

KÖSZÖNTŐ / PREFACE

- 89 **Bevezető gondolatok**
Introductory remarks

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL PUBLICATIONS

- 90 **Az otthoni parenterális táplálás szerepe malignus eredetű bélelégtelenségben szenvedő betegek tápláltsági állapotának és túlélésének fenntartásában: egy retrospektív vizsgálat**
The role of home parenteral nutrition in maintaining nutritional status and survival in patients with malignant intestinal failure: a retrospective study

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEWS

- 98 **A sarcopenia és a malnutríció jelentősége krónikus májbetegségekben**
The importance of sarcopenia and malnutrition in chronic liver diseases
- 103 **Az endoszkópos ultrahang vezérelte epeúti drenázs helye és lehetőségei**
Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: indications and outcomes
- 109 **A gastroenteropancreaticus neuroendokrin neoplasiák kezelési lehetőségei**
Treatment options of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm

KLINIKAI KÉRDÉSEK / CLINICAL QUESTIONS

- 116 **A gyulladásos bélbetegség-spektrum és a mikrobiom: gyakorlati összefoglalás**
Inflammatory bowel disease-spectrum and the microbiome: a practical review

IRÁNYELVFIGYELŐ / GUIDELINE OBSERVER

- 122 **Az ASGE irányelve: Az endoszkópia szerepe az ismeretlen etiológiájú malignus biliaris szűkületben: összefoglalás és javaslatok**
American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in the diagnosis of malignancy in biliary strictures of undetermined etiology: summary and recommendations

SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS

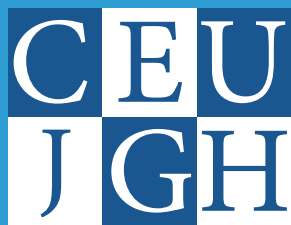
- 125 **A koloproktológia rögzös útjain**
Beszélgetés Ritter László professzorral

INTERJÚK – KLINIKAI KÉRDÉSEK / INTERVIEWS – CLINICAL QUESTIONS

- 129 **Gyomorvédelem tudatosan: a protonpumpagátló-terápia mérlegelésének szempontjai**

TÁMOGATOTT KÖZLEMÉNYEK / SPONSORED PUBLICATIONS

- 128 **Probiotikumok immunológiai és antiinflammatorikus hatásai**
- 131 **Spazmolitikumok az IBS tüneti terápiájában**
- 132 **Akkreditált továbbképző tanfolyam**
Continuous medical education



Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 11, Issue 3 / September 2025

Impressum

Advisory Board

Zsolt Tulassay,
academician, president
János Banai
Örs Péter Horváth
Ákos Pap
István Rácz
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 Gyökerez

Editorial Board

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

Section Editors

János Novák
György Székely
Áron Vincze

Case Report Editors

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

International Advisory Board

Günther Krejs, Graz, Austria, *president*
Monica Acalovschi, Cluj, Romania
György Baffy, Boston, United States
Marco Banic, Zagreb, Croatia
Mircea Diculescu, Bucuresti, Romania
Francesco Di Mario, Parma, Italy
Petr Dítě, Brno, Czech 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: Edgár Brázda

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

Print manager:
Szabina Szabó
szabo.szabina@promenade.hu

Sales manager:
Ágnes Munkácsi
munkacsi.agnes@promenade.hu

Layout editor: Andrea Pivarcsik

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

Printed by Conint-Print Kft.
Executive director: Attila Váradi

ISSN number: HU-2415-9107
Published quarterly in 1800 copies
Annual subscription fee: 19 425 HUF

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

©2025 Promenade Publishing
House Ltd.
All right reserved.

Distributed by Hungarian Post Pte Ltd.

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



Bevezető gondolatok

Kedves kollégák, kedves barátaink!

Az elmúlt hónapok fontos hazai szakmai eseményei közül az MGT nagy sikerű siófoki nagygyűlését kell kiemelnünk, ahol az esedékes tisztújítás is sikerrel lezajlott. A Hetényi-emlékelőadást *Papp Mária* tartotta, a kongresszus rangját pedig olyan nemzetközi hírességek jelenléte emelte, mint *Gianata Fiorino*, az ECCO egyik prominens képviselője és a római IBD-központ vezetője; *Glen Doharty*, a londoni St. Thomas Hospital IBD-részlegének vezetője és Barcelonából *Huan Carlos Garcia-Pagan*, aki a portalis hipertensio kezelésében végzett úttörő munkát az urgens TIPS bevezetésével és értékelésével. A közelmúltban zajlott a Hepatológiai Szekció visegrádi vándorgyűlése, ahol a legfőbb hangsúly a metabolikus eredetű zsírmáj (MASLD, metabolic dysfunction associated fatty liver disease) témakörén volt. A CEU-JGH aktuális számát egy érdekes eredeti közleménnyel indítjuk *Mohácsi Gábor és munkatársai* tollából, amely az otthoni parenterális táplálással kapcsolatos hazai tapasztalatokról szól malignus eredetű bélelégelenségekben. *Varga Márta és Szűcs Attila* a sarcopenia jelentőségét tekintették át májbeteggekben, *Lázár Balázs és munkatársai* szép összefoglalót küldtek az endoszkópos ultrahang vezérelte epeúti drenázs helyéről és lehetőségeiről. *Maráz Anikó* pedig a tápcsatornai neuroendokrin daganatok korszerű kezelési lehetőségeiről írt áttekintést. *Sztankovics Márta és munkatársai* egy érdekes klinikai kérdésről: a gyuladással bélbetegség és a mikrobiom kapcsolatáról hoztak áttekintést, amely akár vitairat is lehetne. *Novák János* az ASGE irányelvének legfontosabb pontjait tekinti át a bizonytalan eredetű malignus epeúti szűkületek endoszkópos vizsgálatával kapcsolatban. Végül szeretettel ajánlom mindenki figyelmébe *Székely György* őszinte és izgalmas interjút *Ritter László sebészprofesszor úrral*, az egykori Orvostovábbképző Egyetem, később a Nyíró Gyula Kórház egyik vezető sebészeti tekintélyével, a hazai kolorektális sebészet kiváló művelőjével.

