

KÖSZÖNTŐ / PREFACE

- 51 **Bevezető gondolatok**
Introductory remarks

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEWS

- 52 **A *Helicobacter pylori* fertőzés diagnosztikájának újdonságai**
Progress in diagnostic methods of *Helicobacter pylori* infection
- 59 **A nehezen eltávolítható epeúti kövek nem sebészi kezelési lehetőségei**
Non-surgical treatment options of difficult bile duct stones
- 64 **Az IBD extraintesztinális manifesztációi, különös tekintettel a bőrgyógyászati eltérésekre**
Extraintestinal manifestations of IBD with emphasis on dermatological aspects
- 69 **A perkután endoszkópos gastrostomia helye és jelentősége a táplálásterápiában, évtizedes tapasztalatok függvényében**
The role and importance of percutaneous endoscopic gastrostomy in clinical nutrition in light of several decades practice
- 76 **Nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) vagy metabolikus diszfunkcióval asszociált zsírmájbetegség (MAFLD)?**
Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease (MAFLD)?

SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS

- 84 **Professor Helmut Messmann speaks on the novel therapy of early colorectal cancer**
Beszélgetés prof. Helmut Messmann-nal

TÁMOGATOTT KÖZLEMÉNYEK / SPONSORED PUBLICATIONS

- 86 **Irritábilis bél szindróma kezelése – Van új a nap alatt?**
Is there any new therapy under the sun?
- 88 **Nem szteroid gyulladáscsökkentők okozta gasztroduodenális károsodás kivédése**
Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage
- 91 **Probiotikumokat érintő taxonómiai változások**
Taxonomic changes concerning probiotics

ÚJ KEZELÉSI LEHETŐSÉG / NEW THERAPEUTIC OPTION

- 93 **Ozanimod: új terápiás lehetőség középsúlyos-súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknek**
- 95 **Akkreditált továbbképző tanfolyam**
Continuous Medical Education



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



**MEGBÍZHATÓ
BIZTONSÁGOSSÁGI
PROFIL²⁻⁵**



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

IDŐBEN ELKEZDETT KEZELÉSSEL A HATÉKONYSÁG NÖVELÉSÉÉRT¹⁻⁷

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

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

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

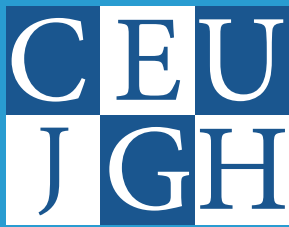
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_hu.pdf

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

A STELARA[®] a 9/1993 NM Rendelet 1/a1, 1/a2, 2/a, valamint 5. indikációs pontja alapján felnőttkori súlyos lumenis 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. Chosh S, et al. *Drug Saf*. 2019; 42(6): 751-768; 6. Entyvio. Alkalmazási előírás, 2021. december; 7. Remicade. Alkalmazási előírás, 2021. május; 8. Humira. Alkalmazási előírás, 2021. május; 9. Simponi. Alkalmazási előírás, 2020. november



Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 8, Issue 2 / June 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 Gyökéres

Editorial Board

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

Section editors

János Novák
György Székely
Áron Vincze

Case report editors

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

International Advisory Board

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

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

Address: 1300 Budapest,
P.O. box 176

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

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



Van, ami nem várhat!



**Enzimpótlás azonnal
Lactase rágótablettával**

térítési díj: 100 db / 2183 Ft*



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

Hatóanyag: 1 db rágótabletta 34,12 mg laktázt (2000 FCCU) tartalmaz. **Javallat:** laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően 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

Bevezető gondolatok

Kedves kollégák, kedves barátaink!

Hiába kezd gyengülni a COVID-19-epidémia Európában, lehetővé téve az utazások, személyes közreműködéssel megtartott, tudományos rendezvények megszervezését, újabb tragédia nehezíti az életünket, a rendkívül szomorú és kilátástalan háború, az ezt kísérő humanitárius katasztrófa, a politikai képmutatás és az infláció beláthatatlan következményei! A közelmúltban sikeresen lezajlott az MGT Colon Szekciójának vándorgyűlése, és előttünk áll az MGT ismét Siófokon sorra kerülő, éves kongresszusa, amely átalakított, megújult formában folyik majd. Nagyon fontos, hogy minél többen értékeljék majd kellő kritikával és józansággal, hogy a nagyívű átalakítás mennyire felel meg a hazai igényeknek és viszonyoknak. A CEU-JGH aktuális számát egy nagyon izgalmas és hasznos áttekintéssel indítjuk, amelyben *Buzás dr.* foglalkozik a *Helicobacter pylori* diagnosztikájának fejlődésével, újabb módszertani lehetőségeivel, amelyek éppen a COVID-19-járvány kényszerű megszorításai közben alakultak át. A korszerű endoszkópia egyik legnehezebb területe az ERCP, és ebben is növekvő számban találkozunk recidív epeúti kövességgel, nagyobb méretű, nehezen eltávolítható kövekkel – ezt a témát *Vincze dr.* tekinti át hasznos gyakorlati szemlélettel. A gyulladással járó bélbetegségben szenvedők körében határozottan gyakoribbá váltak az extraintesztinális manifesztációk, közülük is komoly kihívást jelentenek a bőrgyógyászati elváltozások, amelyeket gyakran közösen kell ellátnunk a dermatológusokkal. Ezt a témát *Palatka dr. és munkatársai* tekintik át. A perkután endoszkópos gastrosztomia hazai meghonosításának egyik úttörője *Taller András* volt, aktuálisan az ezzel a módszerrel szerzett sokéves tapasztalatokról és a módszer következtében nyert újabb információkról olvashatunk tollából. Izgalmas és népegészségügyi szempontból is kiemelkedő jelentőségű téma a nem alkoholos zsírmáj témája, erről a Pár szerzőpáros cikkében olvashatunk. A személyiségekkel foglalkozó rovatunkban ezúttal *Helmut Messmann professzorral* olvashatunk igen érdekes interjút *Székely György* szerkesztésében. Az előttünk álló nyári időszakra mindenkinek feltöltődést, jó pihenést kívánunk!

Altorjay István dr.
főszerkesztő

Introductory remarks

Dear Colleagues and Friends!

Despite the fact, that the intensity of the COVID-19 epidemic has lost in Europe, making it possible to travel again and to return to personally attended scientific meetings, a new severe tragedy has reached us, the very sad and tragic war in Europe, with its humanitarian catastrophe and the desperate and unpredictable consequences accompanied by political hypocrisy and increasing inflation, that will have severe influence on our life. Recently we had a successful conference organized by the Colon Section of the Hungarian Society of Gastroenterology and soon we will again have the annual meeting of the Hungarian Society of Gastroenterology in Siófok at lake Balaton. We look forward with great interest, since the scientific organizing committee tries to introduce revolutionary innovations and we all should evaluate critically and soberly, whether this direction is useful for our real needs! In the present issue of CEU-JGH you will find a very interesting and useful overview by *Dr. Buzás*, one of the leading Hungarian representative in the European *Helicobacter pylori* study group, about the diagnostic methodology of *Helicobacter pylori* infection, what had to be renewed just because of the COVID-19 epidemic. In the field of endoscopy the most difficult activity is ERCP, especially because of the problem of how to manage endoscopically recurrent big stones in the biliary tract. This exciting theme is discussed in details by *Dr. Vincze*, actual president of our society. The occurrence of extraintestinal manifestations in patients suffering from inflammatory bowel disorders is gradually increasing. One important field is the appearance of dermatologic complications, this subject is overviewed by *Dr. Palatka* and coworkers. The method of percutaneous endoscopic gastrostomy in Hungary was introduced among the first by *Dr. Taller*, who now gives a very interesting overview about the experiences of the many years and also about the new scientific information gained by this method. From epidemiologic significance the theme non-alcoholic liver disease belongs to the most important, about this subject the Pár authors-group gives a great overview. In our series about personalities You can read an interesting interview with *Professzor Helmut Messmann* by *Dr. Székely*. By approaching the summer period we wish everybody peaceful, wholesome summer holidays.

István Altorjay, MD
Editor-in-chief

A *Helicobacter pylori* fertőzés diagnosztikájának újdonságai

Invazív és noninvazív módszerek

Buzás György Miklós dr.^{1,2}

¹Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KKNP Kft., Gasztroenterológia, Budapest; ²MEDOC Egészségközpont, Gasztroenterológia, Budapest
Correspondence: drbgym@gmail.com

A *Helicobacter pylori* fertőzés diagnosztikai módszerei a baktérium felfedezése óta folyamatosan fejlődtek. Az invazív módszerek közül az endoszkópia jelenleg sem mellőzhető a 45-50 év feletti, alarm panaszokkal rendelkező, illetve a vérző betegekben: az utóbbi években bevezetett technikák jelentősen javították a képalkotást, teret engedve a mesterséges intelligenciának is. A szövettan kiegészült az immunhisztokémiával és a fluoreszcens in situ hibridizációval. A leglátványosabb előretörés a genetikai módszereknél történt: pontosságuk meghaladja a hagyományos módszerekét. A nem invazív módszerek közül az ureakilégzési és székletantigéntesztek helye felértékelődött mind a fertőzés primer diagnózisában, mind az eradikációs kezelés utáni követésben. Oltóanyag hiányában a szűrés és kezelésre szoruló személyek, betegek köre újabb csoportokkal bővült: a fertőzés prevalenciájának csökkenése elsősorban az aktív eradikációs tevékenységtől várható.

KULCSSZAVAK: endoszkópia, genetikai teszt, *Helicobacter pylori*, immunhisztokémia, székletantigénteszt, ureakilégzési teszt, ureázgyorsteszt

Progress in diagnostic methods of *Helicobacter pylori* infection

The diagnostic methods of *Helicobacter pylori* infection have continuously improved since the discovery of the bacterium. As an invasive test, endoscopy is still unavoidable for patients over 45-50 years of age with alarm symptoms or bleeding. Enhanced endoscopy methods have considerably improved the accuracy of examination, with the help of artificial intelligence. Histology has been complemented with immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridisation. The most spectacular progress, however, has been seen with genetic methods: their accuracy surpassed those of traditional methods. The importance of urea breath test and stool antigen test has risen both in primary diagnosis and in managing eradication. For lack of an effective vaccine, a more active eradication policy is proposed including new groups (family members of infected people, immigrants, migrants) to curtail the prevalence of *Helicobacter pylori* infection.

KEYWORDS: endoscopy, genetic test, *Helicobacter pylori*, immunohistochemistry, rapid urease test, stool antigen test, urea breath test

A *H. pylori* fertőzés diagnosztikájára már a baktérium felfedezésekor több módszer állt rendelkezésünkre. Felfedezése idején a kórokozót a patológus Robert Warren a Barry Marshall által vett mintákból végezte Warthin-Starry-féle ezüstnitrátfestéssel. 1983-ban dolgozták ki az ureázgyorstesztet, amely CLO test néven világszerte számtalan változatban terjedt el, majd 1984-ben a ¹⁴C-urea-

kilégzési tesztet, ezt követte 1987-ben a ¹³C-urea, nem radioaktív izotópos teszt. A baktérium felfedezése okozta paradigmaváltás a vizsgálati módszerek gyors fejlődéséhez vezetett. Az utóbbi években a már közhírt és széleskörűen használt invazív és nem invazív vizsgálatok mellett felzárkóztak a genetika, a nagy felbontású endoszkópia, az immunhisztokémia és a mes-

terséges intelligencia módszerei: a közleményben ezek fejlődését tekintem át az utóbbi évek adatai alapján, nem feledkezve meg a hazai eredményekről, lehetőségekről sem.

A diagnosztikai módszerek osztályozása

A *H. pylori* kimutatására hagyományosan direkt és indirekt, invazív és nem invazív módszerek állnak rendelkezésünkre: az eljárások mindegyike az évek során fejlesztéseken esett át. Az 1. táblázatban a főbb jellegzetességeit tekintem át. A gyakorlatban e módszerek használata rendkívül változatos, függ a vizsgálat céljától, az orvos és a beteg preferenciájától, a helyi anyagi és technikai körülményektől, lehetőségektől. Mivel e módszerekről számos közlemény áll rendelkezésre (1–12), az alábbiakban az utóbbi években történt fejlesztésekről számolok be, abban a reményben, hogy hosszabb-rövidebb idő múlva egyesek a hazai gyakorlatba is bekerülnek.

Invazív módszerek

Endoszkópia

Az endoszkópos vizsgálat továbbra is alapvető jelentőségű a *H. pylori* fertőzés diagnózisában, egyrészt azonosítja a nyálkahártya azon elváltozásait, amelyeket a baktérium okoz, és mert lehetőséget nyújt a szövettani mintavételre, ezzel pedig utat nyit további, széles körű vizsgálatok felé (tenyésztés, genetika, hisztokémia, FISH).

A több évtizedes tapasztalat révén kiderült, hogy a fehér fényű, konvencionális endoszkópia egyre kevésbé alkalmas a *H. pylori* kiváltotta gyulladáshoz és rákmegelőző elváltozások kimutatására. Az utóbbi évtizedekben bevezetett új eljárások az elváltozások sokkal pontosabb megítélését teszik lehetővé. A 2020-ban közölt módosított Kyoto-osztályozásban meghatározták a *H. pylori* okozta krónikus gastritis endoszkópos jellegzetességeit (2. táblázat). Az osztályozásban 18 endoszkópos jellegzetességet értékeltek ki, ezek közül négy alapján feltételezhető a *H. pylori* jelenléte: pontosságuk a 2. táblázatban olvas-

1. táblázat: A *Helicobacter pylori* fertőzés kimutatásának módszerei (1–5)

Alkalmazás éve	Módszer	Kezdeti	Kezelés után	Feltételek	Rezisztencia kimutatása	Vérzés	Érzékenység	Fajlagosság	Csoport
1982	Warthin–Starry-festés ¹	Igen	Igen	PPI, AB, Bi adásának megszakítása ²	Nem alkalmas	Nem pontos	91–93%	100%	Direkt
1988	Immunhisztokémia	Igen	Igen	Ua.	Nem	Nem	88–92%	94%	Direkt
1983	Ureázgyors-teszt	Igen	Nem	Ua.	Nem	Nem	85–95%	95–100%	Direkt
1983	Tenyésztés	Igen	Nem	Ua.	Igen	Nem	76–90%	100%	Direkt
2006	PCR	Igen	Igen	–	Nem	Igen	95%	95%	Direkt
1983	¹⁴ C-urea-kilégzési teszt	Igen	Igen	Ua.	Nem	Nem	96–100%	93–100%	Indirekt
1987	¹³ C-urea-kilégzési teszt	Igen	Igen	Ua.	Nem	Nem	95–100%	95–100%	Indirekt
1983	Szerológia	Nem ³	Nem	Nem szükséges	Nem	Igen	64–84%	69–90%	Indirekt
1992	Székletanti-gén-vizsgálat	Igen	Igen	Ua.	Nem	Nem	95%	97%	Indirekt
2010	Széklet-PCR	Igen	Igen	Ua.	Igen	Igen	95%	91%	Indirekt
1994	<i>H. pylori</i> ellenes IgG a nyálból	Igen	Nem	Nincs	Nem	Nem	91–94%	22–85%	Indirekt
1993	Vizelet-IgG	Igen	Nem	Függ a vese-funkciótól	Nem	Nem	82–85%	88–90%	Indirekt

¹Utóbb a hematoxilin-eozin-, a Giemsa-, a Genta-féle, az akridin- és a Gimenez-festés is elterjedt.

²Protonpumpagátlók, antibiotikumok, bizmutkészítmények adása jelentősen csökkenti a szövettani vizsgálat pontosságát.

³Epidemiológiai vizsgálatra alkalmas, diagnosztikai jelentősége csekély.

2. táblázat: A *Helicobacter pylori* fertőzés endoszkópos jellegzetességei a módosított Kiotó-osztályozás alapján (13)

Endoszkópos jelleg	Érzékenység	Fajlagosság	Pozitív prediktív érték	Negatív prediktív érték
Vastag redőzet	23–60%	79–96%	56–86%	62–87%
Noduláris felszín	6–32%	95–98%	41–90%	54–85%
Diffúz erythema	57–83%	66–98%	65–91%	74–93%
Gyűjtővénák rendezett lefutása	86–100%	48–97%	47–95%	66–100%

ható: a jellegzetességeket a fehér fényű endoszkópos vizsgálattal állapították meg (13).

A 2000-es években terjedtek el az elektronikus endoszkópia technikái: mindhárom japán cég kidolgozott eljárásokat, amelyek lényegesen javítják a képminőséget. A módszerek eredményei a *H. pylori* diagnózisában a 3. táblázatban olvashatók (1–3, 14–16).

Az egyes eljárásokban leírt *H. pylori*-asszociált elváltozások egymástól különböznek, a különböző módszerek összehasonlító kiértékelése még nem történt meg. Mindegyik módszer alkalmas az MI használatára.

Szövettan

A hisztológiai vizsgálat a *H. pylori* diagnosztika egyik leggyakrabban használt, arany standard módszere. Előnye, hogy a baktérium mellett kimutatja a nyálkahártya elváltozásait is. Validált festési módszerekkel a szövettan érzékenysége és fajlagossága 95-100, illetve 70-98%-os. Egyszerűsége és olcsósága miatt a Giemsa-festés terjedt el a legjobban. A szövettan pontossága függ a fertőzés intenzitásától (denzitásától) – ezt a módosított sydney-i vagy a kiotói osztályozás alapján lehet kiértékelni, de a gyakorlatban ritkán történik meg, holott egyes tanulmányok szerint az eradikációs kezelés hatásossága függ a baktérium denzitásától. Ennek felmérését a gyakorlatban a konszenzusok nem javasolják (9, 10).

Egyre kiterjedtebben használják az immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatot. Hazai tanulmányban 795 esetben mutatták ki, hogy a Giemsa-festés 83,3%-os értékével szemben az IHC érzékenysége 98,8%. Míg a hagyományos festések függenek a szövettani elváltozásoktól (atrófia, intestinalis metaplasia), az IHC eredményét ezek nem befolyásolják, így a vizsgálatot olyan esetekben javasolják, ahol a szövettani eredmény negatív, de mégis feltételezik a fertőzés jelenlétét (17). Hasznos, ha a vizsgálatot maga az endoszkópos vizsgáló orvos kezdeményezi, rutinszerű végzése a költségek/munkaigény miatt korlátozott.

A szövettan mellett ugyanabból a mintából végzik a fluoreszcens in situ hibridizációt (FISH): az eljárás alkalmas mind a baktérium kimutatására, mind a klaritromicinrezisztencia meghatározására. Az 1980-ban bevezetett citogenetikai módszerben egy fluoreszcens minta kötődik a bakteriális DNS egy meghatározott részéhez, ezáltal bizonyos szekvenciák mikroszkóppal láthatóvá válnak: így a *H. pylori* 16S-rRNS pontmutációi (A2143G, A2144G, A2143G) kimutathatók. Hazai felmérés szerint

a főváros központi kerületeiből származó betegekben a klaritromicinrezisztencia 23,9%, az esetek fele hetero-, másik fele homorezisztens, az eredmények függenek a baktérium denzitásától (18, 19).

Új módszer a bakteriális GGT meghatározása. A gamma-glutamil-hidroxi-rodamin-zöld vegyület azonnal reagál a GGT-vel, és fluoreszcenciát ad, amelynek intenzitásából következtetni lehet az enzimaktivitás mértékére. A bakteriális GGT szerepe az extracelluláris glutamin és glutathion bevitelére a sejtbe, ahol azok a citrátciklusba kerülnek. A GGT részt vesz az ammóniatermelésben, elősegíti a baktérium kolonizációját és az epithelsejtek apoptosist, gátolja a T-sejtek proliferációját és a dendritikus sejtek differenciálódását. Erősen immunogén, a vakcinakutatás egyik célpontja. A japán módszer előnye 15 perces gyorsasága, érzékenysége 75% az antrumban, 82,6% a corpusban, fajlagossága 83,3% és 89,5%. Előnye, hogy az ureáznegatív *Helicobacter*t is kimutatja. Hátránya, hogy biopsziás többletmintát kell venni, költsége magas, képzett laboratóriumi személyzetet igényel (20).

Tenyésztés

A tenyésztés a *H. pylori* diagnosztika arany standardja, a baktérium kimutatása mellett lehetőséget ad annak morfológiai, biokémiai tulajdonságainak elemzésre, a patogén faktorok azonosítására (CagA, Vac A) és az antibiotikumérzékenység meghatározására (1–5). Speciális laboratóriumi háttérrel igényel, és ami ennél is fontosabb, hogy a megfelelő szállításhoz gondoskodni kell: tenyésztés céljából 2 biopsziás mintát kell venni, és azt lehetőleg 30 percen belül speciális transzportmediumban kell elküldeni a mikrobiológiai laboratóriumba, ahol a megfelelő körülményeket biztosítva (mikroaerofil környezet, hidrogénadagolás, a minták tripszines előkezelése, colisztin és polimixin adása a kontamináló baktériumok gátlására) kell elvégezni a tenyésztést. Avatott vizsgálóhelyen a tenyésztés érzékenysége 95%, fajlagossága 100%. A tenyésztés világszerte problematikus: egyes országokban erre specializált centrumokban (pl. Franciaország), máshol országos hálózatban egységes módszerrel végzik (Egyesült Államok) (5, 8).

Genetikai vizsgálatok biopsziás mintákból

A genetika számos módszerrel lehet alkalmazni a *H. pylori* diagnosztikában: pontosságuk révén ahol lehetséges, ott előnyben kell részesíteni őket a hagyományos

3. táblázat: A modern endoszkópos képalkotó módszerek szerepe a *H. pylori* diagnózisában (1–5, 13)

Év	Módszer és fejlesztő cég	Képalkotás elve	<i>A. H. pylori</i> diagnosztikája	Mesterséges intelligencia
1991	Konfokális lézer-endomikroszkópia (Pentax)	Elvét 1955-ben <i>Marvin Minsky</i> (1927–2016), az MI előfutára dolgozta ki. A kondenzáló és objektív lencse fókuszpontja azonos, így nemcsak laterálisan, hanem axiálisan is nagyított kép keletkezik (mélységi látás).	Az ezerszeres nagyítás révén látható a <i>H. pylori</i> , az atrófia és az IM. Az endoszkópiába 2005-ben került.	MI keretében használják a Barrett-nyelőcső, colonpolipok és IBD vizsgálatában, a <i>H. pylori</i> diagnosztikában (még) nem.
2004	NBI, Olympus	A fény spektrum szűrése és vörös fény kiiktatása révén jobb képfelbontás.	A nyálkahártya felszíne részletgazdagabb, a submucosa erei jól láthatók, a felszíni rajzolatok elkülöníthetők.	Az NBI képei alapján diagnosztikai algoritmusok képezhetők.
2005	Endocitoszkópia, Olympus	Az endoszkópba beépített lencse 300-1000-szeres nagyítást ér el + metilénkék és kristályibolya festéssel szövettani jellegű kép nyerhető.	A nyálkahártya színének elemzése, a fundus és antrum mirigyek megkülönböztetése, a gyűjtővénák és a kapillárisok rajzolatának elemzése.	NBI és nagyítós endoszkópiával azonos eredményt ad. Érzékenysége 94–97%, fajlagossága 86–92%.
2007	Fujinon intelligens kromoendoszkópia	A visszavert fény szűrése és rekonstrukciója 10 előre programozott algoritmus alapján, indigokármín használatával, normál méretű és nagyítós képek nyerhetők.	A nyálkahártyafelszín és az érrajzat részletes elemzése lehetséges.	Elsősorban Barrett-nyelőcső és colonpolipok esetében előnyös, de <i>H. pylori</i> fertőzésben nincs kiértékelve.
2010	i-scan, Pentax	A felszíni kép, a kontraszt és a tónus felerősítése algoritmusok révén részletgazdag képet ad.	Nagyítós endoszkópiával összehasonlítva a pontossága 94%, a fajlagossága 93,5%.	Az i-scan, BLI és LCI alkalmazható az MI-ben.
2012	BLI, Fujinon	Két különböző hullámhosszú lézersugár az érrajzat és a nyálkahártya felszínének vizsgálatára.	A nyálkahártya foltozott felszíne (1-2 mm-es fehér felszíni folt) a fertőzés jele, a repedezett és tarka rajzat esetében vagy nincs <i>H. pylori</i> , vagy eradikáció történt.	A foltozott mintázat érzékenysége 86%, fajlagossága 95% a <i>H. pylori</i> okozta atrófia kimutatásában.
2016	LCI, Fujinon	A vörös, zöld és kék fényt négy fényt kibocsájtó dióddal bontják, majd rekonstruálják, növelve a kontrasztot a normális és daganatos területek között.	Szövettani, RUT és UBT-vel összehasonlítva érzékenysége 84–85%, fajlagossága 79–99%.	A <i>H. pylori</i> okozta gastritis mellett elsősorban daganatok vizsgálatában hasznos. A BLI és LCI beépíthető egy készülékbe.

módszerekkel szemben. A baktérium jelenlétét, egyes patogén tényezőket és az antibiotikumrezisztenciát meg lehet határozni a PCR valamelyik változatával (mennyiségi, valós idejű vagy digitális), illetve az NGS módszerével. A vizsgálat elvégezhető biopsziás mintából, a biopsziás fogón maradt nyákból, a RUT-ból visszamaradt mintából, gyomornedvből és székletből. A mennyiségi PCR érzékenysége és fajlagossága 95% feletti a baktérium, és 100% a rezisztencia kimutatásában. A digitális PCR különösen eredményes az alacsony denzitású („okkult”) fertőzés kimutatásában, olyan esetekben, ahol más módszerek negatív eredményt adtak. Klaritromicinrezisztencia kimutatására a digitális PC, a valós idejű Taq Man PCR alkalmas, levofloxacin- és tetraciklin-rezisztencia esetében az NGS a legpontosabb. Teljes genom szekvenálással szintén lehetséges a rezisztencia kimutatása (1–3, 11, 12).

Magyarországon a budapesti II. Belklinikán *Tulassay Zsolt* és *Molnár Béla* munkacsoportja végzett vizsgálatokat a *H. pylori* CagA és VacA genotípusainak meghatározásában; ezek a kutatások abbamaradtak (21, 22). Jelenleg egyes központi mikrobiológiai laboratóriumokban lehetséges a *H. pylori* kimutatása PCR-rel.

Ureázgyorsteszt (RUT)

A szövettan mellett az ureázgyorsteszt volt az első, amelyet a *H. pylori* kimutatásában használtak. A teszt számtalan kereskedelmi változatban világszerte elterjedt, bár az évek során az egyéb módszerek visszaszorították. A teszt pontossága függ a fertőzés denzitásától, pozitív eredményhez a biopsziás mintában 104 baktériumnak kell lennie. Egy német tanulmány szerint a jelenleg forgalomban lévő tesztek pontossága hasonló (23). Feltétlen előnye, hogy gyors és olcsó. Vitatott, hogy a mintavétel után mennyi idő múlva kell leolvasni az eredményt. Egy újabb tanulmányban 150 betegnél összehasonlították a szövettan és a gyorsteszt eredményét 5, 10, 20 perccel, illetve 1, 2, 6, 12 és 24 órával a mintavétel után: a legpontosabb eredményt a 12 órás leolvasás adta: ezzel viszont elvesztette gyors jellegét (24). Mivel az ureáz az optimális aktivitását testhőmérsékleten éri el, a mintát termosztátba lehet helyezni: ez növeli a teszt pontosságát. Érdekes módon protonpumpagátlók nem befolyásolják a RUT eredményét (5). Az alacsony denzitású *H. pylori* fertőzés álnegatív, más, ureáztermelő baktériumok álpozitív eredményt adnak. Gyakorlati és gazdasági megfontolásból kimutatták, hogy a gyorstesztre vett biopsziás minta használható tenyésztésre és FISH-re is: ez esetben a RUT-készlet transzportmediumként szolgál, feltéve, hogy a szállításról a mintavétel után 4 órán belül gondoskodnak (25). Az anyag felhasználható PCR végzésére is, ezzel nemcsak a *H. pylori*, hanem más kórokozók is kimutathatók, pl. az Epstein–Barr-vírus (5).

Magyarországon jelenleg kereskedelmi forgalomban kapható RUT nincs, helyette gyógyszerárakban készített házitesztet használnak, ennek pontossága kétséges. Sok vizsgálóhelyen a RUT végzésétől eltekintenek. Másutt ellenkezőleg: csupán a RUT-ra hagyatkoznak.

A RUT-nak a WHO szabálykönyvben pontértéke nincs, de a mintavételnek költsége van, ennek megfelelően használata is visszaszorult.

Nem invazív módszerek

Szerológia

A *H. pylori* ellenes, keringő IgG meghatározását továbbra is kiterjedten használják az alapellátásban. Az ellenanyagokat ELISA vagy latex immunoassay módszerrel határozzák meg. Előnye, hogy olcsó és gyors, fő hátránya, hogy nem tesz különbséget a lezajlott és aktuális fertőzés között, így a konszenzusokban nem javasolják sem a fertőzés diagnózisára, sem az eradikáció ellenőrzésére, mivel az ellenanyagok a sikeres kezelés után is kimutathatók.

Ezért az eradikációs kezelés során a szerológiai vizsgálat csak ott elfogadható, ahol más módszerek nem állnak rendelkezésre a fertőzés kimutatására. Az Egyesült Államokban – hivatkozva pontatlanságára – a biztosító már nem finanszírozza a szerológiai vizsgálatot (7).

A szerológia hasznos az epidemiológiai felmérésekben, egy adott népességben a *H. pylori* fertőzés incidenciájának/prevalenciájának meghatározásában: ennek nincs terápiás következménye. Japán adatok szerint a *H. pylori* ellenes IgG-titer párhuzamosan emelkedik a kiotói osztályozásban leírt elváltozások gyakoriságával (atrófia, noduláris nyálkahártya), valamint az életkorral (26).

A lezajlott és aktív fertőzések elkülönítése lehetséges a keringő CagA, VacA, GroEI és HP1564 hőszokkprotein meghatározásával: ezek egyidejű szerológiai mérésének érzékenysége az UBT-vel összevetve 100%, fajlagossága 91%. A módszert egyelőre csak epidemiológiai felmérésekre használták (27). Speciális reagenseket és laboratóriumi hátteret igényel.

Bármilyen szerológiai vizsgálat csak lokális validálás után használható, mivel a tesztkészletekben lévő antigének igen változatosak, és nem egyeznek az adott területen lévő *H. pylori* antigénjeivel.

A Gastro-Panel (szérumpepszinogén I és II, *H. pylori* IgG és 17-es gasztrin együttes mérése) a kiotói konszenzus szerint hasznos az atrófia és a gyomorrák magas kockázatának kimutatásában: a tesztet egyesek „folyékony biopsziának” nevezik, évek óta vannak hívei és ellenfelei (7). Hazánkban csak térítéses alapon végezhető.

Ureakilégzési teszt (UBT)

Az UBT továbbra is a legnépszerűbb nem invazív teszt. A ¹³C-UBT stabil szénizotópot, a ¹⁴C-UBT radioaktív izotópot használ, az utóbbi gyermekekben, terhesekben nem használható. A ¹³C-UBT előnye, hogy a kilélegzett levegőben a ¹²C/¹⁴C arányát mennyiségileg adja meg, és értékéből következtetni lehet a fertőzés intenzitására: vitatott, hogy ez befolyásolja-e az eradikációs eredményeket. A ¹⁴C-UBT csak minőségi (pozitív/negatív) eredményt ad. Az UBT a gyomornyálkahártya teljes felszínéről ad információt, így áthidalja a baktérium nem folytonos eloszlásának gondját. Eradikációs keze-

4. táblázat: A székletantigénteszt módszerei és eredményei a *H. pylori* diagnózisában (1–3)

Év	Módszer	Érzékenység	Fajlagosság
2015	Kemilumineszcencia és kromatográfia	90–55%	92,4%
2015	A monoklonális antigén immun-kromatográfiája	51%	96%
2016	Monoklonális immunkromatográfia oldal-irányú áramlási vizsgálattal	83–95%	84–87%
2018	Monoklonális antitest-ELISA	83%	92–100%
2020	Immunkromatográfia	76–91%	97%

lés után mindenképpen a választandó kontrollvizsgálat, ilyen esetekben (pl. nyombélfekély) ismételt endoszkópiát végezni indokolatlan és invazív.

