 16S rRNA gene sequencing for species and strain-level microbiome analysis. *Nat Commun* 2019 Nov 6; 10(1): 5029. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13036-1>. PMID: 31695033; PMCID: PMC6834636.

9. Varkondi E, Pinter F, Robert K, Schwab R, Breza N, Orfi L, Keri G, Petak I. Biochemical assay-based selectivity profiling of clinically relevant kinase inhibitors on mutant forms of EGF receptor. *J Recept Signal Transduct Res* 2008; 28(3): 295–306. <https://doi.org/10.1080/10799890802084671>. PMID: 18569529.

10. Akeel M, Elhafey A, Shehata A, Elmakki E, Aboshouk T, Ageely H, Mahfouz MS. Efficacy of immunohistochemical staining in detecting *Helicobacter pylori* in Saudi patients with minimal and atypical infection. *Eur J Histochem* 2021 Jul 20; 65(3): 3222. <https://doi.org/10.4081/ejh.2021.3222>. PMID: 34284564; PMCID: PMC8314390.

11. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007 Apr; 20(2): 280–322. <https://doi.org/10.1128/CMR.00033-06>. PMID: 17428887; PMCID: PMC1865594.

12. Burnham CA, Carroll KC. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin Microbiol Rev* 2013 Jul; 26(3): 604–30. <https://doi.org/10.1128/CMR.00016-13>. PMID: 23824374; PMCID: PMC3719497.

13. Liang G, Bushman FD. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol* 2021 Aug; 19(8): 514–527. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00536-5>. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33785903; PMCID: PMC8008777.

14. Bai GH, Lin SC, Hsu YH, Chen SY. The Human Virome: Viral Metagenomics, Relations with Human Diseases, and Therapeutic Applications. *Viruses* 2022 Jan 28; 14(2): 278. <https://doi.org/10.3390/v14020278>. PMID: 35215871; PMCID: PMC8876576.

15. Rausch P, Rühlemann M, Hermes BM, Doms S, Dagan T, Dierking K, Domin H, Fraune S, von Frieling J, Hentschel U, Heinsen FA, Höppner M, Jahn MT, Jaspers C, Kissoyan KAB, Langfeldt D, Rehman A, Reusch

TBH, Roeder T, Schmitz RA, Schulenburg H, Soluch R, Sommer F, Stukenbrock E, Weiland-Bräuer N, Rosenstiel P, Franke A, Bosch T, Baines JF. Comparative analysis of amplicon and metagenomic sequencing methods reveals key features in the evolution of animal metaorganisms. *Microbiome* 2019 Sep 14; 7(1): 133. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0743-1>. PMID: 31521200; PMCID: PMC6744666.

16. Tremblay J, Singh K, Fern A, Kirton ES, He S, Woyke T, Lee J, Chen F, Dangi JL, Tringe SG. Primer and platform effects on 16S rRNA tag sequencing. *Front Microbiol* 2015; 6: 771.

17. Brown CT, Hug LA, Thomas BC, Sharon I, Castelle CJ, Singh A, Wilkins MJ, Wrighton KC, Williams KH, Banfield JF. Unusual biology across a group comprising more than 15% of domain Bacteria. *Nature* 2015 Jul 9; 523(7559): 208–11. <https://doi.org/10.1038/nature14486>. Epub 2015 Jun 15.

18. Boers SA, Jansen R, Hays JP. Understanding and overcoming the pitfalls and biases of next-generation sequencing (NGS) methods for use in the routine clinical microbiological diagnostic laboratory. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019 Jun; 38(6): 1059–1070. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03520-3>. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30834996; PMCID: PMC6520317.

19. Di Segni A, Braun T, BenShoshan M, Farage Barhom S, Glick Saar E, Cesarkas K, Squires JE, Keller N, Haberman Y. Guided Protocol for Fecal Microbial Characterization by 16S rRNA-Amplicon Sequencing. *J Vis Exp* 2018 Mar 19; 133: 56845. <https://doi.org/10.3791/56845>. PMID: 29608151; PMCID: PMC5933208.

20. Breitwieser FP, Lu J, Salzberg SL. A review of methods and databases for metagenomic classification and assembly. *Brief Bioinform* 2019 Jul 19; 20(4): 1125–1136. <https://doi.org/10.1093/bib/bbx120>. PMID: 29028872; PMCID: PMC6781581.

21. <https://www.theguardian.com/environment/2018/may/21/human-race-just-001-of-all-life-but-has-destroyed-over-80-of-wild-mammals-study>

22. SIMPSON, E. Measurement of Diversity. *Nature* 1949; 163: 688. <https://doi.org/10.1038/163688a0>

23. <https://cran.r-project.org/web/packages/tabula/vignettes/diversity.html>

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

SUCRATE®
2 g/10 ml

belsőleges gél

Hatóanyag: szukralfát

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

INDIKÁCIÓK

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



Kiszerezése:

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

Adagolás:

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

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

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

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

*Forrás: https://ogyei.gov.hu/egyeb/nyilvantar-tasok_listak 2022.09.29. Kontingens engedélyt kapott készítmények listája

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

Forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Kontingens engedély száma: OGYÉI/21527-2/2022

További információ: MagnaPharm Hungary Kft Budapest,

1143 Gizella út 42-44. Moha irodaház

SUC- 2022/10/08. Lezárás dátuma: 2022. október 24.

Ez az információs anyag egészségügyi szakemberek részére készült.

Vashiányos anémia gastrointesztinális kórképekben: diagnosztika és kezelés

Schäfer Eszter dr.

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

A vashiányos anémia felnőtt férfiak és a posztmenopauzális nők esetében 2-5%-ban fordul elő, és az egyik leggyakoribb indikációt jelenti a gasztroenterológushoz fordulásban. Okkult vérzés, sokszor daganatos betegségből, illetve a malabszorpciós szindrómák (lisztérzékenység, Crohn-betegség) jelentik a legnagyobb problémát. **KULCSSZAVAK:** vashiányos anémia, vaspótlás, gasztroenterológia

Iron deficiency anaemia in gastrointestinal tract patients: diagnosis and treatment

Iron deficiency anaemia (IDA) occurs in 2-5% of adult men and postmenopausal women in the developed world and is a common cause of referral to gastroenterologists. Gastrointestinal (GI) blood loss from colonic cancer or gastric cancer, and malabsorption in coeliac disease are the most important causes that need to be sought. **KEYWORDS:** iron deficiency anemia, iron treatment, gastroenterology

Vashiányos vérszegénység

Vérszegénységről akkor beszélünk, ha a vörösvérsejtek (vvt) száma, hematokrit- (htk) értéke vagy az azt felépítő hemoglobin (hgb) koncentrációja kisebb, mint amennyi a normál népességre jellemzően, kornak és nemnek megfelelően. Normál htk-érték a vérben nők esetén >37%, férfiak esetén >40%, hgb-érték pedig nőkben >120 g/l, férfiakban >130 g/l. Az anémia klasszifikációjára a WHO definícióját használjuk (1. táblázat).

A vérszegénységet a kialakulási mechanizmusa, a csontvelői vérképzés mértéke, a vörösvérsejt átlagos hgb- (MCH-

tartalma, valamint az átlagos térfogata (MCV) szerint csoportosíthatjuk. Gyakorlati diagnosztikai szempontokat figyelembe véve a legelfogadottabb felosztás a vörösvérsejtek átlagos térfogata szerint mikrocytaer, normocytaer és makrocytaer, valamint a hgb-tartalma szerint hipokróm, normokróm, hiperkróm vérszegénységet különít el. Ahhoz, hogy a vashiányos anémia kialakulását megértsük, a vasanyagcsere legfontosabb mozzanatait át kell néznünk.

A vaskészlet kb. 70%-a hgb-ban, 20%-a vasraktárakban (ferritin, hemosziderin), 10%-a a myoglobininban található, és 0,1%-a a transferrinhez van kötve. A szervezet napi vas-szükséglete férfiak esetén 1 mg, menstruáló nők esetén 2 mg, terhességben 3 mg. A szervezet vasmennyisége csak a felszívódás mértékétől függ, nincs kiválasztó mechanizmusa. A táplálékkal bevitt vasnak kb. 10%-a szívódik fel, amely szükség esetén 20%-ra emelkedhet. Étkezés során a vas kétféle formában kerül a szervezetbe, haemhez kötve vagy nem haemhez kötve. A táplálékban a haemhez kötött vas

1. táblázat: Az anémia definíciója a WHO szerint

Életkor	Hematokrit	Hemoglobinszint	
	%	g/dl	mmol/dl
Gyermek: 6–59 hónap	33	11	6,83
Gyermek: 5–11 év	34	11,5	7,14
Gyermek: 12–13 év	36	12	7,45
Nem terhes nő	36	12	7,45
Terhes nő	33	11	6,83
Férfi	39	13	8,07

2a táblázat: A vashiányos anémia stádiumai

Stádium	Jellemző
Prelátens vashiány	Kezdetben a vasraktárak (ferritin, hemosziderin) csökkennek, és a felszívódás (a hepcidin szint csökken, a ferroportin mennyisége nő) 15-20%-ra fokozódik.
Látens vashiány	A szérumvaszint, a transferrin-szaturáció csökkenése, amelyet a transferrin és a szolúbilis transferrinreceptor mennyiségének növekedése követ.
Valódi vashiányos anémia	Microcytaer (MCV <80 fL), hipokróm vérszegénység kialakulása.

biológiai hasznosulása ugyan magasabb, de a nem haemhez kötött vas mennyisége jóval nagyobb, így a vasszükségletet a szervezet ebből tudja fedezni. A nem haemhez kötött, ferri (Fe^{3+}) vasat az enterocyták felszínén lévő ferrireduktáz enzim ferroionná (Fe^{2+}) alakítja, amely így már könnyen bejut a sejtbe a speciális vastranszporterekkel. Az enterocytákból és a reticuloendothelial rendszerből (RES) a vas a vérbe a hepcidin által szabályozott ferroportin segítségével kerül. Hecpudin képződését negatív visszacsatolással a magas plazmavas szint fokozza. A vérben a vas ismét oxidálódik és transferrinhez kapcsolódik, amely tovább szállítja a sejtekhez. A képződött vas-transzferrin komplexet az erythropoeticus sejteken lévő transferrinreceptorok kötik meg. A transferrinreceptorok egy része a membránról leválik, és a vérben szolúbilis transferrinreceptoroként (sTfR) mérhető, ami arányos a transferrin-

2b táblázat: A vashiányos anémia diagnosztikai kritériumai

Szérumbiomarker	A vashiányos anémia diagnózisa
Hemoglobin	<130 g/l férfi <120 g/l nő <110 g/l terhesség
Ferritin	<30 $\mu\text{g/l}$, ha nincs gyulladás <100 $\mu\text{g/l}$, ha van gyulladás
Transzferrinszint (Tfr)	Emelkedett
Teljes vaskötő kapacitás	Emelkedett
Vas	Csökkenett
Transzferrin-szaturáció (sTfR)	<20%
MCV	Alacsony

receptorok összességével. A vas ferritinként és hemosziderinként raktározódik különböző szövetek (máj, csontvelő, lép) parenchimájában és RES-ében.

A vashiányos anémia stádiumait és diagnosztikai kritériumait a *2a* és *2b táblázat* mutatja be.

A vashiányos anémia tünetei: hajhullás, glossitis, csökkent kognitív funkciók, csökkent fizikai és szellemi teljesítőképesség, rosszabb életminőség, fokozott fogékonyság a fertőzésekre, sápadt bőr, megváltozott immunstátusz, megváltozott termoreguláció, szapora szívdobogásérzés, fejfájás, nyugtalan láb.

3. táblázat: Gasztrointesztinális kórképek és a vashiányos anémia: prevalencia és patomechanizmus

Kórkép	Prevalencia	Az anémia hátterében álló domináns tényező		
		Vérzés	Malabszorpció	Gyulladás
Nem varixeredetű GI vérzés	80%	×		
Cöliákia	32–69%		×	×
Parazitafertőzés	33–61%	×	×	
GI daganatos betegség	60–80%	×	×	×
Reflux, oesophagitis és hiatus hernia	8–42%	×		
Bariátriai sebészet	10–40%		×	
Bélelégtelesség	30–37%	×	×	
Diverticulosis	25%	×		
Restoratív proctocolectomia	6–21%	×	×	
NSAID-asszociált okkult vérzés	10-15%	×		
Angiodysplasia	5%	×		
GAVE-szindróma	1–2%	×		
Gastritis	NA		×	×
Fekélybetegség	NA	×	×	×
NAFLD	NA			×
CAH és májbetegséghez köthető GI vérzés	75%	×		
<i>Helicobacter pylori</i> -infekció	50%	×	×	×

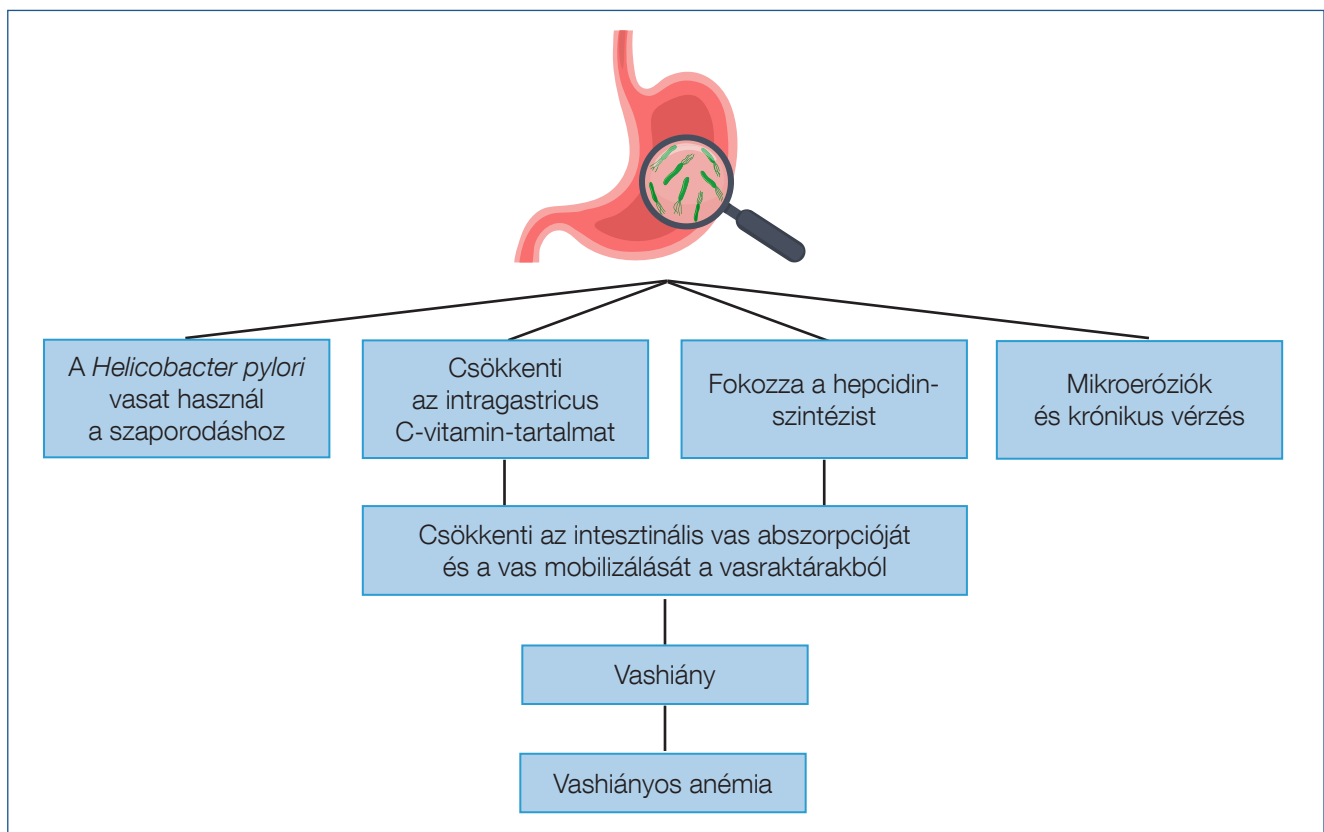
A vashiányos anémia a gasztroenterológiában

Gyulladásos bélbeteggek anémiájának kezelésére ismert irányelvek vannak, azonban a többi kórképre vonatkozóan kevesebb ajánlás segíti a munkánkat. A vashiányos anémiának 3 fő pillére van: krónikus gasztrointesztinális vérzés, gyulladás, felszívódási zavar. A leggyakoribb gasztroenterológiai kórképekben előforduló vashiányos anémia prevalenciáját és kialakulásában a legfontosabb útvonalakat a 3. táblázatban foglaltuk össze. Érdekeség, hogy a vashiányos anémiás betegek közel 50%-ában *Helicobacter pylori*-pozitivitás igazolódik. Ezen a példán keresztül is szeretném bemutatni, hogy a vashiányos anémiához mennyi patomechanizmus vezethet, ami kihatással van a kezelés sikerességére is (1. ábra). A *Helicobacter*-eradikáció visszafordítja a vashiányos anémiát. A vashiányos anémia korrekciója szempontjából is a 4-es alapú, bizmuttartalmú kombináció a leghatékonyabb. A cöliákia az egyik leggyakoribb gasztrointesztinális krónikus gyulladásos kórkép, prevalenciája 1% körüli. A vashiányos anémia a leggyakoribb tünete: felnőttek esetén: 32-69%-ban fordul elő, fordítva vashiányos anémia hátterében 5%-ban igazolódik cöliákia. Egyrészt a boholyatrófia következtében csökkent felszívódás, másrészt intesztinális vérvesztés figyelhető meg kb. a betegek 50%-ában gyulladás következtében. Gluténmentes étrend mellett az anémia rendeződése várható 6-24 hónapon belül. A bariátriai sebészet terjedésével egyre gyakrabban találkozunk a Roux-bypass anastomosison vagy „gastric sleeve” műtéten átesett betegeknél vashiányos vérsze-

génységgel (30% vs. 36,4%). Kialakulásában az intesztinális vérzés (pl. marginális fekély) és a csökkent felszívódás (megváltozott posztoperatív intolerancia, pl. vörös húсок), a csökkent savszekréció, valamint a tápcsatornából a duodenum kiiktatása játszik szerepet. Az anémia a gyulladásos bélbetegségek leggyakoribb szisztémás szövődménye, amely – az alapbetegség gyulladáscsökkentő kezelése ellenére – a sikeres terápia után igen hamar visszatér. Az életminőséget jelentősen rontja, megfelelő kezelés nélkül súlyos, transzfúzió lehetőségének hiányában akár életveszélyes állapothoz vezethet. Az alapbetegség diagnosizálakor a felnőtt páciensek mintegy 70%-nál fennáll, később 30-40%-os az előfordulása. Az ECCO irányelve a gyulladásos bélbetegségben (inflammatory bowel disease, IBD) szenvedő betegek szűrésére vonatkozóan az alábbi kijelentéseket fogalmazta meg. Az anémia diagnosizására vonatkozó útmutatások:

- Minden IBD-páciensnél szükséges az anémia felmérése a WHO anémiadefiníciójában meghatározott értékek alapján, és gondozása során a monitorozása. Az igazolt anémiát minden esetben kezelni kell.
- IBD-ben az anémia leggyakoribb oka a vashiány. IBD-ben a vasszükségletet (amely 500-2500 mg is lehet!) a hgb-szint és a testsúly alapján kell meghatározni.
- A laborvizsgálatoknak tartalmazniuk kell a teljes vérvék, a szérumferritin és a CRP- (C-reaktív protein) értékeket.
- Enyhe, vagy éppen tünetmentes esetekben 6-12 havonta, akut szakban 3 havonta kell ismételni.
- Az anémia diagnosizálható (gyulladás egyidejű fennállása esetén), ha a Se ferritin >100µg/l és a sTfR <20%, vagy ha a Se ferritin 30–100µg/l.