Altorjay István dr.
főszerkesztő

Introductory remarks

Dear Colleagues and Friends!

The most important congress of the year was held in Siófok, in June; it was the Annual Meeting of the Hungarian Gastroenterological Society, where the actual election was also performed. The Hetényi memorial lecture was given by *Maria Papp*, and among the distinguished guests of the Congress, we could greet *professor Gianata Fiorino*, a leader of the ECCO, from Rome; *professor Glen Doharty* from St. Thomas Hospital, London; and *Huan Carlos Garcia-Pagan*, from Barcelona, who is a great expert in the treatment of portal hypertension by urgent TIPS among others. In the recent days took place the Meeting of the Hepatology Section in Visegrad, where the most important topic was the MASLD. In the present issue of CEU-JGH, first You will find an interesting original paper about the experiences of the home parenteral nutrition in malignant origin intestinal failure cases, by *Gábor Mohácsi and co-workers*. *Márta Varga and Attila Szűcs* present an excellent summary of the significance of sarcopenia in liver disorders. *Balázs Lázár and co-workers* sent an excellent and detailed summary about the possibilities of endoscopic ultrasound in the management of biliary drainage. The paper of *Anikó Maráz* deals with the therapeutic possibilities of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Márta Sztankovics and co-workers* present an interesting overview about the significance of changes of the microbiome in inflammatory bowel disorders. Some of their statements may be discussed in the future. *János Novák* gives a useful summary of the ASGE guidelines about the endoscopic possibilities in malignant biliary stenoses. Finally, I cordially draw Your attention to the interesting interview of *György Székely* with *professor László Ritter*, recent head of the Surgical Clinic of the ancient Postgraduate Institute, and one of the leading experts in colorectal surgery in Hungary.

István Altorjay, MD
Editor-in-chief

A puro pura defluit aqua.

Az otthoni parenterális táplálás szerepe malignus eredetű bélelégztelenségben szenvedő betegek tápláltsági állapotának és túlélésének fenntartásában: egy retrospektív vizsgálat

Mohácsi Gábor, Czakó Bálint, Zsilák-Urbán Mihály dr., Lada Szilvia, Gieszinger Gábor dr., Terzin Viktória dr., Illés Dóra dr., Tajti Máté dr., Czakó László dr.
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Centrum, Szeged
Correspondence: czako.laszlo@med.u-szeged.hu

Az otthoni parenterális táplálás (OPT) kulcsfontosságú terápiás lehetőséget jelent a bélelégztelenségben szenvedő betegek számára, azonban malignus alaptergység esetén hatékonysága kevésbé ismert. Vizsgálatunkban 17, malignus eredetű krónikus bélelégztelenségben szenvedő beteg adatait elemeztük. Az OPT során a testtömeg, a testtömegindex (BMI) és az izomtömeg lényegében stabil maradt, míg a medián túlélés 9 hónap volt. Szövődmények összesen négy alkalommal fordultak elő. Eredményeink alátámasztják, hogy az OPT biztonságos és hatékony módszer a tápláltsági állapot fenntartására, valamint a túlélés meghosszabbítására.

KULCSSZAVAK: otthoni parenterális táplálás, malignus bélelégztelenség, tápláltsági állapot, prognosztikai indexek, túlélés

The role of home parenteral nutrition in maintaining nutritional status and survival in patients with malignant intestinal failure: a retrospective study

Home parenteral nutrition (HPN) is a crucial therapeutic option for patients with intestinal failure; however, its effectiveness in the context of malignant underlying disease remains less well understood. In our study, we analyzed data from 17 patients with chronic intestinal failure caused by malignancy. During HPN, body weight, BMI, and muscle mass remained stable, and the median overall survival was 9 months. Complications occurred on four occasions in total. Our findings support the conclusion that HPN is a safe and effective method for maintaining nutritional status and potentially prolonging survival.

KEYWORDS: home parenteral nutrition, malignant intestinal failure, nutritional status, prognostic indices, survival

Bevezetés

A bélelégztelenség olyan állapot, amelyben a bél elégtelen felszívóképessége következtében a táplálás nem biztosít elegendő tápanyagot és folyadékot a szervezet számára (1). Ez a kórkép számos állapot következtében kialakulhat, többek között rövidbél-szindróma, krónikus motilitászavar vagy malignus eredetű bélelzáródás esetén (2). Onkológiai betegeknél gyakran fordul elő, hogy a daganat progressziója, a sebészeti beavatkozások vagy a kemoterápia által kiváltott bélműködési zavarok miatt enterális úton nem biztosítható az adekvát tápanyagbevitel (3).

Az otthoni parenterális táplálás (OPT) egy olyan terápiás lehetőség, amely idült bélelégztelenségben szenvedő betegek számára lehetővé teszi a megfelelő tápanyagellátást, miközben otthoni környezetben folytathatják életvitelüket (4). Az OPT indikált azon járóbeteg-ellátás keretében biztonságosan gondozható betegeknél, akik képtelenek szájon keresztül vagy szondán történő táplálással elérni az optimális tápláltsági állapotot (5). A sikeres OPT megvalósításának feltétele a beteg megfelelő funkcionális állapota, a várhatóan legalább két hónapos túlélési idő, valamint egy biztosított centrális vénás hozzáférés (6). Emellett elengedhetetlen a megfelelő otthoni környezet és gondozási háttér, amely biztosítja a kezelési protokoll betartását és a szövődmények megelőzését (7).

Az OPT folyamata több fázisból áll. Az első szakaszban a betegek kiválasztása és az állapotuk felmérése történik, amely magában foglalja a tápláltsági állapot objektív vizsgálatát, az antropometriai paraméterek (pl. testtömeg, testtömegindex [basal metabolic rate, BMI], vázizomtömeg) és a biokémiai markerek (pl. szérumalbuminszint, lymphocytaszám, C-reaktív protein [CRP]) mérését (8). Ezután a beteg egy kórházi felkészítő szakaszon esik át, amely során megtanulja a parenterális táplálás otthoni kivitelezését és az esetleges szövődmények felismerését. A terápia beállítása egyénre szabottan történik, figyelembe véve a beteg aktuális klinikai állapotát, energiaszükségletét és metabolikus egyensúlyát.