A ¹³C tömegspektrometriai és izotópszelektív infravörös spektrometriai mérésének pontossága hasonló. Egy 2015-ös metaanalízisben a ¹³C-UBT érzékenysége és fajlagossága 95%, a ¹⁴C-UBT értéke 94% és 97% volt (28). A vizsgálat végzésére változatos protokollokat dolgoztak ki. A javasolt ¹³C-adag 75–100 mg, a mintavétel 0 és 30 perc után történik.

Fontos, hogy a vegyületet 200 ml citromlében oldják fel, mivel az növeli az urea hidrolízisét, csökkenti az intragastricus pH-t, és lassítja a gyomorürülést: az így kapott eredmények szignifikánsan magasabbak voltak, mint a vízben oldott izotóp fogyasztása után. Ez fontos az eradikáció utáni kontrollvizsgálatban, ahol az alacsony értékek álnegatív eredményt adhatnak (29). A vágóérték hazánkban 4 DOB‰, másutt 2,5 DOB‰ a gyártók javaslatai szerint.

Történtek próbálkozások a mintavételek közti idő csökkentésére (10–15 perc): ezek nem terjedtek el (5, 6). Magyarországon megfelelő számú készülék áll rendelkezésre a kilégzési tesztek végzésére, csak szervezés kérdése, hogy minden beteg vagy a levegőminták eljussanak a megfelelő vizsgálóhelyekre: a minták két hétig tárolhatók. Az Egyesült Királyságban és Spanyolországban végzett elemzések szerint az UBT-alapú „teszteld és kezel” stratégia gazdaságosabb, mint az endoszkópos és szövettani diagnózison alapuló vizsgálat a dyspepsia, a peptikus fekély kezelésében és a gyomorrák megelőzésében (30, 31).

Helicobacter pylori székletantigénteszt (SAT)

A *H. pylori* tenyésztése nehézkes és időigényes. Sokkal könnyebb a bakteriális antigének kimutatása a székletből. A monoklonális antitestek pontossága jobb, mint a poliklonális teszteké. A 4. táblázatban a legújabban használt tesztek eredményessége olvasható. Az utóbbi évtizedben a SAT egyre inkább felzárkózott az UBT mellé mint első választandó diagnosztikai módszer a fertőzés kezelés előtti és eradikáció utáni vizsgálatában. Akárcsak az UBT, a SAT a teljes gyomornyálkahártya felületéről ad információt. Hátránya, hogy minőségi, és nem mennyiségi eredményt ad, tehát nincs arányban a fertőzés intenzitásával. A teszt előtt a PPI, az antibiotikumok és a bizmut adását fel kell függeszteni az álnegatív ered-

mények elkerülésére. Fontos a vizsgálati feltételek betartása: a székletmintát -20 fokon kell tárolni a mérésig, szobahőmérsékleten a vizsgálat érzékenysége jelentősen csökken. Hasmenéses betegről ne küldjünk mintát. Székrekedésben az antigén roncsolódhat, álnegatív eredményhez vezetve (2, 3).

A houstoni konferencián az UBT mellett a SAT vizsgálatot javasolták a *H. pylori* eradikáció előtti és utáni vizsgálatára ott, ahol az endoszkópia nem szükséges (10).

PCR-vizsgálatot el lehet végezni székletből is, de teljes genomvizsgálatot nem. Meg lehet határozni az antibiotikumrezisztenciát: ezáltal nem invazív módon megvalósulhat az antibiotikum stewardship. Ennek beépítését a rutindiagnosztikába szakértők szorgalmazzák. Az Egyesült Államok egyes laboratóriumaiban lehetséges az NGS módszerével a hat leggyakrabban használt antibiotikumrezisztencia kimutatása (7).

Magyarországon a SAT különböző változata az egyetemek mikrobiológiai laboratóriumában, illetve a legtöbb, országos hálózattal rendelkező laboratóriumban elvégezhető, mind a járóbeteg-ellátásban, mind térítéses alapon.

Magyar minőségi metaanalízisben kimutatták, hogy a szerológiát kivéve minden teszt eredményessége vérzés esetén csökken. A gyakorlatban javasolt kombinált végzésük – ez javítja az érzékenységet –, vagy a tesztelés elhalasztása a vérzés lezajlása utáni időszakra (32).

H. pylori ellenes IgG kimutatása nyálból

Összetételénél fogva a nyál értékes biológiai folyadék: immunkromatográfiával kimutathatók IgG és IgM jellegű *H. pylori* ellenes antitestek. Érzékenysége magas, de fajlagossága alacsony (1. táblázat), ezért inkább gyermekeknél szűrésre, mint a fertőzés diagnózisára ajánlják. Előnye az egyszerű mintavétel. Az eradikáció ellenőrzésére nem alkalmas. Álnegatív eredmények alacsony bakteriális kolonizáció esetén észlelhetők, álpozitív eredmény keresztreakciót adó, más orális baktériumokból származik (33).

H. pylori ellenes IgG meghatározása vizeletből

A szérumon kívül a *H. pylori* ellenanyagok más biológiai folyadékokból is meghatározhatók. Vizeletben 1993-ban mutatták ki először immunkromatográfiával a *H. pylori* ellenes IgG jelenlétét. Az eljárás világszerte elterjedt, igen változó eredményekkel. 2017-ben az addigi 33 tanulmány

4963 esete alapján meghatározták az érzékenységet és a fajlagosságát (1. táblázat). A teszt pontossága azonban országonként változó, az endoszkópos/szövettani vizsgálattal összehasonlítva az érzékenysége 89%, a fajlagossága csak 63% volt. Előnye, hogy a mintavétel egyszerű, gyermekekben is alkalmazható, hátrányai azonosak a szerológiai vizsgálatával: a vizelet IgG szintje nem követi a *H. pylori* státuszát, és eradikáció után is kimutatható (34). Az eredmény függ a vesefunkciótól. 2006-ban kidolgozták a gyorsesztváltozatot is, amely a friss vizeletből 20 perc alatt kimutatja az IgG-t (35). A változatos eredmények miatt a diagnosztikában csak ott javasolt, ahol validálták az egyenértékűségét az arany standard módszerekkel. Az eradikációs kezelés ellenőrzésére valószínűleg nem alkalmas. Hazai adatok nincsenek.

Következtetések

A *H. pylori* fertőzés kimutatására egyre tökéletesedő módszerek állnak rendelkezésre. Tendencia, hogy a hagyományos vizsgálatokat a genetikai tesztek helyettesítik: ezek alkalmasak mind a baktérium azonosítására, mind a rezisztencia kiértékelésére, lehetőséget adva az egyénre szabott kezelésre és az antibiotikumstewardship szemléletének érvényesítésére, amely egyre nagyobb teret nyer az infektológiában (36), csak hogy a betegeket gasztroenterológusok és háziorvosok kezelik. Mivel oltóanyag egyelőre a látóhatáron sincs, a 2022-es szakértői vélemény aktív „teszteld és kezelj” stratégiát javasol, sőt a hagyományos betegcsoportok mellett (peptikus fekély, dyspepsia, gyomorrákos betegek elsőfokú hozzátartozói) a fertőzött egyének esetében kilátásba helyezi a családtagok, illetve magas kockázatú csoportok (bevándorlók, migránsok) szűrését és kezelését is (7, 8).

Rövidítések

- ▶ BLI = blue laser imaging, kék lézerefényű képalkotás;
- ▶ CLEM = confocal laser endomicroscopy, konfokális lézer endomikroszkópia;
- ▶ DNS = dezoxiribonukleinsav;
- ▶ DOB = delta over baseline, a ¹²C és ¹³C izotóp aránya UBT-ben;
- ▶ ELISA = enzimhez kapcsolt immunoassay;
- ▶ FICE = Fujinon intelligens chromoendoscopy, Fujinon intelligens kromoendoszkópia;
- ▶ GGT = gamma-glutamil-transzpeptidáz;
- ▶ *H. pylori* = *Helicobacter pylori*;
- ▶ IHC = immunhisztokémia;
- ▶ I-scan = intelligens pásztázó képalkotás;
- ▶ LCI = linked color imaging, színcsatolásos képalkotás;
- ▶ NBI = narrow band imaging, keskenysávú képalkotás;
- ▶ NGS = next generation sequencing, következő generációs szekvenálás;
- ▶ PCR = polimeráz-lánreakció;
- ▶ RNS = ribonukleinsav;
- ▶ RUT = rapid urease test, ureázgyorsteszt;
- ▶ SAT = stool antigen test, székletantigénteszt;
- ▶ UBT = urea breath test, ureakilégzési teszt;
- ▶ WHO = Egészségügyi Világszervezet

Irodalom

1. Dore MP, Pes GM. What is new in *Helicobacter pylori* diagnosis: an overview. *J Clin Med* 2021; 10: 2091. <https://doi.org/10.3390/jcm10102091>.
2. Bordin DS, Voynovan IN, Andreev DN, Maev IV. Current *Helicobacter pylori* diagnostics. *Diagnostics* 2021; 12: 1458. <https://doi.org/10.33290/diagnostics11081458>.
3. Yang H, Hu B. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and recent advances. *Diagnostics* 2021; 11: 1305. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081305>.
4. Shiotani A, Roy P, Lu H, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and therapy in the era of antimicrobial stewardship. *Ther Adv Gastroenterol* 2021; 14: 1–19. <https://doi.org/10.1177/175628482110064080>.
5. Godbole G, Mégraud F, Bessède E. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2020; 20: Supplement 1. <https://doi.org/10.1111/hel.12735>.
6. Jauvain M, Bessède E. Diagnostic of *Helicobacter pylori* infection. *Microb Health Dis* 2021; 3: e541.
7. Lee Y-C, Dore MP, Graham DY. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Annu Rev Med* 2022; 73: 183–195. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041110-0208134>.
8. Dore MP, Graham DY. Modern approach to the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 25: 1–8. <https://doi.org/10.1111/apt.16566>.
9. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence Consensus report. *Gut* 2017; 66: 6–30. <https://doi.org/10.1007/gutjnl-2016-312288>.
10. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, et al. Houston Consensus Conference on testing for *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 992–1002.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.03.013>.

11. Gong L, El-Omar E. Application of molecular techniques in *Helicobacter pylori* detection: limitations and improvements. *Helicobacter* 2021; 26: e12841. <https://doi.org/10.1111/hel12841>.
 12. Sulo P, Šipkova B. DNA diagnostics for reliable and universal identification of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 7100–7112. <https://doi.org/10.3478/vejgh.v27.i41.7100>.
 13. Toyoshima O, Nishizawa T, Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 466–467. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.15.466>.
 14. Jabboir JM, Saldua MA, Bixled JN, et al. Confocal endomicroscopy: instrumentation and medical applications. *Ann Biomed Eng* 2012; 40(2): 378–397. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0426-y>.
 15. Kim KO, Kim EY. Application of artificial intelligence in the detection and characterization of colorectal neoplasm. *Gut and Liver* 2021; 15: 346–353. <https://doi.org/10.5009/gnl20196>.
 16. Sato H, Inoue H, Ikeda H, et al. In vivo gastric mucosal histopathology using endocytoscopy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5002–5008. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i16.5002>.
 17. Kocsmár É, Szirtes I, Kramer Z, et al. Sensitivity of *Helicobacter pylori* detection by Giemsa staining is poor in comparison with immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization and strongly depends on inflammatory activity. *Helicobacter* 2017; 22(4): e12387. <https://doi.org/10.1111/hel.12387>.
 18. Kocsmár É, Kocsmár I, Buzás GyM et al. *Helicobacter pylori* heteroresistance to clarithromycin in adults – New data by in situ detection and improved concept. *Helicobacter* 2020; 25: e12670. <https://doi.org/10.1111/hel.12670>.
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.

DulcoSoft®

Érezd jól magad, kívül és belül!

Orvostechnikai
eszköz és gyógyászati
segédeszköz.



Kemény széklet
lágyítására
Cukormentes



A DULCOSOFT GYENGÉDEN SEGÍT, HOGY A VÁRANDÓSSÁG ÉS A SZOPTATÁS IDEJE ALATT NE KELLJEN A KEMÉNY SZÉKLET MIATT AGGÓDNI

A KISMAMÁK TÖBB MINT 1/5-NEK VAN SZÉKREKEDÉSE TERHESSÉG ALATT¹ ÉS MAJDNEM 1/4-NEK A TERHESSÉGET KÖVETŐ 3 HÓNAPBAN.¹

A DulcoSoft lágy és rendszeres székletet eredményez

- nem szívódik fel, így nem jut az anyatejbe
- hosszabb távon alkalmazható*
- folyadékot tart vissza
- megnöveli a széklet mennyiségét
- elősegíti a bélmozgást

Széles körben alkalmazható



a várandósság és
szoptatás alatt is
alkalmazható**



6 hónapos
kortól adható***



glutén-
érzékenyek



laktóz-
érzékenyek



cukorbeteg



Orvostechnikai eszköz és gyógyászati segédeszköz.

Bővebb információért olvassa el a termék
használati útmutatóját!

¹ Bradley CS. et al., Obstet Gynecol. 2007 Dec; 110 (6): 1351-7., Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. Átlagban a terhes nők 22%-nak, az első - második - harmadik trimeszter átlaga alapján, és 24%-nak a terhességet követő 3 hónapban alakul ki székrekedés.

* A készítmény gyermekeknek 3 hónapnál hosszabb ideig nem adható.

** Orvosi konzultáció szükséges a terhesség és szoptatás időszaka alatt.

*** A készítményt 6 hónaposnál fiatalabb gyermekek nem szedhetik.

Opella Healthcare Commercial Kft. 1045 Budapest, Tó utca 1-5. Telefon: (+36 1) 505 0050
Gyógyszer-és egyéb termékinformáció: (+36 1) 505 0055 Web: www.sanofi.hu, www.dulcolax.hu
MAT-HU-2200053 (2022.01.21.)

SANOFI CONSUMER
HEALTH CARE



A nehezen eltávolítható epeúti kövek nem sebészi kezelési lehetőségei

Vincze Áron dr.

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

Az epeúti kövek eltávolítása az esetek 10-15%-ában hagyományos dormiakosaras vagy ballonkatéteres módszerrel nem lehetséges a kő mérete, alakja vagy az epevezeték anatómiája, az epekő lokalizációja miatt. Ilyenkor az eredményesen alkalmazható eljárások közé tartozik a nagy ballonos papillatágítás, a mechanikus kötörés, a kolangioszkópia segítségével végzett elektrohidraulikus vagy lézeres kötörés, valamint az extracorporalis lökéshullám-kezelés. A nehezen eltávolítható epeúti kövek endoszkópos kezelési lehetőségeit és ezen ritkábban használt módszerek alkalmazhatóságát, hatékonyságát foglalja össze a közlemény.

KULCSSZAVAK: epekövesség, epeúti kő, lithotripsia, kolangioszkópia, extracorporalis lökéshullám-kezelés

Non-surgical treatment options of difficult bile duct stones

Common bile duct stones are not removable in 10-15% of the cases with the traditional dormia basket or extraction balloon methods due to the size, shape of stone, or the anatomy of the bile duct, localization of biliary stone. Effective modalities are in these cases the papillary large balloon dilatation, the mechanical lithotripsy, the cholangioscopy assisted electrohydraulic or laser lithotripsy, and the extracorporeal shockwave lithotripsy. Endoscopic management of difficult bile duct stones, the applicability and the efficacy of these less frequently used modalities are summarized.

KEYWORDS: cholelithiasis, bile duct stone, lithotripsy, cholangioscopy, extracorporeal shockwave lithotripsy

Bevezetés

Az epekövesség az egyik leggyakoribb emésztőszervi rendellenesség, a populáció 10-15%-át is érintheti. Az esetek negyede-harmada tünetessé válik, különböző, epekő okozta szövődmények alakulnak ki. A szövődmények jelentős részéért az epekővek epevezetékbe jutása felelős, aminek kezelése, megoldása képezi az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia leggyakoribb indikációs területét. A szokásos köeltávolítási technikákkal, azaz a megfelelő méretű biliaris sphincterectomiát követő ballonos vagy dormiakosaras köeltávolítással az epeúti kövek hatékonyan kezelhetők. A probléma gyakorisága miatt minden ERCP-t végző munkahelyen ezek elérhetősége és eredményes

alkalmazása alapvető fontosságú. Az 1 cm-es vagy kisebb epeúti kövek esetén a minimum elvárt sikeresség 90%-os, nagy tapasztalatú centrumok esetén 95%-os, mind az Európai Gasztrointesztinális Endoszkópos Társaság (ESGE) irányelvének, mind a magyar szakmai irányelvnek megfelelően (1, 2).

A betegek 10-15%-ában azonban az epeúti kövek eltávolítása nehéz (3). A nehéz köeltávolításában eredményesen alkalmazható eljárások közé tartozik a nagy ballonos papillatágítás, a mechanikus kötörés, a kolangioszkópia segítségével végzett elektrohidraulikus vagy lézeres kötörés és az extracorporalis lökéshullám-kezelés (extracorporeal shockwave lithotripsy, ESWL) (4). Nehezen eltávolíthatók az epeúti kövek, ha méretük a 1,5 cm-t meghaladja, de szokatlan alak, nehezen

elérhető hely (cisztikus vezetékbeli vagy intrahepatikus elhelyezkedés), anatómiai tényező (a kőtől distalis epevezeték szűkülete/elkeskenyedése, az epevezeték szigmoid alakja vagy szöglettörése) is azt eredményezheti, hogy a szokásos kőeltávolítási technikák eredménytelenek. Az összefoglaló közlemény a nehezen eltávolítható epeúti kövek kezelési lehetőségeit, és ezen ritkábban használt módszerek alkalmazhatóságát, hatékonyságát tárgyalja.

Nagy ballonos papillatágítás

Első vonalban az epeúti kövek nehéz eltávolításában az ESGE limitált sphincterotomiát követő, nagy ballonos papillatágítást javasol (erős ajánlás, magas minőségű evidencia) (4). Limitált sphincterotomia esetén a papilláris traktus harmadáig, feléig történik a bemetszés. Ha már előzetesen történt a betegnél sphincterotomia, a papillotomia további kiterjesztése magas vérzéses és perforációs kockázattal jár, emiatt is inkább a nagy ballonos papillatágítás a választandó lépés. Natív papilla esetén limitált és nagy sphincterotomia után is elvégezhető a ballonos tágítás. Egy nagy retrospektív ázsiai tanulmány alapján a ballonos tágítást megelőző nagyobb, kiterjesztett bemetszés azonban lényegesen nagyobb kockázattal (vérzéses szövődmény esély hányadosa (OR) 6,22; 95%-os konfidenciaintervallum (CI): 2,37–16,31; $p < 0,001$; az összes szövődménynél: OR: 3,40; 95%-os CI: 1,75–6,59) jár (5).

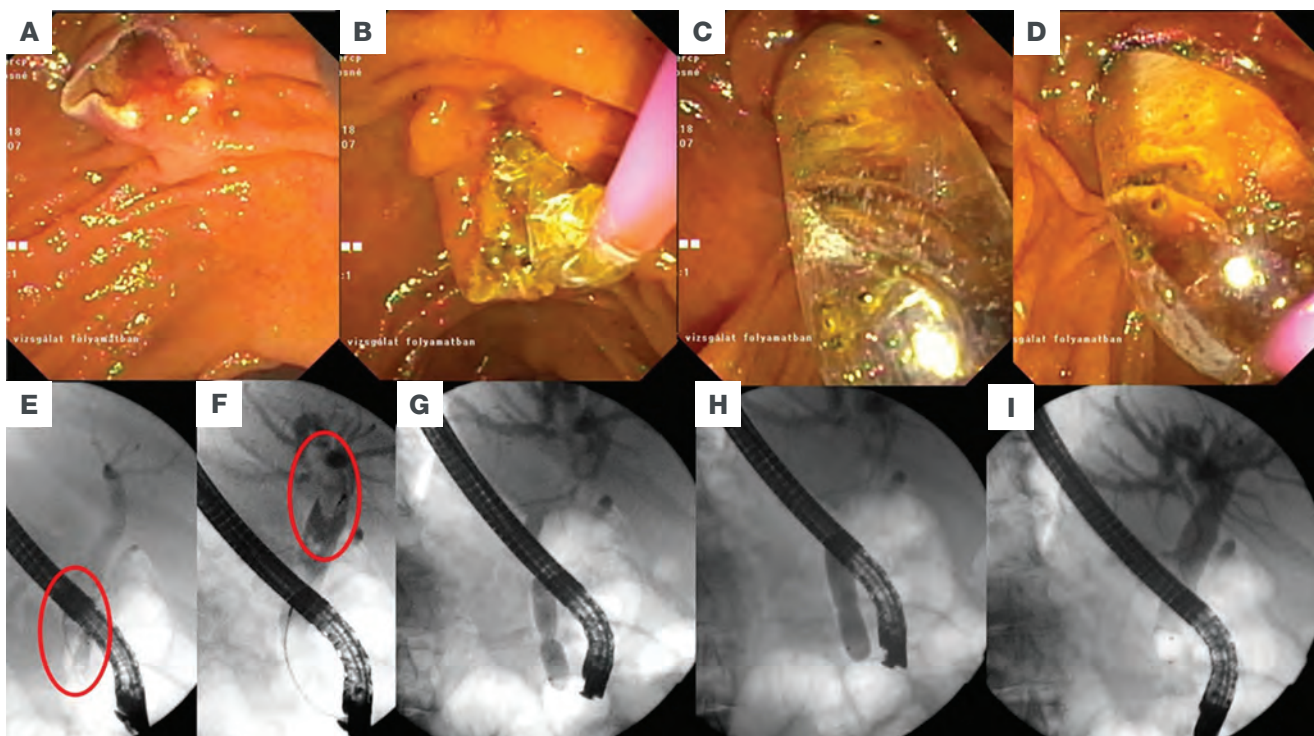
Nagy ballonos papillatágításról beszélünk, amikor a ballon átmérője 12 mm vagy nagyobb. A ballon maximális átmérőjének megválasztásánál nem a kő mérete, hanem a distalis epevezeték átmérője a döntő. Az epevezeték átmérőjénél nagyobb méretű ballon használata a perforáció kockázatát növeli (6). Általában a ballon felfújása és a ballon befűződésének eltűnése után 30-60 másodpercig javasolt a tágítást végezni (6). A nagy ballonos tágítás a mechanikus kőtörés arányát különböző tanulmányok szerint 30-50%-kal is csökkenteni tudja (4) (1. ábra).

Mechanikus kőtörés

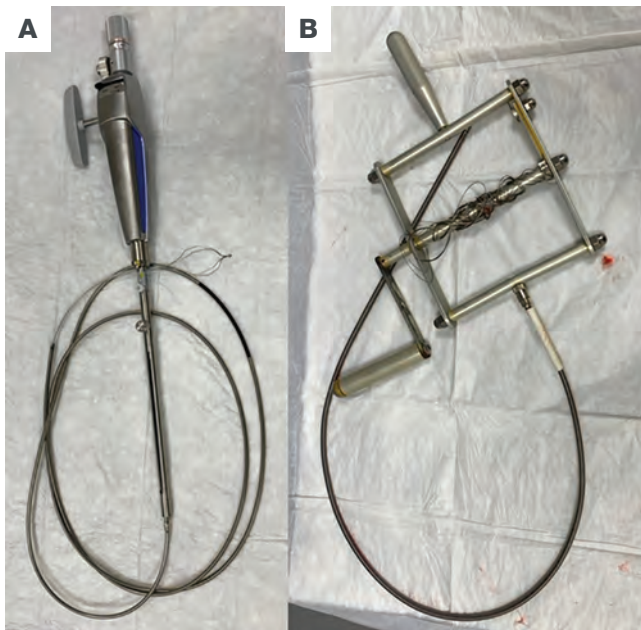
A mechanikus kőtörés két formája ismeretes, az elsőnél tervezett módon az eszközön keresztül levezetett, megerősített kőtörő dormiakosarat húzzuk be egy fémspirálba egy nagy erő kifejtésére képes kezelőszerekezettel, ezáltal a befogott kő fragmentálódik, és a kisebb darabok már hagyományos technikákkal eltávolíthatókká válnak. A másik módszerhez kell folyamodni, ha a hagyományos dormiakosárba befogott kő impaktálódik, a dormiakosarat így eltávolítani nem lehet, ilyenkor használható az endoszkópon kívüli Soehendra-féle vészhelyzeti kőtörő (2. ábra). Ennek lényege, hogy a beszorult dormiakosarat a kezelő markolatánál elvágjuk, ami lehetővé teszi az endoszkóp eltávolítását, majd ezután a dormiakosár elvágott végét átfűzve a kőtörő fémspirálján egy tekerőszerkezetre rögzítve és

1. ábra: Papilla nagy ballonos tágítása papillotomia után

Hagyományos papillotomiát követően (A) a 15 mm tág epevezetékben észlelt kb. 13×21 mm-es epeúti kő (E, F) miatt nagy ballonos tágítás történt. A 12-15 mm átmérőjű, 4 cm hosszú ballont az epevezetékbe vezetve (B) kontrasztanyaggal töltöttük (C, D, G), és miután a ballonnal a lefűződés eltűnt (H), 60 másodpercig végeztük a tágítást. Ezután a nagy epeúti kő dormiakosárral eltávolítható volt, a ballonos zárótöltés során telődési hiány nem látszott



2. ábra: A mechanikus kőtörés eszközei: eszközön keresztül vezetett kőtörő szerkezet (A) és a vészhelyzeti Soehendra-féle litotriptor (B) használat után, amikor a beszorult dormiakosár már kiszabadult



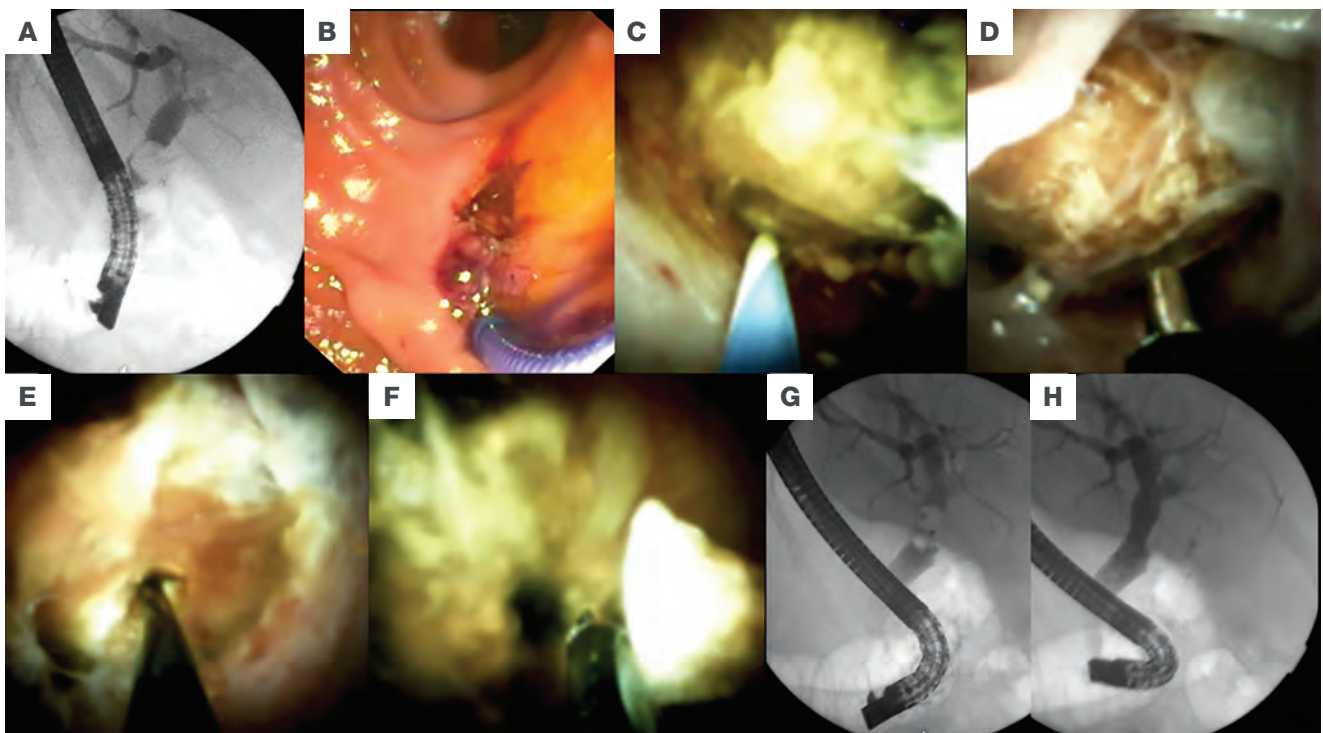
feltekerve a fémspirálba behúzzuk a beszorult követ a rászorult dormiakosárral. A feltekérés közben a fémspirál vége a szétvágott dormiakosár fémszállai mentén a kőig felvezetődik. Ezt fluoroszkópos ellenőrzés mellett

tudjuk végezni, és ellenőrizni a kő fragmentálódását (vagy kemény kő esetén a dormiakosár elszakadását). Ezután a beszorult dormia a kőtörővel a betegből eltávolítható. A duodenoszkóp ismételt levezetése után az epevezeték ellenőrizhető, a kőfragmentumok eltávolíthatók, vagy ha ez nem lehetséges, epeúti sztent helyezhető be az epeelfolyás biztosítására.

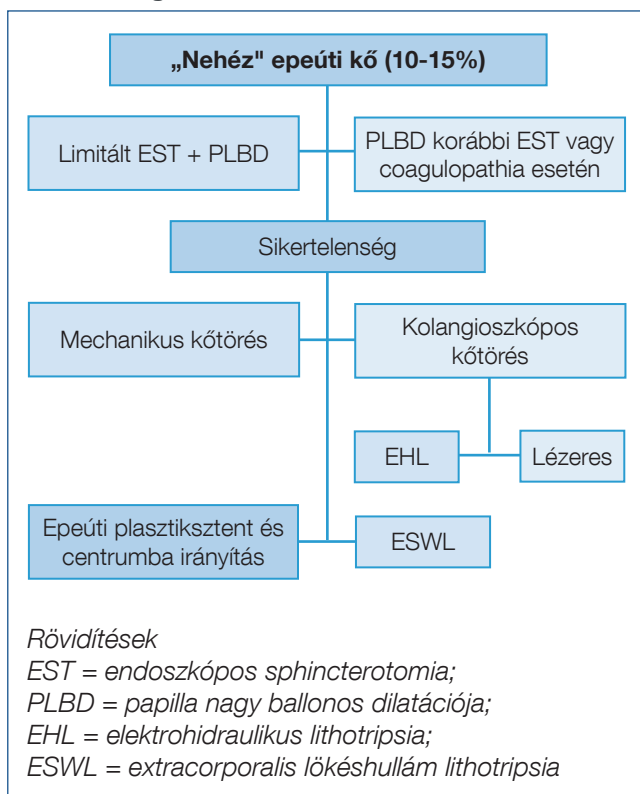
A mechanikus kőtörés effektív és biztonságos módszer, de gyakran több ülésben távolíthatók el vele az epeúti kövek. Adatok elsősorban az endoszkópon keresztüli kőtöréssel kapcsolatosan állnak rendelkezésre. Ennek sikeressége 76-91% közötti, a szövődmények aránya 3-34% közötti. A sikertelenséget előrejelző tényezők közé tartozik, amikor a kő és az epevezeték átmérőjének aránya >1, a 3 cm-nél nagyobb kő, illetve a kő beékelődése, ami megakadályozza a kosár kinyitását (7). Technikai sikertelenséget okoz a kosár beszorulása, a kezelő eltörése vagy a feszítődrót elszakadása. Egy több mint 600 beteget elemző multicentrikus tanulmány a technikai sikertelenséget 3,5%-os gyakoriságúnak írta le (8). Egyéb szövődményként cholangitis, pancreatitis és vérzés fordulhat elő, ezek esélyének csökkentésében az ERCP-nél ismert profilaktikus módszerek következetes alkalmazása ajánlható, antibiotikus profilaxis főként inkomplett kőextrakció esetében javasolt (9). A mechanikus kőtörés előnye, hogy ERCP során közvetlenül elérhető, a kőtörő dormiakosáron kívül egyéb speciális tartozékot nem igényel, sikeres alkalmazása esetén nem szükséges ismételt beavatkozás.