1. ábra: A *Helicobacter pylori*-fertőzés és a vashiányos anémia



A vashiányos anémia gyakori vastagbél-daganat esetén, 50-60%-os prevalenciával. Az anémia szempontjából rizikót jelen a daganat mérete, és a jobb colonfél érintettsége. A gasztrointesztinális stromális tumorok is gyakran járnak heveny vagy idült vérvérrel (86%).

A vashiányos anémia kivizsgálása

A vashiányt a vasraktárak felmérésével, a ferritinszint meghatározásával érdemes kezdeni. Az alapbetegség – pl. gyulladásos bélbetegség remissziója esetén 30 mcg/l alatti szérumszint vashiányt mutat. Gyulladás esetén a ferritinszint megnőhet, ezért ez a határ aktív betegség esetén 100 mcg/l (8). A CRP-érték meghatározása is segít a gyulladásos aktivitás megítélésében (2. ábra). A szolúbilis transzferrinreceptor koncentrációját csak a szervezet vaséhsége határozza meg, a gyulladás nem befolyásolja. Az utóbbi időben megjelent metaanalízisek szerint az sTfR és az sTfR/log ferritinindex segítségével különbséget lehet tenni vashiányos és krónikus betegségekhez kapcsolt vérszegénység között. Ha az sTfR/log indexszel mért ferritin >2, akkor vashiánnyal állunk szemben. A vashiányos anémia kivizsgálási és kezelési sémáját a 2. ábra foglalja össze.

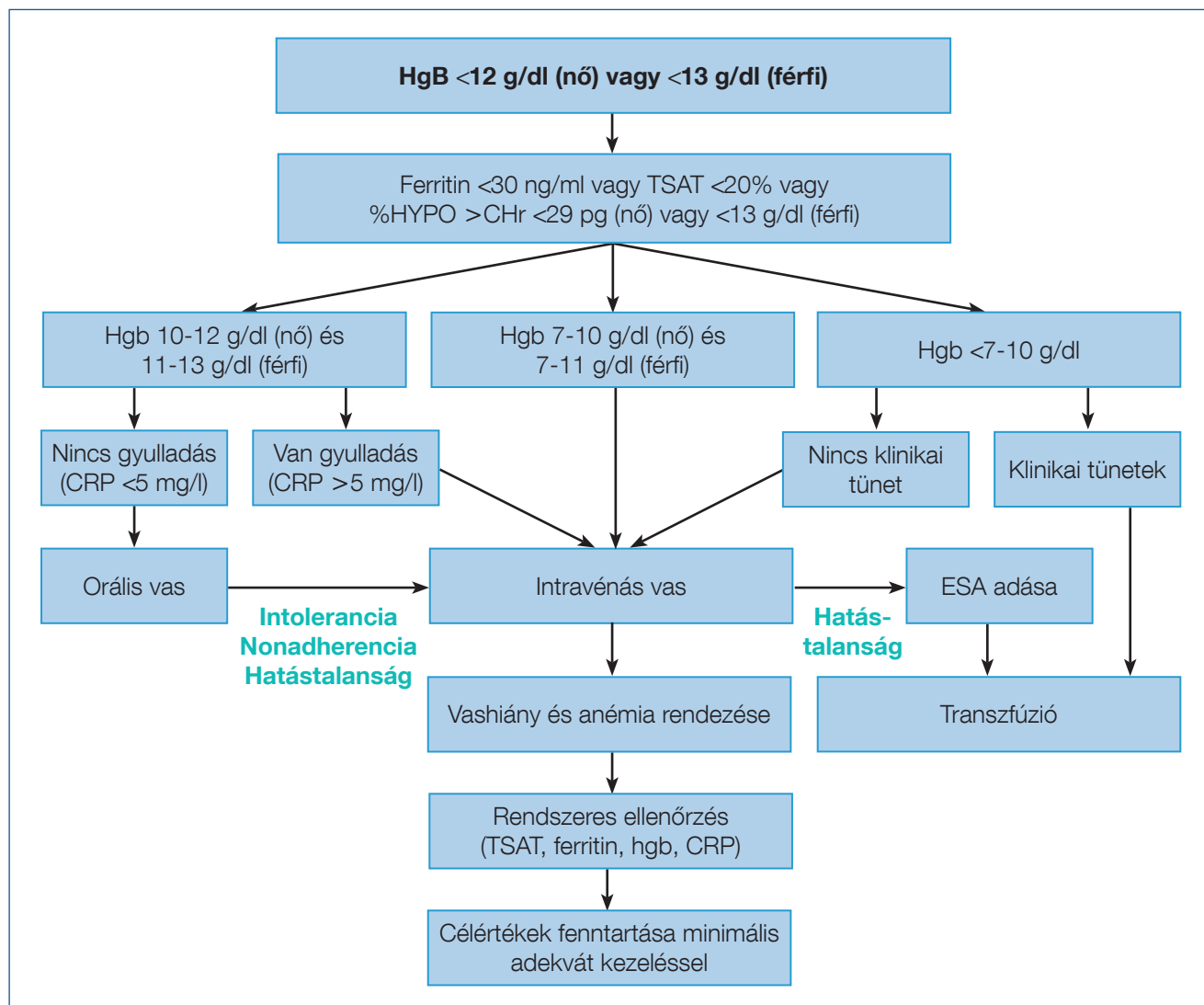
A vashiányos anémia kezelése

A nem IBD-s betegek kezelése is megegyezik az IBD-s betegek kezelésével. A kezelési opciók közé tartoznak az orális és parenterális vaskészítmények, az erythropoiesis-stimuláló gyógyszerek és a vértömlesztés. Az ECCO ajánlása alapján vashiányos vérszegénység esetén vaspótlás szükséges minden gyulladásos bélbetegben. A cél a vérszegénység korrekciója és a vasraktárak feltöltése, ami általában több hónapot vesz igénybe. Az orális és a parenterális vaspótlás előnyeit és hátrányait a 4. táblázat foglalja össze.

Orális vaspótlás

Az orális vaspótlás az első választandó eljárás, ha ennek nincs kontraindikációja. Orális vaspótlás enyhe vérszegénység (110–119 g/l nem terhes nőkben, 110–129 g/l férfiakban), klinikailag inaktív gyulladásos bélbetegség esetén alkalmazható, kivéve, ha a betegnél korábbi orális vaspótlás mellékhatásokat okozott. Az orális vaspótlás alapfeltétele a megfelelő abszorpciós felület, ezért például bariátriai műtétek után kevés sikerrel kecsegtet. Az orális ferro-szulfát- vagy ferro-glükonát-vaspótlás során kialakuló

2. ábra: A vashiányos anémia diagnosztikájának és kezelésének algoritmusai



ló mellékhatások (gyomor-fájdalom, hányinger, hasmenés vagy székrekedés) dóziszfüggőek. A Fe^{2+} sók hatására hidroxilgyökök lipidperoxidációt és következményes sejtkárosodást is okozhatnak. A polinukleáris vashidroxid-polimaltóz komplex stabilitása optimalizált, a felszívódásuk aktív transzporttal történik, a szokásos gasztrointesztinális mellékhatások lényegesen enyhébbek vagy hiányoznak, nem keletkeznek toxikus Fe-ionok sem. Az újabb készítmények mellékhatásprofilja jobbnak bizonyult. Új alternatívát jelent az orális vaspótlásban a szukrozomális vas. Az orális vaspótlás dózisa: 150–200 mg.

Vénás vaspótlás

Aktív gyulladásos bélbetegségben, súlyos malabszorpció, rövidbél-szindróma esetén, vagy ha a korábbi orális vaskezelés során kialakult jelentős mellékhatások, súlyos vérszegénység (<100 g/l) és eritropoetinkezelés esetén vénás vaspótlást kell alkalmazni. A vénás vaspótlás hatékonyabb, gyorsabb, jobban tolerálható, ezért szükség esetén elsőként választandó. Vénásan csak Fe^{3+} alkalmazható. Az ionizált vas érpályába kerülése néha súlyos mellékhatásokat (fejfájás, kimelegedés, anaphylaxia, mellkasi fájdalom, phlebitis) okozhat. A kezelést eredményesnek tekinthetjük, ha a hgb-szint 2 g/dl-rel emelkedik havonta. A beteg vasigényét a kiindulási hemoglobinszint és a beteg testtömege határozza meg (Ganzoni-képlet). A látens vashiány kezelése koránt sem ilyen egyszerű, sajnos továbbra sem áll rendelkezésre elég adat a dózisok pontos meghatározásához. Az ECCO-konszenzus alapján legalább 500-1000 mg-ot kell adni. Gyulladásos bélbetegeknél a túladagolás veszélye igen kicsi, ha azonban a transferrin-szaturáció meghaladja az 50%-ot, vagy a ferritinszint magasabb lesz, mint 800 mcg/l, akkor abba kell hagyni a vaskezelést.

Vérátömlesztés

A legtöbb nemzetközi irányelv alapján transzfúzió adása javasolt 7 g/dl hemoglobinszint alatt, illetve magasabb értéknél is, ha a beteg fokozott rizikóval bír (életkor, kardiovaszkuláris betegség stb.) és/vagy panaszai vannak (szédülés, mellkasi panasz, alacsony vérnyomás stb.). Transzfúzió adását minden esetben vénás vaspótlással érdemes folytatni.

4. táblázat: Az orális és parenterális vaskezelés előnyei és hátrányai

	Orális vas	Vénás vas
Előnyök	<ul style="list-style-type: none"> Alacsony költség Kényelmes adagolás Hatékony, ha a vékonybél-felszívódás nem károsodott 	<ul style="list-style-type: none"> Vasraktárak gyors feltöltése Dextranmentes készítmények, biztonságosak A felszívódás károsodása esetén is hatékony
Hátrányok	<ul style="list-style-type: none"> Nyálkahártya-irritáció Mikrobiomra gyakorolt hatás Mellékhatások Compliance 	<ul style="list-style-type: none"> Magas költség Személyzet, kórházi háttér Időigényes, munkából való kiesés Anafilaxiarizikó Vastúladagolás rizikója

A vashiányos anémia monitorozása

A sikeres kezelés után a vérszegénység hamar visszatérhet, ezért kontrollvérvétel (hgb, transferrin-szaturáció, ferritin, CRP) 3 havonta szükséges a vaspótlást követő 1 évig. A kezelés végi ferritinszint jó előrejelzője a vérszegénység visszatérésének. A kezelés hatékonyságának megítélésére viszont kevésbé jó, mivel vaskezelés hatására nő a szintézise. A vérszegénység ismételt kialakulásának megelőzéséhez törekedni kell arra, hogy a kezelés végére a ferritin szintje magasabb legyen 400 mcg/l-nél. Ha ismét 100 mcg/l alá csökken, újabb vaskezelés javasolt. Tartós, kezelésre nem reagáló vashiány háttérben aktív betegség is állhat. Ha aktív betegség igazolódik, egyidejűleg az alapbetegtet is kezelni kell.

A látens vashiány kezelése koránt sem ilyen egyszerű, sajnos továbbra sem áll rendelkezésre elég adat a dózisok pontos meghatározásához. Az ECCO-konszenzus alapján legalább 500-1000 mg-ot kell adni (9). Gyulladásos bélbetegeknél a túladagolás veszélye igen kicsi, ha azonban a transferrin-szaturáció meghaladja az 50%-ot, vagy a ferritinszint magasabb lesz, mint 800 mcg/l, akkor abba kell hagyni a vaskezelést.

Összefoglalás

A vashiány mind férfiakban, mind nőkben nagyon gyakori, az anémia leggyakoribb oka. A vashiányos anémia kialakulhat nem megfelelő étkezés, orális bevitel esetén, a vas rossz felszívódása és/vagy krónikus vérvesztés esetén. A gasztrointesztinális daganatos kórképek jelentik a legkomolyabb okot, de nem szabad más etiológiai tényezőt sem figyelmen kívül hagyni, mint például a peptikus fekélybetegséget, a cöliákiát vagy a gyulladásos bélbetegségeket. A vashiányos anémiát kezelni kell, így nemcsak a beteg életminősége javítható, hanem a betegség kimenetele is.

Irodalom

- Ko CW, Siddique SM, Patel A, Harris A, Sultan S, Altayar O, Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology* 2020 Sep; 159(3): 1085–1094. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.046>. Epub 2020 Aug 15.
- Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol* 2022 Jan; 9(1): e000759.





<https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759>.

- Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Regueiro M, et al. Five-Year Period Prevalence and Characteristics of Anemia in a Large US Inflammatory Bowel Disease Cohort. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50(8): 638–643.
- Portela F, Lago P, Cotter J, et al. Anaemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease – A Nationwide Cross-Sectional Study. *Digestion* 2016; 93(3): 214–220.

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

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

MÁS VAS, MINT A TÖBBI

-  **hatóanyaga egyedülálló**
vas(III)-polimaltóz komplex
-  **kontrollált vasszívódás** –
túltöltéstől, intoxikációtól
nem kell tartani
-  **oxidatív átalakulás**
nem szükséges –
sejtkárosítást nem okoz
-  **nincs étel- és gyógyszerinterakció** –
étkezéssel együtt bevehető



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

Maltofer 100 mg rágótabletta 30x (OGYI-T-05718/02)
Vény nélkül kapható gyógyszer.

Maltofer Fol 100 mg/0,35 mg rágótabletta 30x (OGYI-T-05718/06)
https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=12080
Vény nélkül kapható gyógyszer.

Bővebb információért, kérjük, olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!
A dokumentum lezárásának dátuma: 2022.11.8.

További információért, kérjük, forduljon irodánkhoz!
Phytotec Hungária 1026 Budapest, Szilágyi Erzsébet fasor 61. • info@phytotec.hu Tel.: (1) 392-0385 • Fax: (1) 398-0192 • www.phytotec.hu

* IQVIA OLA Pharmacy Sell-in adatok alapján,
a Maltofer rágótabletták együttes eladásait
tekintve az OTC vaspótlók (04F2) csoportban,
a 2022. jan.-szept. időszakban

MFO-MFF-1002-02211

PHYTOTEC
VALÓDI GYÓGYSZER A TERMÉSZETTŐL

www.maltofer.hu

A perzisztáló hasmenés kezelése

Arató András dr.

Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekklinika, Budapest
Correspondence: arato.andras@med.semmelweis-univ.hu

A dolgozat áttekinti a gyermekkori perzisztáló hasmenés epidemiológiáját, etiológiáját és diagnosztikáját, majd részletesebben tárgyalja a kezelési lehetőségeket. A terápiában legfontosabb a megfelelő rehidráció biztosítása, de speciális kezelésre van szükség aszerint, hogy mi okozza a perzisztáló hasmenést. Mindehhez elengedhetetlen a pontos diagnosztika. A szerző felhívja a figyelmet a táplálásterápia és a megelőzés jelentőségére is.

KULCSSZAVAK: krónikus hasmenés, postenteritisz szindróma, kontaminált vékonybél szindróma, malnutritio, rehidráció, táplálásterápia

Treatment of persistent diarrhoea

The article reviews the epidemiology, etiology and diagnostics of persistent diarrhea in childhood, and then describes in detail the treatment options in detail. The most important in therapy is to ensure adequate rehydration, but special treatment is needed depending on what causes the persistent diarrhea. Accurate diagnosis is essential for this. The author draws attention to the importance of nutrition therapy and prevention.

KEYWORDS: chronic diarrhea, postenteritic syndrome, contaminated small bowel syndrome, malnutrition, rehydration, nutritional therapy

D Perzisztáló hasmenésről (perzisztáló diarrhoea, PD) akkor beszélünk, ha egy akutan kezdődő diarrhoea után a laza, vizes székletek száma háromnál több naponta, és mindez több mint 14 napig tart. Ismeretes, hogy a gyermekkori hasmenések többsége infekció következtében jön létre, és azok legnagyobb része egy hét alatt lezajlik. A hasmenés kezdetekor nem mindig lehetséges pontosan meghatározni a kiváltó okot, és azt sem, hogy a hasmenés meddig fog tartani, és ebből következik, hogy a PD diagnózisát elsősorban az időtartam alapján lehet felállítani. Nehezíti a perzisztáló és krónikus hasmenéshez vezető specifikus kórképek korai diagnózisát az is, hogy sokszor azok is kezdődhetnek akutan. A gyakorlatban a PD diagnózisát ugyanis akkor állíthatjuk fel, ha az akut hasmenés elhúzódik, és 14 napnál tovább tart.

A krónikus hasmenés fogalmával jelölik a 4 hétnél tovább tartó hasmenést, de sokszor a PD szinonimájaként is alkalmazzák.

A PD-re jellemző még a súlyesés is a táplálási zavar miatt, ami a malabszorpció következtében alakul ki.

Összességében megállapítható, hogy a PD egy olyan klinikai állapot, amely nagyon sokféle ok következtében alakulhat ki, amelynek a megjelenése az elhúzódó fertőző hasmenéstől az intraktabilis hasmenésig terjed, ami a legkülönbözőbb orvosi beavatkozásokat teszi szükségessé (1, 2).

Epidemiológia

A hasmenés okozta teljes mortalitás jelentősen csökkent az elmúlt évtizedekben, míg az éves mortalitás világszerte 4 millió volt a nyolcvanas években, addig ez a szám 2016-ban 500 ezerre csökkent. A PD az összes hasmenéses epizódok 3-20%-át teszi ki 5 éves kor alatti gyermekekben. Egy nemrégiben végzett vizsgálat szerint Brazíliában a PD aránya 20%. Ez a kórkép azonban előfordulási gyakoriságánál nagyobb arányban felelős a hasmenések okozta halálozásért, a fejlődő országokban a hasmenések okozta mortalitás egyharmadát okozzák. A halálos esetek túlnyomó többsége a fejlődő világban fordult elő.

A cikk másodközlés, eredeti megjelenés helye: Gyógyszerész Továbbképzés 2022; 16:(5) 175–178.

1. táblázat: Perzisztáló hasmenést okozó patogének

Baktériumok	<i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Mycobacterium avium intracellulare</i>
Vírusok	Rotavírus, norovírus, adenovírus, astrovírus, cytomegalovírus, HIV
Paraziták	<i>Cryptosporidium parvum</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Isospora belli</i> , <i>Strongyloides</i>

Etiológia

A perzisztens hasmenések létrejöhetnek kórokozók okozta fertőzések következtében, a leggyakoribb kórokozókat az 1. táblázat foglalja össze. Az elhúzódó hasmenést azonban nem csupán ezeknek a kórokozónak a direkt patogén hatása tarthatja fenn, hanem az is, hogy a fertőzés okozta bélnyálkahártya-károsodás még a kórokozó eliminálása után is perzisztál. Ez a lényege a postenteritis szindrómának. Ilyenkor a hasmenés fenntartásában szerepet játszik egyrészt az, hogy a nyálkahártya-sérülés másodlagosan károsítja a diszacharidáz enzimeket, másrészt pedig a mucosa barrier sérülésének következtében

megnő a táplálékantigének direkt transzlokációja, ami allergiás szenzitizációhoz vezethet.