Az OPT során a beteg rendszeres orvosi ellenőrzés alatt áll, amelynek célja a tápláltsági állapot fenntartása, a szövődmények megelőzése és az életminőség javítása. Az OPT hosszú távú hatékonyságát és biztonságosságát befolyásoló tényezők közé tartozik a testösszetétel alakulása, a tápláltsági kockázati mutatók (nutritional risk index [NRI], geriatric nutritional risk index [GNRI], prognostic nutritional index [PNI], global leadership initial on malnutrition [GLIM]) változása, a szövődmények előfordulása, valamint a betegek túlélési esélyeinek értékelése (9).

Jelen retrospektív vizsgálat célja, hogy átfogóan elemezze az onkológiai eredetű, idült bélelégztelenségben szenvedő betegek körében alkalmazott OPT hatékonyságát, biztonságosságát és a túlélésre gyakorolt hatását, mivel ezen indikációs körben az OPT alkalmazása nem egyértelmű hazánkban. A kutatás során különös

figyelmet fordítottunk az OPT indikációira, a tápláltsági állapot változására, a szövődmények előfordulására és az antropometriai paraméterek alakulására, amelyek fontos prognosztikai tényezőként szolgálhatnak az OPT sikerességének értékelésében.

Metodika

A vizsgált populáció

Retrospektív, obszervációs vizsgálatunkba 2015. január elseje és 2025. január elseje között kezelt betegeket vontunk be. Minden beteg malignus tumor által okozott idült bélelégztelenségben szenvedett. A beválogatásnál a következő szempontokat vettük figyelembe:

- tartós bélelégztelenség, vagyis enterálisan nem biztosítható a kellő tápanyagszükséglet, malabszorpció áll fenn (10);
- legalább 2 hónapos várható túlélés;
- megfelelő funkcionális állapot;
- megfelelő tüneti kontroll, vagyis a beteg fájdalma és egyéb súlyos tünetei (például hányás, dyspnoe) megfelelően kontrolláltak, így az OPT kivitelezhető;
- megfelelő centrális vénás hozzáférés;
- otthoni környezet és ápolási háttér, vagyis a betegnek rendelkeznie kell megfelelő otthoni környezettel és egy gondozóval, aki segíteni tudja az OPT kivitelezését.

Kizárási kritériumot jelentett, ha a betegek:

- nem feleltek meg minden beválogatási kritériumnak;
- nem töltötték be a 18. évet;
- nem malignus betegségben szenvedtek (például az obstrukciót pseudomyxoma peritonei, desmoid tumor okozza);
- rendkívül rossz általános állapotban voltak, és tüneteik nem voltak kontrollálhatók.

A vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem Regionális Humán Biológiai Kutatásaitak Bizottsága hagyta jóvá (114/2023-SZTE RKEB).

Adatgyűjtés

A vizsgálatához szükséges adatokat (a betegek nemét, életkorát, pontos diagnózisát, az otthoni parenterális táplálás [OPT] indikációját, a túlélési időt és a fellépő szövődményeket) a kórházi Medsol-adatbázisból gyűjtöttük össze. Emellett rögzítettük a testtömeget, a testmagasságot, a BMI-t, valamint az egyéb antropometriai paramétereket, beleértve a vázizomtömeget (SMM), a testzsírszázalékot (PBF) és az extracelluláris víz arányát (ECW ratio). Az antropometriai paraméterek rögzítése InBody 770-es készülékkel történt a programba való felvételkor (11), illetve a kontrollidőpontok alkalmával. A laboratóriumi paraméterek közül az albuminszint, a lymphocytaszám és a CRP-szint változását követtük nyomon. A BMI kategóriáit a Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ajánlása szerint határoztuk meg, amely alapján az alultápláltság határértéke 18,5 kg/m² alatt volt, míg a normál testsúly tartománya 18,5 és 24,9 kg/m² közé esett. A 25 kg/m² vagy annál magasabb BMI túlsúlyos állapotra utal (12).

A tápláltsági állapot komplex értékelése érdekében több validált mutatót alkalmaztunk, köztük az NRI-, PNI- és a GLIM-kritériumrendszert (13). A WHO ajánlásainak megfelelően a 70 év feletti betegek esetében az NRI helyett a GNRI-t számítottuk ki (14), amelyet az alábbi képlettel határoztunk meg:

$$\text{GNRI} = (1,489 \times \text{szérumalbumin [g/l]} + (41,7 \times [\text{ideális testtömeg [kg]} / \text{jelenlegi testtömeg [kg]}]))$$

$$\text{NRI} = (1,519 \times \text{szérumalbumin [g/l]} + (41,7 \times [\text{ideális testtömeg [kg]} / \text{jelenlegi testtömeg [kg]}]))$$

$$\text{PNI} = (10 \times \text{albumin [g/dl]} + (0,005 \times \text{teljes lymphocytaszám [sejt/mm}^3]))$$

A GNRI értékei alapján a betegek táplálkozási kockázata különböző kategóriákba sorolható. Azok, akiknél a GNRI értéke meghaladja a 98-at, nincsenek kitéve táplálkozási kockázatnak, míg a 92 és 98 közötti tartomány alacsony, a 82 és 92 közötti érték mérsékelt, a 82 alatti pedig jelentős táplálkozási kockázatot jelent. A PNI esetében a 38 feletti érték normál tápláltsági állapotra utal, míg a 35 és 38 közötti tartomány mérsékelt, a 35 alatti pedig súlyos táplálkozási kockázatra utal. Az NRI szerinti besorolás alapján a 100 feletti érték a táplálkozási kockázat hiányát, a 97,5 és 100 közötti tartomány enyhe, a 83,5 és 97,5 közötti mérsékelt, míg a 83,5 alatti érték súlyos táplálkozási kockázatot jelent. A vázizomtömeg pontosabb értékelése érdekében annak indexelt formáját, az SMI-t (skeletal muscle index) számítottuk ki, amely a testtömegre normalizált izomtömeget mutatja:

$$\text{SMI} = (\text{vázizomtömeg [kg]} / \text{testtömeg [kg]}) \times 100$$

Az ideális testtömeg (ideal body weight, IBW) meghatározására a Devine-képletet alkalmaztuk, és nemtől függően eltérő módon számítottuk ki:

$$\text{Férfiak esetében: IBW (kg)} = 50 + 0,9 \times (\text{testmagasság [cm]} - 152,4)$$

$$\text{Nők esetében: IBW (kg)} = 45,5 + 0,9 \times (\text{testmagasság [cm]} - 152,4)$$