3. ábra: SpyGlass kolangioszkóppal végzett kőtörés az epevezeték átmérőjét meghaladó méretű epeúti kő miatt

Az epeúti kő mellett vezető dróton kívül egyéb tartozék nem volt elvezethető (A), emiatt SpyGlass kolangioszkópia történt, a kolangioszkópot vezetődrót segítségével vezettük az epeúti kőhöz (B, C), majd elektrohidraulikus katéterrel történt a kőtörés (D). A követ több helyen „átfúrva” az fragmentálódott (E, F), majd ballonkatéterrel a fragmentumokat eltávolítottuk (G, H)



4. ábra: A nehezen eltávolítható epeúti kövek kezelési algoritmus



Kolangioszkópia segítségével végzett intraluminális kőtörés

Kolangioszkópia segítségével végzett intraluminális kőtörés elektrohidraulikus vagy lézeres technikával lehetséges, a módszer hatékony és biztonságos nehezen eltávolítható epeúti kövek esetén. Az ESGE ezt erős ajánlásként, közepes fokú evidenciák alapján javasolja (4). A kolangioszkópia első formája az anya-bébi rendszer volt, amely két endoszkópos orvost igényelt, a drága és sérülékeny kolangioszkóp miatt széles körben nem tudott elterjedni. Manapság az egy endoszkópos által működtetett rendszer (single-operator cholangioscopy, SOC) van elterjedőben (SpyGlass, Boston Scientific) (3. ábra). A harmadik módszer a direkt perorális kolangioszkópia ultravékony endoszkóppal. Mindhárom technika révén lehetséges az elektrohidraulikus vagy a lézeres kőtörés. A két kőtörő technika direkt összehasonlítása még nem történt meg, 69-81%-os arányban érhető el kömentesség egy ülésben, ismételt beavatkozások során pedig 97-100%-ban (4). A különböző kolangioszkópos módszerek hatékonysága a jelenleg korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján nem különbözik, emiatt a helyi elérhetőség határozza meg a választást. Magyarországon jelenleg 2-3 centrumban érhető el elektrohidraulikus kőtörés SpyGlass rendszerrel, és néhány munkahely rendelkezik ultravékony endoszkóppal is, de ezeket kolangioszkópiára még csak kis esetszámban alkalmazták. Szélesebb körű elterjedését jelenleg a finanszírozás megoldatlansága akadá-

lyozza. Költséghatékonysági elemzések alapján nehéz epeúti kövek kezelése során a SpyGlass kolangioszkópia használata 27%-kal (208 vs. 286) csökkentette a beavatkozások számát, 11%-kal csökkentette a költségeket (betegenként ez 365 euró csökkenést jelent) (10). A szövődményarány 7% körüli, leginkább cholangitis várható, megelőzésére profilaktikus antibiotikum adása javasolt (9).

ESWL

Ha a mechanikus lithotripsia eredménytelen, és az intraluminális lithotripsia nem érhető el, gyenge ajánlással, alacsony szintű evidenciával ajánlható az ESWL alkalmazása. Ez egy komplex, nagy technikai igényű módszer, nasobiliaris drén behelyezése is szükséges az epeúti kövek vizualizálásához és a célzáshoz, valamint az epevezeték folyamatos öblítéséhez a beavatkozás során. Többszöri ESWL-kezelés és ismételt ERCP szükséges a fragmentumok eltávolításához, 70-90%-ban érhető el a kövek eltávolítása. A szövődmények aránya az egyéb módszerekéhez hasonló mértékű, 9-35%-os arányú, leginkább cholangitis és pancreatitis szokott előfordulni. Egy, a közelmúltban megjelent metaanalízis alapján ESWL-modalitással volt a legalacsonyabb a kömentesség aránya (84,8%), ennél valamivel nagyobb arányú volt elektrohidraulikus kőtörés esetén (88,4%), míg a lézeres kőtörés esetén volt a legnagyobb (95,1%) (11). Az ESWL költsége jelentősen magasabb, mint a lézerlithotripsiaé.

Összefoglalás

Ha az epeúti kő nagy vagy egyéb okból nehezen eltávolítható, első lépésként natív papilla esetén limitált papillotomia és nagy ballonos papillatágítás, vagy csak önmagában ballonos tágítás javasolt, ha korábban már alkalmaztak papillotomiát, vagy nagy a vérzésekockázat. Ezután a köeltávolítás nagy arányban sikeres. Ha a köeltávolítás nem lehetséges, mechanikus lithotripsia a következő lépés, preferáltan ugyanabban az ülésben. Ha ez sikertelen, vagy a mechanikus kőtörés sikertelenségét előrejelző tényezők fennállása (a kő átmérője az epevezeték átmérőjét meghaladja, a 3 cm-nél nagyobb kő, a kő beékelődése) esetén a kolangioszkópos kőtörés a következő lépés, akár EHL, akár lézeres módszerrel, hozzáférhetőségtől függően. Kolangioszkópos kőtörés elérhetlensége esetén ESWL is szóba jön, ebben az esetben nasobiliaris drén behelyezésével fejezhető be az ERCP, amely az ESWL-kezelés során a lökéshullám-kezelés célzásában lesz szükséges. Sikertelen köeltávolításkor epeúti sztent behelyezése szükséges az epeelfolyás biztosítására és a beavatkozást követő cholangitis esélyének csökkentésére (4. ábra).

Szent átmeneti behelyezése mindig szóba jön nehezen eltávolítható epeúti kövek esetén, amikor a beteg állapota, a megfelelő eszközök vagy a szükséges

endoszkópos jártasság hiánya nem tesznek lehetővé hosszú, komplex kőeltávolítási modalitásokat és az epeutak kőmentesítését. Epeúti sztentek behelyezése után a kövek kisebbé válhatnak a kő és a sztent közötti folyamatos súrlódás miatt. Ilyen esetekben a második ülésben végzett kőeltávolítás 90%-ban is sikeres lehet, bár a betegek akár negyedénél is szükség lehet mechanikus kőzúzásra a sztent eltávolítása után (12).

Hazánkban a nehezen kivehető epeúti kövek eltávolítására alkalmas módszerek teljes spektrumának elérhetősége jelenleg nem optimális. Legalább néhány nagy forgalmú, regionális centrumban elvárható lenne minden modalitás rendelkezésre állása, amihez elengedhetetlen a megfelelő finanszírozás mellett központi források biztosítása is a magas költségű műszerpark fejlesztéséhez.

Irodalom

- Domagk D, Oppong KW, Aabakken L, et al. Performance measures for ERCP and endoscopic ultrasound: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* Nov 2018; 50(11): 1116–1127. <https://doi.org/10.1055/a-0749-8767>
- Gyökeres T, Bor R, Czako L et al. Az endoszkópia minőségi követelményei. *Magy Seb* Sep 25 2021; 74(3): 75–103. <https://doi.org/10.1556/1046.74.2021.3.4>
- McHenry L, Lehman G. Difficult bile duct stones. *Curr Treat Options Gastroenterol* Apr 2006; 9(2): 123–32. <https://doi.org/10.1007/s11938-006-0031-6>
- Manes G, Paspatis G, Aabakken L, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 05 2019; 51(5): 472–491. <https://doi.org/10.1055/a-0862-0346>
- Park SJ, Kim JH, Hwang JC, et al. Factors predictive of adverse events following endoscopic papillary large balloon dilation: results from a multi-center series. *Dig Dis Sci* Apr 2013; 58(4): 1100–9. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2494-8>
- Kim TH, Kim JH, Seo DW, et al. International consensus guidelines for endoscopic papillary large-balloon dilation. *Gastrointest Endosc* Jan 2016; 83(1): 37–47. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.06.016>
- Lee SH, Park JK, Yoon WJ, et al. How to predict the outcome of en-

- doscopic mechanical lithotripsy in patients with difficult bile duct stones? *Scand J Gastroenterol* Aug 2007; 42(8): 1006–10. <https://doi.org/10.1080/00365520701204253>
- Thomas M, Howell DA, Carr-Locke D, et al. Mechanical lithotripsy of pancreatic and biliary stones: complications and available treatment options collected from expert centers. *Am J Gastroenterol* Sep 2007; 102(9): 1896–902. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01350.x>
- Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 02 2020; 52(2): 127–149. <https://doi.org/10.1055/a-1075-4080>
- Deprez PH, Garces Duran R, Moreels T, et al. The economic impact of using single-operator cholangioscopy for the treatment of difficult bile duct stones and diagnosis of indeterminate bile duct strictures. *Endoscopy* Feb 2018; 50(2): 109–118. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121268>
- Veld JV, van Huijgevoort NCM, Boormeester MA, et al. A systematic review of advanced endoscopy-assisted lithotripsy for retained biliary tract stones: laser, electrohydraulic or extracorporeal shock wave. *Endoscopy* 09 2018; 50(9): 896–909. <https://doi.org/10.1055/a-0637-8806>
- Troncione E, Mossa M, De Vico P, et al. Difficult Biliary Stones: A Comprehensive Review of New and Old Lithotripsy Techniques. *Medicina (Kaunas)* Jan 13 2022; 58(1). <https://doi.org/10.3390/medicina58010120>

ROWACHOL® 70 ÉVE FORGALOMBAN!

ÉTKEZÉS UTÁNI PANASZOKRA, GÖRCSRE, PUFFADÁSRA

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

Epekímélő étrend:
www.rowachol.hu

lágycapszula

Evés előtt fél órával, kúraszerűen!

Gyorsan hat étkezés utáni panaszokra, görcsre, puffadásra.

ROWACHOL®
Belsőleges oldatos cseppek 10 ml

Máj- és epebetegségek (pl. epekő, epegörcs, epehólyag- és epevezetékgyulladás, májgyulladás) kezelésére, valamint az újbóli köképződés megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény. OGY-T-5586/04

belsőleges oldatos cseppek

3–5 cseppet falat étellel, cukorra csepeptve. Bevétele után igyon rá folyadékot!

VÉNY NÉLKÜL GYÓGYSZERTÁRBAN KAPHATÓ GYÓGYSZER



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



Az IBD extraintesztinális manifesztációi, különös tekintettel a bőrgyógyászati eltérésekre

Élthes Zsuzsa Bianka dr.¹, Palatka Réka^{2,3}, Gáspár Krisztián dr.², Palatka Károly dr.¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gasztroenterológia Klinika, Debrecen; ²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen; ³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Immunológia és Allergológia Doktori Iskola, Debrecen
Correspondence: palatka@med.unideb.hu

A krónikus, nem specifikus gyulladásoz bélbetegségekben (IBD) az extraintesztinális tünetek a különböző szervek és szervrendszerek érintettségének jeleként az esetek kb. 30%-ában jelennek meg. Az IBD diagnózisa előtt vagy után, az aktivitással párhuzamosan, vagy attól függetlenül zajló extraintesztinális manifesztációk alapvetően meghatározzák a beteg életminőségét. Tulajdonképpen bármely szerv érintett lehet, de a leggyakrabban az ízületi, a bőr-, a hepatobiliaris és a szemészeti manifesztációk. A tünetek szisztematikus keresése és a multidiszciplináris közelítés a sikeres kezelés záloga.

KULCSSZAVAK: gyulladásoz bélbetegség, extraintesztinális manifesztáció, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, aphthosus stomatitis

Extraintestinal manifestations of IBD with emphasis on dermatological aspects

The prevalence of extraintestinal manifestations of chronic non-specific intestinal inflammatory disorders is around 30%. They may appear before, in parallel or after the diagnosis of IBD and have major impact on patients' quality of life. Practically any organ can be affected, but joint, skin, hepatobiliary and eye manifestations are the most frequent. A key to successful treatment is a systematic and multidisciplinary approach.

KEYWORDS: inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestation, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, aphthosus stomatitis

Bevezetés

A krónikus, nem specifikus gyulladásoz bélbetegségek (IBD) mint immunmediált kórképek leginkább szisztémás gyulladásoznak felelnek meg, ahol a gasztrointesztinális rendszer különböző mértékű, formájú és elhelyezkedésű érintettsége mellett az esetek kb. 30%-ában más szervek, szervrendszerek is érintettek (1). Ezen úgynevezett extraintesztinális manifesztációk (EIM) változó mértékű megjelenése, akár az IBD diagnózis előtti jelenléte, a kezelés megválasztása szempontjából is kiemelkedő jelentőségű, és alapvetően meghatározza a betegek életminőségét (2). Egy részük a béltünetekkel, a gyulladásoz aktivitással párhuzamosan jelentkezik, és a keze-

lésre szűnik, mások az IBD aktivitásától függetlenek. Az EIM az IBD mindkét klinikai megjelenési formájára, a colitis ulcerosára (CU) és a Crohn-betegsége (CD) egyaránt jellemző (1, 2).

Fontos megkülönböztetni az extraintesztinális manifesztációkat az extraintesztinális szövödményektől, ahol az EIM a gyulladásoz patológiai folyamat gasztrointesztinális rendszeren kívüli megjelenése IBD-ben, az immunválasz kiterjedése más szervekre, közös genetikai és környezeti hajlamosító tényezőkkel (3).

Tulajdonképpen bármely szerv érintett lehet, de a leggyakrabban az ízületi (perifériás és centrális), a bőr- (pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, *Sweet-szindróma*, aphthosus stomatitis, hidradenitis suppurativa, psoriasis),

a hepatobiliaris (primer szklerotizáló cholangitis) és szemészeti (episcleritis, uveitis és iritis) manifesztációk. Az EIM jelenléte igazi kihívást jelent a betegekkel való foglalkozásban, a multidiszciplináris egységes, komplex szemlélet és gyakorlat a hatékony, sikeres ellátás záloga (4).

Az extraintesztinális manifesztációk gyakorisága

Az EIM gyakorisága változó a különböző szervek, szervrendszerek között, összességében 6-47%-ra tehető (5). A képet színezi az a tény, hogy a betegek jelentős részében több EIM is jelen van, egyes adatok szerint ennek gyakorisága akár 25%-ra is tehető (6). Gyakrabban fordulnak elő az IBD korai szakaszában és fiatalabb betegekben, de ezek az eredmények nem konzisztensek. Egyes vizsgálatok gyermekkorban 68%-os előfordulást észleltek, colitis ulcerosában 50%-ot, Crohn-betegségben 80%-ot írtak le (7). Az orofaciális granulomatosis főleg Crohn-beteg fiú gyerekekben jelenik meg, ugyanakkor a stomatitis gyakoribb előfordulásában csak enyhe tendencia észlelhető (8).

A betegek 26%-ában az EIM az IBD diagnózisa előtt jelenik meg (átlag öt hónappal), ilyenkor is bármely szervi érintettség előfordulhat. Az IBD diagnózisa után észlelt EIM megjelenésének átlagos ideje 92 hónap (6).

Az EIM patofiziológiája

A gasztrointesztinális gyulladás és az EIM patogenezise hasonló, illetve gyakran azonos utakon halad (4). A genetikai rizikófaktorok szerepe valószínű, miután ugyanazok az elváltozások fellelhetők a különböző IBD-formák és EIM-ek között is. Szintén fontos a környezeti tényezők és a veleszületett, valamint az adaptív immunválasz szerepe az adott szerv gyulladásának kiváltásában és fenntartásában, amely közvetlenül a mikrobiommal való kölcsönhatás révén valósul meg.

Genetikai rizikófaktorok

A genetikai tényezők jelentőségét az EIM vonatkozásában a gyerek-szülő, illetve testvérpárok vizsgálatában kimutatható 70%-os, illetve 84%-os konkordanciaértékek erősítik, valamint a jelentős átfedés az IBD és az EIM genetikai rizikólocusok között (9). A genetikai tényezők szerepét támasztja alá a gyerekpopulációban előforduló monogénes IBD kimutatását célzó teljesgenom-vizsgálatok során észlelt 15,36-os ($p < 0,0001$) esélyhányados az EIM megjelenésére, amely 76%-os prevalenciát jelent CD-ben, és 42%-ot UC-ben (10). A CD-ben elsőként azonosított genetikai rizikóvariáns, a *NOD2/CARD15*, sacroileitisben és uveitisben is kimutatható (11, 12). A bőrmanifesztációk közül a pyoderma gangrenosum esetében az *IL8RA*, *PRDM1*, *USP15* és a *TIMP3* locusok között észleltek kapcsolatot az IBD-vel, míg erythema nodosumban a *PTGER4*, *ITGAL*, *SOCSS*, *CD207*, *ITGB3* ismert IBD genetikai locusok mutattak szignifikáns összefüggést (13).

Környezeti tényezők

A legtöbb és legeggyértelműbb adatok a dohányzással kapcsolatosak, amelyek szerint a dohányos Crohn-betegekben nagyobb az EIM esélye, 10%-kal magasabb a bőr- és ízületi érintettség előfordulása, ugyanakkor a dohányzás elhagyásával csökken az EIM megjelenése (14). Az nem teljesen tisztázott, hogy a dohányfüst milyen módon vesz részt az IBD patogenezisében és járul hozzá a folyamat súlyosságához és az EIM gyakoribb megjelenéséhez.

Az immunrendszer aktiválódása

Feltételezik, hogy az intesztinális antigének elleni specifikus immunválasz során létrejövő keresztreaktivitás eredményeként alakulhatnak ki EIM-ek. Ugyanakkor az intesztinális vaszkuláris rendszer adresszinjei, mint a MAD-CAM-1 (a leukocytá $\alpha 4\beta 7$ integrinek targetjei) ektópiás májexpresszióját is leírták (15, 16). Ezen mechanizmusok szerepe egyelőre bizonyításra vár.

A mikrobiom szerepe

Több lehetőség is felmerült a mikrobiom lehetséges szerepével kapcsolatban az EIM kialakulásában. Ilyen lehet a bélmikrobióta-antigén és az extraintesztinális célszervek sejtjeinek epitópjai közötti molekuláris hasonlóság, ami immun-keresztreaktiváshoz vezethet, áteresztő intesztinális barrier mellett létrejövő transzlokáció a szisztémás gyulladás kialakulásában, vagy a „dysbiosis”, illetve a diverzitás elvesztése, amely az intesztinális immunsejtek aktivitását és migrációját okozhatja (4, 17).

Mozgásszervi manifesztációk

A musculoskeletális EIM a leggyakoribb, IBD-s betegek 46%-ában is jelen lehet az alkalmazott klinikai és radiológiai kritériumok függvényében (ízületi fájdalom [arthralgia], ízületi gyulladás [arthritis]). A gyulladásos arthritis a leggyakoribb EIM, amelynek 20-50%-a axialis formában, 5-20%-a pedig perifériás arthritis formában jelentkezik (18). A perifériás (pSpA) forma főleg aszimmetrikus, és elsősorban CD-ben észlelhető. Az életkor előrehaladtával az arthritis prevalenciája jelentősen csökken, ennek megfelelően egyes megfigyelések szerint a 20-30 éves populációban 25%-ban, míg az 50-60 évesek körében csupán 2%-ban fordul elő.

Reumatológiai szempontból az IBD-s betegek mozgásszervi EIM-je a spondylarthritis (SpA) családjába sorolható (19).

A rheumatoid arthritistől eltérően az SpA ritkábban okoz deformitást, és ritkábban társul erózió elváltozásokkal a röntgenfelvételeken. Az SpA mértékének megállapításában gold standardnak számít az Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, amely lehetővé teszi a betegség aktivitásának időbeni követését (20).

Az SpA-csoportba sorolható elváltozások típusosan szorongatívak a reumafaktor (RF) szempontjából, korábbi elnevezés szerint „szeronegatív spondyloarthropathiák”,

1. táblázat: Az IBD mucocutan extraintesztinális manifesztációinak csoportosítása patofiziológia, diagnosztikus megközelítések és terápiás lehetőségek alapján

I. Specifikus bőr-EIM (szöveti egyezés a CD-vel)
„Metasztatikus Crohn”
II. IBD-asszociált kórképek
Erythema nodosum
Aphthosus stomatitis
Psoriasis
Hidradenitis suppurativa
III. Reaktív manifesztációk
Pyoderma gangraenosum
Sweet-szindróma

Rövidítések: EIM = extraintesztinális manifesztáció; CD = Crohn-betegség

ugyanígy többnyire negatív az anticitrullin peptid antitest (ACPA), bár mindkét esetben több a pozitív eset, mint az általános populációban (15%, 10% vs. 5%) (20, 21).

Az axialis arthritis/spondyloarthropatiára (axSpA) jellemző a perzisztáló (elsősorban nyugalomban jelentkező) derékfájdalom. Sok esetben a tünetek jelentkezése és a radiológiai eltérések megjelenése között hosszú évek is eltelhetnek. Az IBD-hez társuló sacroileitis általában bilaterális, és a CD-s betegek akár 50%-ában tünetmentes formában jelentkezik.

Az alapbetegség kezelésének fontos szerepe van az ízületi panaszok csökkenésében, de a betegek jelentős részében ennek ellenére is perzisztálnak a mozgásszervi panaszok.

Szemtünetek

Az ízületi és bőrtünetek után a szemtünetek a leggyakoribb EIM-ek, 2–7%-ban jelentkeznek, gyakrabban CD-ben és gyerekekben (22).

A leggyakoribb formái a szemszárazság, a szemhéjgyulladás, illetve az episcleritis. Az IBD-hez társuló szemtünetek egy része lehet a kezelés következménye is. Az episcleritis enyhe diszkomfortot okoz, aktív gyulladással, illetve relapszusokkal társul, így az alapbetegség kezelése csökkenti a panaszokat. A scleritis igen ritka, de hosszú távon permanens látásvesztéshez vezethet, így fontos, hogy időben felismerjük. Az uveitis a szivárványhártya, a sugártestek és az érhártya gyulladása. Kevésbé függ össze az alapbetegség aktivitásával (22, 23).

Azonnali szemészeti vizsgálat javasolt látásromlás, idegentest-érzés, fixált pupilla, súlyos fejfájás és hányinger esetében.

Kardiovaszkuláris manifesztációk

Pericarditis, myocarditis, vénás és artériás trombózis, arrhythmia, átvezetési zavar, infektív endocarditis, valamint Takayasu-arteritis formájában jelentkezhet (1, 24).

A leggyakoribb kardiovaszkuláris EIM a pericarditis, amely nem mutat összefüggést a betegség aktivitásával (1).

Metaanalízisek szerint az artériás tromboembóliák, illetve a kardiovaszkuláris mortalitás kockázata nem magasabb IBD-s betegekben, de gyakrabban fordulnak elő kardiovaszkuláris betegségek, főleg nőkben (15, 26, 27).

IBD-s betegekben gyakrabban fordul elő hyperhomocysteinaemia, mint az átlag populációban, ami a trombózis kockázatát növeli (28).

Hepatobiliaris manifesztációk

Az IBD-s betegek 20-30%-ában észlelhető abnormális májfunkciós érték (29).

Primer szklerotizáló cholangitis (PSC) esetében 50-80%-ban IBD is jelen van, ugyanakkor az UC-s betegek csak 5%-ában észlelhető PSC, CD-ben (elsősorban a vastagbél-érintettségű) még ennél is kisebb arányban fordul elő (30).

Az UC-vel és a PSC-vel diagnosztizáltak esetében gyakoribb a jobb oldali forma, az ún. „backwash” ileitis jelenléte és a rectum megkíméltsége. Hajlamosító tényező lehet a férfi nem, a dohányzás, az appendectomia és a pancolitis jelenléte a diagnózis felállításakor. Total colectomián átesett betegeknél a PSC progresszióját figyelték meg, míg a májtranszplantáltak esetében sokszor az IBD progressziója látható. PSC esetében magasabb az epeúti és kolorektális daganatok kockázata, emiatt fontos a betegek rendszeres szűrése (31–34).

Autoimmun hepatitis (AIH)/PSC overlap syndroma gyakrabban társul UC-hez, mind CD-hez (29).

Ritka EIM-ek

Az akut idiopátiás pancreatitis (AP) ritka, főleg CD-s betegekben látható EIM. Fontos az elkülönítése az IBD-ben alkalmazott kezelések okozta pancreatitistól (35).

A bronchopulmonalis manifesztáció szintén ritka, jelentkezhet bronchialis megbetegedés, intersticiális (ILD) és granulomatosus tüdőbetegség formájában. Az utóbbi főleg CD-hez társultan, míg az ILD elsősorban UC-ben figyelhető meg (36).

Szintén ritka a glomerulonephritis, az amyloidosis, a nephrolithiasis előfordulása.

Mucocutan extraintesztinális manifesztációk

Az IBD bőrt és szájnyálkahártyát érintő extraintesztinális manifesztációi relatíve gyakoriak, prevalenciájuk Crohn-betegségben magasabb, mint a colitis ulcerosában (37). A patofiziológia, a diagnosztikus megközelítések és a terápiás lehetőségek figyelembevételével a következő csoportosítás lehetséges (1. táblázat): I. specifikus bőr-EIM, ami szövettani egyezést mutat a Crohn-betegséggel („metasztatikus Crohn”); II. IBD-asszociált kórképek (pl. erythema nodosum, aphtosus stomatitis, psoriasis, hidradenitis suppurativa); III. reaktív manifesztációk (pl. pyoderma gangrenosum, Sweet-szindróma) (38).

Erythema nodosum (EN)

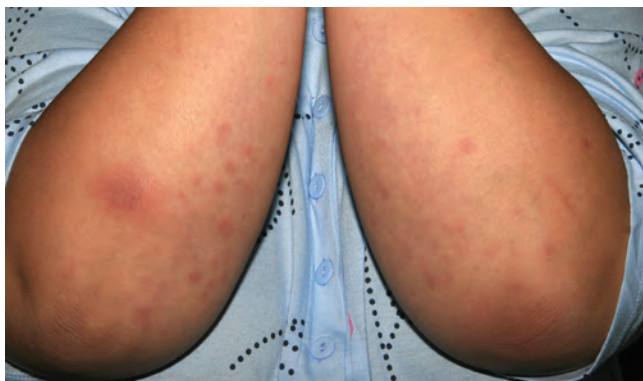
Az EN fő tünetei fájdalmas, vörös (vagy lilás), előemelkedő, 1-5 cm átmérőjű bőr alatti csomók, jellemzően az alsó végtagok feszítő oldalán, leggyakrabban a tibia elülső felszínén (1. ábra). A combtájék és az alkarok is érintettek lehetnek. Női predominancia jellemző, a nőbetegek 15%-ánál több testtáj is érintett (2, 39). A klinikai kép jellegzetessége miatt a diagnózis felállításához bőrbiopsziára nincs szükség. Az EN prevalenciája IBD-s betegek körében CD esetén 5-15%, UC esetében 2-10% közötti (2). Egy nagy elemszámú svájci kohorszvizsgálat eredménye szerint az EN előfordulási aránya 6,8% inaktív, és 2,4% aktív stádiumú CD-s betegek körében (37). Egymásnak ellentmondó eredmények szerepelnek az irodalomban azzal kapcsolatban, hogy a bőrtünet jelenléte az intesztinális gyulladás mértékével egyenesen vagy fordítottan arányos. Az UC betegek körében az EN prevalenciája inaktív UC esetén 2%, aktív gyulladás jelenléte esetén 4,7% (37). Az IBD-hez társuló EN terápiája első vonalban (lokális vagy szisztémás) kortikoszteroid, illetve az anti-TNF-alfa-kezelés is kiváló hatékonyságú alternatíva.

Pyoderma gangraenosum (PG)

A PG általában rapidan növekvő, erythematosus pustulák vagy nodulusok formájában kezdődik, amelyek gyakran mély, szabálytalan szélű, váladékozó ulcusokká alakulnak (2. ábra). A sebváladék-tenyésztés általában negatív (39).

1. ábra: Az erythema nodosum klinikai megjelenése Crohn-betegben

(a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinika fotógyűjteményéből)



A PG előfordulása IBD-ben 0,4–2,6% közöttire tehető (40). Főleg az alsó végtagokat érinti, de megjelenhet 4–7%-ban a fej-nyak régióban, 4–5%-ban a törzsön is (2). A fekélyek lehetnek soliterek vagy multiplexek, egy- vagy kétoldaliak, és méretük a pár centiméterestől a teljes végtagi érintettségig terjedhet (2). Bár kevésbé gyakori, mint az EN, a PG súlyosabb, és az életminőséget nagyobb mértékben befolyásolja. Női predominancia jellemző (39). Egy svájci, nagy elemszámú kohorszvizsgálat szerint inaktív Crohn-betegség esetén 1,4%, aktív CD-ben 2,4% volt a PG előfordulási aránya. UC-betegek esetén inaktív szakban a betegek 1,5%-ánál, aktív szakban a betegek 3%-ánál fordult elő (37). A PG hátterében az esetek 50%-ában IBD áll, és súlyosabb lefolyású, vastagbél-érintettséggel járó IBD-hez gyakrabban társul PG (2). Alkalmanként peristomalis PG is előfordulhat. A diagnózis a klinikai képen alapul, a bőrbioopszia vétele kifejezetten ellenjavalt, mivel súlyosbíthatja a tüneteket (patergiás jel). A terápiás lehetőségek közt orális kortikoszteroid (40-60 mg/nap, majd fokozatos csökkentés), cyclosporin A (kezdeti szérumszintcél 150-300 ng/ml), tacrolimus (kezdeti szérumszint 10-15 ng/ml) vagy anti-TNF-alfa (infliximab, adalimumab) adása szerepel. Helyileg alkalmazott tacrolimus is hatékony lehet korai, peristomalis léziók esetén (0,1% tacrolimuskenőcs napi 2 alkalommal).

„Metasztatikus Crohn”

A Crohn-betegség „metasztázisának” tekinthetőek azok a léziók, amelyek a gasztrointesztinális (GI) traktushoz közvetlenül nem kapcsolódva jelennek meg, de a szövettani képet nem elsajtosodó granulomatosis jellemzi a CD intesztinális léziókhöz hasonlóan (42). Előfordulása ritka, leginkább esettanulmányokból ismert. Az életminőséget főleg a genitális, vulvovaginális érintettség nagymértékben befolyásolja. A metasztatikus CD megjelenése és a bélben zajló gyulladás aktivitása közt nem találtak összefüggést (39). Kezelése történhet helyi vagy szisztémás kortikoszteroiddal, immunmodulátorokkal, TNF-alfa-gátlókkal (43–47).

2. ábra: Pyoderma gangraenosum klinikai megjelenése Crohn-betegben

(a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinika fotógyűjteményéből)



3. ábra: Hidradenitis suppurativa axilláris lokalizációjú heges, fistulázó, gyulladt nodusok és abszcessusok formájában való megjelenése Crohn-betegben

(a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinika fotógyűjteményéből)



Sweet-szindróma

A Sweet-szindróma vagy más néven akut lázas neutrophil dermatosis ritka extraintesztinális manifesztációja az IBD-nek (2, 39). A kórképre jellemző a változatos méretű, végtagokat, kézfejet, törzset, arcot érintő, fájdalmas, papulosquamosus exanthemák vagy nodulusok jelenléte. Jellemzően malignus kórképekkel, fertőzésekkel hozhatók összefüggésbe, és csak ritkább esetben IBD-vel. Túlnyomórészt nőket érint (>80%), és társulhat más EIM-ekkel (arthritisz, láz, szemtünetek), és lehet gyógyszerrelkötvetkezménye is (pl. azatioprin) (41). A tünetek intenzitása a bélben zajló gyulladás mértékével párhuzamosan változik. A diagnózis leggyakrabban (52%) már ismert IBD esetén születik (39, 41). Terápiája elsősorban helyi és szisztémás szteroid (40-60 mg/nap), valamint immunmodulátorok.