Az infekció következtében a vékonybélben bakteriális túlnövekedés jöhet létre, amit kontaminált vékonybél-szindrómának nevezünk. Ilyenkor a baktériumok egyrészt direkt módon is károsíthatják a vékonybél-nyálkahártyát, másrészt a konjugált epesavakat dekonjugálhatják, aminek következtében a zsírok felszívódása zavart szenved.

A 2. táblázat összefoglalja azokat a nem infektív eredetű okokat, amelyek PD-t válthatnak ki.

Diagnosis

Az optimális diagnózis felállításához szükséges a pontos anamnéziszfelvétel és az alapos fizikális vizsgálat. A családi anamnézis sok esetben utal atópiás vagy autoimmun betegségekre, cisztás fibrózisra és gyulladásos bélbetegségekre. A családban előforduló, újszülöttkorban kezdődő hasmenés, a betegben a várandósság alatt végzett ultrahangvizsgálatnál észlelt polyhydramnion és tág bélkacsok jellemzőek a korai újszülöttkorban kezdődő congenitalis hasmenésekre. Az akut gastroenteritis elhúzódása a postenteritis szindrómára jellemző, míg a hasmenés kezdetéhez köthető speciális ételek fogyasztása felveti az allergiás eredet lehetőségét.

A klinikai vizsgálat fontos része az általános és a tápláltsági állapot felmérése. A malnutritio megítélésére a leg egyszerűbb lehetőség a magassághoz viszonyított súlypercentil meghatározása. Segíti az értékelést, ha a beteg

2. táblázat: A perzisztáló hasmenés nem infektív etiológiai tényezői

Üdítők, gyógyszerek	Nagy mennyiségű szénsavas ital, sorbit-, mannitol- és xilitartalmú diétás ételek és italok, antacidumok, laktulóz, magnézium-hidroxid, metilxantin-tartalmú italok (kóla, tea, kávé)
Kóros emésztési folyamatok	Cisztás fibrózis, <i>Schwachman–Diamond-szindróma</i> , izolált pancreas-enzimhiány, krónikus pancreatitis, <i>Pearson-szindróma</i> , tripszin, kimotripszin, enterokináz-hiány
Epesavak rendellenességei	Krónikus cholestasis, epesavmegkötő anyagok alkalmazása, primer epesav-malabszorpció, a terminalis ileum reszekciója
Szénhidrát-malabszorpció	Veleszületett vagy szerzett szacharáz-izomaltáz-hiány, veleszületett vagy szerzett laktázhiány, glükóz-galaktóz malabszorpció, fruktózmalabszorpció
Immunpatogenezisű kórképek	Ételallergia, cöliákia, eosinophil gastroenteritis, IBD, autoimmun enteropathia, primer immunhiányos állapotok, IPEX-szindróma
Az elektrolit- és metabolit-transzport defektusai	Veleszületett kloriddiarrhoea, veleszületett nátriumdiarrhoea, acrodermatitis enteropathica, szelektív foláthiány, abetalipoproteinaemia
Az enterocyták strukturális zavarai	Microvillus atrophia, tufting enteropathia, fenotípusos hasmenés, lymphangiectasia
Intesztinális motilitási zavarok	Hirschsprung-betegség, intestinális pszeudoobstrukció
Sebészeti okok	Veleszületett vagy szerzett rövidbél-szindróma
Daganatos betegségek	Neuroendokrin hormont termelő tumorok: VIPoma, apudomák, mastocytosis
Funkcionális kórképek	Krónikus, nem specifikus hasmenés (toddler's diarrhoea), funkcionális hasmenés, irritábilis bél szindróma

korábbi súly- és hosszfejlődésének adatai is rendelkezésre állnak. A hosszfejlődés elmaradása csak később jelentkezik, és hosszan fennálló malnutritióra utal. Ha a súlygörbe normális vagy emelkedést mutató, akkor felmerül annak a lehetősége, hogy a hasmenés a túlzott táplálékbevitel következménye.

Különösen a fejlődő országokban észlelt PD esetén nem ritka a kritikus klinikai állapot fennállása dehidrációval, kwashiorkorral vagy marasmussal, amelyek azonnali ellátást igényelnek. Igen súlyos állapot a fejlett országokban is előfordulhat congenitalis hasmenés esetén. Ha perzisztáló vagy krónikus hasmenés fennállása mellett a gyermeknél nincs súlyesés, és a fizikális vizsgálatnál sem mutatható ki kóros tünet, akkor a legvalószínűbb oka a hasmenésnek a krónikus nem specifikus hasmenés, aminek igazolásában segít a Róma IV. diagnosztikus kritériumoknak megfelelő értékelés.

A szisztémás és extraintesztinális tünetek pontos értékelése is segít a PD-t kiváltó okok felderítésében. A láz a fertőzésre vagy gyulladásos eredetre jellemző. Ízületi fájdalom, arthritis, pyoderma gangrenosum, uveitis és májérzékenység esetén gyulladásos bélbetegség alapos gyanúja merül fel a PD hátterében. A visszatérő légúti fertőzések cisztás fibrózis vagy immunhiányos állapot lehetőségét vetik fel. Ekcéma vagy asztma allergiás eredetre utal. Ugyancsak a gasztrointesztinális tünetek széles spektruma mutatható ki cöliákia esetén, de a PD előfordulása inkább kisgyermekkorú cöliákiára jellemző.

A széklet lehet vizes, tartalmazhat vért és nyákot vagy emésztetlen ételmaradványokat. Ezeknek a jellemzőknek a pontos megfigyelése segíthet a PD szekretoros, ozmotikus, gyulladásos, malabszorpciós vagy funkcionális eredetének a megítélésében. A székletürítések gyakorisága és volumene alapján megállapítható a hasmenés súlyossága. Az éjszakai felébredés és székletürítés a hasmenés organikus okára utal. Ha ilyenkor hasi fájdalom is jelentkezik, és a széklet véres és/vagy nyákos, akkor valószínű az IBD fennállása. A haspuffadásnak lehet az oka intesztinális obstrukció, pszeudoobstrukció, malabszorpció és hiperszekekráció.

PD esetén mindig fontos elvégezni a széklet részletes mikrobiológiai vizsgálatát az infektív eredet bizonyítására vagy annak kizárására. A mikrobiológiai elemzés része a kontaminált vékonybél-szindróma diagnosztikája is. Az orális glükóz- vagy laktózterhelés előtt és az után végzett kilégzési hidrogénteszt segítségével következtetni lehet a baktériumok proliferációjának mértékére a vékonybélben.

Gluténtartalmú étrend fogyasztása esetén mindig elengedhetetlen a cöliákiaszerológia elvégzése is.

A széklelektrolitok koncentrációjának a meghatározása segít a szekretoros és ozmotikus hasmenések elkülönítésében. Ha az említett vizsgálatokkal nem sikerült megállapítani a PD eredetét, akkor indokolt az endoszkópia elvégzése is.

Képkalkáló vizsgálatok is segíthetik a diagnosztikát PD-ben. A hasi ultrahangvizsgálattal felismerhetők a megvastagodott falú bélkacsok, ami felveti a Crohn-betegség lehetőségét, a natív hasi röntgenvizsgálattal pedig igazolható a gasztrointesztinális obstrukció fennállása.

Egyes esetekben szükséges a gyomor-bél passzázs vizsgálata, amivel kimutatható többek között a malrotatio, az astenosis, a vakbélkacs vagy a motilitási zavar a PD hátterében.

Terápia

A PD nagyon sokszor jár dehidrációval és – különösen a fejlődő országokban – rossz tápláltsági állapottal, ami azonnali kezelés elkezdését indokolja. Tehát a terápia meghatározó része a rehidráció és a megfelelő táplálás biztosítása, és egyes fertőzések esetén fontos az antibiotikus kezelés is. Ha a perzisztáló vagy krónikus hasmenést nem fertőzés tartja fenn, akkor a felszívódási zavart okozó alapbetegségeket kell kezelni (3, 4).

Rehidráció

A rehidráció leghatékonyabb módja az orális rehidráció oldat alkalmazása, hiszen több randomizált, kontrollált vizsgálat metaanalízise alapján beigazolódott, hogy a folyadék orális adása hatékonyabb és biztonságosabb, mint az intravénás folyadékbevitel. Ugyancsak kiderült, hogy a hipotóniás ORS előnyösebb, mint az izotóniás oldatok alkalmazása. Az ORS számos módosítását javasolták az elmúlt két évtizedben, így például a rizsalapú ORS-t, vagy az ORS glükóztartalmának kiegészítését glicinnel, alaninnal vagy glutaminnal annak érdekében, hogy tovább javuljon a nátrium és így a víz felszívódása a bélnyálkahártyán. Felmerült az ORS cinkszupplementációja is, de végül az ORS egyik módosításával sem lehetett szignifikánsan hatékonyabb eredményt elérni, mint az alacsony ozmolalitású ORS-sel.

Ha az orális rehidráció nem lehetséges, akkor az ORS-t nazogasztrikus szondán keresztül kell beadni. Súlyos dehidráció esetén, különösen akkor, ha azt hányások is kísérik, intravénás rehidrációra van szükség Ringer-laktát-vagy fiziológiás NaCl-oldattal.

Táplálásterápia

A táplálási rehabilitáció lényege, hogy a PD és a malnutritio egymást erősítő ördögi körét megszakítsuk. Anyatejes csecsemőkben és kisdedekben a legfontosabb a szoptatás folytatása. A szoptatás jelentőségét mutatja az is, hogy a PD sokkal ritkábban jelentkezik anyatejes gyermekekben.

Középsúlyos és súlyos malnutritio fennállása esetén a kalóriabevitelt fokozatosan kell emelnünk az életkornak és nemnek megfelelő ajánlott napi bevitel 150 százalékáig. Az energiabevitelnek minimum 100 kcal/kg/napnak kell lennie. Javasolt, hogy a fehérjebevitel 2 és 3 g/kg/nap között legyen. Steatorrhea esetén fontos, hogy a középszlán-cú trigliceridek képezzék a lipidbevitel legnagyobb részét. Célszerű a laktózmentes diéta tartása, és a laktózt maltodextrinnel ajánlott pótolni. Ötéves kor alatt a PD hátterében különösen gyakori az ételintolerancia, és ezért előnyös az elemi vagy szemielementáris diéta alkalmazása, ami javítja a tápanyagok felszívódását. Súlyos intolerancia esetén aminosav-keveréket tartalmazó formula adása indokolt.

Ha a gyermek orálisan nem táplálható, akkor az enterális táplálást nazogasztrikus szondán vagy gasztrotubuson keresztül kell végezni. A folyamatos enterális táplálás jelentősen csökkent intesztinális abszorpció esetén indikált. Súlyos sorvadás esetén az enterális táplálás nem mindig elégséges, és ilyenkor átmenetileg parenterális táplálás bevezetése is szükséges.

A megfelelő mikronutriens- és vitaminsupplementáció is fontos része a táplálásterápiának. Különösen gyakran figyelhető meg cink-, vas- és A-vitamin-hiány. A cinkbevitel segíti a bél epithelialis proliferációjának a helyreállítását, és erősíti a szervezet immunválaszának normalizálódását, amiknek következtében csökken a hasmenés időtartama. A vaspótlás elkezdése akkor javasolt, amikor már a gyermek gyógyulása elkezdődött, és már jól elfogyasztja az ételt. A PD kimenetelét javítja az A-vitamin-pótlás, ezért javasolt a kezelés elkezdésekor 100 000 egység adása.

Gyógyszeres kezelés

Egyes fertőzések következtében kialakuló PD-k esetén indokolt a célzott antibiotikus kezelés a széklet bakteriológiai vizsgálata alapján. *Shigella*-fertőzés esetén trimethoprim-sulfamethoxazol, azithromycin, ceftriaxon vagy ciprofloxacín adható, *Campylobacter*-eradikációra jó az erythromycin, míg *Giardia lamblia*-ra és Entamoebára hatékony a metronidazol és a nitazoxanid, helminthiasisban pedig az albendazol. Empirikus antibiotikus kezelés indokolt kontaminált vékonybél-szindrómában, elsősorban metronidazollal.

Rotavírus-fertőzés következtében kialakuló súlyos PD-ben humán immunglobulin adása javasolt per os 300

mg/kg dózisban egy alkalommal. Randomizált, kontrollált vizsgálatban igazolták, hogy a nitazoxanid is hatékony a rotavírus-fertőzés kezelésében.

Autoimmun enteropathia okozta PD-ben kedvező hatású az immunosuppresszív kezelés azathioprinrel, cyclosporinnal vagy tacrolimusszal.

Ha jelentős szekretoros hasmenés áll fenn, akkor jó hatású az enkephalináz-gátló racecadotril vagy a somatostatin-analóg octreotid.

A probiotikumok közül a *Lactobacillus rhamnosus* GG, a *Lactobacillus casei* és a *Saccharomyces boulardii* bizonyult kedvezőnek a PD kezelésében. Ezek a probiotikumok segítenek helyreállítani az intesztinális mikroflóra egyensúlyát, és így gátolni a patogén baktériumokat, valamint segítenek helyreállítani az intesztinális mucosa normális szerkezetét, így javítva a barrierfunkciót. Igazolták, hogy a probiotikumok adása csökkenti a PD időtartamát.

Relapszusok megelőzése

A PD-k sokszor kiújulhatnak, különösen a rossz higiénés körülmények között élő gyermekekben és a nem megfelelő táplálásban részesülőkben. Gondolni kell arra is, hogy a PD-ket az előbbieken tárgyalt számos kórkép is fenntarthatja, így azoknak a lehetőségét is ki kell zárni, különösen akkor, ha PD-t nem akut gastroenteritis vezetett be.

Elengedhetetlen a megfelelő táplálás. Csecsemőkben fontos az anyatejes táplálás fenntartása és a kiegészítő táplálás szakszerű irányítása. Fontos a higiénés körülmények javítása, beleértve a jó minőségű ivóvizet is.

Irodalom

1. Bandsma RHJ, Sadiq K, Bhutta ZA. Persistent diarrhoea: current knowledge and novel concepts. *Paediatr Int Child Health* 2019; 39: 41–47.
2. DuPont HL. Persistent diarrhea. A clinical review. *JAMA* 2016; 315: 2712–2723.

3. Giannattasio A, Guarino A, Lo Vecchio A. Management of children with prolonged diarrhea. *F1000Res*. 2016; 5. pii: F1000 Faculty Rev-206.

4. Shankar S, Rosenbaum J. Chronic diarrhoea in children: A practical algorithm-based approach. *J Pediatr Child Health* 2020; 56: 1029–1038.



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

www.ceu-jgh.org

„Csak ne fájjon!”

Szedálási lehetőségek kolonoszkópia során

Müllner Katalin dr.

Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest
Correspondence: mullnerkatalin@gmail.com

A VBA (video based assessments) kapcsán gyakran alkalmaznak szedatív és analgetikus hatású gyógyszereket. A szedáció növeli a betegek együttműködését, segítve ezzel a vizsgálatok elvégzését és a biztonságos befejezését, hátránya azonban, hogy növeli az endoszkópiák időtartamát, illetve szövődményeket okozhat.

KULCSSZAVAK: kolonoszkópia, propofol, midazolam

Sedation options during colonoscopy

Sedative and analgesic premedication is frequently used during gastrointestinal endoscopy. Sedation improves patient's compliance, helping the examinations and their safe completion, but it lengthens the procedures, and complications can occur.

KEYWORDS: colonoscopy, propofol, midazolam

Bevezetés

A szedáció és analgézia célja kolonoszkópiák kapcsán, hogy csökkentse a szorongást, a diszkomfortot, a fájdalmat és a vizsgálatok ismétlésének arányát. A szedáció mértéke alapján egy folyamatos skála határozható meg, amely az anxiolízistől/minimális szedációtól az általános anesztéziáig terjed. Az alkalmazott premedikációtól, illetve azok dózisától függően a szedáció egyes fokai egymás között átjárhatóak. Endoszkópos beavatkozás a szedáció valamennyi felsorolt formájánál végezhető az enyhe szedációtól az általános anesztéziáig. A legtöbb szedáció mellett végzett endoszkópos vizsgálatot mérsékelt szedáció (más néven éber tudati állapotú szedálás) mellett végzik. A mérsékelt/éber tudati szedálásnál általában megfelelő az endoszkópiák során a fájdalom kontrollja anxiolízis és amnézia egyidejű biztosítása mellett (1). A szedáció foka egy adott endoszkópos vizsgálat során is folyamatosan változhat (2). A szedáció ezen fokánál a beteg képes arra, hogy verbális és taktilis ingerekre megfelelő válaszokat adjon, a testhelyzet változtatására vonatkozó felszólításoknak eleget tud tenni, a vizsgálat közben együttműködik megtartott légzés és keringés mellett. Az éber tudati állapotú szedálás előnyei közé tartozik a mély szedációhoz és az általános anesztéziához képest a gyorsabb ébredés és a biztonságosság.

Mély szedáció során a beteg csupán erőteljesebb stimulusok, fájdalomingerek hatására válaszol, néha légzéstámogatás válik szükségessé. Általános anesztézia kapcsán a beteg ébreszthetetlen fájdalomingerekre is, légzéstámogatás szükséges (3, 4).

Az endoszkópos vizsgálat teljes ideje alatt a munkacsoportnak képesnek kell lennie arra, hogy a szedáció és analgézia különböző fokait felismerje, és közbeavatkozzon, amikor a beteg válaszképessége csökken, vagy a spontán légzést, illetve kardiovaszkuláris működést előnytelen mértékben befolyásolja az alkalmazott gyógyszer. A szedatív vegyületeket a dózist fokozatosan növelve kell adagolni, hogy a beteg számára elviselhető legyen, és technikailag sikeres beavatkozás történjen.

A szedációval és analgéziával összefüggő szövődmények közé tartozhat az aspiráció, a túlzott mértékű szedáció, a hipoventiláció, a vasovagalis epizódok, a légúti elzáródás. A szív- és érrendszeri szövődmények kockázata részben a végrehajtott vizsgálatról, illetve a beteg általános állapotától függ. A szedatív és analgetikus premedikáció szövődményeinek veszélyét fokozó tényezők közé tartozik a hemodinamikai instabilitás, a szív- és érrendszeri betegség, az előkészítés miatti dehidráció, a vagotónia. A megfelelő ellátást akadályozhatja, hogy a légutak biztosítása neheztelt lehet a beteg testhelyzete miatt (5). A szedáció szövődményeinek

kockázatát növelik továbbá az idős életkor, az obesitas, a terhesség, az alvási apnoe és egyéb társbetegségek (pl. tüdő-, vese-, máj- és neurológiai betegségek). A szövödmények jelentős része a társbetegségek, illetve alkalmazott egyéb gyógyszeres kezelés ismeretében, gondos betegmonitorozással megelőzhetőek (1).