Továbbá vizsgáltuk a Glasgow prognostic score-t (GPS-t), amely egy széles körben alkalmazott prognosztikai biomarker, különösen daganatos betegek esetében. A GPS kiszámítása során a betegek 1-1 pontot kaphatnak a magas CRP-szintre (>10 mg/l) és az alacsony albuminszintre (<35 g/dl). OPT során különösen fontos a várható élettartam becslése, mivel a magasabb GPS-érték kedvezőtlenebb prognózist jelez. Korábbi vizsgálatok szerint GPS=2 esetén a medián túlélés gyakran csupán 2–3 hónap (15).

Statisztika

A populáció alapvető jellemzőinek bemutatására és az adatok eloszlásának szemléltetésére leíró statisztikai módszereket alkalmaztunk: átlag, szórás (SD), medián, interkvartilis tartomány, minimum- és maximumérték, illetve variációs együttható. A különböző kategóriák (pl. diagnózisok megoszlása) relatív gyakoriságát százalékban fejeztük ki. A túlélés elemzése során Kaplan–Meier-görbét és univariáns, Cox-arányos hazard regressziós modellt alkalmaztunk. A Kaplan–Meier-görbe a betegek túlélési valószínűségét (16) az idő függvényében ábrá-

olja. Az univariáns, Cox-arányos hazard regresszió (17) azt vizsgálja, hogy a különböző tápláltsági mutatók milyen mértékben befolyásolják a túlélést.

A kiindulási és a végállapot közötti változások elemzéséhez páros összehasonlító teszteket alkalmaztunk. Azokban az esetekben, ahol az adatok eloszlása normál eloszlású volt, páros t-próbát végeztünk, ellenkező esetben Wilcoxon-próbát. Az adatok normál eloszlásáról Shapiro–Wilk-tesztet győződtünk meg. A korrelációs vizsgálatokat Spearman-féle rangkorrelációval és Pearson-féle korrelációval elemeztük. Többváltozós, lineáris regressziós analízist alkalmaztunk annak meghatározására, hogy a végső testösszetételi paramétereket milyen tényezők befolyásolták. A reziduális szórások homogenitását (homoszkedaszticitás) Breusch–Pagan-tesztet vizsgáltuk.

Eredmények

A betegek általános jellemzése

Vizsgálatunkban 17 beteg adatait elemeztük, akiknek átlagéletkora $59 \pm 11,9$ év volt. A vizsgált populáció túlnyomó többsége nő volt ($n=14$; 82,35%), míg a férfiak aránya 17,65%-ot tett ki ($n=3$). A parenterális táplálás indikációja az esetek 29,4%-ában ($n=5$) 1-es típusú rövidbél-szindróma, 11,8%-ában ($n=2$) 2-es típusú rövidbél-szindróma, míg 58,8%-ában ($n=10$) tumor okozta mechanikus bélobstrukció volt. A táplálásterápia indikációjával szolgáló alapbetegségek között gyomorkarcinóma 2 esetben (11,8%), kolonkarcinóma 7 betegnél (41,2%), míg különböző nőgyógyászati malignitások szintén 7 betegnél (41,2%) fordultak elő. Ezenkívül egy beteg esetében (5,9%) világossejtes veserák állt fenn.

A betegek számára a parenterális táplálást eltérő vaszkuláris hozzáférési lehetőségekkel biztosítottuk: 10 esetben (58,8%) centrális vénás port implantációjára került sor, míg 7 betegnél (41,2%) perifériásan behelyezett centrális katéter (peripherally inserted central catheter, PICC line) segítségével valósult meg a táplálás.

A kezelés során 4 betegnél (23,5%) jelentkeztek szövődmények. Egy esetben portelzáródás lépett fel, amely alkoholos átmosás után rendeződött. Egy másik betegnél kritikus fokú bőrelvékonyodás alakult ki a port felett, amelynek következtében annak eltávolítása és az ellenoldalra történő áthelyezése vált szükségessé. Két beteg esetében infekció alakult ki, amelyek antibiotikus kezelés hatására megszűntek. Az egyik páciensnél azonban a gyakori reinfekciók miatt a port eltávolítására volt szükség, amelyet centrális vénás katéter (CVC) implantációja követett.

A betegek tápláltsági jellemzői

A betegek testtömege átlagosan $53,92 \pm 14,43$ kg volt, amelyhez $166,4 \pm 12,6$ cm-es magasság tartozott. Mindezek alapján a BMI átlagosan $19,37 \pm 3,62$ kg/m² értéknek adódott.

Az átlagos ECW-arány $0,396 \pm 0,0125$ volt. Alacsony ECW-arány egyetlen betegnél sem volt megfigyelhető, négy esetben az arány a normál tartomány felett volt