Szájnyálkahártyát érintő EIM

Vita tárgyát képezi, hogy a szájnyálkahártyát érintő léziók az IBD EIM-jének vagy a GI traktus felső szakaszát érintő IBD-nek tekinthetők. Az IBD-s betegek körében az aphthosus stomatitis (főleg CD-ben) és a periodontitis is gyakori. A szájnyálkahártyát érintő léziók előfordulási aránya 5-50% közötti (48-50), gyermekeknél 7-23% (50). Egy nagy elemszámú fogászati kohorszvizsgálat szerint az aphthosus stomatitis prevalenciája CD-betegek körében 10%, UC-ben 4% (39). A fekélyek morfológiája hasonló az ileumot vagy colont érintőkéhez: kerek vagy ovális, fáj-

dalmas, sárga pseudomembránnal fedett, erythematosus szegélyű léziók. Általában a buccalis és labiális mucosát érintik. Helyileg kortikoszteroid- és fájdalomcsillapító-kezelés, illetve szisztémásan kortikoszteroid, anti-TNF-alfa adása javasolt. A periodontitis ödémával, vérzéssel járó krónikus ínygyulladás, amely hosszú távon a fogakat kihorgonyzó csont és lágyszövet károsodásához, a fogak elvesztéséhez vezet. A gingivitis és a periodontitis gyakorisága magasabb IBD-s betegek körében, mint az egészséges populációban (51). A periodontitis patomechanizmusában az orális mucosa baktériumflórájának változása is szerepet játszik (52). Fő rizikófaktora (a nem megfelelő szájhigiéne mellett) a dohányzás (51, 53). Az aphthosus stomatitis és a periodontitis tüneteinek súlyossága általában arányos a bélben zajló gyulladás aktivitásával, és főleg a perianalis érintettséggel kapcsoltan gyakori.

IBD-hez társuló, immunmediált bőrbetegségek

IBD-s betegek körében a bőrt érintő, immunmediált gyulladásos betegségek előfordulási aránya magasabb, mint az átlagpopulációban. A psoriasis prevalenciája 9,6% Crohn-betegek, és 5,7% colitis ulcerosások közt. Hasonló immunpatomechanizmus lehetőségét veti fel a gyulladásos bélbetegeknél alkalmazott anti-TNF-alfa-terápia psoriasist indukáló/súlyosbító mellékhatása (54).

A hidradenitis suppurativa (HS) előfordulása 6,8-10,6% közötti IBD-s betegpopulációban, a Crohn-betegek szignifikánsan nagyobb arányban (71,6%) érintettek (55). Szoros asszociáció feltételezhető a két kórkép közt a klinikai (3. ábra) és szövettani kép (sipolyok, fistulák, granulomatosus gyulladás, hegesedés), a patogenezis (genetikai és mikrobiom-eltérések, immundiszreguláció) és a TNF-alfa-gátló-kezelésre adott hasonló terápiás válasz alapján (56).

Összefoglalás

Az extraintesztinális manifesztációk alapvetően meghatározzák a beteg életminőségét. IBD-ben ezen gyulladásos manifesztációk szisztematikus keresése, azonosítása fontos a sikeres kezelés érdekében (57). A változatos klinikum multidiszciplináris megközelítést és ellátást igényel.

Irodalom

- Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 31. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0698-1>
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1982-92. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>
- Orchard T. Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 512-7. <https://doi.org/10.1007/s11894-003-0042-6>
- Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 541-554. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy191>
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116-22.

<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x>

6. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1794-800.

<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000429>

7. Stawarski A, Iwanczak B, Krzesiek E, et al. Intestinal complications and extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease. *Pol Merkuriusz Lekarski* 2006; 20: 22-5.

8. Lazzarini M, Bramuzzo M, Ventura A. Association between orofacial granulomatosis and Crohn's disease in children: systematic review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7497-504. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7497>

9. Satsangi J, Grootsholten C, Holt H, et al. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 738-41. <https://doi.org/10.1136/gut.38.5.738>

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

AZ AGY-BÉL TENGELY:

A GYERMEKEK KÖZÖSSÉGBE KERÜLÉSE KÜLÖNÖSEN SÉRÜLÉKENY IDŐSZAK LEHET A BÉLFLÓRA SZÁMÁRA - KIEMELTEN FONTOS AZ AGY-BÉL TENGELY EGYENSÚLYA

AZ ÉLET ELSŐ NÉGY ÉVE¹



A mikrobák már a méhen belüli időszakban megkezdik a belek kolonizációját



Ez egyszerre zajlik a neurobiológiai fejlődéssel



És a gyermek 4 éves koráig folytatódik



A BÉLFLÓRA HAT²

Az érzelmi viselkedésre



A tanulásra és memóriára



A társas interakciókra



A táplálkozási szokásokra



A KÖZELMÚLT KUTATÁSAI KIMUTATTÁK, HOGY LÉTEZIK EGY „INFORMÁCIÓS” TENGEY A BELEK ÉS AZ AGY KÖZÖTT, MELYEN KÉTIRÁNYÚ A FORGALOM³⁻⁵

VISELKEDÉS



A keringésben lévő gyulladásos citokinek szintjének változásai befolyásolják az agy működését.



A bélflóra egyensúlya.



HOMEOSZTÁZIS



Bizonyos agyi régiók aktiválódása az éhség, szorongás, stressz vagy az öröm által.



A belek átteresztőképességében, mozgásában, kiválasztásában és mikrobiom-összetételében immunsejtes szabályozás hatására bekövetkező változások.

[1] Flannery J, Callaghan B, Sharpton T, Fisher P, Pfeifer J. Is adolescence the missing developmental link in Microbiome-Gut-Brain axis communication?. *Developmental Psychobiology*. 2019;61:783-795. <https://doi.org/10.1002/dev.21821> [2] Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *125*(3), 926-938, Preklinikai vizsgálat [3] Gulas E, Wyśiadecki G, Strzelecki D, Gawlik-Kotelnicza O, Polgaj M. Can microbiology affect psychiatry? A link between gut microbiota and psychiatric disorders. *Psychiatr. Pol.* 2018; 52(6): 1023-39. [4] Tonini I, Vaz D, Mazur C. Gut-brain axis: relationship between intestinal microbiota and mental disorders. *Research, Society and Development*. 2020; 9(7):1-14. [5] Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):738-48.

VÉDI ÉS HELYREÁLLÍTTJA A BÉLFLÓRA EGYENSÚLYÁT, ÍGY HATÉKONYAN SEGÍTI A GYÓGYULÁS FOLYAMATÁT.

**KETTŐS
VÉDELEM**

HOZZÁJÁRULHAT A SZERVEZET VÉDEKEZŐKÉPESSÉGÉHEZ.

Elsősorban gyermekek
kezelésére ajánljuk



Az egész család számára



CUKORMENTES



LAKTÓZMENTES



GLUTÉNMENTES



NORMAFLORE
BELSŐLEGES
SZUSZPENZIÓ

BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL
A NORMAFLORE GYÓGYSZEREK
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!

NORMAFLORE EXTRA
4 MILLIÁRD/5 ML
BELSŐLEGES
SZUSZPENZIÓ



*Az IQVIA Pharmatrend MAT 07/2021 adatok alapján a Normaflore a legnagyobb dobozszámban eladott termék a O3F1+O3D5 kategóriákban.

Bacillus clausii spórát tartalmazó, vény nélkül kapható gyógyszerek. A Normaflore gyógyszerek használata az antibiotikum-kúra első napjától a kúra teljes ideje alatt, illetve azt követően legfeljebb 1 hétig ajánlott. A Normaflore belsőleges szuszpenziót és a Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml probiotikumokat gyerekek és felnőttek egyaránt alkalmazhatják.



A perkután endoszkópos gastrostomia helye és jelentősége a táplálásterápiában, évtizedes tapasztalatok függvényében

Taller András dr.

Uzsoki Utcai Kórház, II. sz. Belgyógyászati Osztály, Budapest
Correspondence: taller@uzsoki.hu

A perkután endoszkópos gastrostomia (PEG) elterjedt szondatáplálási technika azon betegek számára, akik hosszú távon nem képesek megfelelő mennyiségű táplálékot magukhoz venni. Mivel a PEG biztonságos és egyszerű eljárás, előfordulhat, hogy nem kellő körültekintéssel, és nem a megfelelő időben helyezik be ezeket a tápszondákat. A mesterséges enterális táplálásról a PEG-nek is köszönhetően gyarapodtak a gyakorlati ismereteink, és megváltozott a gondolkozásunk az indikációról. A közlemény három évtized tapasztalata alapján ad áttekintést az eljárásról és annak mindennapi klinikai alkalmazásáról.

KULCSSZAVAK: tápláltsági állapot, perkután endoszkópos gastrostomia, indikáció, ellenjavallat, időzítés

The role and importance of percutaneous endoscopic gastrostomy in clinical nutrition in light of several decades practice

Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is a worldwide accepted procedure of artificial enteral nutrition for patients who are unable to eat the required amount in the long run. However due to the fact that it is a safe and easy technique it might lead to use with inappropriate indications and with questionable timing. Due to PEG we know more about artificial enteral nutrition, and our mindset about indications changed as well. This publication gives any overview of the procedure and its clinical usage in light of the three decades of experience that we have.

KEYWORDS: nutritional state, percutaneous endoscopic gastrostomy, indication, contraindication, timing

Bevezetés

A perkután endoszkópos gastrostomia (PEG) technikáját *Gauderer és munkatársai* dolgozták ki és közzölték 1980-ban (1). A PEG minimálisan invazív, biztonságos és egyszerű endoszkópos terápia, amely laparotomia nélkül – de a szervezet integritásának megsértésével – teszi lehetővé a tápsipolyképzést. Az eljárás az elmúlt 40 évben világszerte elterjedt, és hazánkban is a napi gyakorlat részévé vált. A PEG használható a gyomor vagy a coecum dekompressziójára, az epe tápcsatornába történő visszavezetésére, gyomorvolvulus korrekciójára és a rossz ízű, per os alkalmazhatatlan gyógyszerek bevitelére is, de a

leggyakoribb indikáció változatlanul a gasztroenterális táplálás biztosítása.

A PEG az első olyan operatív endoszkópia, amelyet nem egyetlen endoszkópos orvos végez, hanem – mint a sebészeti műtőkben – több kolléga összehangolt munkáját igényli. Az első endoszkópos terápia, amelynek során „kiléptünk a tápcsatorna lumenéből”. Mindez megváltoztatta az endoszkópos szakemberek gondolkozását, kitérítette az operatív endoszkópia lehetőségeit, behozta az endoszkópos laborokba a műtői körülmények közt végzett munka szigorát, és új, komplex lehetőséget jelentett a problémák endoszkópos megoldásában. A szövődmények elkerüléséhez elsősorban az előírások szigorú betar-

1. táblázat: A malnutrició és a cachexia szűrésére használt módszerek

		MUST	NRS-2002	MNA-SF	ESPEN - 2015	ASPEN/AND
Etiológia	Csökkent táplálékfelvétel	+	+	+	+	+
	Fennálló betegség/gyulladás	+	+	+	+	+
Tünetek	Anorexia			+		
	Gyengeség			+		
Fenotípus	Testsúlyvesztés	+	+	+	+	+
	BMI	+	+	+	+	
	Izomtömeg			+	+	+
	Zsírtömeg					+
	Folyadékretenció/ascites					+
	Izomerő					+

Rövidítések:

ASPEN/AND = American Society of Parenteral and Enteral Nutrition / Academy of Nutrition and Dietetics;

ESPEN = European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; MNA-SF = Mini Nutritional Assessment Short Form;

MUST = Malnutrition Universal Screening Tool; NRS-2002 = Nutritional Risk Screening-2002

tása szükséges, a hosszú távú sikerhez azonban elengedhetetlen a körültekintő betegbeválasztás és a megfelelő tartós gondozás.

A PEG behozta az endoszkópos laborokba a belgyógyászati, holisztikus gondolkozást is. Az elmúlt évek tapasztalata igazolta, hogy a PEG akkor szolgálja a beteg érdekeit, ha a tényeken alapuló orvosláson túl az endoszkópos szakember képessé válik személyre szabott, jól átgondolt, megalapozott, előrelátó és megfelelő felvilágosítás után a beteggel egyetértésben döntéseket hozni. Ha csak azért részesül a beteg PEG-táplálásban, mert az technikailag kivitelezhető, azzal senki sem jár jól. A rövid életkilátás, a sok szervi elégtelenség és a sepszis esetén behelyezett PEG a beteg állapotán ronthat, és a szövődmények esélyét is növeli.

A PEG-táplálásra szorulóknak jellemzően súlyos betegek, gyakran nehezen prognosztizálható életkilátással, akiknél a metodikához kapcsolódó morbiditás és mortalitás sem elhanyagolható. Az elmúlt évtizedek tapasztalata alapján a PEG-táplálás indikációs köre a kezdetekhez képest jelentősen bővült és finomodott. Az elmúlt negyven évben számos technikai változtatást, speciális helyzetekre alkalmazható megoldást közöltek, de a legelterjedtebb, legbiztonságosabb módszer továbbra is a *Keymling* szerint módosított fonaláthúzásos, ún. pull-through eljárás (2).

A tápsipolyképzésnek elterjedt, de nem kompetitív, hanem komplementer lehetőségei a radiológiai intervenció és a laparoszkópos sebészi eljárás. Közel kettőszázezer, a három lehetőség egyikével készült gastrostomia retrospektív vizsgálata alapján az endoszkópos technika esetén a legkevesebb a szövődmény (colonperforáció, infekció, transzfúzióigénylő vérzés), a mortalitás és a kórházi újraképzés (3).

A sikeres PEG-tápláláshoz ismerni kell az indikációkat, a kontraindikációkat, fel kell mérni a beteg tápláltsági állapotát, meg kell győződni arról, hogy a beteg és/vagy a környezete alkalmas-e a szondatáplálás gyakorlati kivitelezésére. A társszakmák bevonásával meghozott döntést igényel a PEG, amelyben azonban a technikai kivitelező gasztroenterológusnak kulcsszerepe van.

A tápláltsági állapot felmérése

A beteg tápláltsági állapotát minden orvos-beteg találkozás során fel kell mérni. A rizikóállapotok meghatározására több módszer is ismert (1. táblázat). A MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) a legáltalánosabban használtak egyike. Új és egyszerű módszer a GLIM- (Global Leadership Initiative on Malnutrition) kritériumok alkalmazása (4). A GLIM három fenotípust (nem akaratlagos testsúlyvesztés, alacsony BMI, csökkent izomtömeg) és két etiológiai kritériumot (csökkent táplálékfelvétel és -hasznosulás, súlyos heveny vagy krónikus betegség) vesz figyelembe. Egy fenotípus és egy etiológiai kritérium szükséges a malnutrició diagnózisához. A fenotípus-kritériumok számokkal kifejezhetők, és ezek alapján kimondható, hogy milyen mértékű

2. táblázat: A malnutrició súlyosságának csoportosítása a GLIM-kritériumok

	Fenotípus-kritériumok		
	Testsúlyvesztés (%)	BMI (kg/m ²)	Izomtömegcsökkenés
Mérsékelt	5-10% az elmúlt 6 hónapban vagy 10-20% több mint 6 hónap alatt	<20 – 70 év alatt vagy <22 – 70 év felett	Mérsékelt
Súlyos	>10% az elmúlt 6 hónapban vagy >20% több mint 6 hónap alatt	<18,5 – 70 év alatt vagy <20 – 70 év felett	Súlyos

(mérsékelt vagy súlyos) malnutrícióról van szó (2. táblázat). Az etiológiai kritériumok a táplálásterápia módjának megválasztásában segítenek. A csökkent táplálékfelvételnél és -hasznosulásnál több oka is lehet, amelyeket szintén figyelembe kell venni a mesterséges táplálás megkezdésekor. Ok lehet a nem megfelelő összetételű táplálkozásokon túl a rossz szájhigiéniá, az anorexia, a dysphagia, a nyelőcsőszűkület, az emésztőrendszeri betegségek, a malabszorpció, valamint a hányingerrel, hányással, hasmenéssel, szorulással, hasi fájdalommal, gastroparesissal járó betegségek, a depresszió, de akár gyógyszer mellékhatás is.

Az egyén alkalmasságának felmérése

A hozzátartozók, de gyakorta a beteg és az orvos is túlbecsüli a PEG-táplálás várható előnyeit, aztán látva a kedvezőtlen kimenetelt, elégedetlenné és az eljárással szemben általánosságban elutasítónak válhatnak. A malnutríció tényének megállapítása után számos kérdést kell feltenni és megválaszolni: akarja-e a beteg a PEG-táplálást, milyen a konkrét beteg prognózisa; milyen hatással lesz a betegség a tápláltsági állapotra; milyen hatása lesz a PEG-táplálásnak a betegség lefolyására és az életminőségre; a tápszonda-behelyezéssel járó rizikó lényegesen kisebb-e, mint a táplálás várható haszna, előnye; milyen hatásuk lesz a társbetegségeknek a szövődményekre.

A PEG-táplálás korlátozza a mindennapi tevékenységet, és ezt a betegek ötöde negatívan éli meg. Nők, idősek és magasan iskolázottak viselik nehezebben ezeket a korlátokat, de befolyással van az alapbetegség és a táplálási forma is (5). Az életminőséget nem befolyásoló, azt javító és rontó hatásról szóló közlemények egyaránt vannak (6). Ezért is fontos, hogy a betegek és a táplálásban segédkezők megfelelő tájékoztatást kapjanak a várható előnyökről, a kockázatokról, a korlátokról és a lehetséges szövődményekről, mielőtt írásos beleegyezésüket adják.

A PEG-táplálás alkalmas az élet meghosszabbítására, de nem minden esetben jár az életminőség javulásával (7). A beteg az életszemlélete szerint kívánhat mennyiségi, azaz egyszerűen években kifejezhető, vagy minőségi életet, amit az orvosnak tiszteltetben kell tartania. A hozzátartozók a kritikus és nehezen prognosztizálható esetekben jellemzően mennyiségi életet szeretnének; de a döntés nem az övék. A PEG indikációjának etikailag is megalapozott algoritmusát, beépítve abba a beteg döntéshozatalának elfogadását is, az 1. ábra szemlélteti.

A PEG időzítése

A PEG-táplálás nem az infaust esetek terminális időszakában alkalmazandó (7). A malnutríció megfelelő táplálással és oki kezeléssel visszafordítható, a cachexia érdemben már nem befolyásolható. Ha a beteg a testsúlyának 15-20%-át már elveszítette,

vagy ha három hónap alatt több mint 12 kg-ot fogyott, akkor a tápláltsági állapotot csak stabilizálni lehet, javítani nem (8).

Ma a mesterséges táplálásra már nem mint az ápolás szükséges velejárójára tekintünk, hanem a terápia szerves részének tartjuk. Bizonytalanság esetén 1-2 hetes átmeneti nasogastricus (NG) szondatáplálás mellett javasolt az általános állapot alakulásának megfigyelése. Pozitív irányú változás esetén ajánlott a PEG. Felnőtt betegek esetén a kizárólagos PEG-táplálás létjogosultsága – ritka kivételektől eltekintve – megkérdőjelezhető. A PEG-re inkább mint a kiegészítő táplálék- és folyadékbevitel lehetőségére kell tekinteni. A szondatáplálás megkezdése indokolt szuboptimális tápláltsági állapotban és optimális tápláltsági állapot esetén is, ha a betegség kezelése közben hypoalimentatio léphet fel.

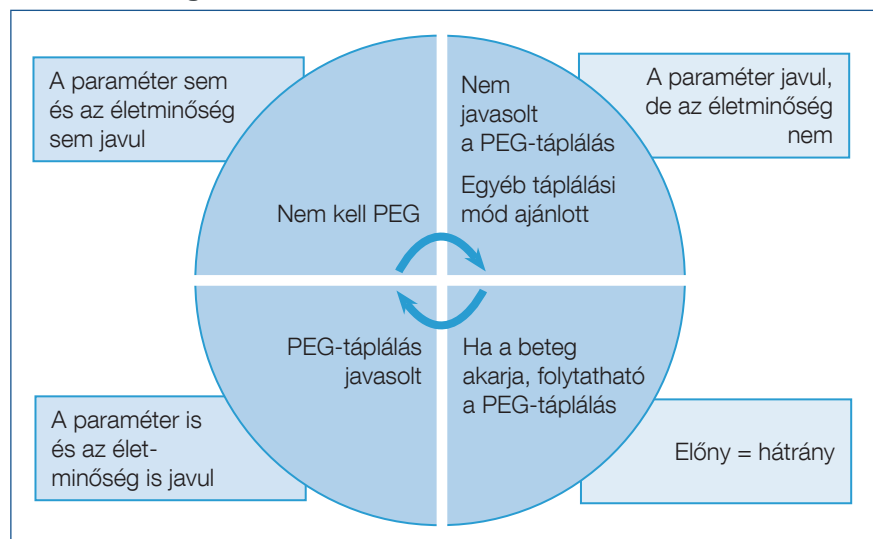
Vannak állapotok, betegségek, amikor csak átmeneti, de négy hetet meghaladó PEG-táplálásra van szükség. Ilyenkor sor kerülhet preventív PEG-re, vagy dönthetünk reaktív PEG-ről, azaz csak akkor helyezzük be a tápszondát, ha az kikerülhetetlenül szükségessé vált. A beteg terhei csökkennek, ha az endoszkópos intervenció műtéttel egyidejűleg, intraoperatív módon történik.

Indikációk és kontraindikációk

A nem kielégítő táplálékfelvételnél számos és sokszor komplex oka lehet. Az okok alapján az indikációk három csoportba oszthatók: neurológiai okok, stenosis, illetve hiperkatabolikus állapottal járó heveny vagy krónikus betegségek (3. táblázat). Mivel minden egyes esetben a betegség stádiumától, a társuló betegségektől, a szociális, a mentális és a gazdasági helyzettől függően eltérő prognózisa van, egyénre szabott döntést kell hozni. PEG-táplálást ma – szemben a korábban javasolt 2-3 héttel – 4 hetet meghaladó szondatáplálási igény esetén tartunk indokoltnak. A 4 hét nem merev javaslat, inkább az elhamarkodott alkalmazástól véd.

A gyomorba történő táplálás élettani, a vékonybél-táplálás kevésbé az, de indokolt, ha a gyomorürülés akadályozott, ha korábbi műtétek miatt a gyomorba nem lehet

1. ábra: A PEG-javallat etikai szempontok figyelembevételével felállítható algoritmus



3. táblázat: A PEG-táplálás indikációi

Neurológiai	Post-stroke dysphagia, bulbar paralízis, motoneuron-betegségek, Parkinson-kór, arckoponya-sérülés, tumor, korai nem súlyos demencia, cerebrális paresis, neurodegeneratív betegségek, dystrophia musculorum progressiva, spinális izomatropia
Stenosiszt okozó állapotok	Oropharyngealis tumor, a fej-nyak régió tumorai, rekonstrukciós fej-nyak sebészet, a nyelőcső malignus vagy benignus szűkülete ± tracheoesophagealis fisztula
Hiperkatabolizmus	Súlyos égési sérülés, politrauma, prolongált kóma, critical illness, krónikus tüdő- és szívbetegség, onkológiai kórképek, mucoviscidosis, AIDS, Crohn-betegség, rövidbél-szindróma, pszichiátriai betegségek

a tápszondát behelyezni, ha befolyásolhatatlan a gastrooesophagealis reflux, vagy ha aspirációs pneumónia veszélye áll fenn. A táplálás módjának megválasztásakor arról sem szabad megfeledkezni, hogy a jejunalis táplálás szövődményei meghaladják a gyomorba történő táplálását.

A legfontosabb ellenjavallatok a 4. táblázatban láthatók. Relatív ellenjavallat az ascites. Ha nem nagy mennyiségű, és paracentesis után egy hét alatt nem telődik vissza, a PEG behelyezhető, de csak gastropexiával kiegészítve. Relatív ellenjavallat a ventriculoperitonealis sönt (VPS) is. A javasolt sorrend a VPS-t követő PEG. Ha előbb helyezik be a PEG-et, nagyobb az esélye VPS-fertőzésnek. A PEG előtt röntgenátvilágítással meg kell győződni a VPS pozíciójáról, hogy az esetleges söntsérülést a hasfal átszúrása közben elkerüljük. Ennek az esélye nagyobb, ha a sönt a mellkas bal oldalán fut le. Megelőző hasi műtétek esetén javasolt a szúrás helyét a műtéti hegtől legalább 2 cm-rel távolabbra helyezni és „safe-tract technikával” (fiziológias sóoldattal félig töltött fecskendővel folyamatos szívás mellett) szúrni. (A PEG behelyezésétől el kell tekinteni, ha

a fecskendőben előbb jelenne meg levegőbuborék, mint-hogy a tű a gyomor ürterébe érne.) Fokozott a vérzésveszély az antitrombotikus kezeléssel járóknál. A tromboembólia kockázatától függően eltérő stratégiára van szükség. A javasolt stratégiát az 5. táblázat foglalja össze.

Neurológiai indikációk

A PEG-et igénylő neurológiai okok lehetnek potenciálisan reverzibilis (stroke, tumor, trauma) és irreverzibilis (amyotrophiás lateralsclerosis [ALS], sclerosis multiplex, Huntington-chorea) oropharyngealis dysphagiával járók. Előbbi esetben – a bizonytalan prognózis és a gyakori tápcsatornamotilitás-zavar miatt PEG (vagy PEJ) 10-14 napos nasogastricus szondatáplálás után javasolt, akkor, ha a szondatáplálásnak kimutatható a pozitív hatása. Az irreverzibilis dysphagiával járó állapotokban csak protektív, preventív és palliatív szerepe van a PEG-táplálásnak. A gyakori gasztrointesztinális motilitászavar miatt javasolt a PEG előtt NG-szonda használata. Ha a nyelési képesség 2 héten belül nem áll helyre, és a beteg általános állapota kielégítő,

4. táblázat: A PEG ellenjavallatai

Abszolút	Relatív
Súlyos haemostasis zavar (thrombocytaszám <50 000/μl, inr <1,5)	Carcinosis peritonei
Betegségek akut szaka	Albumin <25 g/l
Peritonitis	Veseelégtelenség
Ileus	Leukopenia
Szeepszis	Immunszuppresszív kezelés
ASA score > IV	Fekélyvérzés a közelmúltban
Újraélesztés után 72 órával is fennálló súlyos neurológiai tünetek	Terminális állapot, permanens vegetatív állapot
Krónikus ambuláns peritonealis dialízis	Súlyos pszichózis
Agyvérzés lélegeztetési igényvel	Súlyos demencia
Sokszervi elégtelenség	Táplálkozási negatívizmus
<30 nap életkilátás	Megelőző hasi műtét
Stage IV tumor kevesebb mint 6 hónap életkilátással	Ápolás, táplálás megkönnyítése
Nagy mennyiségű ascites	Kis mennyiségű ascites
Szervinterpozíció	A transzillumináció hiánya
Sérülés a szúrás helyén	Graviditás
Beleegyező nyilatkozat hiánya	Ventriculoperitonealis sönt

Rövidítés:

ASA = American Society of Anesthesiologists

5. táblázat: PEG az antitrombotikus kezelésen lévőknél

Gyógyszer	TE-rizikó	A kezelés elhagyása	A kezelés újratekzdése
ASA		Marad	
P2Y12	Kis TE-rizikó (ISZB, CVD, PAD)	Elhagyni 5 nappal elötte	7-14 nap múlva
	Nagy TE-rizikó (DES <12 hó, BMS <1 hó, ACS <3 hó)	Kardiológiai konzílium	1-2 nap múlva
VKA	Kis TE-rizikó (Ao mech. műbill., biol. műbill., NV-PF, >3 hónapos VTE, thrombophilia)	Elhagyni 5 nappal elötte Az INR <1,5 legyen	Vissza aznap este, kontroll-INR 1 hét múlva
	Nagy TE-rizikó (mitr. mech. műbill., V-PF, MS + PF, <3 hónapja VTE)	Elhagyni 5 nappal elötte 2 nap múlva LMWH LMWH 24 órával elötte ex Az INR <1,5 legyen	Vissza aznap este + LMWH a terápiás INR-ig
NOAC		Utolsó adag 48-72 órával	2-3 nap múlva

Rövidítések:

ACS = akut koronáriszindróma; BMS = bare metal stent; CVD = kardiovaszkuláris betegség; DES = gyógyszerkibocsátó stent; ISZB = iszkémiás szívbetegség; MS = mitralis stenosis; NOAC = új típusú véralvadásgátló; NV-PF = nonvalvularis pitvarfibrilláció; PAD = perifériás artériás betegség; TE = tromboembólia; VKA = K-vitamin-antagonista; VTE = vénás thromboembólia; V-PF = valvularis pitvarfibrilláció

továbbá várhatóan több mint 4 hetes szondatáplálásra lesz szükség, akkor indokolt a PEG. A fiatal, koponyatrauma miatt szondatáplálásra szorulók kivételt jelentenek: számukra ajánlatos a PEG-szonda mielőbbi behelyezése.

A felnőttkori neurológiai kórképek közül a cerebrovaszkuláris lézió, a koponyatrauma, illetve az ALS és a Parkinson-kór a leggyakoribb PEG-indikációk (9). Az első két kórkép esetén a nyelési zavar áthidalása, ALS-ben pedig a tápláltsági állapot javítása, az aspiráció kivédése és az ápolás megkönnyítése céljából alkalmazzuk.

Post-stroke dysphagia

Az agyi vaszkuláris léziók gyakorta vezetnek a megváltozó mozgás- és beszédképességen, illetve depresszió túl dysphagiához is. A dysphagia következménye a malnutrició és az életminőség további csökkenése. Ha a tápláltsági állapot stroke után gyorsan romlik, annak rövid távon is negatív hatása lesz az életkilátásra. A betegek zöménél a dysphagia négy hét alatt megszűnik, de kb. 15%-uknál tartósan megmarad (10, 11). A korai szondatáplálás javítja az életkilátásokat, csökkenti a halálozást, de a PEG-táplálás megkezdése legkorábban két hét elteltével jöhet szóba, addig a nasogastrius szonda használata javasolt. A PEG segíti a rehabilitációt, lehetővé teszi a nyelési gyakorlatok korai megkezdését, kivédheti az aspirációt és a dekubitalódást. Aspirációs pneumónia, gyakori regurgitáció, hányás és egyéb motilitászavar esetén jejunális táplálás javasolt. Idős, vaszkuláris lézió miatt nyelésképtelenek esetén elfogadható, ha PEG-táplálásban csak a rehabilitálhatók részesülnek.

ALS

Az ALS a leggyakoribb motoneuron- (mozgatóneuron-) betegség, amellyel PEG vonatkozásában a gasztroenterológust megkeresik. Orális kiegészítő táplálás ellenére be-

következő fogyás, változatlan testsúly, de 20 kg/m² alatti BMI vagy a nyelés nehezítettsége esetén PEG javasolt (12). A szonda behelyezése addig történjen meg, amíg az erőltetett kilégzési vitálkapacitás (FVC) 50% feletti, és a pCO₂ 45 Hgmm feletti. Optimális, ha a PEG-et változatlan per os táplálkozás mellett kiegészítő kalóriabevitel céljából használják, de akár csak a folyadékigény vagy a gyógyszerbevitel biztosítása is történhet azon keresztül. Harminc százalék alatti FVC ellenjavallata a PEG-nek, ebben a stádiumban intravénás rehidráció és nasogastricus szondán át folytatott táplálás javasolt. Különös körülméknél igényel a premedikáció, és fontos, hogy a beavatkozás után megtörténjen a gyomor desufflatiója is.

Parkinson-kór

Parkinson-kórban a dyskinesia progressziója a mindennapi tevékenységet korlátozva, az életminőséget rontva rokkantsághoz vezethet. Levodopa-carbidopa intesztinális gél portábilis pumpán át a duodenumba történő folyamatos infúziójával a mozgászavarok jól kezelhetők. A gyógyszerbevitel PEG-DET-tel (duodenal extension tube) oldható meg (13, 14). A Parkinson-kórban gyakori dysphagia és fogyás is lehet PEG-indikáció.

Arckoponya-trauma

Koponyasérülteken a perorális gasztroszkópiával szemben előnyösebb lehet a transznazális endoszkópia.

Demencia

Előrehaladott demencia idején a táplálékfelvétel csökken, megkezdődik a testsúlyvesztés, és növekszik a mortalitás. A táplálkozási negativizmus miatt – a tápláltsági állapot és az életminőség javításának a reményében, illetve az ápolás megkönnyítése céljából – szokták a PEG-et kérni.