Az endoszkópos vizsgálatra történő előkészületek részeként szükséges a beteg általános állapotának felmérése és fizikális vizsgálata, anamnézis felvétele, társbetegségek és gyógyszerallergiák felderítése, a részletes beteg-tájékoztató, beleértve a vizsgálattal járó kockázatról, alternatív vizsgálati módszerekről és a lehetséges szövödményekről. A felvilágosítás után beleegyezési nyilatkozat aláírása szükséges. A kardiopulmonális státusz felmérése lényeges az alkalmazott szedatív kezelés várható mellékhatásainak kivédésében. Egyéb szedatív hatású gyógyszerek szedése, rendszeres alkoholfogyasztás az anamnézisben fokozott elővigyázatosságra, gyógyszer-interakciók lehetőségére hívja fel a figyelmet.

Az intravénás szedatív premedikáció előfeltételei közé tartoznak a következők: folyamatos vénabiztosítás, reanimációs készenléti eszközök (defibrillátor is) és gyógyszerek, benzodiazepin és opioidantagonista gyógyszerek, a légutak biztosításához szükséges eszközök (aneszteziológus jelenlétében lélegeztetőgép), oxigén és szívó csatlakozási lehetőség, pulzoximetria, a vérnyomás és a pulzus monitorozása, reanimációban való jártasság.

Kiegészítő oxigén alkalmazása a legtöbb beteg számára rendszerint elegendő a hypoxia kivédésére. A transznazális oxigén segítségével mérsékelhető az oxigénszaturáció csökkenése endoszkópia során, amely elsősorban nagy kockázatú, tüdő- vagy szívbetegségben szenvedő betegeknél fontos (1).

Az endoszkópos beavatkozások során alkalmazott szedatívumok és analgetikumok farmakológiai jellemzői

A gasztrointesztinális endoszkópos vizsgálatok során alkalmazott szedatívumokkal szemben elvárásként általában az alábbiak fogalmazódnak meg: gyors hatáskezdés, rövid féléletidő, rövid hatástartam, kevés mellékhatás, kiszámítható szedatív hatás, amely a vizsgálaton részt vevő beteget nyugodttá teszi, szorongását csökkenti, fájdalmat nem érez, és az együttműködése megfelelő. A szedatív hatású vegyületeket kisebb dózissal indítva, fokozatos dóziszöveléssel célszerű alkalmazni, a kívánt hatás eléréséig. Leginkább benzodiazepineket használnak monoterápiában vagy opioiddal kombinálva. Az anesztetikus hatású vegyületek között endoszkópos vizsgálatok során egyre gyakrabban alkalmazzák a propofolt.

A benzodiazepinek és az opioidagonisták kombinált alkalmazása gyakori mérsékelt, illetve mély szedáció előidézésére. A potenciózott szedatív hatás miatt azonban fokozott a légzésdepresszió és kardiális mellékhatások veszélye. Együttes alkalmazásukkor érvényesülő szin-

nergizmus miatt mindkét gyógyszercsoportból kisebb dózis szükséges. Idősebb betegen, légúti társbetegség esetén a légzésdepresszió veszélye miatt kerülni kell a kombinált alkalmazást (6, 13).

Benzodiazepinek

A benzodiazepinek anxiolízis, szedáció, valamint átmeneti és retrográd amnézia előidézésére képesek, de nincs analgetikus hatásuk. Kardiovaszkuláris hatásuk csekély, de különösen midazolam gyors intravénás alkalmazás esetén csökkent vérnyomást, illetve tachycardiát okozhat. Idősekben, súlyos máj-, illetve vesebetegség esetén gyakran a kisebb dózis alkalmazása válik szükségessé. A leggyakrabban használt benzodiazepin a midazolam.

A midazolam vízdoldékony, rövid hatású benzodiazepin, amely a beadása után 2-5 perccel már kifejti hatását, felezési ideje 1-2 óra. Nincs aktív metabolitja, a szervezetből gyorsan kiürül. Kifejezett az amnéziát kiváltó hatása (6). Néha paradox hatásként agitáció, nyugtalanság léphet fel. Ha ekkor válaszként a dózis növelését alkalmazzuk, könnyen túladagolás, apnoe jöhet létre. Ellenjavallt myasthenia gravisban, zárt zugú glaucomában szenvedő betegeken. Az Oddi sphincterben manometria során mért nyomást enyhe, de szignifikáns mértékben csökkenti (6). Átlagos dózisa 0,05–0,1 mg/ttkg iv., idősekben, máj-, vese-, illetve szívelégtelenség esetén csökkentett dózis is elegendő. Ambuláns vizsgálat esetén a beteg legkorábban az injekció után 2-3 óra múlva bocsátható el, kísérővel. 12 órán belül járművezetés, alkohol fogyasztása nem ajánlott. Benzodiazepintúladagolás (légszűrés elégtelenség) esetén flumazenil adandó (6).

Opioidok

Az opioidok alkalmazása nyomán szedáció, fájdalomcsillapító hatás, eufória jelentkezik. Leggyakoribb mellékhatásuk a légzésdepresszió, amelynek veszélye a dózis növelésével fokozódhat. Gyógyszeres előkészítéshez fájdalomcsillapításra önállóan vagy a benzodiazepinokkal együtt alkalmazhatók.

Magyarországon a petidin/meperidin használata terjedt el, 0,5–2 mg/ttkg iv. dózisban adható (általában 25–50 mg, lassan, részletekben beadva, maximum 100 mg). Szintetikus opioid, amely egyaránt szedatív és analgetikus hatású. Midazolammal együtt adva szedatív, illetve légzésdepressziót okozó hatásaik szinergisztikusak, ezért ekkor a dózisok csökkentendők. Mellékhatásai közül a hányinger, a hányás, a szájszárazság, a tachycardia, a hipotónia, a légzésdepresszió és a szédülés emelendő ki. Iv. adagolás nyomán a hatáskezdés 2-4 perc múlva észlelhető, a hatástartam kb. 4-6 óra.

A fentanyl szintetikus opioid, amelynek analgézis hatása lényegesen erőteljesebb, anesztetológus alkalmazhatja. Kifejezettebb légzésdepressziót okozó hatása miatt a gyógyszeres rutin-előkészítés céljára a petidin biztonságosabb. Intravénás injekció után az

analgetikus hatás csúcsát 1-2 perc múlva éri el, 30-60 percig tart. Dózisa 1–1,5 µg/kg intravénásan, amely tüdőbetegség esetén csökkentendő. Túladagolásakor az opioidreceptor-antagonista naloxon adható (6, 7).

Propofol

A propofol ultrarövid hatású általános anesztetikum, amely kisebb dózisban éber tudati állapotú szedálásra is alkalmas. Szedatohipnotikus hatása mellett kifejezett amnéziát okoz, mérsékelt analgetikus potenciállal. Az endoszkópos vizsgálatok premedikációjában a nyugati országokban egyre gyakrabban alkalmazott szer a rövid hatástartama miatt (8). Előnye a benzodiazepinokkal szemben az extrém rövid hatáskezdet (30-60 sec), a rövid féléletidő (2-8 perc), a rövid hatástartam, ezért adagolása jól titrálható. Alkalmazása folyamatos iv. infúzióval 0,5–1 mg/ttkg iv. 1-5 percen át; fenntartó dózis: 1,5–3 mg/ttkg/h, vagy bolusokban történhet a beteg által jelzett fájdalom esetén (3). Viszonylag keskeny terápiás hatásszélessége miatt alkalmazásakor pulzoximetriás és vérnyomás-monitorizálás kötelező. Idősekben az alkalmazott dózis csökkentése válhat szükségessé (9). A légzésdepresszió kívül vérnyomásesést és bradycardiát is okozhat (10). A betegek 14%-ában excitatorikus tünetek léphetnek fel, pl. tremor, fokozott izomtónus, csuklás. Ritkán hipertónia, súlyos aritmia, bronchospasmus vagy laryngospasmus követheti az adását (3). Hátránya, hogy nincs antidótuma. Légzésdepresszió esetén oxigénadagolással egybekötve mesterséges lélegeztetést kell végezni. Alkalmazása a midazolamával összevetve lényegesen drágább, illetve mivel általános anesztetikum, csak aneszteziológus adhatja be, aki gyakorlott a propofol használata mellett a lélegeztetésben, a betegek monitorozásában (6, 11).

Froehlich és munkatársai nemzetközi, multicentrikus vizsgálatuk alapján azt találták, hogy propofollal indukált, mély szedáció nyomán a kolonoszkópiák nagyobb aránya volt teljes. Ekkor a vizsgálat időtartama rövidebb volt, összehasonlítva azokkal a betegekkel, akiknél nem, vagy csak mérsékelt szedációt alkalmaztak. A kolonoszkópia során jelentkező szövődmények arányát tekintve, propofollal történő mély szedáció esetén azonban gyakrabban léptek fel kórházi felvételt igénylő szövődmények (12).

A szedációval kapcsolatos szövődmények elhárítása gasztrointesztinális endoszkópia során

Éber tudati állapotú szedálás alkalmazásakor az endoszkópos vizsgálat megkezdése előtt, a vizsgálat alatt és a beavatkozás után is egyaránt szükséges a betegek megfigyelése. Az emésztőrendszer vizsgálatok szedált betegnél a standard monitorozás részeként a pulzusnak, a vérnyomásnak, a légzésszámnak, a légutak szabad átjárhatóságának, az oxigénszaturációnak és a

tudatállapotnak a folyamatos obszervációja szükséges. A pulzoximetria alkalmazása elősegíti az oxigénszaturáció csökkenésének észlelését, lehetővé teszi a szövődmény korai észrevételét és az időben beavatkozást (13). A pulzoximetria segítségével szedált betegeken a légzési státusz értékelése kedvezően változik, azonban téves adatot szolgáltathat a beteg állapotáról hiper-, vagy hipotónia, hipotermia, perifériás érbetegség, körormlakk esetén, az érzékelő helytelen pozíciójakor, a beteg mozgása nyomán.

Az endoszkópos vizsgálat befejeztével meg kell figyelni a betegeket a mellékhatások és a szövődmények tekintetében. Az elbocsajtás feltételei: stabil vitális jelek megléte, az ébrenlét megfelelő mértékének visszanyerése (13). Ambuláns betegek esetében szedáció után 24 óráig a beteg figyelmét a következőkre is fel kell hívni: nem vezethet gépkocsit, nem végezhet nehézgépek irányításával kapcsolatos munkát, okiratokat, szerződéseket stb. nem írhat alá 24 órán át, kísérővel távozhat. A beteget egyúttal a lehetséges szövődményekre utaló tünetekről is tájékoztatnunk kell, illetve arról, hogy milyen esetben szükséges visszatérnie a vizsgáló intézménybe.

A gyógyszeres előkészítés következtében fellépő esetleges szövődmények elhárítására reszuscitációs lehetőség és készenléti táskák közvetlen elérhetőségét kell biztosítani a következő parenterális gyógyszerekkel: kortikoszteroid, adrenalin, lidokain, antihisztamin, atropin, illetve antagonisták flumazenil és naloxon. Véna és oxigén hozzáférhetőségének a vizsgálat egész ideje alatt biztosítottaknak kell lennie. A vizsgálóorvosnak és az asszisztensnek jártasságot kell szereznie reszuscitációban. A légutak biztosításához laringoszkópnak és endotrachealis tubusnak is elérhetőnek kell lennie szívókatéter és arcmaszka mellett. Idős beteg vizsgálatok, súlyos kardiorespiratorikus betegség fennállása esetén pulzoximetriás monitorozást és oxigénadagolást minden esetben alkalmazni kell (13).

A benzodiazepinok és opioidok alkalmazása során jelentkező mellékhatások (elsősorban légzésdepresszió) antagonisták hatású vegyületek (kompetitív benzodiazepin-antagonista flumazenil, kompetitív opioid-antagonista naloxon) intravénás alkalmazásával függeszthetők fel (14, 15). Az antagonisták jellemző farmakokinetikai tulajdonsága az agonistákéhoz képest rövidebb hatástartam, emiatt néha szükség lehet ismételt adagolásukra is (3).

Következtetések

Bár a rövidebb diagnosztikus vizsgálatok premedikáció nélkül is elvégezhetőek, sok esetben a zavartalan vizsgálati feltételek gyógyszeres előkészítéssel biztosíthatóak. A megfelelő premedikáció a látott kép pontosabb értékelését, az endoszkópos beavatkozások sikerességét, a vizsgálati idő rövidülését, a vizsgálat biztonságosabbá tételét, a betegek együttműködését segíti. A nemzetközi trendek alapján a propofolszedáció elterjedtségének növekedése várható (15).

Irodalom

1. Rex DK. Review article: moderate sedation for endoscopy: sedation regimens for non-anesthesiologists. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 163–171.
2. Patel S, Vargo JJ, Khandwala F. Deep sedation occurs frequently during elective endoscopy with meperidine and midazolam. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2689–2695.
3. Banks MGW. Patient Assessment, Sedation, and Monitoring. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy*, Ginsberg MKG, Norton I, Gostout C, Editor 2005; Elsevier Saunders. P. 87–96.
4. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002; 96: 1004–1017.
5. Robbertze R, Posner KL, Domino KB. Closed claims review of anesthesia for procedures outside the operating room. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 436–442.
6. Döbrönte Z. Endoszkópos vizsgálatok gyógyszeres előkészítése, in *Doc-index* 2006. 2006; P. 51–56.
7. Benzoni T, Cascella M. Procedural Sedation. In: *StatPearls* (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
8. Nelson DB, Barkun AN, Block KP. Propofol use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 876–879.

9. Faigel DO, Baron TH, Goldstein JL. Guidelines for the use of deep sedation and anesthesia for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 613–617.
10. Sneyd JR, Absalom AR, Barends CRM, Jones JB. Hypotension during propofol sedation for colonoscopy: a retrospective exploratory analysis and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2022; 128: 610–622.
11. Kazama T, Takeuchi K, Ikeda, K. Optimal propofol plasma concentration during upper gastrointestinal endoscopy in young, middle-aged, and elderly patients. *Anesthesiology* 2000; 93: 662–669.
12. Froehlich F, Harris JK, Wietlisbach V. Current sedation and monitoring practice for colonoscopy: an International Observational Study (EPAGE). *Endoscopy* 2006; 38: 461–469.
13. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Preparation, premedication, and surveillance. *Endoscopy* 2005; 37: 101–109.
14. Lin OS. Sedation for routine gastrointestinal endoscopic procedures: a review on efficacy, safety, efficiency, cost and satisfaction. *Intest Res* 2017; 15: 456–466.
15. ASGE Standards of Practice Committee, Early DS, Lightdale JR, Vargo JJ 2nd, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Evans JA, Fisher DA, Fonkalsrud L, Hwang JH, Khashab MA, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Shergill AK, Cash BD, DeWitt JM. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endoscopy* 2018; 87: 327–337.

Osmobiotic FLORA

Lehetne a bélfloánk a jóllétünk kulcsa?

Újdonság!



ALLERGÉNMENTES*



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

www.boiron.hu

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

Speciális mikrokapszulázási technológia

Megvédi a törzseket a gyomorsavtól

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

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



Mert egészsége a legnagyobb tiszteletet érdemli

ÉTREND-KIEGÉSZÍTŐ. NEM HELYETTESÍTI A KIEGYENSÚLYOZOTT, VEGYES ÉTRENDET ÉS AZ EGÉSZSÉGES ÉLETMÓDOT.

A perianális Crohn-betegség gyógyszeres kezelési lehetőségei

Sarlós Patrícia dr.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs
Correspondence: sarlos.patricia@pte.hu

A perianális fisztulázó Crohn-betegség kezelése továbbra is az egyik legnehezebb kihívás a gyulladásos bélbetegségben szenvedők ellátásában. Az elmúlt két évtizedben jelentős fejlődést tapasztaltunk a rendelkezésre álló terápiás módszerek terén. A legújabb gyógyszeres terápiákat és a modern sebészeti/endoszkópos technikákat ötvöző multidiszciplináris megközelítés magasabb sipolyzáródási arányt és jobb életminőséget ígér a betegek számára. Ebben az összefoglalóban a korszerű kezelések eredményeit tekintjük át.

KULCSSZAVAK: Crohn-betegség, perianális fisztula, gyógyszeres kezelés

Medical Treatment of Perianal Crohn's Disease

Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease remains one of the most difficult challenges in the care of inflammatory bowel disease patients. Over the past two decades, we have seen significant progress in the available therapeutic modalities. A multidisciplinary approach combining the use of the latest medical therapies and modern surgical/endoscopic techniques promises a higher fistula cure rate and a better quality of life for patients. In this summary, we review the latest results of modern treatments.

KEYWORDS: Crohn's disease, perianal fistula, medical treatment

Bevezetés

A Crohn-betegek közel 25%-ánál a betegség lefolyása során perianális szövődmények jelennek meg – ide tartoznak az aranyér, a fissura, az „elefántfülek” (ún. „skin tag”), a fekély, a striktúra, a tályog és a különböző fisztulák (perianális, rectovaginalis és ritkán vesicoenteralis sipolyok) (1). Bár a perianális sipolyok csak kevés betegnél vannak jelen a diagnózis felállításakor, kialakulásuk valószínűsége idővel nő. A kumulatív incidencia 10 évnél 33%, 20 év elteltével 50% (2–4). A leggyakrabban a vastagbél- vagy végbél-lokalizációjú Crohn-betegség esetén fordulnak elő fisztulák (4).

A perianális betegség jelenléte rossz prognosztikai jelként értékelhető Crohn-betegségben (5). Amellett, hogy a fájdalom és az esetleges perianális deformáció, székletinkontinencia miatt a betegek életminősége rendkívül rossz, a komplex és nagyon súlyos perianális fisztulák

gyakran proctectomiát és végleges sztómafelhelyezést is igényelhetnek. Annak ellenére, hogy az utóbbi években jelentős előrelépés történt az alapbetegség kórélettanának megértésében, és ezzel egy időben javult a biológiai terápiák elérhetősége, a perianális sipolyok hosszú távú gyógyulási aránya továbbra is kiábrándító (1, 5).

A perianális fisztulák diagnosztikája

A mindennapi gyakorlat szempontjából egyszerű és komplex perianális fisztulákat különítünk el. A simplex fisztulák alacsony lokalizációjúak (felszínes vagy alacsony intersphinctericus, transsphinctericus eredetűek), egy külső nyílással bírnak, nem drenálnak tályogot, és nem szövődnek anorectalis szűkülettel. A perianális sipolyok körülbelül 80%-át a komplex sipolyok teszik ki, amelyek magas intersphinctericus, transsphinctericus, extrasphinctericus vagy suprasphinctericus elhelyezkedésű-

ek lehetnek (6). Általában többszörös külső nyílásuk van, anorectalis szűkülettel szövődhetnek, a fájdalom vagy a fluktuáció megjelenése tályogképződésre utal. A recto-vaginalis helyzetű fisztulákat is a komplex fisztulák közé soroljuk.

A perianális Crohn-betegség arany standard képalkotó módszerének a kismedencei MR elvégzését tekintjük. Tapasztalt vizsgáló által végzett perinealis ultrahang, illetve anorectalis szűkület kizárása után az endoanális ultrahang elfogadható alternatíva lehet (2, 7, 8). Perianális tályog és kíséző szepszis esetén anesztéziában történő vizsgálat szükséges.

A fisztulaaktivitás megítélésére számos klinikai és radiológiai pontrendszer alkalmazható, amelyek egyidejűleg alkalmasak a prognózisbecslésre, valamint a terápiás válasz megállapítására is. A klinikai módszerek közül a perianális betegség aktivitási indexe (PDAI) egy 5 szempontot figyelembe vevő Likert-skálával méri fel a fisztula aktivitását (9). A vizsgáló orvos ujjal történő óvatos kompresszióval tudja meghatározni a fisztula váladékozásának mértékét. MRI-vizsgálat alkalmával az ún. Van Assche-pontrendszer használható, amely leírja a fisztulák anatómiai lefutását és az aktív gyulladás fokát (10).