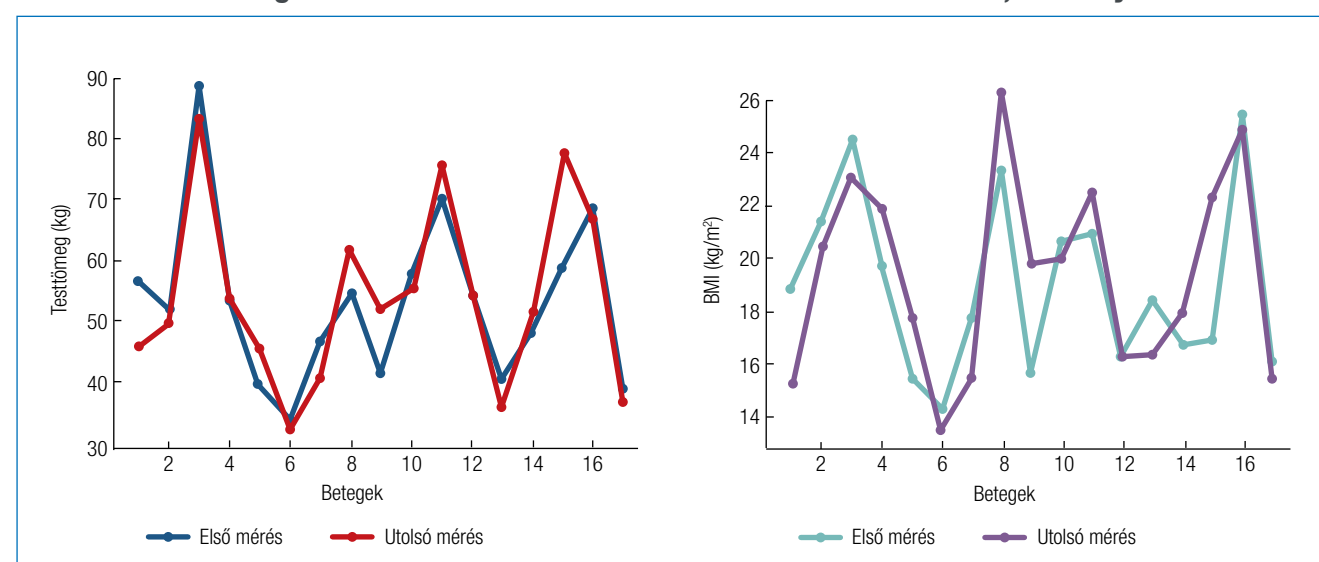
1. táblázat: Az NRI és a GNRI kockázati csoportok százalékos megoszlása

NRI (n=14)	N	%
Normális	7	50,00
Mérsékelt kockázat	4	28,57
Súlyos kockázat	3	21,43
GNRI (n=3)	N	%
Normális	1	33,33
Alacsony kockázat	2	66,67

(>0,40), míg a többi beteg esetében az értékek a fiziológiás határokon belül maradtak (0,36–0,39).

A testzsírszázalék vizsgálata során öt betegnél (29,4%) emelkedett értékeket észleltünk (nőknél >30%, férfiaknál >25%), míg hét páciensnél (41,2%) a testzsírszázalék a normál tartomány alatt volt (nőknél <18%, férfiaknál <10%). A tápláltsági és az immunállapot pontosabb jellemzésére több validált mutatót is alkalmaztunk; ilyen mutató például a GLIM-kritériumrendszer, az NRI (nutritional risk index), a GNRI (geriatric nutritional risk index) és a PNI (prognostic nutritional index). A GLIM alapján a betegek 64,7%-a (n=11) alultápláltnak bizonyult, ami megerősíti az alacsony izomtömeg és testzsírszázalék gyakoriságát a vizsgált populációban. A GNRI számítását kizárólag a 70 év feletti betegek esetében végeztük el; ez alapján két beteg alacsony kockázatúnak, egy beteg pedig kockázatmentesnek minősült. Az NRI alapján hét beteg (50%) nem mutatott tápláltsági kockázatot, négy beteg (28,57%) mérsékelt kockázatúnak, míg három beteg (21,43%) súlyos kockázatúnak bizonyult. A PNI szerint minden beteg tápláltsági állapota normális volt (1. táblázat).

A biokémiai paraméterek közül az albuminszint $38,1 \pm 5,6$ g/l volt, a lymphocytaszám 3256 ± 3259 sejt/ μ l, a CRP pedig $33,11 \pm 45,3$.

1. ábra: A testtömeg és a BMI változása az első és az utolsó mérés között, személyekre lebontva**2. táblázat: A kiindulási és a kontroll antropometriai eredmények, valamint az első méréshez viszonyított relatív változás százalékosan kifejezve**

	Kiindulási érték	Végponti érték	Érték változása
Testtömeg (kg)	$53,9 \pm 14,4$	$53,06 \pm 13,7$	-1,60%
BMI (kg/m²)	$19,37 \pm 3,6$	$18,98 \pm 3,3$	-2,00%
SMM (kg)	$22,04 \pm 6,4$	$21,26 \pm 6,7$	-3,50%
PBF (%)	$21,63 \pm 10,5$	$22,48 \pm 10,5$	3,90%
ECW aránya	$0,396 \pm 0,01$	$0,396 \pm 0,01$	0%