A kérés ilyenkor sosem a betegtől, hanem a hozzátartozók és kollégák felől érkezik. Az fogalmazódik meg, hogy az megengedhetetlen, hogy valaki éhen vagy szomjan haljon. Azt kevesen fogadják el, pedig vizsgálatok igazolják, hogy ezekben az állapotokban már nincs éhségérzet, és a szomjúságérzet is csökkent (15). Számos irodalmi adat és ajánlás szól amellett, hogy előrehaladott demencia esetén PEG-táplálás nem javasolt, mert nem javul sem a tápláltsági állapot, sem a komfortérzet, sem az élettartam, sem az életminőség, nincs javulás a mérhető laborparaméterekben, viszont a szövődmények esélye e betegeket fokozottan veszélyezteti (16). A demencia korai fázisában, amikor a beteg még felfogja, hogy miért helyezik be a tápszondát, és együtt is működik, javasolt a PEG.

Gyermekgyógyászati indikációk

Kiegészítő vagy kizárólagos szondatáplálást igénylő krónikus betegségben szenvedő gyermekeknek a PEG-táplálás megoldást jelent. A PEG-szonda behelyezésével kapcsolatban alsó súlyhatár nem ismert. A gyermekgyógyászati indikációk némileg eltérnek a felnőttkoriaktól, de mindenképpen más megközelítést igényelnek (17). A tápláltsági állapot, a folyadékháztartás és a növekedés, fejlődés biztosítása mellett a megfelelő gyógyszerbevitel szükségessége is képezheti az indikáció alapját. Elsősorban neuromuscularis, fejlődésneurológiai, progresszív metabolikus, illetve anyagcsere-betegségek állnak a szondatáplálást indokoló nyelési zavarok hátterében, de PEG válhat szükségessé onkológiai kezelés miatt, illetve malnutricióhoz vezető krónikus betegségek (szívbetegség, vesebetegség, mucoviscidosis, rövidbél-szindróma, Crohn-betegség, HIV) miatt is. A neurológiai kórképek járhatnak olyan deformitással (pl. súlyos kyphoscoliosis), amelyek, ha lehetlenné nem is teszik a PEG-et, de precíz fizikális vizsgálatot, majd a PEG behelyezése során fokozott figyelmet igényelnek. Biztosan több mint 3 hónapon át szükséges szondatáplálás esetén javasolt a PEG; addig NG-szonda használata ajánlott. Kivételt csak a jól ismert prognózisú betegségek jelentenek. Amíg pl. mucoviscidosisban egybehangzóan előnyökről számolnak be, addig más kórképekben (neuromuscularis, örökletes anyagcsere-betegségek stb.) vitatható az optimális tápláltsági állapot elérése, fenntartása. A PEG gyermekgyógyászati alkalmazása nemegyszer a geriátriában felvetődő problémákhoz hasonló etikai dilemmákat okoz.

Stenosissal járó kórképek

Fej-nyak-régió tumorai

A tumoros betegek jellemzően alultápláltak. A táplálásterápia a komplex daganatterápia sikerességének elengedhetetlen része. PEG javasolt radiokemoterápia, dysphagia, nem kielégítő tápanyagfelvétel és fogyás esetén. A tápszonda behelyezhető a daganatterápia megkezdése előtt (profilaktikus PEG), a kezelés során (reaktív PEG), a műtét közben (intraoperatív PEG), és alkalmazható az irrezekábilis, inkurábilis tumoros folyamatok esetén a táplálás és a folyadékszükséglet biztosítása céljából. Az irradiáció és a kemoterápia mellékhatásai (mucositis, rágási és

nyelési nehézségek stb.) és/vagy a reszekciót követő defektusok a tápláltsági állapotot tovább rontják, ezért javasolt már normális tápláltsági állapotban is a preventív PEG-táplálás. Ennek köszönhetően a betegek jobban tolerálják az onkoradiológiai kezelést, javul az életminőségük, megáll a testsúlycsökkenésük, és ritkábban jelennek meg mellékhatások, kevesebbszer igényelnek kórházi felvételt (18–20). Rizikó csoportba tartoznak az idősek, a jelentős testsúlycsökkenést elszenvedők, a hypopharyngealis tumorosok és azok, akik nagy dózisu besugárzásra szorulnak. PEG-táplálásra lehet szükség a perioperatív időszakban is. A műtéttel egy időben végzett PEG csökkenti a beteg megterhelését és a peristomalis infekció kockázatát is. Az endoszkópia és a szonda behelyezése elvégezhető a tumorreszekció előtt, vagy akár az után, a nyitott garaton át. Az irrezekábilis tumor endoszkóppal át nem járható stenosis vagy trismust okozva lehetlenné teheti a gasztroszkóp levezetését. Megoldást a garat Kleinsasser-féle laringoszkóppal való feltárása, illetve a transznazális endoszkópia jelenthet, vagy levezethető az endoszkóp pharyngo-cutan fisztulán keresztül is (21, 22).

Nyelőcsődaganat

Azok a reszekábilis nyelőcsődaganatos betegek, akiknél jelentős malnutrició áll fenn, vagy akiknél a neoadjuváns kezelés során nagy valószínűséggel romlik a tápláltsági állapot, profitálhatnak a preoperatív PEG-táplálásból. Ez a megoldás a műtét kimenetelére sincs negatív hatással (23).

Oesophagotrachealis fisztula

Oesophagotrachealis fisztula esetén – elsősorban akkor, ha az benignus folyamat vagy sérülés következményeként jött létre – javasolt a PEG-táplálás megkezdése, mielőtt még malnutrició alakulna ki (24).

Hiperkatabolizmussal járó állapotok

Az olyan, hiperkatabolizmussal járó állapotok, mint a súlyos égési sérülés, a politrauma, a prolongált kóma, a critical illness, a krónikus tüdő- és szívbetegség, onkológiai kórképek, mucoviscidosis, AIDS, Crohn-betegség, rövidbél-szindróma, pszichiátriai betegségek szintén szükségessé tehetik a PEG-táplálást. Mucoviscidosisban előnyös az éjszakai, folyamatos táplálás. A súlyos állapotú betegeknél a fokozott katabolizmus, a csökkent étvágy, trauma vagy fennálló gyulladáshoz vezető folyamat miatt malnutrició gyakran alakul ki. Az intenzív osztályokon kezelt ilyen betegnél a tápszondán át nem mindig lehet a szükséges kalóriabevitelt biztosítani, ezért ők kiegészítő parenterális táplálásra is szorulhatnak (25).

A biztonságos technika

A PEG feltétele az üres gyomor. A beavatkozás hatórási koplalás után végezhető el. A dermatitis kockázata jelentősen csökkenthető profilaktikus béta-laktám antibiotikum adásával és a steril, aszeptikus körülmények között végzett eljárással (26). A külső rögzítőt a bőrtől 5 mm-re felhelyezve nemcsak a dermatitis és a mucosa decubitus, hanem a csorgás is megelőzhető.

A szedáció kardiovaszkuláris kockázattal (hemodinamikai instabilitás, ritmuszavar) és aspiráció veszélyével jár (27, 28). Utóbbi fokozott a hanyatt fekvő helyzet miatt, de negatív hatása lehet az időskornak, a neurológiai eltéréseknek, a szedáció formájának és az alkalmazott szedatívum dózisének is. Ez a kockázat a körültekintő betegbeválasztással kiküszöbölhető. Az azonnali technikai szövődmények (vérzés, interpositum szerv [bél, máj, lép] sérülése, peritonitis) a szedáció okozta mellékhatásoknál is ritkábbak, a 0,1%-ot sem érik el (28). Az intraluminális és a hasfali vérzés azonnal észlelhető és kezelhető. A hasi erek sérüléséből származó intraabdominalis vérzés csak a beavatkozást követő órákban válhat nyilvánvalóvá, ezért szükséges legalább néhány órán át a vitális paraméterek monitorozása. A gyomor és a hasfal közti szervinterpozíció és a következményes sérülés esélye minimalizálható, ha annyi levegővel lesz a gyomor felfújva, hogy a gyomorfallal hozzáfeküdjön a hasfalhoz. Ekkor lesz jól látható a transzillumináció és ugyanezen a ponton a gyomor felől az ujjbenyomat. A szervsérülés elkerülését tovább segíti a safe tract technikával történő szúrás. Pneumoperitoneum az esetek több mint felében kialakul, de klinikai jelentősége csak elvétve van, jellemzően spontán rendeződik (29). Az egy héten belül jelentkező mellékhatás gyakoribb tumoros betegség, és a korai, de egy héten túli pedig 70 év feletti életkor és cukorbetegség esetén. A PEG technika mortalitása nulla. Az irodalomban korai (30 napon belüli) és egy éven belüli mortalitást szoktak feltüntetni. A mortalitási adatok – bár az évek során csökkenő tendenciát mutatnak – nagyon eltérőek. A mortalitást az alapbetegség, a társbetegségek, de leginkább a (körültekintő) betegbeválasztás határozza meg. Az egy hónapon belüli mortalitás gyakoribb, ha a thrombocytaszám százezer alatti, ha alacsony a szérumalbumin, a BMI, ha magas a kreatininszint és a CRP (30).

A szondatáplálás és gondozás

Akár 3-4 órával a szondabehelyezés után megkezdhető a táplálás (31). Adható rögtön tápszer is, de célszerűbb első alkalommal vizet adni. Az adott beteg kalóriaszükségletét gyári szondatápszerek adagjának, a cseppszámának, illetve a volumennek a fokozatos emelésével néhány nap

alatt kell elérni. A tápszer adható fecskendővel bolusban, vagy folyamatosan (80-120 ml/óra 12-18 órán át) gravitációs szerelékkel, illetve pumpával. A bolustáplálás nem lehet gyorsabb, mint amennyi idő alatt az adott volument a beteg kanalizva elfogyasztaná. Tápszeradás előtt és az után a szondát 30-50 ml vízzel át kell mosni.

Tíz nap múlva a szondát – a buried bumper szindróma kivédése végett – néhány naponta mozgatni kell; 5 cm-t betolni, majd visszahúzni, és újra lazán, akár 1 cm mozgásteret hagyva rögzíteni (31). Ekkortól megengedett (vízhatlan kötés mellett) a zuhanyzás és a fürdés is (32). A szonda élettartama elsősorban a használat minőségétől függ. A megfelelő stomagondozás, a higiénés rendszabályok és a tápszeradagolási javaslatok betartásával a szondák akár éveken át funkcionálnak. A belülről ballonnal rögzülő szondákat 3-6 havonta cserélni kell, de a merev gallérral rögzülők rutinszerű cserét nem igényelnek. Gasztrotubust megfelelően kooperáló beteg kaphat. Button-PEG helyezhető be aktív mindennapokat élő, jól reszocializálódottak esetében. Deorientált és nem kielégítően együttműködő beteg azonban PEG-csere esetén kapjon ismét merev gallérral rögzülő szondát.

Ha a tápszondára nincs már szükség, és azt a beteg több mint 10 napja nem használja, eltávolítható. De nem távolítható el a behelyezést követő négy héten belül. Az eltávolítás akkor történhet meg, ha a tápsipoly kialakult. Az általános állapottól függően a maturálódás akár négy hétnél tovább is eltarthat. Az eltávolítás egyszerű és elterjedt módja a „cut and push” eljárás; amikor a szondát a hasfal bőrének átvágjuk, és a szondavéget a gyomorba betolva a perisztaltikára bízunk ennek az idegen testnek a kiürítését (33). Megelőző hasi műtét, intraabdominalis adhéziók és ileus kockázatával járó egyéb állapotok esetén endoszkópos eltávolítás javasolt.

A megkezdett PEG-táplálás megszüntetése még több etikai, erkölcsi, jogi aspektussal bír, mint amilyenekkel a kritikus esetek indikációjának felállításakor szembesülünk. A PEG-táplálás megszüntethető, ha az életkilátás csak napokban mérhető, ha a performance-státusz hanyatlik, ha uralhatatlan a fájdalom, ha csillapíthatatlan a hányás és a dyspnoe, ha delírium alakul ki, ha a táplálás ellenére progrediál az alapbetegség, vagy ha ez a beteg kívánsága (34).

Irodalom

- Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ Jr. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 872-875. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(80\)80296-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(80)80296-x).
- Keymling M. First results with percutaneous endoscopic gastrostomy. *Adv Exp Med Biol* 1987; 209: 227-229. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5302-7_34.
- Kohli DR, Kennedy KF, Desai M, et al. Safety of endoscopic gastrostomy tube placement compared with radiologic or surgical gastrostomy: nationwide inpatient assessment. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 1077-1085. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.09.012>.
- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019; 38: 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>.
- Martin L, Blomberg J, Lagergren P. Patients' perspectives of living with a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 126. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-126>.

- Ojo O, Keaveney E, Wang XH, et al. The Effect of Enteral Tube Feeding on Patients' Health-Related Quality of Life: A Systematic Review. *Nutrients* 2019; 11: 1046. <https://doi.org/10.3390/nu11051046>.
 - Rabeneck L, McCullough LB, Wray NP. Ethically justified, clinically comprehensive guidelines for percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement. *Lancet* 1997; 349: 496-498. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07369-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07369-2).
 - Löser C, Wolters S, Fölsch UR. Enteral long-term nutrition via percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in 210 patients: a four-year prospective study. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2549-2557. <https://doi.org/10.1023/a:1026615106348>.
 - Burgos R, Bretón I, Cereda E, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr* 2018; 37: 354-396. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.003>.
 - Ojo J, Brooke J. The use of enteral nutrition in the management of stroke. *Nutrients* 2016; 8: 827. <https://doi.org/10.3390/nu8120827>
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.

Rabeman

rabeprazol 20 mg 28x



*Ha nem mindegy,
hogy „**expressz**” vagy „személyvonat”!*

Készítmény megnevezése	Kiszerezési egység	Hatóanyag	Bruttó fogyasztói ár (Ft)	Normatív támogatásra vonatkozó paraméterek				Közgyógyon kiváltható-e
				Normatív támogatási technika	Normatív támogatási kategória	Normatív támogatási összeg (Ft)	Térítési díj normatív támogatás esetén (Ft)	
RABEMAN 20 MG gyomornedv-ellenálló filmtabletta	28x buborék-csomagolásban	rabeprazol	1358	TFX	55	392	966	Igen

A feltüntetett, 2022.04.01-től érvényes árakat a www.neak.gov.hu oldalakon hozzáférhető hivatalos adatok alapján közzétettük. Az adatok visszavonásig érvényesek. Ez a tájékoztató anyag orvosok és gyógyszerészek számára készült. A Zentiva Pharma Kft. nem vállal felelősséget a közzétett információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért! A készítmény alkalmazása előtt, bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását, amely az alábbi weboldarról tölthető le: https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000031969_20210922125756.doc

Az anyag lezárásának időpontja: 2022.04.13. További információért forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához: Zentiva Pharma Kft. 1097 Budapest, Könyves Kálmán krt.11/C



RABE/2021/04/01

ZENTIVA

Nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) vagy metabolikus diszfunkcióval asszociált zsírmájbetegség (MAFLD)?

Vélemények vs. bizonyítékok

■ Pár Alajos dr.^{1,2}, Pár Gabriella dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs; ²Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs
Correspondence: par.alajos@pte.hu

A nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) a leggyakoribb krónikus májbetegség a világon, a klinikopatológiai spektrum a tiszta steatosistól a steatohepatitisen át a cirrózisig terjed. A NAFLD progresszív formája a nem alkoholos steatohepatitis (NASH), amely – fibrózissal vagy anélkül – súlyos következményekkel, hepaticus és extrahepaticus komplikációk magas kockázatával jár. A NAFLD diagnózisa a steatosis jelenlétén, valamint az alkoholfogyasztás és a steatosist okozó egyéb állapotok kizárásán alapul. Mivel az elnevezésben a stigmatizáló *alkohol* szó szerepel, és a kórisme „negatív kritériumokat” tartalmaz, az utolsó két évtizedben számos felhívás látott napvilágot a NAFLD elnevezés megváltoztatására. 2020-ban egy nemzetközi szakértői megegyezés a *metabolikus diszfunkcióval asszociált zsírmájbetegség* (MAFLD) terminust javasolta, megadva a diagnózis kritériumait is. Ezek szerint a MAFLD kórismézéséhez a steatosis képalkotóval, biomarkerrel vagy hisztológiával való bizonyítása mellett három tényező (a túlsúly/obesitas, a 2-es típusú diabetes mellitus és a metabolikus zavar) közül egy jelenléte szükséges. Az állásfoglalás intenzív vitát váltott ki a hepatológiai irodalomban. Számos szakértő és több máj kutatási társaság támogatta az új kritériumrendszer hasznosságát. Hangsúlyozták, hogy a MAFLD jobban segíthet azonosítani az előrehaladott májbetegség kockázatának kitett zsírmájjas betegeket, továbbá az új terminus kiemeli a kórkép metabolikus természetét, és nem stigmatizál. Más szerzők nem értenek egyet a változtatással, azt idő előttinek tartják, ami szerintük több zavart okoz, mint amennyi az előnye. A jelen dolgozat ismerteti a MAFLD diagnosztikus kritériumait, és áttekintést ad a NAFLD vs. MAFLD vitáról.

Következtetés: a kérdés nem eldöntött. A továbblépéshez folytatni szükséges a betegség patogenezisének kutatását és a széles körű eszmecserét, értékelni az új terminológia következményeit, ily módon elérni a bizonyítékon alapuló konszenzust a témában.

KULCSSZAVAK: nem alkoholos zsírmájbetegség, nem alkoholos steatohepatitis, metabolikus diszfunkcióval asszociált zsírmájbetegség, diagnózis, terminológia

A közlemény más folyóiratban nem jelent meg, és máshova beküldésre sem került.
A levelező szerző elolvasta a szerzői instrukciókat.

Anyagi támogatás: a közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: PA: az irodalom összeállítása, a kézirat első változatának megírása; PG: irodalmi adatgyűjtés, a kézirat revíziója.

A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease (MAFLD)? (Opinions vs. evidence)

The non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disorder worldwide, a clinicopathological spectrum from pure steatosis to steatohepatitis and cirrhosis. The progressive form of NAFLD is the non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with or without fibrosis has a high risk of severe outcomes, including hepatic and extrahepatic complications. The diagnosis of NAFLD has been based on the presence of fatty liver and lack of excessive alcohol consumption and the exclusion of other causes of steatosis. Since the term NAFLD contains „negative criteria” (and *alcohol* in its name), during the last two decades several authors have suggested to rename the disease to a „positive” term, that should involve *metabolic* instead of *non-alcoholic*. In 2020 an international expert consensus statement has recommended a new definition of *metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease* (MAFLD) to replace NAFLD, and it was suggested how the disease should be diagnosed. The diagnosis of MAFLD should be based on the evidence of hepatic steatosis (by imaging techniques, biomarkers or biopsy), in addition to one of the following three criteria: overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, and metabolic dysfunction. The proposal has evoked intensive debates in the hepatology literature. A number of experts and liver societies have been supportive concerning the usefulness of the new diagnostic criteria. It was emphasized that MAFLD can help to identify those patients with steatosis who are at high risk of more advanced liver disease, in addition, the new name mirrors the metabolic nature of the disease, and is not stigmatizing. Others disagreed with the change, saying that it is premature, and can create rather confusion than advance in the field. This paper gives an account on the diagnostic criteria of MAFLD, overviews the experts’ opinions on MAFLD term, and discusses the implications of the name change. It can be concluded, that the debate is not over. There is a need for further researches on better understanding of the pathogenesis of the disease entity, and continue the exchange of ideas, assess the consequences of the new terminology, thus archive a true, evidence-based consensus.

KEYWORDS: metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; non-alcoholic fatty liver disease; non-alcoholic steatohepatitis; diagnostic criteria, terminology

Történeti áttekintés

Az Amerikai Májkutató Társaság (AASLD) 1979. évi kongresszusának plenáris ülésén *Klatskin és munkatársai* 27, alkoholt nem fogyasztó betegben az alkoholos hepatitis és cirrózis típusos hisztológiai jeleiről számoltak be, és a kórképet mint „nem alkoholos májbetegség”-et írták le (1). Ugyanebben az évben *Adler és Schaffner* 29 elhízott egyénben közölték a zsírmájhepatitis és cirrózis előfordulását (2). Nyolc hónappal később *Ludwig és munkatársai* a Mayo Klinikáról 20, többségében elhízott, diabéteszes betegben észlelték az alkoholos hepatitisre jellemző típusos hisztológiai elváltozásokat, és az addig nem ismert betegséget *nem alkoholos steatohepatitisnek* (NASH) nevezték el (3).

A *nem alkoholos zsírmájbetegség* (NAFLD) terminus az irodalomban *Schaffner és Thaler* 1986-os közlése után lett általánosan ismert és elfogadott (4). Ezt követően a NAFLD közel két évtizedig alig kapott figyelmet, csak az ezredforduló körül kezdett megnöni iránta az érdeklődés. Ekkorra tisztázódott egyrészt, hogy a NAFLD a steatosistól a steatohepatitisen át a cirrózisig tartó betegségspektrum, másrészt hogy a kórkép a metabolikus szindróma májmanifesztációjának tekinthető. A NAFLD természetrajzának ismeretében vetődött fel, hogy indokolt lenne a betegség elnevezésének megváltoztatása az alapvető anyagcsere-eltérések figyelembevételével.

2002-ben az AASLD konferenciája foglalkozott először a

NAFLD terminus kérdésével, és a *metabolikus steatohepatist* javasolták, de nem állapodtak meg (5).

Három évvel később *Loria és munkatársai* a non-A, non-B hepatitis hepatitis C-re történt névváltoztatáshoz hasonlóan lehetségesnek tartották, és ajánlották a *nem alkoholos* elnevezés megváltoztatását, mégpedig oly módon, hogy az új terminus tartalmazza a *metabolikus* vagy az *inzulinrezisztencia* fogalmat (6).

2009-ben az Európai Májkutató Társaság (EASL) állásfoglalása is ajánlotta, hogy el kellene hagyni a *nem alkoholos* definíciót, helyette a *metabolikus zsírmáj* és a *metabolikus steatohepatitis* lehetne megfelelő, ami elismerné az inzulínrezisztencia potenciális oki szerepét NAFLD/NASH-ben (7). *Brunt* a patológus szempontjából kérdőjelezte meg az elnevezés pontosságát, és a számos felvetődött ajánlás között említette a *metabolikus szindróma steatohepatist* és az *obesitással társult zsírmájbetegséget* (8).

Eslam és munkatársai 2019-ben konszenzust kezdeményeztek egy megfelelőbb NAFLD némenklatúra kidolgozására (9). Ennek eredményeképp 2020-ban 22 országból 32 hepatológus (Delfi-metódust alkalmazva) megegyezésre jutott: a NAFLD helyett a *metabolikus diszfunkcióval társult zsírmájbetegség* (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) terminust javasolták, és kidolgozták az így elnevezett kórkép diagnosztikus kritériumrendszerét (10, 11).

Definíciók:

NAFLD: steatosis a hepatocyták >5%-ában, a jelentős (>20-30 g/nap) alkoholfogyasztás és a májbetegség (steatosis) egyéb okainak kizárása mellett.

NASH: a májhisztológiában steatosis, májsejtek ballonképződése, lobularis gyulladás, fibrózissal vagy anélkül. (A diagnózis májbiopsziát igényell!)

Metabolikus diszfunkcióval asszociált zsírmájbetegség (MAFLD)

A MAFLD koncepcióban a kiindulópont, hogy a metabolikus májbetegség háttérében komplex patofiziológiai folyamatok zajlanak, ezért egyetlen diagnosztikus próba sem alkalmas önmagában a kórismezésre (11). A MAFLD diagnózisa független az alkoholfogyasztástól, vagy más együtt előforduló steatosist okozó betegségtől, viszont függ a képkotó eljárással, biomarkerrel vagy hisztológiával igazolt steatosistól, és további három kritérium közül legalább egy jelenlététől: ezek a) a túlsúly/obesitas, b) a 2-es típusú diabétesz és c) a metabolikus zavar (diszfunkció).

Az 1. ábra a MAFLD diagnózis összetevőit mutatja, beleértve az anyagcsere zavarral utaló 7 kockázati tényezőt, amelyek közül legalább 2 jelenléte esetén igazolt a „metabolikus diszreguláció” (11).

MAFLD-ben az új kritériumrendszer nem különbözteti meg a tiszta steatosist és a steatohepatitist (NASH-t), ehelyett a betegség súlyosságát állapítja meg az aktivitás és a stádium (fibrózis) alapján.

A steatosis kimutatására a gyakorlatban az elsőként, kiterjedten használt modalitás az ultrahang, hátránya, hogy a

20% alatti zsírtartalmat nem mutatja. Hasznos lehet a kvantitatív zsírmeghatározásra is alkalmas, a tranziens elasztográfiához kapcsolt kontrollált ultrahangelnyelési mutató (controlled attenuation parameter, CAP). Ezen a téren a drágább, nehezebben elérhető mágnesesrezonancia-spektroszkópia (magnetic resonance spectroscopy, MRS) és a mágnesesrezonancia-képkotás-protondenzitás-zsírfrakció (magnetic resonance imaging proton density fat fraction, MRI-PDFF) jelentik az egyelőre főként kutatási célból használt, nagy érzékenységgű vizsgálati eljárásokat.

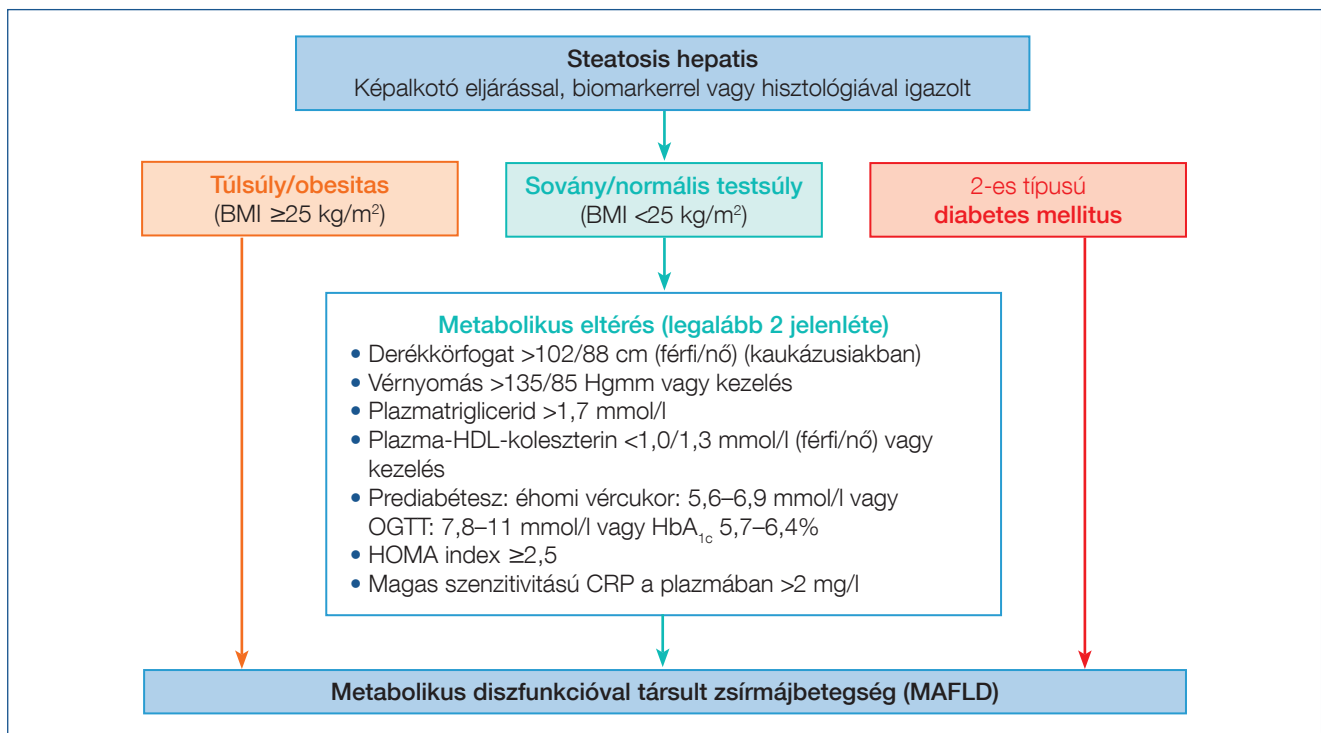
A steatosis biomarkere az epidemiológiai vizsgálatokra alkalmas zsírmájindex (fatty liver index, FLI), amely a testtömegindex, a gamma-glutamil-transzferáz (GGT) és a szérumtriglicerid értéke alapján online kalkulátorral számítható (www.FLI online calculator).

MAFLD-ben a sejtkárosodás és a gyulladással aktivitás a NAFLD-aktivitáscore (NAFLD Activity Score, NAS) (steatosis 0-3, inflammáció 0-3, ballonképződés 0-2) alapján igazolható hisztológiailag. (Aktivitást a ≥4 pont jelent.)

A gyulladással aktivitás fokozódásával progrediál a fibrózis, ami a hisztológia vagy a nem invazív fibrózis-markerek révén követhető. Ezek közül a legismertebbek az aszpartát-aminotranszferáz/thrombocytá hányados (APRI score) és a fibrózis-4 (FIB-4) index (életkor, GOT, GPT, thrombocytaszám alapján) – ez utóbbi a gyakorlatban egyre kiterjedtebben használt, könnyen elérhető lehetőség (www.FIB-4 online calculator). A fokozott májfibrózisscore (enhanced liver fibrosis, ELF score), a szérum prokollagén III N-terminál peptid, a hialuronsav és a mátrix-metalloproteináz szöveti inhibitor (TIMP) szint értékein alapul.

(Az 1. táblázat a steatohepatitis és a fibrózis fontosabb biomarkereit foglalja össze.)

1. ábra: A MAFLD diagnózis kritériumai (11)



1. táblázat: A MAFLD diagnosztikájában használatos fontosabb mutatók, pontrendszerek

Hisztológia
NAS: steatosis (0-3), lobularis gyulladás (0-3), ballonos degeneráció (0-4) (aktivitás ≥ 4)
SAF: steatosis (0-3), aktivitás (0-4), fibrózis (0-4)
Biomarkerek
APRI: GOT/thrombocytá hányados index (www.APRI online calculator)
FLI: BMI, derékkörfogat, GGT, triglicerid (www.FLI online calculator)
FIB-4: életkor, GOT, GPT, thrombocytá (www.FIB-4 online calculator)
ELF: szérúm-hialuronsav, prokollagén III N-terminál propeptid, mátrix-metalloproteináz szöveti inhibitora (TIMP) alapján
NAFLD-fibrózisscore: életkor, BMI, diabétesz/IGT, GOT, GPT, thrombocytá, albumin

Rövidítések:

NAS = NAFLD-aktivitásscóre; SAF = steatosis, aktivitás, fibrózisscore; APRI = aszpartát-aminotranszferáz/thrombocytá hányados index; FLI = fatty liver index, zsírmájindex; FIB-4 = fibrosis-4; ELF = enhanced liver fibrosis, fokozott májfibrózis; IGT = impaired glucose tolerance, károsodott glükóztolerancia

Az elasztográfiák a májtömöttség vizsgálata révén adnak támpontot a fibrózis fokáról, e téren elsősorban a vibráció-kontrollált tranziens elasztográfia (VCTE) és a mágneses rezonanciás elasztográfia (MRE) említhető.

A MAFLD-cirrózis típusos hisztológiai kép hiányában is megállapítható, ha a MAFLD diagnózisának megfelelő metabolikus diszfunkció (1. ábra) jelenléte mellett korábbi májbiopsziával MAFLD-ot (!) dokumentáltak, vagy képalakító eljárással steatosist igazoltak.

A túlsúly/obesitas a normális testsúlyhoz képest növeli a mortalitást. Megkülönböztetnek ún. „metabolikusan egészséges” obesitast és „metabolikusan egészségtelen” obesitast (lásd a MAFLD diagnózisban szereplő 7 abnormalitást), de a kardiovaszkuláris (CV) betegség kockázata tekintetében nincs lényeges különbség. A MAFLD-betegek 20%-a sovány (alacsony BMI), de ha visceralis zsírfelhalmozódás (nagy derékkörfogat) áll fenn, akkor a soványság nem véd meg a CV szövődményektől.

A metabolikus diszfunkció korai indikátora a steatosis, ez tükrözi a visceralis adipositast, ami az alapja a citokinek és a hormonok kiváltotta, alacsony fokú krónikus gyulladásnak és az inzulinrezisztenciának MAFLD-ben.