A perianális fisztulák kezelése

A perianális Crohn-betegség kezelése összetett feladat. Sajnos a rendelkezésre álló evidenciák száma és erőssége egyaránt gyenge, ezért az alkalmazott kezelések jelentős része klinikai tapasztalon alapszik. Tovább nehezíti a gyógyszeres kezelések hatékonyságának összehasonlítását a klinikai vizsgálatokban használt eltérő definíció a fisztulazáródás, illetve a terápiás válasz/remisszió meghatározására. A kezelést általában akkor tartjuk hatékonynak, ha a fisztulák száma, illetve a váladékozás legalább 50%-os csökkenése igazolható. Komplet remisszióról akkor beszélünk, ha két egymást követő viziten az összes fisztula záródik, és enyhe kompresszió hatására sem ürül váladék a fisztulából.

A fisztulázó Crohn-betegség kezelése multidiszciplináris; gasztroenterológus és sebész szoros együttműködését igényli. A klinikai döntéshozatalt különböző irányelvek és összefoglalók segítik (pl. az Európai Crohn- és Colitis Társaság, ECCO ajánlásai) (11, 12). A kezelés megtervezése szempontjából a fisztulák típusának elkülönítése a legfontosabb.

Alacsony lokalizációjú, felszínes anális fisztula esetén sebészi fistulotomia jön szóba. Minden esetben a perianális tályog kizárása szükséges, jelenléte esetén drenázs javasolt. Tünetekkel járó, egyszerű, transsphinctericus perianális fisztula esetén szetonbelyezés mellett antibiotikum egyidejű adása indokolt (metronidazol és/vagy ciprofloxacinnal). Rekurráló, antibiotikumkezelésre refrakter, szimplex fisztula esetén tiopurin vagy anti-TNF-kezelés javasolt másodvonalon (13).

A komplex perianális fisztulák kezelése valódi kihívást jelent a mindennapokban. A kezelés arany standardjának a kombinált gyógyszeres és sebészi megközelítést tartjuk, bár megjegyzendő, hogy nem történt olyan

randomizált vizsgálat, amely összehasonlította volna a kombinált sebészi és gyógyszeres kezelést a gyógyszeres monoterápiával. A sebészeti beavatkozás célja, hogy kontrollálja és megelőzze a perianális szepszist bármilyen, az immunrendszer reakcióját befolyásoló kezelés megkezdése előtt. A gyógyszeres kezelés típusát mindig a luminális betegség egyidejű értékelésével javasolt megválasztani.

Hagyományos kezelés

Az aminoszalicilátok és a szteroidok alkalmazása nem javasolt fisztulázó Crohn-betegségben. A hagyományos kezelési módok közül az antibiotikumokat széles körben alkalmazzuk annak ellenére, hogy a legtöbb elérhető adat nem kontrollált vizsgálatokból származik. Az egyetlen publikált placebokontrollált, randomizált vizsgálatban a 17, antibiotikummal kezelt fisztulázó Crohn-betegből háromnál (17,6%) figyeltek meg remissziót a 10. héten, míg a placebocsoportban a 8 betegből egynél (12,5%) (RR: 1,41; 95% CI: 0,17–11,54) (14). Teljes gyógyulást a 10, ciprofloxacinnal kezelt betegből 3-nál (30%) figyeltek meg, a 8, metronidazzal kezelt betegből pedig senkinél. Az antibiotikumok javítják a tüneteket, csökkentik a fisztulák váladékozását, de felfüggesztésük után azonnali kiújulás várható. A ciprofloxacinnal anti-TNF α -val történő kombinálása esetén a ciprofloxacinnal rövid távon javíthatja az anti-TNF hatásosságát, de ez a kombináció nincs hatással a hosszú távú gyógyulási arányra (15). Az antibiotikum-monoterápia fisztulazáródásban betöltött szerepe nem bizonyított, azonban az antibiotikumkezelés továbbra is indokolt a perianális szepszis kezelésére.

A thiopurinokkal (azathioprin/mercaptopurin) kapcsolatos evidencia kontrollálatlan esettanulmányokból és olyan RCT-k metaanalíziséből származik, ahol a fisztula-záródás csak másodlagos vizsgálati végpont volt. Az azathioprin hatására a fisztula gyógyulására kifejtett hatását komplex perianális Crohn-betegségben számszerűen csak 18 betegnél írták le különböző RCT-kben. Egy metaanalízis bebizonyította, hogy az azathioprin nem jobb a placebónál a fisztula gyógyulásra (RR: 2,00; 95% CI: 0,67–5,93) (16). A thiopurinoknak közismerten elnyújtott a válsadási idejük (átlagosan 3 hónap), és felfüggesztésük után gyakori relapszus várható. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján elmondható, hogy a thiopurin-monoterápia nem javasolt komplex perianális fisztulázó Crohn-betegségben (11). A hatékony anti-TNF szerek elérhetősége miatt valószínűleg nem helyénvaló bármilyen további randomizált, placebokontrollált vizsgálatot javasolni a jövőben az azathioprin komplex perianális hatékonyságának elemzése céljából.

A tacrolimus hatásosságát egyetlen RCT vizsgálta, rövid utánkövetési idővel, amelyben bár javult a fisztula váladékozása, de nem indukált fisztulazáródást (17). A tacrolimus használatát gyakori toxicitása is limitálja. A cyclosporin vonatkozásában csak kontrollcsoport nélküli esettanulmányokat találhatunk, alacsony betegszámmal, amelyek gyors, átmeneti válaszról és magas relapszusráról számolnak be a felfüggesztés után (18).

Biológiai terápia

Az infliximab volt az első olyan szer, amely egy randomizált, kontrollált vizsgálatban hatékonynak bizonyult a perianális sipolyzárás indukciójában és annak egy éven túli fenntartásában. Teljes válasz a placebocsoportban 12,9%-ban, míg az infliximabcsoportban 46%-ban mutatkozott (RR: 3,57; 95% CI: 1,38–9,25) (19). Az ACCENT II-vizsgálat 195 olyan betegnél értékelt a 8 hetente adott 5 mg/ttkg infliximab remissziót fenntartó hatásosságát, akiknél infliximab hatására a 14. héten részleges válasz mutatkozott (20). Teljes válasz az 54. hétig a 99, placebóval kezelt beteg közül 19-ben maradt meg (19,2%), míg a 96, infliximabbal kezelt beteg közül 33-nál (34,4%) (RR: 1,79; 95% CI: 1,10–2,92). A biztonságossági értékelés során a nemkívánatos események 18,9%-ban következtek be az infliximabcsoportban, szemben a placebocsoportban észlelt 11,9%-kal. A meglévő adatok metaanalízise szerint az infliximab hatékonyabbnak bizonyult a placebónál a fisztulagyógyulás indukciójában (RR: 3,57; 95% CI: 1,38–9,25) és a klinikai fisztulagyógyulás fenntartásában (RR: 1,79; 95% CI: 1,10–2,92), a súlyos mellékhatások jelentős kockázatemelkedése nélkül (RR: 1,31; 95% CI: 0,11–15,25) (21).

A klinikai gyakorlatban az infliximabot gyakran alkalmazzuk kombinációban immunmodulánsokkal, antibiotikummal és sebészeti kezeléssel. Egyetlen, komplett fisztulazáródást tanulmányozó metaanalízis áll rendelkezésre, amely a kombinált anti-TNF- és immunmodulátor-kezelést hasonlította össze az anti-TNF-monoterápiával (OR: 1,10; 95% CI: 0,68–1,78) (22). Egy retrospektív vizsgálatban 2,58-szoros fisztulagyógyulási arányt észleltek korábban immunmoduláns terápiánai Crohn-betegekben kombinált infliximab- és immunmodulátor-kezelés hatására (HR: 2,58; 95% CI: 1,16–5,6) (23). Összességében nincs elegendő bizonyíték ebben a kontextusban az immunmodulátorok alkalmazására vonatkozóan. Luminális Crohn-betegségben az immunmodulátorokkal történő kombináció csökkenti az antitestképződést hosszú távú anti-TNF-terápia esetén. Perianális Crohn-betegségben további vizsgálatokra van szükség, amely figyelembe veszi az anti-TNF-kezelés mellé adott immunmodulátorok miatt megnövekedett terápiás költséget, a várhatóan gyakoribb mellékhatásokat, és az immunogenitás kérdését is. Néhány retrospektív adat arra utal, hogy a fisztulagyógyulás magasabb infliximab-völgykoncentráció („trough level”) mellett gyakrabban következik be, amely a személyre szabott adagolás igényét sugallja.

A CHARM kettős vak, placebokontrollos RCT másodlagos végpontja a fisztulagyógyulás volt az adalimumabbal kezelt, enterokután és/vagy perianális fisztulákkal rendelkező betegek alcsoportjában (24). Egy post hoc, kifejezetten a hatékonyságra összpontosító elemzésben az adalimumab előnye igazolódott placebóval szemben az 56. heti fisztulagyógyulás tekintetében (RR: 2,57; 95% CI: 1,13–5,84). A CHARM- és az ADHERE-vizsgálatok együttes adatai alapján nem fordult elő gyakrabban súlyos mellékhatás az adalimumabbal kezelt betegeknél (RR: 1,21; 95% CI: 0,43–3,38) (24). Annak ellenére, hogy az

infliximab ajánlott elsővonalbeli biológiai gyógyszerként komplex perianális Crohn-betegségben (I.C evidencia), az adalimumab szerepet játszhat infliximabhatástalanság (primer hatástalanság vagy másodlagos hatásvesztés) esetén. A nyílt elrendezésű CHOICE-vizsgálatban sikertelen infliximabkezelés után a betegek 39%-ánál (34/88) teljes fisztulagyógyulást értek el adalimumabbal (25).

Jelenleg nincs elegendő bizonyíték az ustekinumab és a vedolizumab alkalmazásával kapcsolatban a fisztulagyógyulás tekintetében Crohn-betegségben. Az ustekinumab és a vedolizumab alkalmazása szóba jön azoknál a komplex perianális fisztulázó Crohn-betegeknél, akiknél az anti-TNF hatástalan vagy ellenjavallt, különösen akkor, ha egyidejűleg luminális aktivitás is jelen van. Egyetlen randomizált vizsgálat sem értékelt közvetlenül az ustekinumab fisztulagyógyulásra kifejtett hatását. A CERTIFI II. fázisú, az UNITI 1 és az UNITI 2 III. fázisú vizsgálatokból származó, 238 fisztulázó Crohn-beteg adatainak post hoc elemzése során az ustekinumab placebóval összehasonlítva mérhető, de statisztikailag nem szignifikáns hatással bírt a remisszióindukcióra (RR: 1,77; 95% CI: 0,93–3,37), míg a remisszió fenntartásában nem mutattak ki különbséget (26, 27). A GEMINI 2-vizsgálatból származó, 45 komplex perianális fisztulázó Crohn-beteg adatainak post hoc elemzése során tendencia mutatkozott a fisztula gyógyulásában vedolizumabot kapó betegeknél placebóval szemben (RR: 2,23; 95% CI: 0,57–8,72), bár az eredmény statisztikailag nem volt szignifikáns (28). Mindkét szer esetében hiányoznak a bizonyítékok a fisztulagyógyulás tartós fenntartása, a súlyos nemkívánatos események, a perianális szepszis megszűnésére, a sztómatikus túlélés és az életminőségre kifejtett hatás tekintetében.

Összefoglalás

A fisztulázó Crohn-betegség korszerű kezelése során részben a fertőzés és a lokális szepszis kontrollja, részben a nyálkahártya-gyógyulás és a sipolyzáródás indukciója az elérendő cél. A szakmai ajánlások határozottan a multidiszciplináris megközelítést javasolják, ahol a sebészi drenázs vagy az ún. nem vágó szetonfonal behelyezése javasolt a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt. Antibiotikumterápia monoterápia formájában nem javasolt a komplex perianális fisztulázó Crohn-betegség kezelésében, hanem továbblépés ajánlott a biológiai kezelés irányába. Tapasztaljuk, hogy a jelenleg rendelkezésre álló gyógyszeres terápiás lehetőségek sikere korlátozott, mivel sok beteg nem reagál a kezelésre, és magas a fisztulakiújulási arány, a komplex perianális Crohn-betegek körülbelül 20%-a végső soron proctectomiát igényel. Új és biztonságos terápiás modalitások bevezetése indokolt az eredményesség növelése céljából. Már Magyarországon is rendelkezésre állnak innovatív technikák (pl. a lokális mesenchymalis őssejt-transzplantáció), amelyek tovább javítják a fisztulazáródás esélyét perianális fisztulákkal élő Crohn-betegek esetében. A jövőben jól megtervezett, randomizált klinikai vizsgálatok is szükségesek, fisztulazáródásra fókuszáló végponttal.

Irodalom

- Molendijk I, Nuij VJ, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ. Disappointing durable remission rates in complex Crohn's disease fistula. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(11): 2022–8. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000148>.
- Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(4): 481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
- Eglinton TW, Barclay ML, Geary RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(7): 773–7. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31825228b0>.
- Schwartz DA, Loftus EV Jr., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122(4): 875–80. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.32362>.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 650–6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.019>.
- Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125(5): 1508–30. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.08.025>.
- Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Gut* 2014; 63(9): 1381–92. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306709>.
- Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2018; 12(1): 1–16. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx061>.
- Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20(1): 27–32.
- Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(2): 332–9. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07241.x>.
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14(1): 4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>.
- Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14(2): 155–68. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz187>.
- Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017; 11(2): 135–49. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw169>.
- Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(1): 17–24. <https://doi.org/10.1002/ibd.20608>.
- West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, Felt-Bersma RJ, van Tilburg AJ, Drapers JA, et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(11–12): 1329–36. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02247.x>.
- Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(10): Cd000067. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000067.pub3>.

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

Casinema

180,8 mg/ml nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
79,9 mg/ml dinátrium-hidrogén-foszfát-dodekahidrát

VÉGBÉLOLDAT

A végbél, a szigmabél és a vastagbél
leszálló szakaszának kitisztítására



- diagnosztikai eljárások előkészítésére
- székletürítés alkalmankénti elősegítésére

**Orvosi rendelvény nélkül
is kiadható gyógyszer**



Részletes információ:
https://gyei.gov.hu/gyogyszeradatabazis?action=show_details&item=198146

Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN). Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Casen Recordati, S.L. Autovia de Logrono, Km. 13,300 50180 Utebo – Zaragoza Spanyolország. Magyarországi kizárólagos forgalmazó: Goodwill Pharma Zrt. 6724 Szeged, Cserzy M. utca 32. Tel.: +36 62 443 571. Amennyiben termékünk alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük 24 órában belül jelentse a pharmacovigilance@goodwillpharma.com e-mail címen vagy a +36 30 222 2763 telefonszámunkon! Dokumentum lezárásának dátuma: 2022.11.10. CAS/UH/22/11 GW02556

GYORS BÉLTISZTÍTÁS EREDMÉNYES VIZSGÁLAT



2-5 perc alatt



Az alginátok szerepe a nyelőcső-reflux betegség kezelésében

Hersényi László dr.

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

A legtöbb savas refluxepizód és refluxos tünet étkezés után jelentkezik. Ez elsősorban a „savtasak” kialakulásával magyarázható. A savtasak a nyelőcsőreflux betegség (GERD) kezelésének lehetséges célpontja. A tanulmány áttekinti az alginátok hatásmechanizmusát és a GERD kezelésében betöltött szerepét. KULCSSZAVAK: alginát, savtasak, nyelőcsőreflux betegség (GERD), savas reflux, hiatus hernia, GERD kombinált kezelése

The impact of alginates in the treatment of gastroesophageal reflux disease

The majority of acidic gastroesophageal reflux episodes and symptoms occur after eating. This can be mainly explained by the formation of the “acid pocket”. The acid pocket should be considered as a target for gastroesophageal reflux disease (GERD) therapy. This review summarizes the mechanism of action of alginates and their impact in the treatment of GERD.

KEYWORDS: alginate, acid pocket, gastroesophageal reflux disease, acid reflux, hiatal hernia, combined therapy of GERD

Bevezetés

A protonpumpagátló- (PPI-) kezelés tekinthető a nyelőcsőrefluxbetegség- (GERD-) terápia aranystandardjának (1, 2). Egy új amerikai irányelv is megerősíti, hogy a PPI-kezelést előnyben kell részesíteni a GERD kezelésében (3).

A savtasak (acid pocket) jelentősége

Az étkezést követő (postprandialis) reflux fontos szerepet játszik a GERD kórleletében. A tünetek és a nyelőcső-nyálkahártya károsodásának súlyossága rendszerint összefügg a proximális gyomor savasságával. Postprandialis időszakban szignifikánsan több savas refluxepizód mérhető, mint éhomi állapotban. Fletcher és munkatársai (4) a gyomor proximális részében elhelyezkedő, az elfogyasztott étel felszínén úszó, kifejezetten savas zónát igazoltak, amelyet „savtasaknak” (acid pocket) neveztek el. A savtasak főbb jellemzőit az 1. táblázat tartalmazza. Sorozatos pH-mérésekkel igazolták, hogy a savtasak, különösen fekvő helyzetben, akár az alsó nyelőcső-záróizom (LES) fölé kúszik, és „savas filmréteget” képez (5, 6). A savtasak pH-értéke átlagosan 1,6, míg a táplálék által pufferolt distalisabb részeken a gyomortartalom pH-értéke eléri a 4,4-et (7). A rekeszsérv (hiatus hernia) jelenléte

alapvetően befolyásolja a savtasak helyzetét. Ez is magyarázhatja a rekeszsérv mérete, a nyelőcső savas expozíciója és a nyálkahártya-károsodás közötti összefüggést (8–10). A savtasak fontos terápiás célpontként szerepel (11–13).

Az alginátok jellegzetességei

Az alginátok természetes poliszacharid polimerek, amelyeket a barna tengeri algából izolálnak. Az alginátok hatásmechanizmusát a 2. táblázat foglalja össze. A gyomorsavval

1. táblázat: A savtasak (acid pocket) főbb jellemzői

- Étkezés után (postprandialis) képződik.
- A gyomor proximális részében helyezkedik el.
- Az elfogyasztott étel felszínén úszik.
- Kifejezetten savas zóna.
- Rezervoárt képez, amelyből a savas tartalom könnyen a nyelőcsőbe regurgitál.
- A savas reflux fő kiindulópontja.
- A rekeszsérvben elhelyezkedő savtasak tovább fokozza a savas reflux folyamatát.
- Terápiás célpontként szerepel.