A tápláltsági adatok alakulása

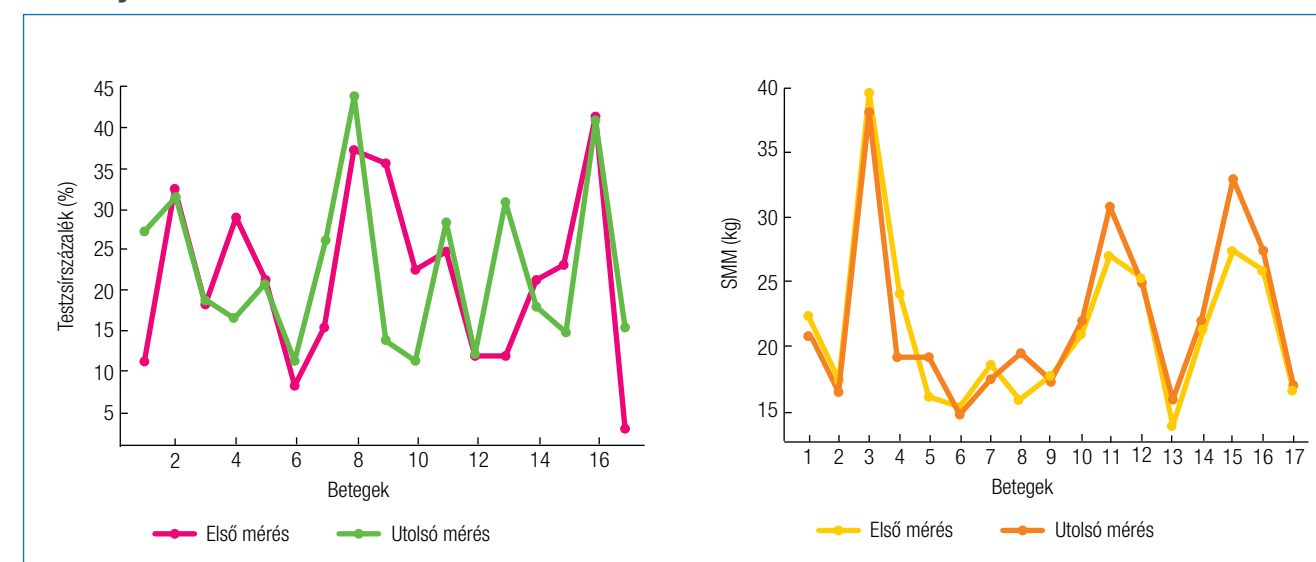
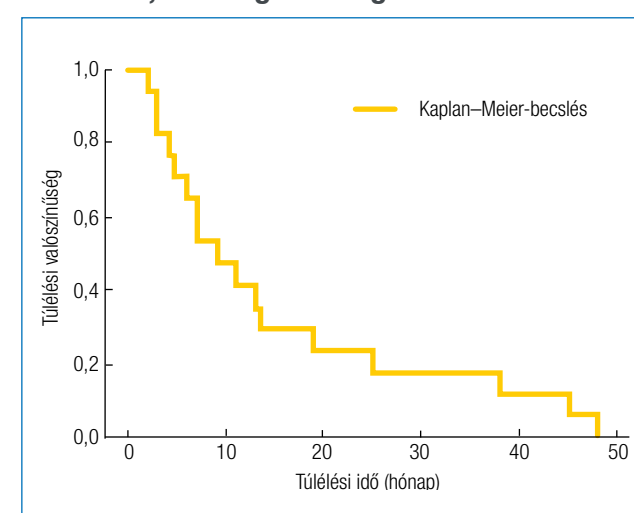
A vizsgálat során minden beteg esetében összehasonlítottuk az antropometriai paraméterek (testtömeg, BMI, vázizomtömeg, testzsírszázalék és ECW-arány) kezdeti és végső értékeit. Célunk az volt, hogy meghatározzuk, mennyire sikerült fenntartani az optimális testösszetételt, illetve milyen mértékben tudtuk lassítani a testösszetétel romlását az OPT során (2. táblázat).

Eredményeink azt mutatták, hogy egyik vizsgált paraméter (testtömeg, BMI, vázizomtömeg, testzsírszázalék, illetve az ECW-arány) esetében sem volt statisztikailag szignifikáns eltérés a kezdeti és a végső értékek között. Ez arra utal, hogy a betegek képesek voltak megőrizni testtömegüket és izomtömegüket, valamint a testfolyadékok eloszlása is stabil maradt.

Összességében az eredmények arra engednek következtetni, hogy az alkalmazott táplálási és szupportív terápiás stratégiák segíthettek a testösszetétel fenntartásában, hozzájárulva a betegek stabil tápláltsági állapotának megőrzéséhez az OPT során (1. ábra és 2. ábra).

A betegek túlélése

A vizsgálatban szereplő betegek átlagos túlélési ideje $15,16 \pm 14,99$ hónap, a medián túlélés pedig 9 hónap volt. A Kaplan–Meier-görbe segítségével szemléltettük

2. ábra: A testzsírszázalék és az SMM változása az első és az utolsó mérés között, személyekre lebontva**3. ábra: Kaplan–Meier-görbe az általános túlélésről; rosszindulatú bélelzáródásban szenvedő, onkológiai betegek esetében**

a populáció túlélési valószínűségének időbeli alakulását (3. ábra) (3. táblázat).

Az univariáns, Cox-féle regressziós analízis eredményei alapján az NRI-értékek nem mutattak szignifikáns összefüggést a halálozással (HR=1,0155; p=0,6825; 95% CI: 0,9434–1,0931). A GNRI értéke sem volt statisztikailag szignifikáns (HR=0,9638; p=0,1616; 95% CI: 0,9152–1,0149). A Cox-féle arányos hazard modell al-

kalmazásával megvizsgáltuk, hogy az antropometriai paraméterek közül melyek befolyásolják szignifikáns mértékben a túlélést, azonban egyetlen változó esetében sem találtunk egyértelmű és statisztikailag szignifikáns hatást.

A GPS elemzése során jelen vizsgálatban 6 beteg (35,3%) tartozott a GPS szerinti „0” csoportba, 8 beteg (47,1%) az 1-es csoportba, míg 3 beteg (17,6%) a 2-es kategóriába.

Korrelációs számítások

A kiindulási értékek és az OPT során bekövetkező testösszetétel-változások közötti összefüggések feltárása érdekében Spearman-féle és Pearson-féle korrelációs analízist végeztünk. Célunk az volt, hogy megértsük: a kezdeti antropometriai paraméterek milyen mértékben befolyásolják a kezelés során tapasztalt változásokat.

Elemzésünk során egyik esetben sem találtunk statisztikailag szignifikáns kapcsolatot, azonban néhány közepes erősségű összefüggést megfigyeltünk. A kezdeti BMI és a testzsírszázalék (PBF) változása között közepes pozitív kapcsolatot észleltünk, ami arra utal, hogy magasabb kiindulási BMI esetén a PBF nagyobb mértékű változása figyelhető meg. Emellett a kezdeti testzsírszázalék és a PBF változása között közepes negatív kapcsolat mutatkozott, vagyis a kezdetben magasabb testzsírszázalékot mutató betegek kisebb mértékű változáson mentek keresztül (4. táblázat).