A 2-es típusú diabéteszben szenvedők 56-70%-ának van steatosisa.

A MAFLD „ernyőterminus”: különböző altípusai lehetnek, pl. genetikai variánsok vagy epigenetikai faktorok módosíthatják a klinikai képet, vagyis a MAFLD „komplex betegség”: genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatásának az eredménye.

Genetikai variánsoknak megfelelő szubfenotípusok: a patatinszerű foszfolipáz domént tartalmazó protein-3 (patatin-like phospholipase domain containing protein 3, PNPLA3), a transzmembrán 6 szupercsalád 2 tagja (transmembrane 6 superfamily member 2, TM6SF2), a membránkötött O-aciltranszferáz domént tartalmazó fehérje-7 (membran bound O-acyl-transferase domain containing 7, MBOAT7) és a hidroxysteroid 17 béta-dehidrogenáz 13, HSD17B13) génpolimorfizmusokkal kapcsolatosak.

Kettős etiológiájú kórformák. Ha jelentős alkoholfogyasztás is fennáll, kettős etiológiájúnak tekinthető a májbe-

tegség. (Jelentős mennyiségnek számít nők esetén >2 ital/nap, férfiak esetén >3 ital/nap. Az európai irányelvek szerint 1 ital = 10 g, az USA-ban 1 ital 14 g alkoholnak felel meg). Ugyancsak kettős etiológiájú a betegség egyéb steatosist okozó kórképekkel, a steatosis ritka alternatív okaival való együttes előfordulás esetén is, amelyek tehát nem zárják ki a MAFLD diagnózist, pl. vírushepatitis, gyógyszer, cöliákia, a lipidanyagcsere örökletes zavarai, familiáris hypercholesterinaemia, lipodystrophia, Wilson-kór esetén.

A gyógyszerkutatói vizsgálatokban az említett diagnosztikus kritériumoknál a bevonási kritériumok szigorúbbak a homogén beteganyag biztosításához.

A javasolt egyszerű kritériumrendszer célja a személyre szabott betegellátás és a klinikai vizsgálatok támogatása. Mindezt a jövőben még szükségesnek tartják validálni mind a klinikai gyakorlatban mind pedig a kutatások során.

A „NAFLD vagy MAFLD” vita

Az új terminusszal szemben az első ellenvéleményt *Younossi és munkatársai* (12) fogalmazták meg. Bár egyetértettek abban, hogy MAFLD pontosabban és pozitívabban tükrözheti a betegség kockázati tényezőit, mint a NAFLD, mégis a változtatást idő előtti döntésnek tartották. Szerintük a NAFLD elnevezés épphogy tudatosulni kezd a belgyógyászok/kardiológusok között, most az új név csak zavart okozhat. A döntéshozók és a gyógyszerfejlesztők célpontjában ma a betegség súlyos formája, a NASH szerepel. Az új terminológiában a NASH diagnózis megszűnése veszélyezteti a gyógyszerkutatás és a biomarker-vizsgálatok jóváhagyását. Szükség lenne a betegség molekuláris alapjainak jobb megismerésére. A változtatások sokkal szélesebb körű társadalmi egyeztetést igényelnek, minden érdekelt bevonásával, így nemcsak a hepatológusok, hanem a betegegyesületek, gyógyszergyárak, hatóságok, orvostársaságok és a kutatásokat finanszírozók részvételét is.

Fouad és munkatársai nagyra értékelték, hogy a „negatív kritériumokon”, az „antidefiníció” alapuló diagnózis

helyett a MAFLD gyakorlati kritériumokat tartalmaz (13, 14). Fontos, hogy az alkohol és egyéb, steatosist okozó tényező kizárása nem követelmény, azzal együtt, hogy a betegségspektrum rendkívül heterogén a tiszta steatosistól a „kriptogén cirrózisig”. Eddig az egészségügyi stratégiákban a „nemmel kezdődő” NAFLD-terminus kevés figyelmet kapott, mintha nem lenne fontos a betegség (trivializáció). A patofiziológiát hangsúlyozó új elnevezés előrelépést hozhat e téren, növelheti az odafigyelést. Eddig a gyakorlat nagyon sokszor eltért a hivatalos ajánlásoktól, irányelvektől. Másrészt, az *alkohol* szó előfordulása a NAFLD diagnózisban stigmatizációt jelenthet. Ezenkívül a metabolikus májbetegség kockázatának kitett egyéneknél igen alacsony fokú tudatosságot lehetett megállapítani. Kimutatták, hogy az ilyen egyéneknek csak 6%-a van tudatában az egészségi állapotával. De hasonlóképp, az alapellátást végzők között is alacsonynak (4%) találták a NAFLD ismertségét és a diagnózis lehetőségeit. Mindez pedig a betegség késői felismeréséhez és késői kezelésbe vételéhez vezethet. E téren az előrelépés még időt, a patogenezis további kutatását és vitákat igényel, csak így lehet számítani a változtatások fokozatos elfogadására (2. ábra).

Mantovani és Dalbeni (15) az új elnevezést fontosnak vélte, mivel az hangsúlyozza a metabolikus tényezők (az inzulinrezisztencia, az abdominalis obesitas és a diabétesz) szerepét, javítja a betegséghez társuló CV kockázatok identifikálását, és kizárja az alkohollal kapcsolatos túlzott leegyszerűsítést. Megjegyzik még, hogy

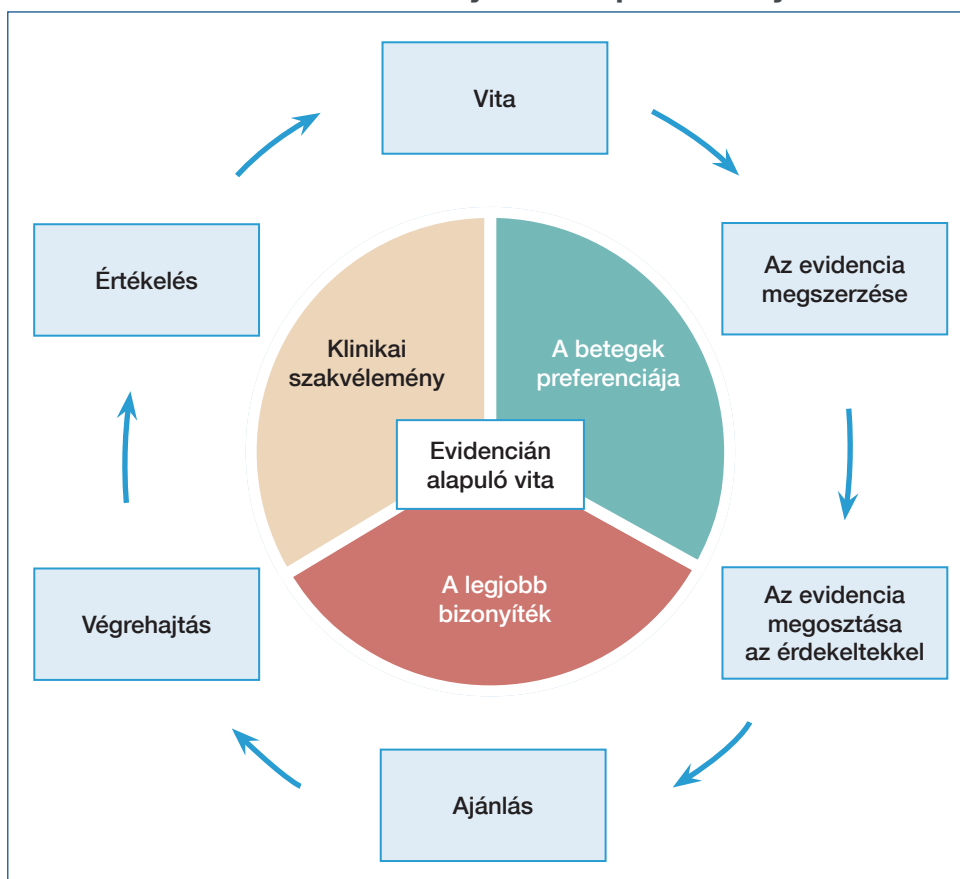
a MAFLD dinamikus betegség, a kóroki metabolikus tényezők idővel változhatnak, az epigenetikai faktorok, az életkor, az etnikum, az életmód mind kölcsönhatásban vannak, és ezek a tényezők betegről betegre eltérhetnek. A MAFLD interdiszciplináris kezelést igénylő kórkép, ez pedig információcserét kíván a különböző specialisták, a hepatológusok, endokrinológusok, belgyógyászok, kardiológusok, nefrológusok és a patológusok között. A NAFLD növekvő pandémiájával együtt nőni fog a CV betegek száma, mindez szükségessé teszi e téren a nemzetközi szakértők és tudományos társaságok együttműködését a jövőben. Mantovani (16) újabb dolgozatában kiemeli, hogy számos kutató, legalább elméletileg megfelelőnek tartja a MAFLD koncepciót, amely jobban identifikálja azokat a zsírmájos egyéneket, akikben különösen nagy a szövődmények kockázata.

Tilg és Effenberger (17) egyetértett az új elnevezés indokoltságával, bár probléma a betegség heterogenitása, az altípusok és a kórlefolyás variabilitása, továbbá a „metabolikusan egészséges obesitas”, amit az elhízottak 45%-ában találtak. Kérdés, hogy ez az állapot benignus-e: jár-e CV kockázattal, és vezet-e fibrózisra? A metabolikus diszfunkció jele kétségtelenül a steatosist, de steatosist sok más tényező is okozhat, bizonyos gyógyszerektől a Wilson-kórig, fontos ezért az egyéb metabolikus kockázati tényezők figyelembevétele is. A szerzők szerint a MAFLD koncepciója közelebb hozza a betegséget a realitáshoz, nemcsak a patofiziológiához, hanem a 2-es típusú diabéteszhez is, és felhívja a figyelmet a diabetológusok és hepatológusok együttműködésére ezen a téren. Ugyanakkor hiányolják a *metabolikus steatohepatitis* fogalom beiktatását a MAFLD-koncepcióba.

Herman szerint az új elnevezés kevésbé pejoratív, a betegek jobban elfogadják az olyan diagnózist, amely jelzi az okot, és nem az ok hiányát (18). Zavart okozhat azonban az új kritériumrendszer a jelenleg folyó klinikai vizsgálatokban a betegség stádiummeghatározását illetően. A szerző tisztázni javasolja NAFLD heterogenitásának, kialakulásának és progressziójának molekuláris szintű alapjait egy új nomenklátúra bevezetése előtt.

Lin és munkatársai szerint az alkoholos májbetegség és a metabolikus zsírmájbetegség elkülönítésének problémája, hogy

2. ábra: A NAFLD/MAFLD – a bizonyítékon alapuló vita folyamata

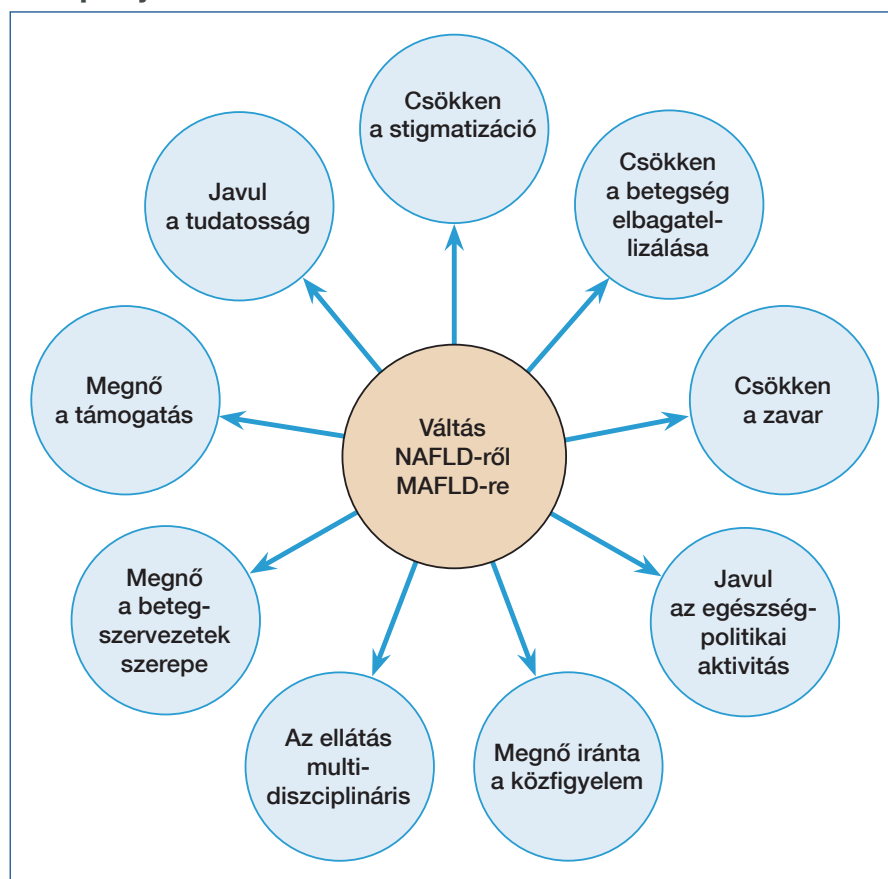


a MAFLD-betegek között is sok az alkoholt fogyasztó, ugyanakkor az alkoholos májbetegségben szenvedők között gyakori a metabolikus diszfunkció (19). Az együttes előfordulás tehát általános, nehéz a két csoportot az etiológia szerint megkülönböztetni. A szerzők e kérdéssel kapcsolatban populációsintű vizsgálatot végeztek. Az USA Nemzeti Egészségügyi és Táplálkozási szűrőprogramjában 1988–1994 között regisztrált 13 083 olyan egyén adatait dolgozták fel, akiknek volt ultrahang- és májpróbaletük, illetve az alkoholfogyasztásra vonatkozó dokumentációjuk. A MAFLD diagnózisát az eredetileg javasolt követelmények szerint állították fel, az ún. nem MAFLD csoportot azok a zsírmájjas egyének alkották, akik nem feleltek meg a MAFLD-kritériumoknak. A NAFLD-et a szokásos definíció szerint ($a > 20$ – 30 g/nap alkoholfogyasztás és az egyéb okok kizárása alapján) állapították meg. MAFLD esetén az alkoholt fogyasztók (> 28 g/nap) és nem fogyasztók alcsoportjait is elkülönítették. A vizsgált populációban 31,4% volt a MAFLD, és 33,2% a NAFLD prevalenciája. A MAFLD-betegek a NAFLD-hez képest idősebbek voltak, magasabb testtömegindexszel, gyakoribb metabolikus zavarral (diabétesz stb.), magasabb májenzim- és fibrózisscore-értékekkel. A MAFLD és az alkohol együttes előfordulása fiatalokban volt gyakori, ez magasabb enzimszintekkel, ritkább metabolikus diszfunkcióval, magasabb fibrózisscore-ral járt, jelezve a kettős károsító hatást és a cirróziskockázat növekedését. A szerzők arra következtetnek, hogy a MAFLD-kritériumrendszer a mindennapi gyakorlatban alkalmas a progresszió kockázatának kitett zsírmájbetegek kiszűrésére. Lee és munkatársai a koreai nemzeti egészségügyi szűrőprogramban szereplő 9,5 millió egyén adata alapján meghatározták a NAFLD, illetve a MAFLD diagnózis prevalenciáját és a társuló CV események (infarktus, stroke, szívelégtelenség) kockázatát (20). A programban részt vevők 28%-ában igazoltak NAFLD-et, és 37,8%-ában MAFLD-et. A steatosisban nem szenvedő kontrollpopulációhoz képest a MAFLD-betegekben a CV kockázat (HR: 1,43) magasabb volt, mint a NAFLD diagnózis esetén (HR: 1,09), vagyis a MAFLD-kritériumok alapján jobban kiszűrhetők a CV betegség szempontjából veszélyeztetettek (20). Shiba és munkatársai 23 ország 27 orvostársasága, illetve beteg-egyesülete képviselőiben tették közzé azt az állásfoglalást, amely támogatja a NAFLD új elnevezését, különösen a betegek szempontjából (21). Kiemelik, hogy a névből az *alkohol* elhagyása javí-

tani fogja az érintettek hozzáállását és a betegség tudatosulását, csökken a diagnózis általi stigmatizáció (3. ábra). Ez segíti a holisztikus betegellátást, a stigmatizáció ugyanis negatív hatását az önértékelésre és az életminőségre, a kezeléssel kapcsolatos együttműködésre. A kizáráson alapuló NAFLD diagnózis félreértésre vezet a betegség természetére vonatkozóan, elmarad annak felismerése, hogy a betegségben az anyagcserezavar a meghatározó. A trivializáció a betegség jelentőségének minimalizálása, elbagatellizálása. Emiatt a betegség nem kap prioritást az alapellátásban, a következmény pedig a betegség késői stádiumban (kriptogén cirrózis) való felfedezése. A NAFLD-betegek 95%-a nem tud a betegségéről, vagy nem tudatosul benne, hogy az obesitas májbetegséghez vezethet. Ez csökkentheti az adherenciát pl. a testsúlycsökkenő intervenciókhoz. A diagnózisban szereplő *metabolikus* jelző előmozdíthatja a többi anyagcsere-betegséggel foglalkozó specialisták, az obezitológusok, diabetológusok, endokrinológusok, kardiológusok, nefrológusok közötti együttműködést, ami előrelépést hozhat a multidiszciplináris betegellátásban.

Megoldatlan a MAFLD terápiája, a nagy kockázatú csoportok szűrése, annak a széles körű felismerése, hogy a kórkép komoly közegészségügyi problémát jelent. A nomenklatúra változtatását eddig az ázsiai-óceániai (22), a latin-amerikai (23), a középkelet-észak-afrikai (24) és a kínai (25) hepatológiai társaságok fogadták el.

3. ábra: A névváltoztatás feltételezett előnyei a betegek szempontjából



Egy évvel a MAFLD nómenklatúra ajánlása után *Singh és munkatársai* úgy vélik, hogy bár a javaslat sok támogató véleményt kapott, vitatható az új elnevezés tudományos megalapozottsága, nem segíti a haladást, a koncepció nem veszi figyelembe sok eddig bizonyított patofiziológiai tényezőt, és eltúlozza a metabolikus diszfunkció szerepét (26). A szerzők kiemelik, hogy a zsírmájnak többtényezős a patogenezeise, beleértve a genetikai, epigenetikai faktorokat, az epesav-metabolizmust, a nukleáris hormonreceptorokat és a bélmikrobiótát is, ugyanakkor az esetek felében nincs metabolikus zavar vagy inzulinrezisztencia. A betegség az új kritérium révén nem lett kevésbé heterogén. A névben a *nem* jelző elfogadott a terminológiában (pl. non-Hodgkin-lymphoma, vagy nem kissejtes tüdőrák). Az alkohol tagadása inkább destigmatizál, a *metabolikus* pedig leegyszerűsít. A kutatásokat illetően probléma, hogy az eddigi protokollok a NAFLD-kritériumokon alapultak, a korábbi adatok így a MAFLD-vizsgálatokhoz nem használhatók, az új név inkább visszalépést eredményez. A megoldást a betegség patofiziológiájának a jobb megismerésében látják, semmint a terminológia megváltoztatásában.

Georg és munkatársai szerkesztőségi közleményben foglalták össze az új elnevezéssel kapcsolatos megnyilvánulásokat, hangsúlyozva, hogy a vitában integrálni kell a szakértői véleményeket és az evidenciákat (27). A vélemény megváltoztatható egyik vagy másik irányban – az evidenciák alapján. Az adatok és a bizonyítékok segítenek feloldani az ellentmondásokat, és ez a MAFLD jövőbeni elfogadására is érvényes. Az új kritérium nem zárja ki azokat a betegeket, akiknek egyidejűleg több kockázati tényezőjük is van, ugyanakkor fontos megkülönböztetni a CV kockázattal járó és az anélküli steatosis alcsoportot. A MAFLD-steatohepatitises betegek hisztológiai vizsgálata lényeges a fibrózisos és nem fibrózisos alcsoportok elkülönítése szempontjából. A szerzők szerint gyűjteni kell az adatokat az új definíció működéséről, és arról, hogy milyen szubtipusokat szükséges még elkülöníteni, de mindez időt vesz igénybe. Az evidencián alapuló vita fog dönteni az új név sorsáról. Addig is a koncepció előrelépést jelenthet a metabolikus diszfunkcióval társult zsírmájás betegek stratifikációjában és kezelésében.

Újabban *Foudad és munkatársai* (28) is a fenti nézetet támogatják. Szükségesnek tartják még vizsgálni a változtatás egészségügyi-gazdasági hatásait a standard ellátással összehasonlítva. Javasolják újragondolni a konszenzusra jutás mintáit, oly módon, hogy azok kritikusan tekintsék a bizonyítékokat – a vétőzés helyett. A bizonyítékok mutassák az utat! – hangsúlyozzák.

Végül említendő, hogy 2022-ben szakértők multidiszciplináris csoportja (91 országból 218 résztvevővel) a Delfi-metódust alkalmazva konszenzust alakítottak ki abból a célból, hogy felhívják a figyelmet a NAFLD-re mint globális közegészségügyi problémára (29). Ebben ajánlásokat fogalmaztak meg az ügyben érintettek, a döntéshozók, az egészségügyi ellátók, a civilszervezetek és a kutatóintézetek számára a betegség epide-

Rövidítések

- ▶ APRI score = aspartate-aminotransferase platelet ratio index, GOT/thrombocytá hányados index;
- ▶ BMI = body mass index, testtömegindex;
- ▶ CAP = controlled attenuated parameter, kontrollált ultrahangnyelési mutató;
- ▶ CRP = C-reaktív protein;
- ▶ CV = kardiovaszkuláris;
- ▶ ELF = enhanced liver fibrosis test, fokozottmáj-fibrózis-teszt;
- ▶ FIB-4 = fibrózis-4;
- ▶ FLI = fatty liver index, zsírmájindex;
- ▶ HDL = high density lipoprotein, nagy sűrűségű lipoprotein;
- ▶ HOMA-IR = homeostasis model assessment-insulin rezisztencia;
- ▶ HSD17B13 = 17β-hidroxi-szteroid-dehidrogenáz-13;
- ▶ MAFLD = metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease, metabolikus diszfunkcióval járó zsírmáj betegség;
- ▶ MBOAT7 = membran bound O-acyltransferase domain containing 7, membránkötött O-aciltransferáz domént tartalmazó fehérje-7;
- ▶ MRI-PDFF = magnetic resonance imaging-estimated proton density fat fraction, mágnesesrezonancia-képalkotás-protondenzitás-zsírfrakció;
- ▶ NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease, nem alkoholos zsírmáj betegség;
- ▶ NASH = non-alcoholic steatohepatitis, nem alkoholos steatohepatitis;
- ▶ NAS = NAFLD activity score, NAFLD aktivitás score;
- ▶ PNPLA3 = patatin-like phospholipase domain containing protein 3, patatinszerű foszfolipáz domént tartalmazó protein-3;
- ▶ SAF = steatosis, activity, fibrosis score; steatosis, aktivitás, fibrózisscore;
- ▶ TM6SF2 = transmembrane 6 superfamily member 2, a transzmembrán 6 szupercsalád 2 tagja

miológiájával, a betegséggel kapcsolatos tudatosság fokozásával és ellátásával kapcsolatban. Az állásfoglalásban kitérnek a NAFLD nómenklatúra kérdésére is. Elismerve, hogy nagy regionális hepatológiai társaságok támogatják a változtatást, a vitát nem tartják lezártnak, és széles körű együttműködéssel további elemzéseket javasolnak a változtatás hatásainak tekintetbevételével.

Következtetés

A ma leggyakoribb májbetegségnek számító NAFLD elnevezéséről két évtizede folyó vita nem ért véget. A kórkép patogenezeisére vonatkozó kutatások folytatása, a várható újabb eredmények és a minden érdekelt bevonásával tervezett konzultációk révén előrelépés történhet a döntésben a javasolt új terminológiát és a diagnosztikus kritériumokat illetően.

Irodalom

- Miller DJ, Ishimaru H, Klatskin G. Non-alcoholic liver disease mimicking alcoholic hepatitis and cirrhosis (abstract). *Gastroenterology* 1979; 77: A27.
- Adler M, Schaffner. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979; 67: 811–816.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434–438.
- Schaffner F, Thaler H. Non-alcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986; 8: 283–298.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Non-alcoholic Steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202–1219.
- Loria P, Lonardo A, Carulli N. Should non-alcoholic fatty liver disease be renamed? *Digest Dis* 2005; 23: 72–82.
- Ratzliff V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53: 372–384.
- Brunt EM. What is in a NAame. *Hepatology* 2009; 50: 663–667.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J. Toward more accurate nomenclature for fatty liver diseases. *Gastroenterology* 2019; 157: 590–593.
- Eslam M, Newsome PN, Anstee QM. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999–2014.
- Eslam M, Newsome PN, Anstee QM, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73: 202–208.
- Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a premature change in terminology. *Hepatology* 2020; 73: 1194–1198.
- Fouad Y, Waked I, Bollipo S, et al. What is in a name? Renaming „NAFLD” to „MAFLD”. *Liver Internat* 2020; 40: 1254–1261.
- Fouad Y, Elwakil R, Elshahar M, et al. The NAFLD-MAFLD debate: eminence vs. evidence. *Liver Internat* 2021; 41: 255–260.
- Mantovani A, Dalbeni A. NAFLD, MAFLD and DAFLD. *Clin Liver Dis* 2020; 14: 35.
- Mantovani A. MAFLD vs. NAFLD Where we are? *Dig Liv Dis* 2021; 3: 9.
- Tilg H, Effenberger M. From NAFLD to MAFLD. When pathophysiology succeeds. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 387–388.
- Herman MA. Metabolic liver disease – What’s in a name? *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 79–80.
- Lin S, Huang J, Wang M. Comparison of MAFLD and NAFLD: diagnostic criteria in real world. *Liver Internat* 2020; 40: 2082–2089.
- Lee H, Lee Y-h, Kim SU, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk: a nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: P2138–2147.
- Shiba G, Korenjak M, Eskridge T, et al. Redefining fatty liver disease: an international patient perspective. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 73–79.
- Eslam M, Sarin SK, Wong VWS, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int* 2020; 14: 889–919.
- Menez-Sanchez N, Arrese M, Gadano A, et al. The Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) position statement on the redefinition of fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 65–72.
- Shiha G, Alswat K, Khatri MAI, et al. Nomenclature and definition of metabolic-associated fatty liver disease: a consensus from the Middle East and North Africa. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 57–64.
- Nan Y, An J, Bao J, et al. The Chinese Society of Hepatology position statement on the redefinition of fatty liver disease. *J Hepatol* 2021; 75: 454–461.
- Shingh SP, Anirvan P, Khanderwal R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) name change: requiem or reveille? *J Clin Transl Hepatol* 2021; 9: 931–938.
- Georg J, Gish RG, Geiger A. MAFLD and cardiovascular events. What does the evidence show? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 15: March.
- Fouad YM, Méndez-Sanchez N, Zheng M-H. One not like the other: The weakness of the blood sugar-MAFLD analogy. *J Hepatol* 2022; 76: 482., 484.
- Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 67–71.



EREDMÉNYES BÉLTISZTÍTÁS, SIKERES VIZSGÁLAT¹

- Diagnosztikai beavatkozások előtti béltisztításra²
- Beavatkozás idejéhez időzített egyszerű adagolási módok²
- Kombinált, potens kimosó hatást fejt ki²
- Jól tolerálható^{3,4}
- Idősebb korban is biztonságosan alkalmazható⁴
- Kellemes, citromos ízesítésű⁵

KIZÁRÓLAG
ORVOSI RENDELVÉNYHEZ
KÖTÖTT GYÓGYSZER (V).



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

kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Amennyiben termékünk alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@goodwill-pharma.com e-mail címen vagy a +36 30 222 2763 telefonszámon! Referenciák: 1. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers J-J, Burnand B, Vader J-P. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study.

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

sodium picosulfate: a phase IV clinical observational study. *Rev Esp Enferm Dig*, 2021; 113(9):635–642. 5. Von R. Schirin-Sokhan, C. Trautwein. Koloskopie-vorbereitung. Gut Vertragliches Kombinationspräparat in Deutschland Neu Zugelassen. *MMW-Fortschritte der Medizin Originalien* Nr. 1/2009 (151. Jg.), S.34–38 Dokumentum lezárva: 2022.05.12. CF/hird/22/05 GW2343



Részletes információk:
https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=89646

Professor Helmut Messmann speaks on the novel therapy of early colorectal cancer

■ György Székely MD, PhD

EKC St. János Hospital, Department of Gastroenterology and Internal Medicine, Budapest

Correspondence: szekelygy@gmail.com

ESD (Endoscopic Submucosal Dissection) was developed in Japan in the early 2000s initially for gastric cancer, then esophageal cancer and colorectal cancers.

Professor Messmann, the President of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) treated his first patient using ESD in 2003 – almost 20 years ago. He now leads the team at the Augsburg Centre which treats 200 cases a year using the technique, the highest number of patients in Europe.

Although ESD has been in use for colorectal cancers since the early 2000s, there are still very few centres in Europe where this technique is used.

ESD allows surgeons to remove tumours in one single piece rather than in smaller pieces as is done using the more traditional Endoscopic Mucosal Resection technique. This significantly reduces cancer recurrence rates which are very high with EMR when treating colorectal cancers.

W

Which are the most significant advantages of the ESD?

With this technique there is a higher probability that you can cure the patient of cancer completely and recovery times are shorter. For instance, yesterday, I treated a patient using ESD who is being discharged today. Additionally, you are much more likely to prevent the patient from requiring much bigger surgeries at a later stage, such surgeries that are likely to result in the need for a stoma, which inevitably would have a significant impact on their quality of life.

Is ESD a „universal” technique at all stages of the illness?

No, it is not! ESD is only suitable for patients with cancers at the T1 or earlier stages. After this point, endoscopic treatment would no longer be appropriate and other surgeries or radiotherapy would be the treatment of choice.

Why have only a few centres in Europe adopted ESD?

Until recently there have been very few centres in Europe using ESD. This is because it can be very expensive initially due to a longer learning curve as well as the costs of new equipment. Additionally, ESD takes three times as long to perform than a dissection using the more common EMR, snare techniques. The problem of the higher cost of the equipment, the longer procedure times and the length of time needed to learn the procedure has been a deterrent for surgeons and endoscopists across Europe. Even in the USA there are

not many endoscopists choosing to use ESD technique. As more data is being collected on recurrence rates and patient outcomes the reimbursement is beginning to increase in Germany. This evidence means more centres will be interested in learning more about the technique.

How „popular” or well spread is this technique worldwide?

As the procedure becomes more established, costs are beginning to fall and the learning curve is becoming less steep: The devices needed to perform the procedure, including electrosurgical knives specially made in Japan, are getting better and better every year. This means that I am now able to perform procedures in half the time possible in the beginning. The equipment is also getting less expensive. Our results at the Augsburg Medical Centre are now almost as good as the experts in Japan.

We are keen that more European endoscopists take the opportunity to learn the technique to deliver the same beneficial results that have been seen in Japan for patients in Europe. In my Augsburg clinic we perform 200 of these procedures every year which gives my trainee colleagues the opportunity to develop a good level of skill and experience in ESD. This generally requires working on about 30 cases.

What is the importance of screening programmes?

In Germany, there has been a national cancer screening programme including colonoscopies since 2002. We want to see

more screening programmes across Europe to catch colon cancers very early – at the polyp stage – when cancers can more easily be resected through endoscopic procedures. If we can detect and resect the cancer when tumours are less than 1 mm in depth into the tissue of the colon, then patients have a five year survival rate of almost 100 per cent.

Of course this treatment option is only available for early stage colorectal cancers and again this is why I would advocate for more screening programmes like the one we have in Germany so that more cases can be diagnosed and treated early. If the submucosa is involved more than 1 mm then the risk for lymph node metastasis increases to 20 per cent and in these cases other surgeries or radiotherapy or chemotherapy would be a more appropriate course of treatment.

(Source: European Society of Proctology – Homepage)

Additional questions of the editor

May I ask some personal questions as well? How did your family or educational background determine your choice of your profession?