2. táblázat: Az alginátok hatásmechanizmusa, jellemzői

- Fizikai (mechanikai) barriert képeznek a reflux-folyamattal szemben.
- A viszkózus védőréteggel a savtasak felett helyezkedik el.
- A savtasakat distalis irányba mozdítják el.
- A nyelőcső szintjén nyálkahártyavédő (muco- és citoprotektív) hatás.
- Gyors hatáskezdet.
- Relatív elhúzódoó hatástartam.
- Nincs szisztémás hatás.
- Nincs gyógyszer-interakció.
- Nincs rebound hiperszekréció.

kapcsolatba kerülve a nátrium-alginát kicsapódik, és viszkózus, közel semleges pH-értékű gélle/alginsavvá alakul. A pH-változás az algináttartalmú készítményben levő nátrium-bikarbonátból szén-dioxid felszabadulását eredményezi, amely lehetővé teszi, hogy az algináttal a gyomortartalom felszínén maradjon. A kalcium-karbonát és a gyomorsav interakciójából kalciumionok szabadulnak fel, amelyek megerősítik a felszíni védőréteget. Szcintigráfias vizsgálattal kimutatták, hogy az algináttal a hámátmenet közelében, a savtasak felett képződik (14). Az alginátok fizikai barriert képeznek a gyomortartalom regurgitációjával szemben, és

a savtasak distalis elmozdítására is képesek. Az alginátok a nyelőcső szintjén nyálkahártyavédő (muco- és citoprotektív) hatást is kifejtenek, védik a nyálkahártyát a gyomortartalom (sav, pepszin, epesav) károsító hatásától (15, 16). Az alginátok főbb jellegzetességeit a 2. táblázat foglalja össze. A lokális hatásmód révén biztonságos, terhességben és gyermekgyógyászatban is alkalmazható készítmények (17, 18).

Az alginátok terápiás hatékonysága

A GERD kezelésében a PPI szerek a leghatékonyabbak. A savtasak a PPI-kezelés esetében is fontos terápiás célpontnak tekintendő. Szcintigráfias vizsgálattal igazolták, hogy PPI-kezelés mellett is kialakulhat a savtasak, de PPI-kezelés mellett a savtasak mérete kb. 30%-kal csökken, és distalisabban helyezkedik el (19). A savtasak miatt a PPI-terápia ellenére perzisztáló panaszok esetében az alginátok „add-on” hozzáadása növelheti a kezelés sikerességét (20, 21). Nem erózív (NERD) betegcsoportban az alginátok a savgátlókezelés kiegészítéseként vagy akár alternatívaként is sikerrel alkalmazhatók (22–24). Az alginátok enyhe és közepesen súlyos erózív GERD-ben is megfelelő rövid távú kezelési lehetőséget képezhetnek, valamint az alkalmoszerű (on-demand) kezelési stratégia során szintén hatékonyak (25, 26). Újabb az is igazolták, hogy túlsúlyos egyéneknél, késői vacsora után az alginátok hatékonyan csökkentik a postprandialis refluxot (27).

Irodalom

1. Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Zs. A gastroesophagealis reflux betegség kórisméje és kezelése: A Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása. *Magy Belorv Arch* 2011; 64: 195–202.
2. Herszényi L, Bakucz T, Barabás L, Tulassay Z. Pharmacological ap-

proach to gastric acid suppression: past, present, and future. *Dig Dis* 2020; 38(2): 104–111.

3. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 27–56. A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.



GASTRONNEWS

www.gastronews.olo.hu

Tekintse meg legfrissebb szakmai anyagainkat!

BioGaia®

Klinikailag igazolt probiotikumok

A MIKROBIOM EGÉSZSÉGÉÉRT

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



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

- ✓ Az orális flóra egyensúlyának zavara¹
- ✓ Halitosis²
- ✓ Szájüregi Candida-fertőzés esetén³



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

- ✓ *H. pylori* kiegészítő terápiája⁴
- ✓ Gastritis⁵
- ✓ Reflux esetén⁶



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

- ✓ Dysbiosis^{7,8}
- ✓ SIBO⁹
- ✓ Antibiotikum asszociált mellékhatások¹⁰
- ✓ Funkcionális emésztési problémák esetén¹¹

Az orális flóra és az egészséges szájüreg jelentősége a szisztémás betegségek patogenezisében

Schäfer Eszter dr.

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

A szájüreg az egyik legfontosabb és legkomplexebb mikrobiális ökoszisztéma, amelynek szerepe intenzív kutatások tárgya. Az orális mikrobiom megváltozása, dysbiosisa szájüregi és szisztémás betegségekhez vezethet.

KULCSSZAVAK: orális mikrobiom, parodontitis, szisztémás betegségek

Oral microbiome and oral health: is it important in the pathogenesis of systemic diseases?

The oral microbiome is one of the most exciting and most complex microbiological ecosystems and expanding fields of research. The oral microbiome is crucial to health as it can cause both oral and systemic diseases.

KEYWORDS: oral microbiome, parodontitis, systemic diseases

Az orális flóra csecsemőkorban alakul ki, majd életkorral, környezeti tényezőkkel, életmóddal és viselkedési formákkal változik. Párhuzamos kutatások során több mint 800 baktériumfajt azonosítottak a szájüregben (*Actinomyces*-, *Bacteroidetes*-, *Capnocytophaga*-, *Lachnospiraceae*-, *Lactobacillus*-, *Leptotrichia*-, *Neisseria*-, *Prevotella*-, *Selenomonas*-, *Streptococcus*- és *Treponema*-fajokat), amelyek a musorát borító ún. biofilmben élnek, szaporodnak. A szájüreg az egyik legfontosabb és legkomplexebb mikrobiális ökoszisztéma. A megfelelő szájüregi mikrobióta elengedhetetlen a szájüregi egészséghez és a szájüregi betegségek megelőzéséhez (fogszuvasodás, gingivitis és parodontitis). Ha azonban az egyensúly megbomlik, akkor a *S. aureus*, *Str. pyogenes*, *Prevotella*, *Str. oralis* és *Neisseria* törzsek elszaporodnak, amelyek számos betegség kialakulásában szerepet játszhatnak.

Az orális dysbiosis és a szisztémás betegségek

Az orális dysbiosis kialakulásában számos tényező játszik szerepet: a gazdaszervezet immunrendszerétől, a gyulladásos válaszreakcióktól, a dohányzástól, az étkezési szokásoktól kezdve az alkoholfogyasztáson keresztül a rossz szájhygiéniáig. A dentális biofilm dysbiosisa gingivitishez, parodontitishez, szájüregi rákokhoz vezethet. A megváltozott szájflóra számos kórkép (fogszuvasodás, fogeróziók, parodontális betegségek és nyálkahártya-léziók) kialakulását elősegítheti,

a parodontitis például a felnőttkori foghullás leggyakoribb oka. A lokális betegségeken túl az orális flóra szerepet játszik számos szisztémás betegség: kardiovaszkuláris betegségek, a diabetes mellitus, az Alzheimer-kór, a rheumatoid arthritis és a pancreasrák kialakulásában. Az utóbbi évek tanulmányai az orális mikrobiom eltolódását, a *P. gingivalis* elszaporodásának kóroki szerepét vetették fel a koraszülés, valamint az alacsony születési súly esetén.

Az orális mikrobiom és a fogászati kórképek

A fogszuvasodás megelőzésében a fogkő, a plakkok eltávolítása mellett ez idáig a bakteriális populáció klórhexidines eltávolítása jelentette a terápiás lehetőséget, ezek azonban csak átmeneti kezelést jelentenek. Néhány éve fedezték fel a probiotikumok szerepét az orális ökoszisztéma fenntartásában. A legtöbb probiotikum Gram-pozitív baktérium, amelyek közé tartoznak a *Lactobacillusok* és a Bifidobaktériumok. A *Lactobacillusok* állandó tagjai a szájflórának, és fontos funkciójuk van a szájüreg egészségének fenntartásában. A szájflórából izolált leggyakoribb *Lactobacillus* törzsek a *L. casei*, a *L. paracasei*, a *L. plantarum*, a *L. fermentum*, a *L. acidophilus* és *L. salivarius*. Egészséges fogazatúak szájüregéből izolált *Lactobacillus* törzsek hatékonyan gátolják a *Str. mutans* törzsek szaporodását, míg ezt a jelenséget a szuvas fogazatúakban nem tudták igazolni. Mindez azt sugallja, hogy a *Lactobacillus* törzsek a fogszuvasodás megelőzésében és kezelésében fontos szerepet játszanak.

Az orális mikrobiom és a daganatos betegségek

Egyre több evidencia jelenik meg, amelyek szerint a gasztrointesztinális traktus benignus, premalignus és malignus betegségeiben az egészségestől eltérő orális flórát találtak. Számos vizsgálat jelent meg az orális mikrobiom direkt és indirekt hatásairól különböző daganatos betegségekben: szerepet játszanak a daganat proliferációjában, inváziójában, a metasztázisképzésben. Barrett-oesophagusos betegekben az orális flórát a Gram-negatív baktériumok dominálják, mint *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Dialister*, *Firmicutes*, *Lautrophia* és *Bacteroidales*. Mivel a Barrett-oesophagus a nyelőcsőrak egyik fő kockázati tényezője, az orális mikrobiom és a Barrett-oesophagus közötti keresztreakció további vizsgálata a transzlációs kutatások egyik izgalmas kihívása lehet. Az oropharyngealis daganat a 6. leggyakoribb daganattípus a daganatos halálokok között. Számos ismert rizikótényezője van, mint a dohányzás, az alkoholfogyasztás, a HBV, az UV sugárzás. Az utóbbi években számos vizsgálat igazolta az orális mikrobiom szerepét ezekben a daganatos megbetegedésekben. A nyelőcsődaganatok a leggyakoribb GI daganatok közé tartoznak, Kínában a mortalitási ráta a 7,75/100 00 beteget is elérheti. A rossz szájhygiéna a laphámsejtes nyelőcső-carcinoma és az epithelialis dysplasia kialakulásában rizikótényezőként jelent. A nyelőcsőlaphámrák szoros összefüggést mutat a szájüreg egészségével, a fogmosási szokásokkal és a fogvesztéssel. Parodontitises betegek esetén gyakoribb a nyelőcsőlaphámrák-metasztázis megjelenése. Nyelőcsőlaphámrák esetén az orális flórában gyakoribb volt a *Firmicutes*, a *Negatividcutes*, a *Selenmonadales*, a *Prevotellaceae*, a *Prevotella* és a *Veillonellaceae* törzsek előfordulása, míg a *Proteobacteria*, a *Betaproteobacteria*, a *Neisseriales*, a *Neisseriaceae* és a *Neisseria* törzsek száma csökkent. A legtöbb súlyos nyelőcsőrakos beteg pozitív *P. gingivalis* szempontjából. Pancreasdaganatos betegek orális flórájában is a *P. gingivalis* aránya magasabb, gyakoribb a *Bacteroides* és a *Granulicatella* törzsek előfordulása, míg a *Neisseria*, a *Streptococcus*, a *Corynebacterium* és a *Bacillus* törzsek alacsonyabb számban fordulnak elő. Számos klinikai vizsgálat azt találta, hogy a vastagbélrákos betegekben az orális mikrobiom *Clostridium* és *F. nucleatum* törzsekben gazdag.

A *L. reuteri* Prodentis orálbiotikum a szájüregi gyulladások megelőzésében és kezelésében

A *L. reuteri* Prodentis két, egymást kiegészítő baktériumtörzs kombinációja. Míg a *L. reuteri* DSM 17938 reuterint termel, amely pusztítja a kórokozókat, beleértve a szájüregi patogéneket is, valamint javítja az immunválaszokat, addig a *L. reuteri* ATCC PTA 5289-nek a szájnyálkahártyához való kötődési képessége kiemelkedő, és csökkenti a gyulladást a TNF- α gyulladáscsökkentő citokin gátlásán keresztül. Érdekesség,

hogy a *L. reuteri* ATCC PTA 5289 törzset 2003-ban izolálták először egy japán nő szájüregéből – a nőnek kiemelkedően egészséges szájüreg volt az elhanyagolt szájhygiéna ellenére. A *L. reuteri* Prodentis szedése nem károsítja a fogzománcot. Gátolja a parodontitist kiváltó patogének, a periopatógenek elszaporodását (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), és gombaölő hatása van a 6 leggyakrabban előforduló *Candida* speciestől 5-nél: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis* és *C. parapsilosis*.

A *L. reuteri* Prodentis a klinikai vizsgálatokban

A *L. reuteri* Prodentisszel 63 befejezett vizsgálat eredményei állnak rendelkezésünkre 2355 fő bevonásával, ezek közül 48 randomizált, dupla vak, placebokontrollált vizsgálat, valamint 15 nyitott vizsgálat. Az alábbi indikációkban igazolták a hatását: plakk-képződés, gingivitis, parodontitis, periimplantitis, halitosis és szájüregi *Candida*-fertőzés. A terhességben is biztonságossággal adható *L. reuteri* Prodentis szupplementáció szignifikánsan csökkentette mind a fogínygyulladás, mind pedig a fogkőképződés előfordulásának gyakoriságát. A *L. reuteri* Prodentis csoport szignifikánsan jobb eredményt mutatott valamennyi mért paraméter, így a gingivaindex, a plakindex, a szondázást követő vérzés és a tasakmélység tekintetében is placebóval szemben. A patogén baktériumtörzsek újrakolonizálódása pedig szignifikánsan később történt a probiotikus csoportban. A *L. reuteri* Prodentis 12 hetes alkalmazása csökkentette a szájüregi magas *Candida*-számot legyengült, idős betegekben. A rossz szájszag gyakori, nagyon kellemetlen, életminőséget rontó tünet. A populáció 30%-át érinti, 87%-ban a szájüregben képződő, kellemetlen szagú, kénes illóanyagokból ered. A bakterioterápiával bevitt jótékony baktériumok elfoglalják a halitosis okozó baktériumok helyét. Már 2 hetes, napi 4×10^8 CFU dózisban adott *L. reuteri* Prodentis alkalmazásával szignifikáns javulást észleltek az érzékszervi pontokban.

Összefoglalás

Az orális mikrobiom megőrzése szempontjából a legfontosabb a prevenció a megfelelő szájhygiéna, a fogmosás, a fogselyem használata, a rendszeres fogászati ellenőrzés, a plakkeltávolítás és az egészséges életmód (megfelelő étrend, illetve az alkohol és a dohányzás elhagyása).

Érdemes jól dokumentált, antimikrobás és gyulladáscsökkentő hatással rendelkező, természetes eredetű orálbiotikummal kiegészíteni a napi rutint, illetve a kezelést. A *L. reuteri* Prodentis alkalmazása javasolt fogínyproblémákkal küzdő vagy arra hajlamosak esetében, így különösen javallott időskorúak, diabéteszesek, várandósok, dohányosok, fogszabályozót viselők és osteoporosisban szenvedők körében.

Irodalom

- Jang H, Patoine A, Tong Wu T, Castillo DA, Xiao J. Oral microflora and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11: 16870. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96495-1>
- Xian P, Cheng L, You Y, Tang C, et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *International Journal of Oral Science* 2022; 14: 14. <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00163-7>
- Schlagenhauf U, Jakob L, Eigenthaler M, Segerer S, Jockel-Schneider Y, Rehn M. Regular consumption of Lactobacillus reuteri-containing lozenges

reduces pregnancy gingivitis: an RCT. *J Clin Periodontol* 2016 Nov; 43(11): 948–954.

<https://doi.org/10.1111/jcpe.12606>. Epub 2016 Aug 12

4. Jones SE, Versalovic J. Probiotic Lactobacillus reuteri biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiol* 2009 Feb 11; 9: 35. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-35>.

5. Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic Lactobacilli reuteri (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *J Oral Microbiol*. 2010 Nov 2; 2. <https://doi.org/10.3402/jom.v2i0.5344>

„A kényszer nagy úr”

Beszélgetés dr. Solt Jenővel

■ Székely György dr.

EKC Új Szt. János Kórház és Szakrendelő, I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

Correspondence: szekelygy@gmail.com

Évtizedek óta ismerjük egymást, mindig minden rendezvényen ott voltál, népszerűsítetted az általad felfedezett vagy bevezetett gasztroenterológiai módszereket. Érdekes és gazdag pálya áll mögötted, ezért aktuális egy számvetés.

Volt-e családi indíttatásod a pályaválasztáshoz?

A szüleim pedagógusok voltak. A tanári, majd a műszaki pálya helyett az utolsó pillanatban a háziorvosi pályára gondolva jelentkeztem az orvosira.

Milyen tervekkel indultál a pályád elején, és mit tudtál belőlük megvalósítani?

Az alapképzés emberpróbáló évei után a harmadik évben a klinikai tárgyak kapcsán tárult fel igazán a szakma szépsége. Érdekes, hogy éppen egy patológusprofesszor, dr. Romhányi György varázslatos személyisége volt legnagyobb hatással ránk, aki nemcsak patológiát, klinikumot tanított, hanem emberi magatartást, beteg iránti empátiát, orvosetikát is plántált a hallgatóiba. Ez a betegcentrikus szemléletmód egész pályafutásom alatt biztos irányítúként szolgált. Az egyetemi évek során és az orvosi pályám elején is úgy készültem, hogy jó klinikus, jó házi-orvos lehessenek.

Mit jelentett számodra a magyar belgyógyász iskola? Mit tartasz a mai napig érvényesnek belőle?

Színes, megszállott egyéniségek, jó előadók, kiváló klinikusok és segítőkész emberek végigkísérték az egyetemi éveket és a szakmai pályámat. A belgyógyászat és sebészet határán éreztem jól magam, ezért már medikusként is az endoszkópia érdekelt. A klinikán folyó kísérletes kutatás kevésbé vonzott. Végzés után egy véletlen folytán a Baranya Megyei Kórházba követtem Rauth Jánost, aki kardiológiai profilú intézetben belgyógyászattal, gasztroenterológiával és endoszkópiával foglalkozott. Gyakornokként mellé kerültem. A jó klinikustól sokat tanultam. Végoptikás fiberoszkóp, majd lecturescope (társoptika tanulónak) csak évek múlva került az intézetbe. Így a kezdeti asszisztensi munkát érdemi endoszkópos tevékenység követhette. Manapság videoszkóp mellett a kezdő

endoszkóposok képzése már sokkal könnyebb. A hazai és a külföldi endoszkópos egyéniségek, nyelőcsősebészek, intervenciós radiológusok, bronchológusok, patológusok, munkatársaim és más segítők gyakorlati, oktató és személyes segítségéért hálával tartozom.

Mikor dőlt el, hogy a gasztroenterológia lesz a fő működési területed? Mennyire hagyták a külső körülmények érvényesülni a szuverén gyógyító és tudományos tevékenységedet?

Kezdetben gyomorszekrécióval, kis vastagbélpolypusok malignus átalakulásával, gyomorapudoma-diagnosztikával, terápiával, korai nyelőcső-karcinómával és később nyelőcsővarix-ligatióval, mucosectomiával és széklettranszplantációval is foglalkoztam. Korán (1974-től) csatlakoztam a Magyar Gasztroenterológiai Társasághoz, majd az Endoszkópos Szekcióhoz, amelyeknek közgyűlésein rendszerint előadó is voltam. Mindkét társaságnak hosszú ideig voltam vezetőségi tagja. Ez nemcsak a szakmai fejlődésemet segítette, hanem ösztönzőleg hatott, és egyben megméretési fórumként is szolgált. A megbecsült társak figyelme, biztatása – mint például Domján Lajosé – igazolta, hogy jó úton járok. Elősegítette, hogy kitörjek az intézetünk poroszos struktúrájából, továbbképzéseken és élő bemutatókon is aktívan vegyek részt. A szakmai, intézeti és emberi kapcsolatok nemcsak tapasztalatcserére, továbbképzésre, hanem a betegek ellátását szolgáló kapcsolatok kialakítására is alkalmat adtak.