3. táblázat: A Kaplan–Meier-görbe részletei, kiemelve a 3, a 6, a 9 és a 12 hónapos túlélést

Idő (hónap)	Kockázattal rendelkező betegek száma	Események száma	Túlélési valószínűség (%)
3	15	2	88,24
6	14	1	82,35
9	13	1	76,47
12	13	0	76,47

4. táblázat: Korrelációs vizsgálat, amely a kezdeti értékek és az OPT során bekövetkező változások kapcsolatát mutatja

Kiindulási érték (1. mérés)	Változás	Spearman-korreláció (r)	p-érték	Megjegyzés
Testtömeg	PBF változása (%)	0,22	0,43	Gyenge pozitív kapcsolat
BMI	PBF változása (%)	0,39	0,12	Közepes pozitív kapcsolat
PBF	PBF változása (%)	−0,48	0,06	Közepes-negatív kapcsolat

Vizsgáltuk továbbá a különböző testösszetételi paraméterek közötti összefüggéseket, és erős korrelációt találtunk a testtömeg és a BMI, a PBF, valamint az SMM változása között. A BMI szoros kapcsolatot mutatott a PBF és az SMM változásával, ugyanakkor a BMI és az izomtömeg változása között nem volt jelentős összefüggés. Ez arra utalhat, hogy a BMI változása elsősorban a zsírtömeg változását tükrözi, és nem feltétlenül jár együtt az izomtömeg csökkenésével (5. táblázat). Az OPT végső értékei, illetve az azokban bekövetkező változások közötti összefüggéseket is elemeztük, hogy feltárjuk, mely tényezők befolyásolták leginkább a testösszetétel alakulását. Az OPT végső testtömegértéke szignifikánsan pozitív korrelációt mutatott a testzsír-

százalék változásával, míg a végső BMI szignifikánsan pozitív kapcsolatban állt a testtömeg változásával. Ugyanakkor a végső testtömeg és a BMI változása közötti kapcsolat közepes erősségű volt, de nem érte el a statisztikai szignifikancia küszöbét (6. táblázat). A végső testösszetételi paraméterek alakulásának hátterében álló legfontosabb tényezők azonosítása érdekében többváltozós, lineáris regressziós analízist végeztünk. Az eredmények azt mutatták, hogy a vizsgált végső paraméterek mindegyikét leginkább a kiindulási értéke határozta meg, és egyedül ez volt statisztikailag szignifikáns befolyásoló tényező. Ez arra utal, hogy a betegek testösszetételének végső állapotát alapvetően a kezdeti állapot determinálta (7. táblázat).

5. táblázat: Az antropometriai értékek változása közötti korreláció Spearman-korrelációval és p-értékekkel

1. változó	2. változó	Spearman-korreláció	p-érték
Δ-testtömeg (%)	ΔBMI (%)	0,979	2,65E-10
Δ-testtömeg (%)	ΔSMM (%)	0,604	0,0172
Δ-testtömeg (%)	ΔPBF (%)	0,693	0,00419
ΔBMI (%)	ΔSMM (%)	0,511	0,05173
ΔBMI (%)	ΔPBF (%)	0,743	0,00151
ΔSMM (%)	ΔPBF (%)	−0,043	0,87946

6. táblázat: Az OPT végső értékei és a változások közötti korreláció Spearman-korrelációval és p-értékekkel

Végső érték (utolsó mérés)	Változás	Spearman-korreláció (r)	p-érték	Megjegyzés
Testtömeg	ΔPBF (%)	0,53	0,043	Erős pozitív kapcsolat
BMI	Δ-testtömeg (%)	0,54	0,040	Erős pozitív kapcsolat
Testtömeg	Δ-testtömeg (%)	0,50	0,060	Közepes kapcsolat (közeli szignifikancia)
Testtömeg	ΔBMI (%)	0,49	0,064	Közepes kapcsolat (közeli szignifikancia)

7. táblázat: A szignifikáns regressziós eredményeket mutatja; csak azokat a változókat tartalmazza, amelyek statisztikailag jelentős hatást gyakorolnak a végső BMI-re, a vázizomtömegre (SMM) és a testtömegre

Függő változó (Utolsó mérés)	Magyarázó változó (első mérés/változás)	Becslés (coef)	p-érték	R ²	F-statisztika	F p-érték
BMI	BMI	1,000E+00	7,448E-05	0,997	261	4,651E-07
BMI	ΔBMI (%)	2,446E-01	7,081E-04	0,997	261	4,651E-07
SMM	SMM	8,042E-01	3,964E-02	0,996	190	1,210E-06
Testtömeg	Testtömeg	1,015E+00	4,298E-02	0,995	156	2,155E-06

Diszkusszió

Az OPT alkalmazása malignus eredetű krónikus bél-élégtelenségben szenvedő betegek esetében egyre fontosabb szerepet tölt be a tüneti kezelésben, az életminőség fenntartásában és a túlélés meghosszabbításában (18). Vizsgálatunk retrospektív módon elemezte az OPT hatékonyságát és a betegek túlélésére gyakorolt hatását, különös tekintettel az antropometriai változásokra, a tápláltsági állapotra és a prognosztikai biomarkerekre. Eredményeink azt mutatták, hogy az OPT során a betegek testtömege és izomtömege megközelítőleg stabil maradt, ami arra utal, hogy a megfelelő tápanyagbevitel biztosítása révén sikerült elkerülni a testösszetétel jelentős romlását (19). Azonban az egyéni változások figyelembevételével megfigyelhető volt, hogy a magasabb kezdeti BMI-vel rendelkezők nagyobb testzsír-százalék-változást mutattak, míg az alacsonyabb kezdeti testzsír-százalékkal rendelkezők kevésbé reagáltak a táplálási intervencióra. Jelen vizsgálatunk eredményei összhangban állnak a nemzetközi irodalomban közölt adatokkal, miszerint a malignus eredetű, krónikus bélelételenségben szenvedő betegek számára az OPT a tápláltsági állapot fenntartásának fontos terápiás eszköze (20). Eredményeink arra engednek következtetni, hogy az OPT során a testtömeg, a BMI, a vázizomtömeg és az extracelluláris víz aránya (ECW ratio) lényegében stabil maradt, míg a testzsír-százalék kismértékben emelkedett. Ez a tendencia megfelel a várakozásainknak, tekintettel arra, hogy az onkológiai betegek táplálásterápiájának elsődleges célja nem feltétlenül a tápláltsági paraméterek javítása, hanem azok romlásának megakadályozása (21). A Kaplan–Meier túlélési analízis alapján a vizsgált betegcsoport medián túlélési ideje 9 hónap volt, amely megfelel a korábbi szakirodalmi adatoknak az előrehaladott daganatos betegségben szenvedő betegek körében alkalmazott OPT esetén (22). Az univariáns Cox-féle regresszió nem mutatott szignifikáns összefüggést az NRI és a GNRI értékei, valamint a túlélés között, azonban a GNRI alacsonyabb hazard rátája arra utalhat, hogy a jobb tápláltsági állapotú betegek