Neither my family nor my teachers had influence on my determination to become a physician. At the age of ten years I experienced this unbelievable interest to understand how a human body works.

Which were your carrier plans: to become an active doctor „out in the field“ or did you want to focus rather on research?

In the very beginning I had no interest in research, but I realized, when I was more experienced as a doctor, that research is an essential basis to be a good physician.

Which are those main points in your medical career that you would emphasize?

I remember the day very well, when I had for the first time a gastroscope in my hand as a fellow. This experience influenced my personal career definitely.

As a professor educating young doctor generations, what is your secret to make gastroenterology attractive?

Gastroenterology is so diverse and includes hepatology, pancreatology, IBD, GI-oncology and many more, but it also offers young fellows the option to have manual skills such as ultrasonography and endoscopy. It is important to fascinate young fellows with this exciting combination.

Which are the main turning points in the development of gastroenterology that you consider most important?

At the moment we experience the revolution with artificial intelligence, which influences medicine, but for sure endoscopy. Also environmental health and the topic 'green endoscopy' as a landmark in the next years.

Considering the results of your professional activities is there any „civil“ hobby that you are active at?

Sure, I enjoy sports such as cycling and running, but I also enjoy dancing with my wife very much, although I am not a good dancer...



Professor Helmut Messmann

Head of the Department of Internal Medicine at Augsburg Medical Centre in Germany, is one of Europe's leading experts in ESD. An early adopter of the technique he has been practicing since 2003 and now leads the largest centre using the technique in Europe. Pro-

essor Messmann was also involved in developing the European Society for Gastrointestinal Endoscopy Guidelines for ESD.

Short Curriculum Vitae

Since 2002 Director of Medical Department III, University Hospital Augsburg (gastroenterology/hepatology, infectology, rheumatism, internal intensive medicine).

Since 2020 Deputy medical director and Pandemic manager.

1997 Approval of a research project through the Sander foundation Establishment and evaluation of a new fluorescence supported endoscopic procedure to diagnose early neoplastic changes in the gastrointestinal tract.

1999 First poster prize of the German Society of endoscopy and imaging diagnostics.

1999 Approval of the renewal proposal through the Wilhelm-Sander foundation.

Since 2002 Consultant activity and scientific cooperation with diverse companies (Olympus, Given-Imaging, Storz, Medwork, Cook, Boston, Invendo Medical).
2006 Research activity in Tokyo and Nagano (Prof. Dr. T. Oyama).

2020 German research award of DGVS (Artificial Intelligence in Barrett esophagus).

Medical Societies

2008 President of the German Society of Endoscopy.
Since 2010 President and Board Member of German Society of Intensive Care Medicine (DGIIN).

2012 President and Board Member of the German Society for Endoscopy and Imaging (DGE-BV).

2016/2017 President and Board member of the Germany Society for Coloproctology.

2019 President elect of the European society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE).

2021 President of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE).

Publications

>250 original papers and editor of the books:
„Lehratlas der Koloskopie“ (published in five languages: German, English, Spanish, Polish, Korean), „Internistische Intensivmedizin“, „Klinische Gastroenterologie“, „Gastroenterologische Onkologie“.

Irritábilis bél szindróma kezelése – Van új a nap alatt?

Fókuszban a *Bifidobacterium longum* (Alflorex IBS)

Schäfer Eszter dr.

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

Az irritábilis bél szindróma az egyik leggyakoribb funkcionális gasztroenterológiai kórkép, amelynek hatékony kezelése továbbra sem megoldott. *Bifidobacterium*mal végzett vizsgálatok alapján a törzs hatékony a mikrobiom összetételének jótékony befolyásolásában, az antiinflammatorikus folyamatok stimulálására és az intesztinális barrier megőrzésében. *Bifidobacterium longum* (Alflorex IBS) probiotikummal kezelt irritábilis bél szindrómás betegeken szerzett tapasztalatainkat mutatjuk be.

KULCSSZAVAK: IBS, *Bifidobacterium longum*, probiotikum

Is there any new therapy under the sun?

Irritable bowel syndrome is a very common gastrointestinal disorder, which still lacks of effective therapy. *Bifidobacterium longum* can modulate microbiome composition, anti-inflammatory activity and intestinal barrier function. We investigated the use of *Bifidobacterium longum* (Alflorex IBS) in the treatment of patients with IBS.

KEYWORDS: IBS, *Bifidobacterium longum*, probiotics

Bevezetés

A gasztroenterológushoz forduló betegek tüneteinek hátterében nagyon gyakran a funkcionális gasztrointesztinális kórképeket véleményezünk, amikor a tünetek hátterében nem igazolható strukturális vagy biokémiai eltérés. A legelterjedtebb tünetalapú kritériumrendszer az ún. Róma IV. kritériumrendszer (2016), amely sokat szigorodott a III. verzióhoz képest, így az IBS prevalenciája 9,2%-ról 3,8%-ra csökkent. Az IBS tünete a felnőttkorban kezdődik, de már serdülőkorban is gyakori, és előfordulása nem ritka idősebb korban sem. Nőkben mintegy másfélszer-háromszor gyakoribb, mint férfiakban. Az IBS jelentősen rontja az életminőséget, és súlyosabb esetben csökkent munkaképességhez és a fizikai aktivitás csökkenéséhez vezethet.

IBS és a *Bifidobacterium longum*

Az elmúlt években a probiotikumok egyre nagyobb jelentőségre tettek szert a funkcionális kórképek kezelésében, és a jelenlegi irányelvekben már hangsúlyosan szerepelnek.

A *Bifidobacterium 35624* azon jótékony bélbaktériumok közé tartozik, amelyet az édesanya szüléskor átad az újszülöttnak. A törzs a genomikai szekvenálásnak köszönhetően reklasszifikáción ment keresztül, a *Bifidobacterium longum subsp. infantis 35624* helyett ma *Bifidobacterium longum subsp. longum 35624* nevet viseli. A *Bifidobacterium 35624* biztonságosságát és a *Bifidobacterium infantis 35624* biztonságosságát és hatékonyságát,

„túlélhetőségét” számos klinikai vizsgálat megerősítette. *Lynseng-Williamson K.* egy összefoglalójában (5) jól tolerálható, biztonságos étrend-kiegészítőnek minősítette, amelynek mellékhatásprofilja a placeboéval megegyező. *Charbonneau D.* és *munkatársai* székletmikrobiom-vizsgálat során igazolták (3), hogy 8 hetes kezelés során a baktérium élve éri el a kolonizálandó belet, a kezelés elhagyása esetén lecsökkent a szintje, míg a kezelés folytatásakor normalizálódik a szintje. *Mahonny és munkatársai* placebokontrollált, kettős vak, randomizált vizsgálatban 75 IBS-es beteget kezeltek (székrekedés, hasmenés, kevert forma) *Lactobacillus salivarius* vagy *Bifidobacterium infantis 35624* baktériumtörzssel 8 héten keresztül. *Bifidobacterium infantis 35624* alkalmazásakor szignifikánsan csökkent a hasi fájdalom/diszkomfort, puffadás/gázosság, és a bélmozgások normalizálódni kezdtek. IL-10 és -12 citokinek mérése is történt a kezelés kezdete előtt és után, az egészséges kontrollpopulációval megegyező értékeket találtak.

Alflorex IBS alkalmazása irritábilis bél szindrómában – Pilot study

Egy gasztroenterológusok körében végzett pilot vizsgálat eredményeit foglaltam össze. Az irodalmi adatokkal megegyezően a random módon bevont betegek körében 3:1 nő:férfi arányban vettek részt a betegek (130 nőbeteg, 46 férfibeteg). A betegek átlagéletkora 44,3 év volt.

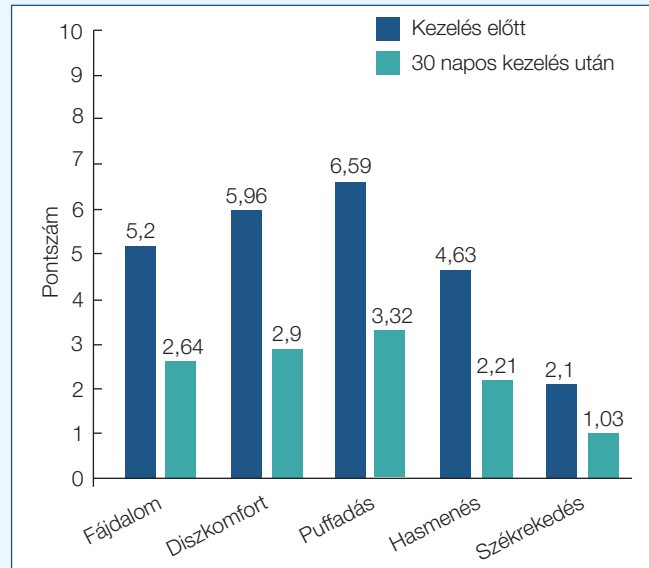
Az IBS-betegek leggyakoribb tünete a puffadás és a hasi diszkomfort volt, a hasmenés és a székrekedés hasonló gyakori-

sággal fordult elő. A kezelés során 30 napon keresztül naponta *Bifidobacterium longum* probiotikumkapszulát kaptak, amely 1×10^9 *Bifidobacterium 35624* törzset tartalmaz. A kapszulát étkezéstől függetlenül bármely napszakban bevehették a betegek. A kezelés hatékonyságát 1 hónapos kezelés után értékeltük 10 pontos tüneti kérdőív segítségével. Mind a 35 vizsgált paraméter (hasi fájdalom, puffadás, hasi diszkomfort, székrekedés és hasmenés) vonatkozásában javulást dokumentáltunk, a leghatékonyabbnak a hasi fájdalom, a hasi diszkomfort és a puffadás tüneti javulásában bizonyult. Az irritábilisbél-betegek kezelését az étrend és az életmódbeli tanácsokkal kezdjük. A vizsgálatban részt vevő betegek közel egyharmada ételintoleranciáról számolt be. A betegek közel fele az Alflorex IBS kezelés elkezdésekor már diétázott, a legtöbben laktózmentes, laktóz- és gluténmentes, vagy csak gluténmentes vagy hisztaminszegény diétát tartottak. A pilot study során standard diétát nem alkalmaztunk. A vizsgálatban részt vevő betegek kb. kétharmada szedett már korábban probiotikumot (nők 73%-a, férfiak 60%-a). Női betegek esetében közel 50%-os arányban fordult elő szedatívumok használata. A vizsgálat során nem várt eseményről, mellékhatásról nem számoltak be a betegek (1. ábra).

Összefoglalás

Az Alflorex® IBS bizonyított hatékonysággal kezeli az irritábilis bél szindrómát, ideértve a puffadás, a bélgázosság, a hasi fájdalom, a hasmenés és a székrekedés tüneteit. Az első két

1. ábra: Alflorex IBS kezelés hatása IBS kezelésében. Eredmények a leggyakoribb tünetek tükrében



hétben ez segít az emésztőrendszer egyensúlyának visszaállításában, a tünetek kezdeti enyhülése körülbelül 1-2 hét elteltével lesz érzékelhető, ritka esetben egy-egy bélszakasz helyreállítása egy hónapnál hosszabb időbe is beletelhet.

Irodalom

1. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, et al. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Soma-

tization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(1): 86–96. A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.



Bizonyított hatékonyság az IBS tünetek kezelésére:

- puffadás és bélgázosság,
- hasi fájdalom,
- hasmenés és székrekedés.

alflorex®
SYMBI·SYS
IBS



Az **Alflorex® IBS** *Bifidobacterium longum* (*B. longum*) **35624®** törzset tartalmaz. Az **Alflorex® IBS** gyártásakor kapszulánként 1×10^9 (1 milliárd) baktériumot tartalmaz. Javasolt adagolás: napi 1 kapszula legalább 30 napig. Az **Alflorex® IBS** Orvostechnikai eszköz. Ez az anyag egészségügyi szakemberek részére készült!

Nem szteroid gyulladáscsökkentők okozta gasztroduodenális károsodás kivédése

Vincze Áron dr.

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

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) gasztrointesztinális (GI) nyálkahártyát károsító hatásának következményeként kialakuló kórképek a leggyakoribb gyógyszer mellékhatások közé sorolhatók. Hosszú távú NSAID-kezelés mellett a gasztroduodenális nyálkahártya védelme csak GI rizikótényezők hiányában mellőzhető. Közepes, illetve nagy GI kockázat esetén napi egyszeri dózisú, illetve napi kétszeri dózisú PPI-kezelés javasolt. Hosszú távú NSAID-terápia bevezetésekor a *Helicobacter pylori* pozitív betegek eradikációs kezelése ajánlott gasztroduodenális károsodás csökkentésére. Magas kardiovaszkuláris kockázat esetén a szelektív COX-2-gátlók mellőzendők, elsősorban a naproxen használata javasolt ebben a betegcsoportban.

KULCSSZAVAK: gyomorvédelem, nem szteroid gyulladáscsökkentő, szelektív COX-2-gátló, protonpumpagátló

Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) injure the gastrointestinal mucosa and the consequently developing disorders belong to the most frequent drug-related adverse events. The protection of gastroduodenal mucosa during long term NSAID therapy can be neglected only in the absence of GI risk factors. Moderate or high GI risk mandate once or twice daily proton pump inhibitor coadministration. Patients with *Helicobacter pylori* infection need eradication therapy before the introduction of NSAID therapy to decrease the gastroduodenal injury. Selective COX-2 inhibitors should be avoided in case of high cardiovascular risk, naproxen is recommended in this patient population.

KEYWORDS: gastroprotection, non-steroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 selective inhibitors, proton pump inhibitors

Bevezetés

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek közé tartoznak. Vényköteles és vény nélküli készítmények is számos formában elérhetők a betegek számára akut és krónikus fájdalom csillapítására és/vagy gyulladás csökkentésére. A NSAID-ok mellékhatásprofilja is jól ismert, a gasztrointesztinális nyálkahártyát károsító hatás következményeként kialakuló kórképek a leggyakoribb gyógyszer mellékhatások közé sorolhatók. Mind a felső, mind az alsó tápcsatornában eróziók, fekélyek, ezekből származó

okkult vagy manifeszt vérzés, perforáció, szűkület kialakulása fordulhat elő a gyógyszert használók jelentős hányadában. Számos irányelv született már a NSAID okozta gasztroduodenális mellékhatások kivédésére, ennek ellenére a klinikai gyakorlatban a gyomornyálkahártya-védők alkalmazása sok esetben elmarad. Egy korábbi európai tanulmány szerint a magas kockázatú NSAID-szedők 58–76%-a nem részesült gyomornyálkahártya-védelemben (1). A megfelelő gyomorvédelem alkalmazása érdekében magyar konszenzus is született a közelmúltban gasztroenterológusok és reumatológusok bevonásával (2).

NSAID-k által okozott
gastroduodenális fekélyek
megelőzésére!

Noacid[®]

pantoprazol 20 mg, 40 mg

**NO REFLUX
NO PROBLEM**



Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!



Noacid[®] 20 mg gyomornedv-ellenálló tableta

[https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis
&action=show_details&item=27148](https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=27148)

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



Noacid[®] 40 mg gyomornedv-ellenálló tableta

[https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis
&action=show_details&item=27149](https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=27149)

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

Termékeink árvaltozásával és rendelhetőségével kapcsolatos információért forduljon orvoslátogató kollégáinkhoz, illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészség-biztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu. Ez az ismertető anyag orvosok és gyógyszerészek számára készült. Az Egis Gyógyszergyár Zrt. nem vállal felelősséget a közölt információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért. Amennyiben termékeink alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@egis.hu e-mail címen vagy a +36-1-803-22-22-es telefonszámon.

További információk:

Egis Gyógyszergyár Zrt. Kardiometabolikus Üzletég,
1134 Budapest, Lehel u. 15. tel.: 06-1-803-2222,
e-mail: marketing@egis.hu, honlap: hu.egis.health
Lezárás dátuma: 2022. 05. 20.

NOA5



A gasztroduodenális károsodás kivédésének stratégiája

A NSAID-ok gasztroduodenális károsodásának kivédésére különböző gyomorvédő szerek használhatók. Hisztamin-2-receptor-antagonisták, prosztaglandin-analógok és protonpumpagátló szerek (PPI) egyaránt csökkentik a NSAID-asszociált felső tápcsatorna-léziók kialakulásának valószínűségét, azonban a leghatékonyabbak a protonpumpagátlók (3). Nagyon fontos a gasztrointesztinális (GI) és kardiovaszkuláris (CV) kockázati tényezők figyelembevétele a NSAID-ok alkalmazásakor, és emelt gasztrointesztinális kockázat esetén gyomorvédelem biztosítása. A kockázati tényezők azonosítása esetkontrollos és kohorszvizsgálatok alapján történt, az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium egy korábbi irányelvében foglalta össze azokat (4) (1. táblázat).

Alacsony GI kockázatot jelent, ha semmilyen rizikótényező nincs jelen. Ebben az esetben hagyományos, nem szelektív NSAID adható, gyomorvédelem nem szükséges. Közepes GI kockázatúak a 65 évnél idősebb betegek, a magasabb dózisú NSAID kezelésben részesülők, továbbá ha korábbi szövődménymentes fekélybetegség, rendszeres aszpirinhasználat (kis dózisban is), rendszeres kortikoszteroid- vagy antikoaguláns-kezelés, kardiovaszkuláris betegség vagy *Helicobacter pylori* fertőzés áll fenn. A fenti esetekben nem szelektív NSAID és napi egyszeri dózisú PPI vagy alternatívaként ciklooxygenáz-2 szelektív NSAID (COX-2) adása javasolt. Magas GI kockázatról beszélünk, ha az előzményben szövődményes fekélybetegség szerepel, vagy kettőnél több rizikótényező áll fenn. Ebben a betegcsoportban NSAID alkalmazása nem javasolt, alternatív fájdalomcsillapító adására kell törekedni. Ha gyulladáscsökkentő mégis szükséges, COX-2-gátló és PPI adása jön szóba.

Magas CV kockázatú betegeknek tekintendők, akiknél súlyos CV esemény kivédésére aggregációgátló kezelés szükséges. Ezekben az esetekben COX-2-gátló nem adható, a hagyományos NSAID-ok közül naproxen adása javasolható, mert ez mellett figyelték meg a legalacsonyabb CV kockázatot (5) (1. táblázat).

A PPI-kezelés dózisa és időtartama

Napi egyszeri sztenderd dózisú PPI-kezelés hatékonyan kivédi a NSAID okozta gasztroduodenális károsodásokat és ezek szövődményeit. Emelt (azaz közepes és nagy) GI kockázatú betegek esetén a NSAID-kezelés teljes időtartama alatt szükséges PPI adása, és már 10-14 napos NSAID-kezelés esetén is gondolni kell a megfelelő gyomorvédelemre az emelt kockázatú csoportokban. A különböző protonpumpagátlók hatékonysága között klinikailag jelentős különbség nincs, mindegyik hatóanyag egyformán hatékony az aszpirin/NSAID okozta gasztroduodenális nyálkahártya-károsodás kivédésében.

Az irodalomban nincs arra vonatkozó evidencia, hogy magasabb dózisú PPI tovább csökkentené a gasztroduodenális károsodás kockázatát, vagy növelné a NSAID-léziók gyógyulását alacsonyabb dózishoz képest. A MUCOSA kettős vak, randomizált vizsgálatban például a gyomorfekély nélküli betegek aránya 80% volt a 12 hetes 15 mg/nap, és 83% volt 30 mg/nap lansoprazol kezelésben részesülő csoportban hosszú távú NSAID-kezelés mellett *Helicobacter pylori* negatív, de korábban dokumentáltan gyomorfekélyes (azaz közepes GI kockázatú) betegek esetén (6). A PLUTO és a VENUS randomizált, kettős vak vizsgálatokban sem volt különbség a napi 20 és 40 mgesomeprazol védőhatásában 6 hónapos kezelés során, közepes GI kockázattal rendelkező betegek esetében. A peptikus fekélyek aránya 5,2–5,3% volt a 20 mg-os, és 4,4–4,7% volt a 40 mg-osesomeprazol kezelésben részesülő csoportokban, szemben a placebo csoportban észlelt 12,3–20,4%-kal. Ezekben a vizsgálatokban 400 beteg nem hagyományos NSAID-ot, hanem szelektív COX-2-gátlóval végzett kezelést kapott a krónikus mozgásszervi panaszaira, és szelektív COX-2-gátló-kezelés nélkül 16,5%-ban, 20 mg-osesomeprazolkezelés mellett 0,9%-ban, 40 mg-osesomeprazolkezelés mellett 4,1%-ban alakult ki fekély, azaz mindkét PPI-dózis hatékony volt a COX-2-gátló okozta fekélyek megelőzésében (7). Az OMNIUM kettős vak, randomizált vizsgálatban 8 hetes 20 mg/napomeprazol 76%-os, 40 mg/nap adag pedig 75%-os gasztroduodenális fekélygyógyulási arányt ért el folyamatos NSAID-kezelés mellett (8). Egy másik multicentrikus,

1. táblázat. NSAID okozta gasztroduodenális károsodás szempontjából közepes és magas kockázatú egyének és az ajánlott gyomorvédelem (4). Magas CV kockázatú betegekben COXIB nem adható, a hagyományos NSAID közül naproxen adása javasolható

	Relatív rizikó	Gyomorvédelem
Magas kockázat	<ul style="list-style-type: none"> • Korábbi szövődményes fekély • Többszörös (>2) rizikótényező 	<ul style="list-style-type: none"> • NSAID nem javasolt • COX-2-gátló + emelt dózisú PPI
Közepes kockázat	<ul style="list-style-type: none"> • >65 éves életkor – Magas dózisú NSAID • Korábbi szövődménymentes fekély • Aszpirinhasználat • Kortikoszteroid-használat • Antikoaguláns-használat • Kardiovaszkuláris betegség • <i>Helicobacter pylori</i> fertőzés 	4,7 8 2,3 2–4 4,4 12,7 1,8 <ul style="list-style-type: none"> • COX-2-gátló vagy • NSAID + PPI napi egyszer
Alacsony kockázat	<ul style="list-style-type: none"> • Nincs rizikótényező 	Gyomorvédelem nem szükséges

randomizált vizsgálatban legalább közepes GI kockázatú reumatológiai kórképben szenvedő és folyamatos NSAID-kezelésben részesülő beteg napi 20 vagy 40 mg pantoprazol- vagy napi 20 mg omeprazol kezelésben részesült 6 hónapon át. Mindhárom kezelési kar egyformán hatékony volt, a betegek 91%-ánál (20 mg pantoprazol), 95%-ánál (40 mg pantoprazol) és 93%-ánál (20 mg omeprazol) nem volt lényegi endoszkópos eltérés (fekély, reflux oesophagitis, erozív gastroduodenitis) 6 hónap után (9).

A fentiek alapján közepes GI kockázatú betegek esetén alacsony dózisu aszpirin- vagy NSAID-kezelés mellé mind több nemzetközi (4, 10), mind a magyar (2) ajánlás alapján napi egyszeri dózisu PPI-kezelés javasolt.

Magas GI kockázat esetén (korábbi fekélyvérzés vagy többszörös GI kockázat, 1. táblázat) (2, 4), ha a NSAID/aszpirin nem mellőzhető, az amerikai és a magyar ajánlás is magas dózisu (napi kétszeri) PPI-t javasol, bár a magasabb dózisu PPI nagyobb hatékonyságát igazoló randomizált vizsgálatok nem történtek ebben a betegcsoportban.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori jelenléte additívan növeli a NSAID-okozta károsodás kockázatát, az eradikációs kezelés pedig csökkenti a peptikus fekélyek és szövődményeik kialakulását NSAID-használókban. A *Helicobacter pylori* eradikáció randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján a relatív rizikót 0,54-re csökkenti (95%-os konfidenciaintervallum: 0,31–0,94) az eradikációs kezelésben nem részesülők-

höz képest (10). Azoknál a betegeknél, akik hosszú távú NSAID-terápiát igényelnek, a *Helicobacter pylori* státusz ellenőrzése, és pozitivitás esetén eradikációs kezelés javasolt. Sikeres eradikációs kezelés után is szükség lehet PPI-kezelésre, ha egyéb gasztrointesztinális kockázat még fennáll.

Összefoglalás

A NSAID szerek hosszú távú (1 hetet meghaladó) alkalmazása számos szervrendszert érintő mellékhatásokkal járhat, ezek többsége specifikus prevenció kezelés hiányában csak a legkisebb hatékony dózis lehető legrövidebb ideig történő alkalmazásával csökkenthető. A felső tápcsatornát érintő GI kockázat és a CV kockázat együttes értékelésével és a kockázati besorolástól függően kiválasztott kezelési stratégiával azonban a GI és a CV kockázat tovább mérsékelhető. Gyomorvédelem csak GI rizikótényezők hiányában mellőzhető, közepes, illetve nagy GI kockázat esetén napi egyszeri dózisu, illetve napi kétszeri dózisu PPI-kezelés javasolt. Hosszú távú NSAID-terápia bevezetésekor a *Helicobacter pylori* pozitív betegek eradikációs kezelése ajánlott. Magas CV kockázat esetén a szelektív COX-2-gátlók mellőzendők, elsősorban a naproxen használata javasolt ebben a betegcsoportban. A tápcsatorna-nyálkahártya károsodása szempontjából biztonságosabb szelektív COX-2-gátlók adása mellett is szükség van magas GI kockázat esetén hatékony savszekréció-gátló kezelésre.

Irodalom

- Valkhoff VE, van Soest EM, Masclee GM, et al. Prescription of nonselective NSAIDs, coxibs and gastroprotective agents in the era of rofecoxib withdrawal – a 617,400-patient study. *Aliment Pharmacol Ther* Oct 2012; 36(8): 790–9.
<https://doi.org/10.1111/apt.12028>
- Hersényi L, Szekanecz Z, Altorjay I, et al. Gasztróenterológiai-reumatológiai konszenzus a hatékonyság gastroprotectio szükségességéről nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásakor. *Orvostovábbképző Szemle* 2020; 27(6): 63–71.
- Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 04 2018; 3(4): 231–241.
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30037-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30037-2)
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, Gastroenterology PPCotACo. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* Mar 2009; 104(3): 728–38.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2009.115>
- Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs* Apr 2017; 17(2): 97–107.
<https://doi.org/10.1007/s40256-016-0200-5>

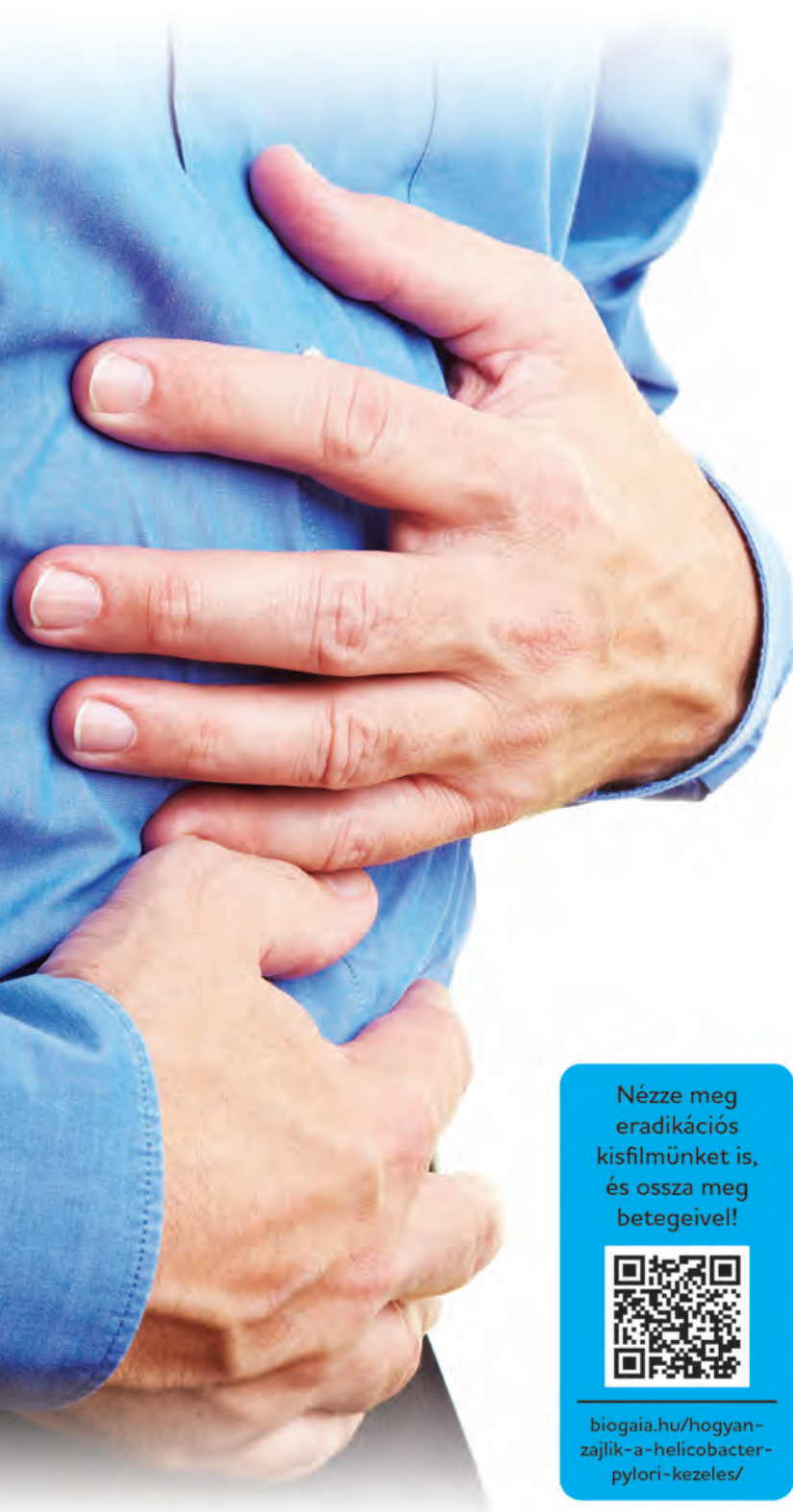
- Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs. lansoprazole. *Arch Intern Med* Jan 28 2002; 162(2): 169–75.
<https://doi.org/10.1001/archinte.162.2.169>
- Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* Apr 2006; 101(4): 701–10.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00499.x>
- Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* Mar 12 1998; 338(11): 727–34.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199803123381105>
- Regula J, Butruk E, Dekkers CP, et al. Prevention of NSAID-associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole versus omeprazole. *Am J Gastroenterol* Aug 2006; 101(8): 1747–55.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00686.x>
- Joo MK, Park CH, Kim JS, et al. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. *Gut Liver* 11 15 2020; 14(6): 707–726.
<https://doi.org/10.5009/gnl20246>

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



Próbálta már?

Kevesebb mellékhatás, hatékonyabb terápia!



Protonpumpa-gátló alkalmazása mellett kialakult **Vékonybél-kontamináció / SIBO** kiegészítő terápiájához

- ✓ SIBO prevalenciáját szignifikánsan csökkenti³
- ✓ SIBO-ban szenvedő betegek gasztrointesztinális tüneteit (hasi fájdalom, diszkomfort, puffadás, gázképződés, hasmenés) szignifikánsan csökkenti³



Helicobacter pylori-fertőzés kiegészítő terápiájához

- ✓ Hozzájárul az eradikációs ráta növekedéséhez^{2,4}
- ✓ Mérsékli a gyulladást és fertőzés tüneteit^{1,2}
- ✓ Csökkenti az antibiotikum-terápia gasztrointesztinális mellékhatásait^{1,4}

Nézze meg eradikációs kisfilmünket, és ossza meg betegeivel!



biogaia.hu/hogyan-zajlik-a-helicobacter-pylori-kezeles/

Biogaia étrend-kiegészítők *L. reuteri* Protectis és Gastrus élőflórákkal

Irodalom: 1. Francavilla R et al. Lactobacillus reuteri Strain Combination In Helicobacter pylori Infection: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Jour Clin Gastroenterol. 2014;48(5):407-413 2. Emara M et al. Lactobacillus reuteri in management of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Therap Advances Gastroenterol. 2014;7(1):4-13. 3. Belei O. et al: Is it useful to administer probiotics together with proton pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux? J Neurogastroenterol Motil 2018;24:51-57 4. Poonaym, P. et al: High Effective of 14-Day High-Dose PPI- Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probiotics Supplement for Helicobacter Pylori Eradication: A Double Blinded-Randomized Placebo- Controlled Study. Asian Pac J Cancer Prev 2019 Sep 1;20(9):2859-2864.