Hogyan jött létre a speciális gasztroenterológiai tevékenységed, amely jelentős szakmai elismerést hozott számodra?

Kezdetben keresgéltem a témákat, mivel is foglalkoztam. De mindig a betegellátással kapcsolatos prob-

lémáknál kötöttem ki, ritka esetek vagy új módszerek formájában. Az innováció legjobb ösztönzője a megoldandó feladat, amely a betegtől indul (*prof. dr. Romhányi György*: „A kényszer nagy úr”), és oda tér vissza. Később már a bőség zavarától szenvedtem, mert a rutinfeladatok, ügyeletek, munkatársak hiányában az új ötletek, módszerek megvalósítására, közlésére nem jutott elég idő.

1979-ben a korai nyelőcsőrákban szenvedő betegek műtete után súlyos anastomosis stenosis alakult ki, amelynek megoldására – egyéb tágító eszközök híján, a világon először – a *dr. Horváth László* radiológus által értágításra használt Grüntzig-ballonkatétert alkalmaztam. Ötletemre a William Cook Eu. Koppenhage egy-, majd kétlumenű nagyobb, gasztroenterológiai tágító ballonkatétereket készített különböző átmérővel. Ezek a tágítás indikációjának további bővítését – a nyelőcső különböző eredetű, gyomorkimeneti, vékonybél-, vastag- és végbél-, valamint pharyngooesophagealis szűkületek – tették lehetővé. Számomra már kezdetben nyilvánvalóak voltak ezek a lehetőségek, amelyeket idővel meg is valósítottak és közöltek. A módszert először 1981-ben az Orvosi Hetilapban, majd – az Endoscopy elutasítása után – az Extracta Gastroenterologica nevű, német endoszkópos folyóiratban közöltük. (Érdekes, hogy az elutasító német lektor évekkel később az Endoscopyban e témában hasonló cikket közölt.) A ballonkatéteres tágítás számos előnye nyilvánvalóvá vált. Általa sok műtétet, reoperációt spórolhatunk meg. A kezdeti évtizedekben az ország szinte minden részéről fogadtunk beteget nyelőcső-, gyomorkimenet-, vékonybél-, ileocecalis-, vastagbél- és rectumszűkület-

tel. Az új módszereket és a hosszú távú eredményeket vezető endoszkópos folyóiratok közölték.

Betegeink száma az ezret, a tágítások száma a négyezret is meghaladta. A ballonkatéteres tágítás azóta világszerte, így hazánkban is fokozatosan az endoszkópos laborok rutinmódszerévé vált.

Achalasiában 1981-ben – a beteg kétszeri sikertelen műtete után – saját készítésű, 40 mm átmérőjű ballonkatéterrel kezdtük a tágítást. Feltárásból végzett Heller-myotomia és antirefluxműtét alternatívájaként – jó eredménnyel, kis szövödményrátaival – végzett tágítás a kezelt betegszám felfutását eredményezte. A tágított betegek száma eddig meghaladta a négyszázat.

A pancreaticus polypeptidet termelő gyomorapudomás betegünk – nemzetközi kollaborációban (*Julia M. Pollak*, Hammersmith Hospital, London) – diagnosztikája és kezelése (kemoembolizáció, somatostatin, 1981, Cancer) az év legjobb endokrinológiai közleményei közé került. A legendás hírű és életű neuroendokrin patológus londoni intézeti meghívását endoszkópos megszállottságomban nem fogadtam el.

A harmadik nagy témakört, a műtetre alkalmatlan, malignus stenosisok palliatív, öntáguló fémstenttel történő kezelését 1991-ben kezdtük. Az első beteg gyomorkimeneti stenosisát recidiváló tumor okozta. Ezt követte a nyelőcsőtumorok és fistulák, a vékonybél, a végbél és a vastagbél malignus stenosisainak fémstentkezelése. Az új módszerek bevezetése nemzetközi viszonylatban is az élmezőnyben volt. Hazánkban kb. 10 évvel megelőztük a többi intézményt. Ebben annak is szerepe volt, hogy részt vettünk a fémstentek fejlesztésében. Benignus nyelőcső- és cardiaperforáció, anastomosiselégte-



Dr. Solt Jenő (1946, Mohács)

Orvosi diplomáját a Pécsi Orvostudományi Egyetemen summa cum laude minősítéssel szerezte (1971), belgyógyász és gasztroenterológus szakorvos. 40 évig a Baranya Megyei Kórház I. sz. Belgyógyászati-Gasztroenterológiai Osztályán, majd a POTE-n, Mohácson dolgozott. 1983-ban adjunktussá, 1990-ben másodfőorvossá nevezték ki. 1990 és 1995 között – a gyógyító tevékenység folytatása mellett – a Baranya Megyei Kórház választott orvos-igazgatója volt. 1974-től részt vesz az orvostanhallgatók képzésében, orvosok és szakorvosok, szakdolgozók továbbképzésében. Éveken át a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és az Endoszkópos Szekció vezetőségében dolgozik, élő endoszkópos bemutatók aktív résztvevője. Budapesten a 11th World Congress of the Diseases of the Esophagus szervezőbizottságának tagja.

A gyakorlati és tudományos tevékenysége elsősorban a terápiás endoszkópia módszereinek bővítését szolgálja. 1979-ben a világon elsőként vezette be a nyelőcsőszűkületek ballonkatéteres tágítását. A módszert rövidesen a gyomorkimenet és a vastagbél stenosisainak kezelésére is kiterjesztette. Ezek az eljárások azóta széles körben használatossá váltak. Az achalasia, a cricopharyngealis dysphagia, a postvagotomiás pylorus stenosis kezelésére is új tágító módszereket vezetett be. Kandidátusi értekezését 1990-ben „Felső gastrointestinális rendszer szűkületeinek ballonkatéteres tágítása” címmel védte meg. A különböző típusú fémstenteket hazánkban elsőként alkalmazta a malignus nyelőcső-, cardia-, gyomorkimenet-, vastagbél- és végbélstenosisok, oesophagorespiratoricus fistulák, nyelőcső-perforáció és varratelégtelenség kezelésére.

1995-ben a Pécsi Orvostudományi Egyetemen habilitált, majd egyetemi magántanári címet nyert el. A tudományos tevékenységét 250 előadás, 110 közlemény, 10 könyvfejezet, 2 jegyzet, 500 citáció jelzi. Szakmai és tudományos tevékenységét Pro optimo merito in gastroenterologia, Magyar Belgyógyászati Társaság Dunántúli Szekció, Fridrich László-, Imre József- és Hetényi Géza-emlékéremmel ismerték el.

lenségek átmeneti fémstentkezelése – szükség esetén külső drenázzsal kiegészítve – segíti annak gyógyulását, és sok esetben a műtéti beavatkozás elkerülhető. Közleményeinknek, előadásainknak jelentős szerepe volt az új módszerek megismertetésében és terjesztésében.

Teherként vagy sikerélményként élted meg osztályvezetői, majd igazgatói működésedet? Mi volt ebből az időszakból építő, és mi az, amit inkább elfelejtenél?

Öt évig, a „rendszer váltás” után (1991–1995) a kórház választott igazgatójaként is folytattam a gasztroenterológiai és endoszkópos tevékenységemet, ami növelte a mozgásteremet, de sokirányú elfoglaltság miatt fokozta a rám nehezedő terheket is. Közben a PTE-en habilitált egyetemi magántanár lettem. Puccsszerű igazgatói leváltásom, majd *Rauth János* nyugdíjazása után megpályáztam a kórházunkban a I. sz. Belosztály, gasztroenterológia osztályvezetői státuszát. Választ erre – „nem véletlenül” – azóta sem kaptam. Felkértek több megyei kórház gasztroenterológiai osztályának vezetésére, de Pécs-et nem kívántam elhagyni. Az ingázást sem tartottam ideális állapotnak. Így maradtam másodfőorvos gasztroenterológusként és endoszkóposként a gyógyítás sűrűjében, és folytattam az újabb módszerek kifejlesztését és alkalmazását. Sajnos ebben a helyzetben az intervenciós endoszkópia iskolájának megteremtésére nem volt mód, így többnyire inkább magányos farkasként folytattam a munkát. A közléseknél segített egy angol anyanyelvű szaklektor, aki korábban nagyon hiányzott az angol nyelvű publikációknál. 2004-ben rövid verzióban akadémiai doktori pályázatot adtam be, amelyet a habitusvizsgálat szakaszában, még az érdemi szakmai megítélés lehetősége előtt, leszavazott az immunológiai és nefrológiai bizottság. Az indoklás az iskolateremtés hiányát kifogásolta, valamint azt, hogy sok közleményben én vagyok az első szerző, amely kellő kollaborációs készség hiányára utal. Javasolták, hogy készítsem el a pályázat hosszú változatát. Azóta sem értem, hogy a távollétemben egy élet munkájáról hogyan dönthetett egy, a témáimban járatlan referens meghallgatása után egy illetéktelen szakbizottság, anélkül, hogy tudták volna, hogy kiről döntenek. A hosszú változat elkészítését mérlegelve a pályázatomat visszavontam. Végül úgy döntöttem – bár a munka legalább 3 MTA-doktori témáját kimeríti –, hogy nem éri meg számomra, hogy még egyszer végigcsináljam az adminisztratív tortúrát. Így folytattam a munkámat 2010-ig, amikor csődre hivatkozva felszámolták a Baranya Megyei Kórházat, és az egyetemhez csapták. Azzal az indokkal kaptam meg a felmondást, hogy nem tudnak a képzettségemnek megfelelő munkát adni. A PTE I. Belgyógyászat vezetője azt kérte, hogy dolgozzak rész munkaidőben ott, mert nincs emberük, aki a profilomat folytatni tudná. Így továbbra is lelkesen, de hivatalosan lecsengő időtartammal dolgoztam az egyetemen azért, hogy továbbra is nehéz és érdekes betegeket gyógyíthassak, és hogy gondolhassam a korábbi betegeimet. Úgy látom, hogy az itt eltöltött idő nem veszett teljesen kárba, mert a korábbi és jelenlegi

munkatársak közül többnek segíthettem abban, hogy a profilomat folytathassák. Az orvos-beteg kapcsolat ma már nem a régi, ahogy a fiatal munkatársam mondta: „már nem abban az időben élünk”. Már nem *Romhányi prof.* oktatja a patológiát.

Hogyan látod a gasztroenterológia helyzetét manapság?

Korábban orrvézésig dolgoztunk megalázó fizetésért, és a kongresszusi részvételre is csak méltatlan – ma már érdekes – körülmények között volt módunk. Szektorsemleges finanszírozásról álmotdram. Szükség esetén a privát beteg bevitelének lehetőségét a kórházba, amelynek szolgáltatási költségeit az orvos fizetné. Optimális hatékonyság és biztonság érvényesülne.

Jelenleg választani kell a privát rendelés és az intézményi ellátás között. Vagy súlyos betegeket látunk el a kórházban, vagy enyhébbeket privát rendelésen. A profilomba tartozó betegeket privát rendelésen nem lehet ellátni. Optimális ellátást rövid, esetleg egynapos (24 órás) ellátás keretében lehetne végezni. Kórházban a beteget szinte mindennap más látja, nincs igazán felelős orvosa, akihez visszajöhet. A tumoros, súlyos betegek privát ellátását anyagi helyzetük is kizárja.

Hogyan ítéled meg a jelenlegi orvostársadalom presztízsét?

Az orvostársadalom presztízse csökkent, és ez nemcsak a médiának köszönhető. Jó emberek és jó szakemberek most is vannak. Szerencsés helyzetben ez a kettő egybeesik. Tiszta, igazságos viszonyokat kellene teremteni kevesebb adminisztrációval és jó munkafeltételekkel. Jó orvos-beteg viszony, jó ellátás, elégedett beteg.

Hogyan egyeztetted össze a családi, a munkahelyi és a közéleti feladataidat? Mit ajánlasz a feszültség levezetésére orvos kollégáink számára, ami Nálad esetleg bevált?

A feleségem szemorvos, így kezdetben mindketten ügyelünk. Később szakrendelésen dolgozott, hogy legalább ő többet lehessen a két lányunkkal. A tudományos munka, a közlemények, a kongresszusok sok időt vettek el a szabadidőből, a családtól. A feleségem támogatása nélkül ez lehetetlen lett volna. Közben ő is megvalósíthatta innovatív szakmai álmait. A sikereknek is közösen örültünk. A kert, a gyümölcsös, a szőlő nemcsak közös munkát, hanem kapcsolódást is jelent. Remélhetőleg közös utazásokra is jut még idő.

Milyen jövőképet látsz a szakmában dolgozó fiatalok számára?

Az orvosi tevékenység, a gasztroenterológia, az endoszkópia szép szakmaként értelmesen töltheti ki az életüket, de néhány nyugtalanító jelenség felsejlik. A munkafeltételek, (nincsenek már 56 óras, folyamatos műszakok), a fizetések javultak, de romlóban van az orvos-beteg kapcsolat. A beteg gyakran nem ismeri a kezelőorvosát. Guideline, evidence based medicine és pontrendszer szerint dolgoznak az orvosok, és féltő, hogy gyakran kevésbé a józan eszük szerint. A szakmai szempontok helyett egyre inkább a jogi kérdések dominálnak, és emiatt nem irigylen a fiatalokat.

Budapest XIII. kerületében 14 éve működő egészségügyi magán szolgáltató
újonnan megnyitott, központi elhelyezkedésű telephelyére

Gasztroenterológus szakorvost

keres

Feladatok:

- Gasztroenterológiai ambuláns szakellátás és szűrővizsgálatok
- Endoszkópos vizsgálatok végzése (narkózis lehetősége biztosított)

Elvárások:

- Gasztroenterológia-szakvizsga
- Legalább 2 év szakorvosként szerzett tapasztalat
- Az endoszkóp magabiztos használata
- Nyitottság az új, szakmailag megalapozott eljárások megismerésére és alkalmazására
- Páciensközpontú szemléletmód

Amit kínálunk:

- Főállású alkalmazotti jogviszony vagy részmunkaidős foglalkoztatás személyes közreműködői szerződéssel
- Kiemelkedő bérjövődélem, közreműködői jogviszonyban teljesítményarányos juttatás
- Biztosított, jelentős páciensállomány
- Új építésű, igényes környezet, kellemes munkakörülmények, legkorszerűbb géppark
- Jó megközelíthetőség, költségmentes parkolás a munkavégzés idejére

Amennyiben felkeltettük érdeklődését, kérjük, küldje el jelentkezését a hr@medocklinika.hu e-mail-címre, és egy találkozó keretében személyesen is bemutatkozunk Önnek.

Látogasson el weboldalunkra,
ahol szakmai híreket, neves szakértőkkel készült
interjúkat és szakmai aktualitásokat talál.

The screenshot displays the Congress Report website interface. On the left, there is a featured article titled "Meta-analysis finds increased risk of newly diagnosed diabetes in patients recovering from COVID-19" with a sub-headline "Findings from a meta-analysis published in BMC Medicine suggest that patients of all ages and genders recovering from coronavirus disease 2019 (COVID-19) had an elevated incidence and relative risk (RR) of newly diagnosed diabetes and that particular attention should be paid to potential new-onset diabetes during the first 3 months of follow-up after COVID-19. To our knowledge, this is the largest and most wide-ranging analysis of this kind to date. With nearly 40 million participants, and nearly 200,000 cases of diabetes reported, we found a post-COVID-19 incidence of diabetes per 1,000 p...".

In the center, there is another article titled "Study finds increased risk of seizures or epilepsy within 6 months of COVID-19 infection in com..." with a sub-headline "Coronavirus disease 2019 (COVID-19) was associated with an increased risk of seizures or epilepsy wh...".

On the right, there is a "Most Popular" section listing several articles:

- "Targeting CV risk factors with GLP-1 RAs in people with obes..." (Diabetology, 2022-10-16)
- "Once Weekly Insulin: The ONWARDS 2 study" (Diabetology, 2022-10-13)
- "Is HFpEF hiding in your practice? Key messages of the DELIVE..." (Diabetology, 2022-10-12)
- "Semaglutide 2.4 mg reduces the 10-year type 2 diabetes risk ..." (Diabetology, 2022-10-11)
- "Semaglutide 2.4 mg improved glucose metabolism and reverted ..." (Diabetology, 2022-10-11)



Krónikus gyulladáso- s bélbetegségek az alapellátásban és a belgyógyászati osztályon

Konferenciabeszámoló

A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika szervezésében október 22-én sikeresen lezajlott a gyulladáso-
s bélbetegségekről szóló tanfolyam, amelyen összesen 65 családorvos, belgyógyász és gasztroenterológus szakorvos, rezidens és szakorvosjelölt vett részt. Az Oftex-képzésért 12 kreditpon-
tot kaphattak a résztvevők.

A képzést szervező *dr. Iliás Ákos*, a Belgyógyászati és Onkológiai Klinika adjunktusa, a klinika gasztroen-
terológiai részlegének és az IBD-centrumnak a vezetője elmondta, a tanfolyam célja a gyulladáso-
s bélbetegségekkel kapcsolatos korszerű ismeretek átadása, valamint a különböző társszakmák kompetenciái-
nak tisztázása volt. A kezdeményezéssel lehetőség nyílt az alapellátás és a centrumok közötti kétirányú
kommunikációra is, ezzel megalapozva a világszerte növekvő prevalenciát mutató IBD-s betegek megfe-
lelő, multidiszciplináris ellátását.

Dr. Bálint Levente háziorvos az előadásában úgy fogalmazott: „Bár gasztroenterológiai végzettséggel is rendelkező csa-
ládorvosként dolgozom a praxisban, mégis gyakran félve közelítem meg a colitis ulcerosa vagy Crohn-betegség miatt kezelt pácienseimet, holott alapellátóként sokat segíthetek e specifikus betegcsoport gondozásában. Ezért is tartom ki-
emelten fontosnak ezt a kezdeményezést.”

A programot a kanadai McGill Egyetem IBD-centrumának vezetője, a Belgyógyászati és Onkológiai Klinikán is előadó *dr. Lakatos Péter László* élő Zoom-előadással nyitotta meg. Beszámolt a betegség kialakulásával kapcsolatos legújabb kutatásokról, lehetséges rizikófaktorokról és a hazai és nem-
zetközi epidemiológiai adatokról. Ezután *dr. Iliás Ákos* a gyul-
ladáso-
s bélbetegségek diagnosztikájáról, differenciáldiag-
nosztikai kérdéseiről tartott előadást. Bemutatta a diagnózis
észszerű lépéseit, hangsúlyozta a kolonoszkópia fontosságát
és az egyéb modalitások kiegészítő szerepét. *Dr. Bálint Leven-
te* példákkal ismertette az alapellátás feladatköreit, és felhívta
a figyelmet a családorvosi szakma fontosságára a betegség
kivizsgálásában és gondozásában. A szünet után a Magyar
Honvédség Egészségügyi Központ főorvosa, *dr. Szamosi Ta-
más* minden részletre kiterjedően bemutatta a betegség ke-
zelésének aktuális lehetőségeit az iránymutatásoknak meg-
felelően, valamint ezek NEAK-szabályozását. *Dr. Miheller Pál*,
a Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika
docense a sürgősségi helyzetekről és kezelésükről, valamint
a sebészeti indikációkról tartott érdekes előadást. *Dr. Bálint
Levente* az alapellátás oldaláról is rámutatott azokra a prob-
lémákra, amelyekkel a háziorvosoknak a mindennapokban
meg kell küzdeniük az akut betegellátás terén. *Dr. Mihály*

Emese, a Belgyógyászati és Hematológiai Klinika docense az
összejtkelés lehetőségeit és a legújabb, még kutatás alatt
álló terápiás modalitásokat ismertette részletesen. Nagy ér-
deklődésre tartott számot az egyetemen is elindult lokális
összejtkelés bemutatása, amely perianalis Crohn-betegek
hatékonyabb kezelését segíti elő. *Batu Bernadett*, a Semmel-
weis Egyetem diétikusa a gyulladáso-
s bélbetegek táplál-
kozási irányelveiről és a diétás oktatás fontosságáról beszélt.
Az utolsó előadásban *dr. Lontai Lívía*, a Belgyógyászati és On-
kológiai Klinika szakorvosjelöltje az IBD-centrumban kezelt
betegek esetein keresztül mutatta be az ellátás szépségeit és
nehézségeit.