BioGaia
Klinikailag Igazolt Probiotikumok

Probiotikumokat érintő taxonómiai változások

*Lactobacillus reuteri*ől *Limosilactobacillus reuteri*

Tomcsik Zoltán dr.

Dél-pesti Centrumkórház Sebészeti Osztály, Endoszkópos Labor, Budapest
Correspondence: tomcsikzoltan@gmail.com

2020-ban a *Lactobacillus* családba tartozó probiotikumok új nevezékτανát fogadták el. Azért volt erre szükség, mert az utóbbi évtizedekben a technikai fejlődésnek köszönhetően exponenciálisan nőtt az ide sorolt, újonnan felfedezett fajok száma. A modern analitikai eszközök segítségével lehetségessé vált egy újabb felfedezés, miszerint a *Lactobacillus* családnév alatt csoportosított fajok között jelentős különbség van. Ennek eredményeként a legismertebb probiotikumok közül sok új családnevet kapott, köztük az exopoliszacharidokat (EPS), nyákot termelő *Lactobacillus reuteri* is, amelyet így ma *Limosilactobacillus reuteri*nek neveznek. Az új taxonómiai besorolásnak köszönhetően a tudományos kommunikáció várhatóan jobb és pontosabb lesz, elkerülhetőek lesznek a téves identifikálások, a klinikai evidenciákat pontosabban lehet meghatározni egy-egy speciesre vonatkozóan.

KULCSSZAVAK: taxonómia, *Lactobacillus reuteri*, *Limosilactobacillus reuteri*, EPS, nyák

Taxonomic changes concerning probiotics

In 2020, a new taxonomy of probiotics belonging to the genus *Lactobacillus* was adopted. This was needed as in the past decades due to technological advances the number of newly discovered species classified here have increased exponentially. Thanks to new analytical instruments it was discovered that the species considered as part of the genus *Lactobacillus* differ greatly. As a result of this, many of the most well-known probiotics were assigned a new name, like the exopolysaccharide (EPS), mucus producing *Lactobacillus reuteri*, which is nowadays called *Limosilactobacillus reuteri*. It is expected that the new classification will improve scientific communication by making it more accurate, it will help to avoid misidentifications and will make it easier to determine clinical evidences for certain species.

KEYWORDS: taxonomy, *Lactobacillus reuteri*, *Limosilactobacillus reuteri*, EPS, mucus

A *Lactobacillus* család első leírása és elnevezése 1901-ben *Beijerinck* névéhez fűződik. A tudomány és a technika fejlődésének köszönhetően a családba tartozó fajok száma a XX. század végén és a XXI. század elején exponenciálisan megnőtt. A baktériumok osztályozása az 1980-as évek elejéig fenotípus alapján történt (alak, forma, sejtfaltulajdonságok, optimális növekedési hőmérséklet, cukorhasznosítás, metabolikus termékek stb.). Ezt követően a taxonómia molekuláris markerek, genotípus szerint történik (DNS-szekvenálás). A klasszifikáció alapját 1983-tól a 16S riboszomális RNS hasonlósága képezte. Az elmúlt 17 évben a baktériumok teljes genomja ismertté vált, így osztályozásuk már eszerint történik. Míg 1980-ban 36 *Lac-*

tobacillus faj volt ismert, 2020-ra ez a szám meghaladta a 260-at. Időszerűvé vált tehát, hogy a sok *Lactobacillus* faj közötti kapcsolatot modern filogenetikai módszerek alkalmazásával írják le (1).

2020-ban *Zheng és munkatársai* a *Lactobacillus* családhoz tartozó heterogén fajcsoport új osztályozására készítettek el ajánlásukat. (A tanulmány az *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* című folyóiratban jelent meg, amely a bakteriális taxonómia első számú folyóirata) (1).

23 új család kialakítására tettek javaslatot. Így a változott nomenklatúra szerint új *Lactobacillus* család lett pl. a *Lactocaseibacillus* (lac [lat.] = tej, caseus [lat.] = sajt, tejtermék)

kek savanyításában használják), vagy a *Lactiplantibacillus plantarum* (lac [lat.] = tej, planta [lat.] = növény, a legtöbb zöldségfajta fermentációját végzi, vagy a kovászbán található meg).

Miért limosi-?

Szintén új család lett a *Limosilactobacillus* is (limosus [lat.] = nyák(os), Limosi-lactobacillus = nyáktermelő *Lactobacillus*). A *Limosilactobacillus* családba 17 faj, köztük az eddig *Lactobacillus reuteri*-nek ismert probiotikum tartozik, amelynek új neve tehát *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) lett. Az ide sorolt mikroorganizmusok közös tulajdonsága, hogy nyákot, EPS-t (exopolysaccharides) termelnek, a felső gasztrointesztinális traktus nem szekretoros epitheliumján támogatják a biofilmképződést (2, 3), ez a tulajdonság nagyon hasznos a jól működő mikrobióta kialakulásához és fenntartásához. A savrezisztenciát az ureáz-, a glutamináz-, a glutamát-dekarboxiláz- és/vagy az arginin-deamináz-aktivitás expressziója közvetíti (4).

Az EPS-t a baktériumok felszínén működő enzimek állítják elő szénhidrátokból, nagy molekulású cukrok képződnek, amelyek vagy lazán kötődnek a baktérium felületéhez, vagy a baktérium a környezetébe bocsátja. Az EPS nyákréteget épít az epithelsejtek körül, illetve burkot képez a kórokozó baktériumok köré, így gátolva a kórokozó kapcsolódását az epithel sejtekhez. (5).

A *Limosilactobacillus reuteri* által termelt EPS

EPS-t számos *L. reuteri* fajta termel, többek között a DSM 17938 (*L. reuteri* Protectis). Az optimális környezet ezen baktérium EPS termeléséhez a humán bélcsatorna. A szekréció legjobb szubsztrátja a szacharóz, az eredmény pedig nagy molekulású EPS egyenes vagy elágazó láncba rendeződve, amelynek az alkotóelemei glükóz és fruktóz.

Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatták, hogy az epithelsejtekhez adott *L. reuteri* Protectis által termelt EPS együtt tenyésztése esetén a *L. reuteri* meggátolja az enterotoxikus *E. coli* (ETEC) adhézióját a bélhámsejtekhez, immunválaszt antiinflammatorikus irányba módosítja. A *L. reuteri* DSM 17938 ily módon képes az ETEC által okozott gyulladás csökkentésére (6, 8, 9–11).

Mik az EPS legfontosabb tulajdonságai, a gyakorlatban is kihasználható hatásai?

Az EPS gátolja a patogének megtapadását a bél epitheliumán – ez elengedhetetlen a fertőzések megelőzésében, kezelésében, valamint a patogén baktériumok szaporodásának gátlásában. Prebiotikumként is funkcionál, táplálja a mikrobióta többi jótékony fajtáját, így növeli a diverzitást. Modulálja az immunrendszert, segíti a T-reg sejtek és az antiinflammatorikus citokin termelődését. A biofilm alkotóeleme, antioxidáns tulajdonságú. Hozzájárul a vér koleszterinszintjének csökkentéséhez. Daganat- és vírusellenes hatása is van, illetve ígéretesek az eredmények a nehézfémek eliminációjában is (5–8).

Összefoglalás

Az új taxonómiai besorolás lehetővé teszi a probiotikumcsaládok és -fajták pontosabb identifikálását, könnyebben elkülöníthetők a jótékony probiotikumtörzsek az egészségre potenciálisan veszélyes speciésektől. Egyértelműbbé válnak ugyanakkor a fajták közös ökológiai tulajdonságai (pl. a *Limosilactobacillus* genus nyákot (exopoliszacharidokat, EPS-t) termel. Ezek megkönnyítik a célzott probiotikumfajta kiválasztását, a csak igazoltan jótékony hatású törzs (pl. *L. reuteri* Protectis) bevitelét.

Az új nevezéktannal kapcsolatban azonban fontos hangsúlyozni, hogy a *Limosilactobacillus reuteri* Protectisnek csak a neve lett új, maga a baktérium ugyanaz, ahogy a biztonságossága és igazolt klinikai hatásai is.

A *L. reuteri* Protectis által termelt EPS nyákréteg képzése révén a bélbarriert erősíti, integritását védi, prebiotikus tulajdonsága pedig a bélflóra jótékony fajtáinak szaporodását segíti. Ezen tulajdonságokat nagyon jól használhatjuk a klinikai gyakorlatban a különböző eredetű diszbiózisokban, mint például gasztrointesztinális infekciók, kontaminált vékonybél szindróma (SIBO), a PPI-, illetve antibiotikumkezelések okozta diszbiózis és fertőzések megelőzésében, kezelésében. A gyulladáscsökkentő tulajdonság pedig további előnyt jelenthet a gasztrointesztinális gyulladással járó kórképek esetén.

Irodalom

- Jinshui Zheng et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2020; 70: 2782–2858.
- Zheng J, Ruan L, Sun M, Gänzle M. A genomic view of lactobacilli and pediococci demonstrates that phylogeny matches ecology and physiology. *Appl Environ Microbiol* 2015; 81: 7233–7243.
- Tiekling M, Kaditzky S, Valcheva R, Korakli M, Vogel RF, et al. Extracellular homopolysaccharides and oligosaccharides from intestinal lactobacilli. *J Appl Microbiol* 2005; 99: 692–702.
- Teixeira JS, Seeras A, Sanchez-Maldonado AF, Zhang C, Su MS-W, et al. Glutamine, glutamate, and arginine-based acid resistance in *Lactobacillus reuteri*. *Food Microbiol* 2014; 42: 172–180.
- Castro-Bravo N, Wells J M, Margolles A, Ruas-Madiedo P. Interactions of Surface Exopolysaccharides From *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* Within the Intestinal Environment. *Front Microbiol* 2018; 9: 2426.
- Sims IM, Frese SA, Walter J, Loach D, Wilson M, et al. Structure and

functions of exopolysaccharide produced by gut commensal *Lactobacillus reuteri* 100-23. *ISME J* 2011; 5: 1115–1124.

7. Sanalibaba & Çakmak. Exopolysaccharides production by lactic acid bacteria. *Appl Micro Open Access* 2016; 2: 2.

8. Ksonzekova P. et al. Exopolysaccharides of *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938): Their influence on adherence of *E. coli* to epithelial cells and inflammatory response. *Carbohydrate Polymers* 2016; 141: 10–19.

9. Årsköld E, Svensson M, Grage H, Roos S, Radstrom P, van Niel EW. Environmental influences on exopolysaccharide formation in *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730. *Int J Food Microbiol* 2007; 116: 159–167.

10. Bai Y, Böger M, van der Kaaij RM, Woortman AJ, Pijning T, et al. *Lactobacillus reuteri* Strains convert starch and maltodextrins into homoexopolysaccharides using an extracellular and cell-associated 4,6- α -glucanotransferase. *J Agric Food Chem* 2016; 64(14): 2941–2952.

11. Chen XY, Woodward A, Zijlstra RT, Gänzle MG. Exopolysaccharides synthesized by *Lactobacillus reuteri* protect against enterotoxigenic *Escherichia coli* in piglets. *Appl Environ Microbiol* 2014; 80: 5752–5760.

Ozanimod: új terápiás lehetőség

középsúlyos-súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknek

Az ozanimod az első és egyetlen orálisan alkalmazandó szfingozin-1-foszfát- (S1P-) receptor-modulátor, amelyet colitis ulcerosa indikációban engedélyeztek, és ez a második indikáció, amelyre jóváhagyták az ozanimod alkalmazását az Európai Unió területén.

Az Európai Bizottság jóváhagyta a Bristol Myers Squibb ozanimod hatóanyagú készítményének kereskedelmi forgalomba hozatalát olyan felnőtt, középsúlyos-súlyos, aktív colitis ulcerosában (UC) szenvedő felnőttek kezelésére, akik a hagyományos kezelésre vagy egy biológiai készítményre elégtelen választ adtak, vagy akiknél az ezekre adott válasz megszűnt, illetve akik nem tudták tolerálni őket. Az ozanimod, amely egy naponta egyszer, szájon át szedhető gyógyszer, egy szfingozin-1-foszfát- (S1P-) receptor-modulátor, amely nagy affinitással, szelektíven kötődik az 1-es (S1P₁) és az 5-ös (S1P₅) S1P-receptor-altípusokhoz. Az UC indikációban az ozanimod az első és egyetlen engedélyezett orális S1P-receptor-modulátor, amely új terápiás lehetőséget jelent ennek a krónikus immunmediált betegségnek a kezelésére.

Az engedély a True North-vizsgálat adatain alapul, amely egy olyan pivotális, III. fázisú vizsgálat volt, amelynek keretein belül az ozanimodot indukciós és fenntartó kezelésként értékelték placebóval szemben középsúlyos-súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknek. A vizsgálat legfontosabb eredményei többek között az alábbiak:

- Az indukció időszakában, a 10. héten (ozanimod n=429 versus placebo n=216) a vizsgálatban teljesült a klinikai remisszió^a (18% versus 6%; p<0,0001) elsődleges végpontja, valamint teljesültek a legfontosabb másodlagos végpontok, köztük a klinikai válasz^b (48% versus 26%; p<0,0001), az endoszkópos javulás^c (27% versus 12%; p<0,0001) és a nyálkahártya endoszkópos-szöveti javulása^d (13% versus 4%; p<0,001) az ozanimod versus placebo vonatkozásában.
- A fenntartás időszakában, az 52. héten (ozanimod n=230 versus placebo n=227) a vizsgálatban teljesült a klinikai

remisszió^a (37% versus 19%; p<0,0001) elsődleges végpontja, valamint teljesültek a legfontosabb másodlagos végpontok, köztük a klinikai válasz (60% versus 41%; p<0,0001), az endoszkópos javulás (46% versus 26%; p<0,0001), a kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió^e (32% versus 17%; p<0,001), valamint a nyálkahártya endoszkópos-szöveti javulása (30% versus 14%; p<0,001) az ozanimod versus placebo vonatkozásában. A rektális vérzés és a székelési gyakoriság alpontszámának csökkenését már a 2. héttől megfigyelték (azaz egy héttel a szükséges hétnapos dózisztitrálás teljesítése után) az ozanimoddal kezelt betegek körében.

- A True North-vizsgálat indukciós és fenntartó szakaszaiban az összeített biztonságossági profil konzisztensen megfelelt az ozanimod, illetve a középsúlyos-súlyos colitis ulcerosában szenvedő betegek ismert biztonságossági profiljának.

„A True North-vizsgálat eredményei az ozanimod szignifikáns, tartós hatásosságát demonstrálták középsúlyos-súlyos colitis ulcerosában szenvedő betegeknek több kulcsfontosságú végpont tekintetében.



^a A klinikai remisszió meghatározása: a végbéleredetű vérzés alpontszáma: 0, a székelési gyakoriság alpontszáma: 0 vagy 1 (és a székelési gyakoriság alpontszámának a kiinduláshoz viszonyított csökkenése ≥ 1 pont), valamint az endoszkópos alpontszám: 0 vagy 1, törtszámok lehetősége nélkül.

^b A klinikai válasz meghatározás szerint a 3 komponensű Mayo-pontérték kiinduláshoz viszonyított ≥ 2 pontértékű és $\geq 35\%$ -os csökkenése, valamint a rektális vérzés alpontszámának a kiinduláshoz viszonyított ≥ 1 pontértékű csökkenése, illetve a rektális vérzés 0 vagy 1 értékű abszolút alpontszáma.

^c Az endoszkópos javulás meghatározása a 0 vagy 1-es értékű endoszkópos Mayo-alpontszám, törtszámok lehetősége nélkül.

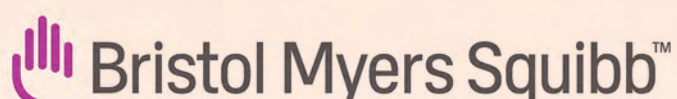
^d A nyálkahártya endoszkópos-szöveti javulása meghatározás szerint 0 vagy 1-es értékű endoszkópos Mayo-alpontszám, törtszámok lehetősége nélkül, valamint a vastagbél szöveteinek szövetei javulása (meghatározás szerint nem található neutrofil sejt az epithelialis kriptákban vagy a lamina propria rétegben, továbbá nem emelkedett az eozinofilek száma, nincs kriptaelhalás, nincs erózió, fekélyesedés vagy szöveti granuláció, azaz Geboes <2,0).

^e A kortikoszteroid-mentes remisszió meghatározás szerint az 52. hétre elért remisszió ≥ 12 héten át tartó kortikoszteroidkezelés-mentesség mellett.



A változás ereje.

Hisszük, hogy tudományos munkánk sikere abban rejlik, hány ember életére vagyunk hatással. Ezért mi a lehetőségek határait feszegetve, fáradhatatlanul dolgozunk, hogy már most és a jövőben is megváltoztassuk a betegek életét.



Megváltoztatjuk a betegek életét a tudomány által.™

További információ: bms.hu

NO-HU-2100018
Lezárás dátuma: 2021.10.26.

tében is, mint amilyen a klinikai javulás, az endoszkópos és a nyálkahártyát érintő gyógyulás, valamint klinikai remiszió – közölte *dr. Silvio Danese, MD*, a milánói San Raffaele Kórház, a Vita-Salute San Raffaele Egyetem és IRCCS Gasztroenterológia és Endoszkópia részlegének igazgatója. – Az endoszkópos javulás és a szövettani remisszió eredményei különösen fontosak, mert ezeket nagyon nehéz elérni; és ez azt jelenti, hogy az ozanimod hatásos és biztonságos orális kezelési lehetőséget jelenthet a szakorvosok számára olyan felnőttek kezelésére, akik ebben a súlyos, krónikus betegségben szenvednek.”

A True North-vizsgálatról

A True North egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált klinikai vizsgálat, amely a 0,92 mg dózisú ozanimod hatásosságát és biztonságosságát vizsgálja olyan középsúlyos-súlyos aktív colitis ulcerosában (UC) szenvedő betegeknél, akik elégtelen választ adtak, vagy nem tolerálták jól az alábbiak bármelyikét: orális aminoszalicilátok, kortikoszteroidok, immunmodulátorok vagy egy biológiai szer. A betegeknek orális aminoszalicilát- és/vagy kortikoszteroid-kezelést adtak volna az indukciós szakasz során, vagy az előtt. A betegek összesen 30%-a korábban nem reagált a TNF-blokkolókra, vagy nem tolerálta jól őket. Ezeknek a betegeknek 63%-a részesült kezelésben legalább kétféle biológiai készítménnyel, beleértve a TNF-blokkolókat. A vizsgálatban részt vett betegek átlagéletkora 42 év volt a vizsgálatba való bekerüléskor, 60%-uk férfi, a betegség átlagos időtartama 7 év volt; a betegek karakterisztikája megfelelően kiegyensúlyozott volt a kezelési csoportok között. A 10 hetes indukciós vizsgálatban (1-es UC-vizsgálat) összesen 645 beteget randomizáltak 2:1 arányban ozanimod- (n=429) vagy placebo- (n=216) kezelésre, akik közül az előbbi csoport 94%-a, míg az utóbbi 89%-a teljesítette az indukciós vizsgálatot. Az indukciós szakaszban nem figyeltek meg új biztonságossági szignálokat.

A fenntartó, 2-es UC-vizsgálatban azt az összesen 457 beteget, akik az 1-es UC-vizsgálatban vagy egy nyílt kezelési karban ozanimodkezelést kaptak, és akiknél 10 hét elteltével klinikai választ értek el, 1:1 arányban újrarandomizálták, majd vagy 0,92 mg-os ozanimod- (n=230) vagy placebo- (n=227) kezelésben részesültek 42 héten át (2-es UC-vizsgálat), azaz összesen 52 kezelési hetet felölölően. Az egyidejűleg alkalmazott aminoszalicilátoknak stabil dózisban kellett maradniuk az 52. hétig. Az egyidejűleg kortikoszteroid-kezelésben részesülőknél a fenntartó vizsgálatba lépéskor a dózist lépcsőzetesen változtatni kellett. Az ozanimodot kapó betegek 80%-a, míg a placebóban részesülők 54,6%-a fejezte be a vizsgálatot. A fenntartó szakaszban az összesített biztonságossági profil konzisztens volt az ozanimod, illetve a középsúlyos-súlyos colitis ulcerosában szenvedő betegek ismert biztonságossági profiljával. További információ a True North-vizsgálatról a www.clinicaltrials.gov honlapon található, az NCT02435992 számon.

A True North-vizsgálat klinikai eredményeit a *The New England Journal of Medicine* folyóirat szeptember 30-ai kiadá-

sában publikálták *Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis* (Az ozanimod mint indukciós és fenntartó kezelés colitis ulcerosa esetén) címmel.

A colitis ulcerosáról

A colitis ulcerosa krónikus gyulladós bélbetegség (IBD), amelyet olyan kóros immunválasz jellemez, amely a vastagbél (colon) vagy a végbél (rektum) nyálkahártyájában okoz krónikus gyulladást és fekélyeket. A tünetek közé tartozik a véres széklet, a súlyos hasmenés és a gyakori hasi fájdalom. A colitis ulcerosa jelentős hatással van a betegek egészséggel összefüggő életminőségére, beleértve a testi működéseket, a szociális és érzelmi jóllétet, valamint az iskola vagy a munkahely látogatására való képességet. Számos betegnél tapasztalható, hogy elégtelen választ adnak a rendelkezésre álló kezelésekre, vagy egyáltalán nem reagálnak rájuk. Becslések szerint világszerte körülbelül 12,6 millió ember szenved IBD betegségben.

Bristol Myers Squibb: reményteli jövő a betegek számára

A Bristol Myers Squibb egy Magyarországon is jelen lévő, globális biotechnológiai gyógyszercég, amelynek küldetése, hogy megváltoztassa a betegek életét a tudomány által. A vállalat kutatásának célja olyan gyógyszerek előállítása, amelyek jobb és egészségesebb életet biztosítanak a betegeknek, és lehetővé teszik a gyógyulást. A BMS gazdag múltra tekint vissza többféle onkológiai terápia területén, megváltozott túlélési esélyt kínálva sokak számára. Kutatói a személyre szabott orvoslás új dimenzióit vizsgálják, és innovatív digitális platformokon keresztül még célzottabb információkat nyernek ki a rendelkezésre álló adatokból. Átfogó tudományos szakértelme, legmodernebb technológiai felszereltsége és kutatás-fejlesztési platformjai révén a BMS teljeskörűen, minden szempontból vizsgál különböző megbetegedéseket, amelyek kíméletlen hatással lehetnek a páciensek életének több területére is, ezért a Bristol Myers Squibb elkötelezett amellett, hogy a figyelem a gyógyulás teljes folyamatára kiterjedjen a diagnózistól kezdve egészen a túlélésig. A világ egyik vezető biotechnológiai gyógyszervállalataként a Bristol Myers Squibb legfőbb célja, hogy minden betegnek reményteli jövőt teremtsen.

Sajtóközlemény

IMM-HU-2100004 Lezárás dátuma: 2021. 12. 01.

GYÓGYSZER STÁTUSZ



A Normaflore gyógyszerek a *Bacillus clausii* 4 törzsének spóráit tartalmazzák. Hatásosságuk és biztonságosságuk klinikai vizsgálatokkal bizonyított.

A probiotikumok javítják az antibiotikus terápiával való együttműködés készségét¹. Csökkentik az antibiotikumok emésztőrendszeri mellékhatásait².

ELLENÁLLNAK:



- a gyomorsavnak;
- az emésztőenzimnek;
- 14-féle antibiotikum hatóanyagának;
- a hőhatásnak;

**A NORMAFLORE GYÓGYSZEREK
ANTIBIOTIKUM-KÚRA ESETÉN VÉDIK ÉS
HELYREÁLLÍTJÁK A BÉLFLÓRA EGYENSÚLYÁT,
ÍGY HATÉKONYAN SEGÍTIK A GYÓGYULÁS
FOLYAMATÁT.**



**HOZZÁJÁRULHATNAK A SZERVEZET
VÉDEKEZŐKÉPESSÉGÉHEZ.**



NORMAFLORE BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ ADAGOLÁS

- **CSECSEMŐKNEK ÉS GYEREKEKNEK:**
1-2 műanyag tartály tartalma.
- **FELNŐTTEKNEK:**
2-3 műanyag tartály tartalma.

NORMAFLORE EXTRA 4 MILLIÁRD/5 ML BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ ADAGOLÁS

- **CSECSEMŐKNEK ÉS GYEREKEKNEK:**
1 műanyag tartály tartalma.
- **FELNŐTTEKNEK:**
1 műanyag tartály tartalma.



NORMAFLORE
BELSŐLEGES
SZUSZPENZIÓ

**BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL
A NORMAFLORE GYÓGYSZEREK
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSAIT!**

NORMAFLORE EXTRA
4 MILLIÁRD/5 ML
BELSŐLEGES
SZUSZPENZIÓ



*Az IQVIA Pharmatrend MAT 07/2021 adatok alapján a Normaflore a legnagyobb dobozszámban eladott termék a O3F1+O3D5 kategóriákban. 1 Ouwehand AC, Forssten S, Hibberd AA, Lyra A, Stahl B. Probiotic approach to prevent antibiotic resistance. Ann Med. 2016;48(4):246-55. 2 Horosheva TV, Vodyanov V, Sorokulova I. Efficacy of *Bacillus* probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. JMM Case Rep. 2014
Bacillus clausii spórákat tartalmazó, vény nélkül kapható gyógyszerek. A Normaflore gyógyszerek használata az antibiotikum-kúra első napjától a kúra teljes ideje alatt, illetve azt követően legfeljebb 1 hétig ajánlott. A Normaflore belsőleges szuszpenziót és a Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml probiotikumokat gyermekek és felnőttek egyaránt alkalmazhatják.



Tisztelt Orvoscolléga!

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

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

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

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

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

Kitöltési határidő: 2022. június 30.

A *Helicobacter pylori* fertőzés diagnosztikájának újdonságai – Invazív és noninvazív módszerek

Buzás György Miklós dr.

1. Melyik teszt nem invazív a *Helicobacter pylori* fertőzés diagnózisában?

- A: Ureázgyorsteszt.
- B: Szövettani vizsgálat.

- C: A széklet monoklonális antitest-vizsgálata.
- D: Narrow band imaging (NBA).

2. Mikor végezzünk eradikációs kezelést szerológiai *Helicobacter*-pozitivitás alapján?

- A: Epidemiológiai felmérések során.
- B: Negatív szövettani eredmény esetén.
- C: Csak ha más direkt vagy indirekt módszerek nem elérhetők.
- D: Soha.

3. Melyik módszer nem alkalmas a klaritromicin rezisztencia megállapítására?

- A: Fluoreszcens in situ hibridizáció.
- B: Valós idejű polimeráz-lánreakció.
- C: A *Helicobacter pylori* tenyésztése.
- D: Szerológia.

4. Milyen biológiai mintából nem lehet genetikai vizsgálatot végezni a fertőzés diagnózisában?

- A: Gyomorbiopszia.
- B: Gyomornedv.
- C: Kilélegzett levegő.
- D: Széklet.

Az IBD extraintesztinális manifesztációi, különös tekintettel a bőrgyógyászati eltérésekre

Élthes Zsuzsa Bianka dr.

5. Hány százalékra tehető az extraintesztinális manifesztációk gyakorisága gyulladással járó bélbetegségekben?

- A: 2-3%.
- B: 10%.
- C: 30%.
- D: 70-80%.

6. A környezeti tényezők közül melyiknek a legvalószínűbb a kapcsolata az extraintesztinális manifesztációk megjelenésével?

- A: Alkoholfogyasztás.
- B: Fizikai terhelés.
- C: Dohányzás.
- D: Magas hőmérséklet.

7. Min alapul a pyoderma gangrenosum diagnosztikája?

- A:** A szövettanon alapul.
- B:** A klinikai tüneteken és a szövettanon alapul.
- C:** A klinikai tüneteken alapul, a biopszia ellenjavallt.

8. A gyulladásos bélbetegség melyik formájában gyakoribb a hidradenitis suppurativa?

- A:** Colitis ulcerosa.
- B:** Crohn-betegség.
- C:** Egyenlő arányban fordul elő.
- D:** A vékonybél érintettségére jellemző.

A perkután endoszkópos gastrostomia helye és jelentősége a táplálásterápiában, évtizedes tapasztalatok függvényében

Taller András dr.

9. Az alábbi megállapítások közül melyik nem igaz?

- A:** A PEG-táplálás korlátozza a mindennapi tevékenységet.
- B:** A PEG-táplálás minden esetben javítja az életminőséget.

- C:** A PEG-táplálás alkalmas az élet meghosszabbítására.

10. Az alábbi megállapítások közül melyik nem igaz?

- A:** A ventriculoperitonealis sönt ellenjavallata a PEG-nek.
- B:** Ha a PEG-szondát előbb helyezik be, mint a söntöt, akkor nagyobb eséllyel alakul ki neuroinfekció.
- C:** Az antitrombotikus kezelésen lévőknel a tromboembólia kockázatától függően eltérő stratégiára van szükség.

11. Melyik nem PEG-indikáció?

- A:** Oropharyngealis dysphagia.
- B:** Hiperkatabolikus állapot.
- C:** Előrehaladott demencia.

12. Melyik állítás nem igaz PEG-szonda eltávolításával kapcsolatban?

- A:** A PEG-szonda eltávolítható, ha azt a beteg már több mint tíz napja nem használja.
- B:** Nem távolítható el a behelyezést követő négy héten belül.
- C:** A „cut and push” módszer mindig alkalmazható.



GASTRONEWS

Tekintse meg legfrissebb szakmai anyagainkat!

www.gastronews.olo.hu

PANGROL®

SEGÍTSÉG KRÓNIKUS PANCREATITIS ESETÉN, A MEGFELELŐ ENZIMPÓTLÁS BIZTOSÍTÁSÁRA¹



HU-PAN-02-2022-v01-ad-#29748



Hivatkozás: 1. Pangrol 25 000 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula alkalmazási előírát 2014.10.02.

Kiadhatóság: Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN). A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezésetudományi Intézet <https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/> honlapján. Az OGYÉI honlapon keresztül történő elérési útvonal: <https://ogyei.gov.hu/>; Információ; Gyógyszer-adatbázis > Gyógyszer neve, a keresés indítása OGYI-T-7401/01-06 Alkalmazási előírás dátuma: 2014.10.02. **Bővebb információért, a mellékhatások, ellenjavallatok és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések teljes listájáért, kérjük olvassa el az alkalmazási előírások teljes szövegét!** Közfinanszírozás alapjúl elfogadott ár: Pangrol 25000 100x: 7838 Ft. Szakorvosi javaslatra EÜ 70% (5. EÜ 70 pont) ártámogatásban részesül (térítési díj: Pangrol 25000 100x: 2351 Ft, az ártámogatás összege Pangrol 25000 100x: 5487 Ft). Szakorvosi javaslatra EÜ 100% (9/a. EÜ 100 pont – cisztás fibrózis) ártámogatásban részesül (térítési díj: Pangrol 25000 100x: 300 Ft, az ártámogatás összege Pangrol 25000 100x: 7538 Ft). Az aktuális árak tekintetében kérjük ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat. Elérési útvonal: www.neak.gov.hu>szakmának, gyógyszer/gyse/gyógyfürdő>egészség-ügyi szakembereknek>publikus gyógyszerfőrs>végleges főrs>Publikus gyógyszerfőrs-lakossági tájékoztató.

Lezárás dátuma:2022.03.21. Érvényesség dátuma:2024.03.21.

Kiadhatóság: Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN).

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

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
2040 Budaörs, Neumann J. u. 1.
Tel.: 23/501-301

 **BERLIN-CHEMIE MENARINI
GASZTROENTEROLÓGIA**

WWW.GASTRO.FERRING.HU

új hírportál a gasztroenterológia területén dolgozók részére



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



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



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



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

OLVASSON MINKET, IRATKOZZON FEL HÍRLEVELÜNKRE!

FERRING
PHARMACEUTICALS

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