Az előadások során több alkalommal hangsúlyozták a szék-
letcalprotectin-vizsgálat jelentőségét, amelyet az új terápiás
iránymutatásokban is egyre gyakrabban említene-
nek. A szék-
letbiomarker mind a betegség diagnosztikájában, mind a
betegkövetésben és a terápiára adott válasz monitorozásá-
ban is nagy segítséget nyújthat az alapellátásban és a szak-
orvosoknak egyaránt.

„A résztvevők magas számát és a pozitív visszajelzéseket lát-
va, a klinika hagyományait követve mindenképpen hasznos-
nak és szükségesnek tartjuk olyan jellegű tanfolyamok meg-
szervezését, amelyek a betegekkel nap mint nap találkozó
kollégák átfogó szakmai képzését teszik lehetővé. Reméljük,
hogy a hasonló szakmai továbbképzések hozzájárulnak
majd az alapellátás és a szakorvosok közötti aktív kommu-
nikációhoz, mivel a gyulladáso-
s bélbetegek kezelése és gon-
dozása közös feladat és felelősség is egyben – fogalmazott
dr. Iliás Ákos adjunktus.

Lontai Lívía dr., Iliás Ákos dr.

emozul[®]

gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
20 mg, 40 mg

ezomeprazol

- Specifikus, célzott hatásmechanizmussal csökkenti a gyomorsósav-szekrúciót⁽¹⁾
- Szabadalommal védett gyógyszerforma - kapszula pelletekkel^(1, 2)

Megbízható
védelem,
pellettekbe zárva



Az anyag lezárásának dátuma: 2022. szeptember 14. - HUEVHOHCP202222

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

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

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

https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=32940; https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=32941

Irodalom:

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

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

 KRKA

A protonpumpagátlók hatékonyságának és tolerálhatóságának összehasonlító vizsgálata erozív oesophagitisben

A gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) kezelésében az életmódbeli és diétás változtatások mérsékelt eredményessége miatt szükség van gyógyszeres kezelésre. A leginkább bevált protonpumpagátlók összehasonlító vizsgálatainak metaanalízisét egy kínai orvoscsoport végezte el. A PRISMA-konform hálózati metaanalízis eredményeit 2017-ben, a *Medicine* folyóiratban publikálták.

A GERD kezelésének lehetőségei

A nyálkahártya-erózió gyógyulására és a gyomorégés enyhítésére már számos megközelítést javasoltak és teszteltek. Ilyenek az életmódbeli és étrendi módosítások (testsúlycsökkentés, az ágy feji részének megemelése, az alkohol és a dohányzás elhagyása), műtétes beavatkozások és gyógyszeres terápia. Az életmódbeli és diétás próbálkozások csak mérsékelt hatékonyságúak a reflux tüneteinek enyhítésében, a sebészeti kezelés pedig olyan GERD-betegeknek ajánlott, akiknél a GERD évek óta fennáll. A kezelés alapkövének tehát a gyógyszeres kezelés tekinthető.

A savcsökkentésre alkalmas gyógyszerek közé jelenleg a szukralfát, az antacidák, a prokinetikumok, a hisztamin-2-receptor-antagonisták (H₂RA-k) és a protonpumpagátlók (PPI-k) tartoznak. A PPI-k alkalmazása bizonyítottan a leggyakoribb elsővonalbeli kezelés az eróziók gyógyítására és a tünetek kontrollálására. Az FDA jelenleg 7 különböző dózisu PPI-t javasol az EE kezelésére, 4 és 8 hetes terápiás időszakra: dexlansoprazol 60 mg, esomeprazol 40 mg, esomeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, rabeprazol 20 mg és omeprazol 20 mg.

A PPI-k hatékonyságára és tolerálhatóságára vonatkozó vizsgálatok

Már számos metaanalízist végeztek a különböző PPI-k összehasonlítására EE-betegek terápiájában. Ezek közül csak 1 indirekt metaanalízisben hasonlították össze a dexlansoprazol és az esomeprazol hatékonyságát, és nem voltak olyan adatok, amelyek a dexlansoprazolt a többi, EE-ben alkalmazott PPI-kezeléssel vetették volna össze.

A kínai kutatók által folytatott metaanalízisben összehasonlító vizsgálatokat végeztek valamennyi, az FDA által ajánlott dózisu PPI-szer alkalmazásáról EE-ben: 60 mg dexlansoprazol, 40 mg esomeprazol, 20 mg esomeprazol, 40 mg pantoprazol, 30 mg lansoprazol, 20 mg rabeprazol és 20 mg omeprazol hatékonyságát és tolerálhatóságát hasonlították össze. A metaanalízisbe csak olyan randomizált vizsgálatokat vontak be, amelyekben az FDA által jóváhagyott bármelyik PPI-vel (legalább 2 standard dózisu PPI-t, vagy 1 standard dózisu PPI-t és placebo-t összehasonlítva), legalább 4 hétig tartó folyamatos terápia hatásait vizsgálták. Összesen 25 randomizált, kontrollált vizsgálat felelt meg a tanulmányok kiválasztási kritériumainak, ezeket vonták be. A betegek 18 évesnél idősebbek voltak, mindkét nemből, és az endoszkópos vizsgálattal diagnosztizált EE kapcsán ugyanolyan módszerrel erősítették meg a gyógyulást 4 vagy 8 hetes kezelés után, illetve értékelték a gyomorégéses panaszokat 4 hetes kúrát követően.

Az egyes PPI-monoterápiákat a következő szempontok alapján hasonlították össze: a primer hatékonysági kimenetet a gyógyult betegek aránya jelentette (valamennyi fekély és erózió reepitelizációja endoszkópos vizsgálat alapján, 4 és 8 hetes kezelés után). A szekunder hatékonysági kimenet azon betegek aránya volt, akiknél a gyomorégés 4 hetes kezelést követően teljesen megszűnt. A harmadik szempont a kezelés tolerálhatósága volt, vagyis azon betegek aránya, akik a vizsgálat során a kezelést bármilyen okból abbahagyták.

A tanulmányok módszertana

A releváns vizsgálatok adatait a kezdetektől 2016 novemberéig kutatták fel, és a találatokat egy elektronikus adatbázisba importálták. A metaanalízisben szimultán

végezték el a randomizált vizsgálatok direkt és indirekt összehasonlítását. Az egyes terápiák hálózatát az egyes (bármely) összehasonlítás közötti kapcsolatok vizuális ábrázolásával jelenítették meg. A hálózati metaanalízisben összesen 25 vizsgálat és 57 vizsgálati kar szerepelt, 25 088 EE-beteg bevonásával, akik átlagéletkora 48,6 év, 60%-uk pedig férfi volt.

A terápiák hatékonysága a különböző kimenetekre

A nyelőcső-nyálkahártya eróziójára vonatkozóan valamennyi hatóanyag statisztikailag jobbnak bizonyult a placebo-nál mind a 4, mind a 8 hetes kezelés után. A 40 mg esomeprazol önmagában további 46%-kal növelte az erózió gyógyulását 4 hét alatt, és 58%-kal 8 hét alatt a 20 mg omeprazolhoz képest. A 30 mg lansoprazolhoz képest a 40 mg esomeprazol mintegy 30%-kal javította a hatékonyságot mind a 4, mind a 8 hét alatt. A 40 mg esomeprazol csak 4 hét után tűnik hatékonyabbnak, mint a 40 mg pantoprazol. A többi PPI esetében nincs szignifikáns különbség az egyes szerek között.

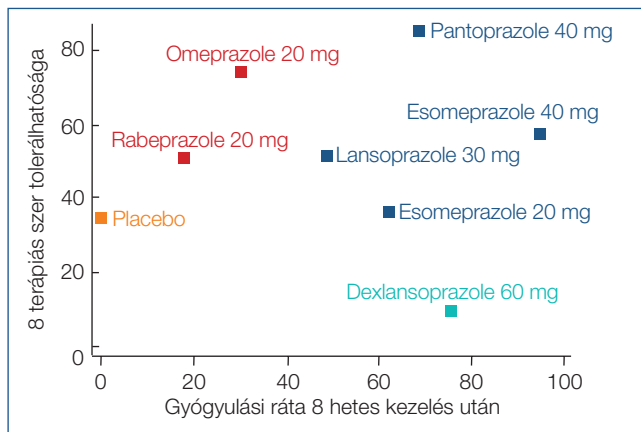
A gyomorégés enyhítése vizsgálatában statisztikailag szignifikánsan jobb eredmények voltak megfigyelhetők a 40 mg esomeprazol esetében a 20 mg omeprazolhoz és a 30 mg lansoprazolhoz képest. A többi terápiában nem mutatkozott szignifikáns különbség.

A tolerabilitást illetően a 20 mg omeprazol, a 40 mg pantoprazol, a 30 mg lansoprazol és a 20 mg rabeprazol alkalmazásához képest a 60 mg dexlansoprazol szignifikánsan nagyobb abbahagyási arányt mutatott, mivel a nemkívánatos események aránya 2-3-szorosa volt az előzőeknek.

Megbeszélés

A GERD-re vonatkozó jelenlegi irányelvek szerint nincsenek jelentős különbségek a hatékonyságban (a dexlansoprazolt nem számítva) az egyes PPI-k között, a 2006-os,

1. ábra: Csoportosított rangsorolási diagram, amely egyidejűleg reprezentálja az elsődleges kimeneteket: gyógyulási ráta 8 hetes kezelés után (vízszintes tengely), és a 8 terápiás szer tolerálhatósága (függőleges tengely). Ugyanaz a szín egy kezelési csoportot jelent



Rövidítések

- ▶ EE = erózió oesophagitis
- ▶ FDA = Food and Drug Administration
- ▶ GERD = gastrooesophagealis reflux betegség
- ▶ H2RA = hisztamin-2-receptor-antagonisták
- ▶ NMA = hálózati metaanalízis
- ▶ PPI = protonpumpagátlók

páronkénti metaanalízis eredményei alapján, az EE vonatkozásában nem létezik egyetlen leghatékonyabb és legbiztonságosabb terápia.

A jelenlegi adatok alapján a 40 mg esomeprazol 98% körüli valószínűséggel a legjobbnak bizonyult a 4 hetes endoszkópos gyógyulási arányok tekintetében, amelyet a 20 mg esomeprazol és a 30 mg lansoprazol követett. A 60 mg dexlansoprazolra vonatkozó adatok hiánya mellett a 40 mg esomeprazol (86,9%) tűnt a legjobb szerek a gyomorégés tüneteinek enyhítésére 4 hét múlva. A compliance a 40 mg pantoprazol esetében volt a legjobb, 88,4% körüli valószínűséggel. 2 elsődleges kimenetel (az endoszkópos kép javulása és a tolerálhatóság) egyidejű figyelembe vételekor (1. ábra), a 40 mg esomeprazol, a 40 mg pantoprazol, a 20 mg esomeprazol és a 30 mg lansoprazol alkották a „leghatékonyabb és legcélszerűbb compliance” csoportot. A 20 mg omeprazol és a 20 mg rabeprazol képviselték az „alacsony hatékonyságú és alacsony terápiafüggesztési arányú” klasztert. A 60 mg-os dexlansoprazol a „mérsékelten hatékony, de a legrosszabb compliance” szerek bizonyult.

A PPI-csoport legújabb tagja, a dexlansoprazol, a lansoprazol jobbra forgató izomerje és egy új, kettős késleltetett felszabadulású készítmény. A GERD kezelésére az FDA 2009-ben engedélyezte. Jelen metaanalízis nem talált különbséget az esomeprazol és a dexlansoprazol között a 8 hetes gyógyulási arányokban. Nem volt szignifikáns különbség a dexlansoprazol és a többi PPI között sem, noha az új formulájú gyógyszer naponta kétszeri, néhány órás különbséggel történő felszabadulással hosszabb savszuppressziót eredményez.

Az eredmények összegzése

A PRISMA-konform metaanalízis eredményei szerint a nyelőcső-nyálkahártya sérüléseinek megelőzése tekintetében 8 hét alatt a 40 mg esomeprazol felülmúlta a többi PPI-t, és a legnagyobb valószínűséggel eredményezte a nyálkahártya gyógyulását 4 hét alatt (98%). A másodlagos kimenetelt illetően a 40 mg esomeprazol enyhítette legnagyobb valószínűséggel a gyomorégést (86,9%), de nincs szignifikáns különbség az összes gyógyszer tekintetében. A kezelés abbahagyását tekintve a 60 mg dexlansoprazol a „jobb hatásosságú, de a legmagasabb lemorzsolódási arányú” kezelés volt az összes PPI között, a terápia megszakításához vezető nemkívánatos eseményekkel küzdő betegek százalékos aránya 2,3% volt, magasabb, mint a többi csoport értéke. A PPI-kezelések rövid időtartama alatt jelentett mellékhatások a hasmenés, a hányinger, a hányás, a hasi fájdalom, a fejfájás, a felső légúti fertőzések, a puffadás és a székrekedés voltak.

Vágvölgyi Ágnes dr.

Tisztelt orvoskolléga!

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

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

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

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.

A mikrobiom vizsgálatának módszertana és az eredmények klinikai interpretációjának kihívásai

Bán Orsolya, Demeter Pál dr., Várkonyi Edit, Déri Júlia, Mechtler László dr., Peták István dr., Schwab Richárd dr.

1. Mely betegséget NEM kapcsolták össze *Helicobacter pylori* fertőzéssel?

- A:** MALT lymphoma.
- B:** Reumás láz.

- C:** Gastritis.
- D:** Nyombélfekély.

2. Mi a mikrobiomleletek értékelésének hatékony módja, amely biztosítja az eredmény terápiais hasznosulását?

- A:** Ha a beteg saját érdeklődésből az interneten rendel tesztek, és a labortól kapott interpretációval keres magának orvosi segítséget.
- B:** A beteg kezelését végző szakorvos együttműködik egy diagnosztikai labor multidiszciplináris teamjével, ahol a klinikai adatokból kiindulva történik komplex kiértékelés.
- C:** Nem szükséges külön kiértékelés, a leletek önállóan értelmezhetők minden szakorvosnak, hiszen a diagnosztika egységes nemzetközi standardokon alapul.
- D:** A leleten fel vannak sorolva a táplálék-kiegészítők, probiotikumok, amelyeket a betegnek szednie kell, nem szükséges orvosi segítséget igénybe vennie.

3. Az alábbiak közül mely állítás igaz a shotgun szekvenálásra?

- A:** Kisebbségi érzékenységgel és specificitással mutat ki baktériumfajokat, de alkalmas lehet biológiai tulajdonságokat is azonosítani, ha az ezekkel asszociált patogén gének ismertek.
- B:** A technológiával kapcsolatos adatbázisok már kialakultak, jól gondozottak.
- C:** A humán DNS kontaminációra alacsony érzékenységgel.
- D:** Gyors, költséghatékony, így könnyedén beilleszthető a klinikai rutinba.

4. Az alábbiak közül mely állítás igaz az amplicon szekvenálásra?

- A:** A PCR-módszerhez hasonlóan előre kell definiálni a vizsgált taxonokat.
- B:** A különböző laboratóriumok által végzett vizsgálatok eredményei könnyedén összehasonlíthatók.
- C:** Nagy érzékenységgel alkalmas patogén dysbiosis kimutatására.
- D:** Még nem elérhetőek nagy, nyilvános adatbázisok az eredmények feldolgozásához.

„Csak ne fájjon!”

Szedálási lehetőségek kolonoszkópia során

Müllner Katalin dr.

5. A midazolammal kapcsolatos állítások közül melyik NEM igaz?

- A:** Alkalmazása során előfordulhat légzés-depresszió.
- B:** Alkalmazása során néha agitáció, nyugtalanság jelentkezhet.
- C:** Antidótuma a naloxon.
- D:** Antidótuma a flumazenil.

6. Melyik igaz a meperidinnel kapcsolatban?

- A:** Dózisa iv. 25–100 mg.
- B:** Szintetikus opioid, amely egyaránt szedatív és analgetikus hatású.
- C:** Midazolammal együtt adva szedatív hatásuk szinergisztikus.
- D:** Valamennyi igaz.

7. Melyik igaz a propofollal kapcsolatban?

- A:** Nem okoz amnéziát.
- B:** Nincs antidótuma.
- C:** Lassú hatáskezdet jellemzi.
- D:** Tachycardiát is okozhat.

8. Melyik igaz a propofol alkalmazására?

- A:** Egyre gyakoribb endoszkópos premedikációban.
- B:** A midazolammal összevetve az alkalmazása olcsóbb.
- C:** Nem csak aneszteziológus adhatja be.

D: Alkalmazásakor nincs szükség vérnyomás-monitorozásra.

A perianális Crohn-betegség gyógyszeres kezelési lehetőségei

Sarlós Patrícia dr.

9. Melyik kezelés választandó Crohn-betegségben, komplex perianális fisztulák esetén?

- A:** Mesalazin.
- B:** Metilprednizolon.
- C:** Infliximab.

10. Mekkora a fisztulák előfordulási aránya Crohn-betegségben, 20 éves betegség-fennállás esetén?

- A:** 10%.
- B:** 30%.
- C:** 50%.
- D:** 70%.

11. Melyik vizsgálómódszer alkalmas Crohn-betegségben a perianális fisztulák kimutatására?

- A:** Röntgen.
- B:** MRI.
- C:** Izotópvizsgálat.

12. Melyik gyógyszerrel kapcsolatban áll rendelkezésünkre perianális fisztulázó Crohn-betegségben a legtöbb evidencia?

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

ROWACHOL®

70 ÉVE FORGALOMBAN!

ÉTKEZÉS UTÁNI PANASZOKRA, GÖRCSSRE, PUFFADÁSRA


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

Epekímélő étrend:
www.rowachol.hu

Gyorsan hat étkezés utáni panaszokra, görcsre, puffadásra.

belsőleges oldatos cseppek 

Evés előtt fél órával, kúraszerűen!

lágycapszula 



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

VÉNY NÉLKÜL GYÓGYSZERTÁRBAN KAPHATÓ GYÓGYSZER



ROWA®
Pharmaceuticals Limited
Bantry, Co. Cork, Ireland
www.rowachol.hu

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

sAtco
www.satco.hu



A kockázatokról és a mellékhatásokról olvassa el a betegtájékoztatót, vagy kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét!

Van, ami nem várhat!



**Enzimpótlás azonnal
Lactase rágótablettával**

térítési díj: 100 db / 2183 Ft*



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

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



STRATHMANN