túlélési esélyei kedvezőbb tendenciát mutathatnak. A GPS-értékek megoszlása szintén igazolta a korábbi megfigyeléseket, miszerint a magasabb GPS-értékkel rendelkező betegek prognózisa kedvezőtlenebb (23). A többváltozós regressziós analízis alapján megállapítható, hogy a végső antropometriai paramétereket leginkább a kezdeti értékek határozták meg. Ez arra utal, hogy a betegek testösszetételének alakulása nagymértékben függ a kiindulási állapottól, és az OPT célja inkább a fenntartás, semmint a jelentős pozitív változások elérése. Az irodalom további releváns adatait figyelembe véve érdemes kiemelni, hogy az albuminszint és a testsúlycsökkenés szintén fontos prediktív tényezők az onkológiai betegek túlélésében (24). A mi adataink esetében az albuminszint (bár az OPT során kismértékben csökkent) nem bizonyult önálló prediktornak a Cox-féle regressziós analízisben. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy a kizárólag albuminon alapuló indexek (pl. NRI, GNRI) érzékenysége limitált lehet azokban a populációkban, ahol a gyulladásos háttér és a tumorprogresszió meghatározó tényezők. Ezzel szemben a GPS egyszerűsége és erőteljes prediktív ereje az onkológiai betegek körében kiemelendő. A gyulladás és a tápláltság kettős integrálása révén ez a mutató érzékenyebb lehet az életkilátások előrejelzésében, mint a kizárólag tápláltsági paramétereken alapuló indexek (25).

Konklúzió

Vizsgálatunk alátámasztotta, hogy az otthoni parenterális táplálás hatékony terápia lehet a malignus eredetű krónikus bélelételenségben szenvedő betegek számára, különösen azok esetében, akik várhatóan legalább néhány hónapos túléléssel rendelkeznek. Az OPT lehetővé tette a testtömeg és izomtömeg megőrzését, csökkentve a cachexia és az alultápláltság súlyos következményeit. További nagy elemszámú vizsgálatok szükségesek annak meghatározására, hogy mely klinikai és biokémiai paraméterek szolgálhatnak a legjobb prediktorként az OPT sikerességének előrejelzésére, illetve hogyan lehet optimalizálni a terápiás beavatkozásokat a betegek életminőségének javítása érdekében.

Irodalom

1. Sahin P, Dakó S, Czako L. Bélelégtelenség: diagnózis és terápia. *Gasztrorenterológiai & Hepatológiai Szemle* 2023; 9(4): 149–154. <https://doi.org/10.33570/CEUJGH.9.4.149>
2. Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, et al. ESPEN practical guideline: Home parenteral nutrition. *Clinical Nutrition* 2023; 42(3): 411–430. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.12.003>
3. Pironi L, Cuerda C, Jeppesen PB, et al. ESPEN guideline on chronic intestinal failure in adults – Update 2023. *Clinical Nutrition* 2023; 42(10): 1940–2021. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.019>
4. Brandt CF, Hvistendahl M, Naimi RM, et al. Home Parenteral Nutrition in Adult Patients With Chronic Intestinal Failure: The Evolution Over 4 Decades in a Tertiary Referral Center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41(7): 1178–1187. <https://doi.org/10.1177/0148607116655449>
5. Tappenden KA, Quatrara B, Parkhurst ML, Malone AM, Fanjiang G, Ziegler TR. Critical role of nutrition in improving quality of care: An interdisciplinary call to action to address adult hospital malnutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37(4): 482–497. <https://doi.org/10.1177/0148607113484066>
6. Singer P, Reintam Blaser A, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2023; 42(9): 1671–1689. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.011>
7. Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr* 2009; 28(4): 415–427. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.04.022>
8. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017; 36(3): 623–650. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>
9. Chen W, Lu C, Zhou T, Jiang F, Zhou J, Yuan X, et al. Prognostic nutritional index as a predictor of mortality in critically ill patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2021; 45(4): 614–622. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S318896>
10. Segal JB, Griswold M, Achy-Brou A, et al. Using Propensity Scores Subclassification to Estimate Effects of Longitudinal Treatments: An Example Using a New Diabetes Medication. *Med Care* 2007; 45(10 Suppl 2):S 149–157. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31804ffd6d>
11. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23(5): 1226–1243. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.06.004>
12. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309(1): 71–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.113905>
13. 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): 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>
14. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: A new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(4): 777–783. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.4.777>
15. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer* 2011; 104(4): 726–734. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6606087>
16. Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer* 2003; 89(2): 232–238. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601118>
17. Miguel AH. The hazards of hazard ratios. *Epidemiology* 2010; 21(1): 13–5. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181c1ea43>
18. Pironi L, Arends J, Baxter J, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2015; 34(2): 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.08.017>
19. Vashi PG, Dahik S, Popiel B, et al. A longitudinal study investigating quality of life and nutritional outcomes in advanced cancer patients receiving home parenteral nutrition. *BMC Cancer* 2014; 15:14:593. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-593>
20. Cotogni P, Pedrazzoli P, De Waele E, et al. Nutritional therapy in cancer patients receiving chemoradiotherapy: Should we need stronger recommendations to act for improving outcomes? *J Cancer* 2019; 10(18): 4318–4325. <https://doi.org/10.7150/jca.31611>
21. Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr* 2017; 36(1): 11–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.017>
22. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28(4): 445–454. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.04.011>
23. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Nutrition* 2013; 29(1): 71–75. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.03.016>
24. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010; 22:9:69. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-69>
25. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer: A Glasgow inflammation outcome study. *Eur J Cancer* 2011; 47(17): 2633–41. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.028>

A sarcopenia és a malnutríció jelentősége krónikus májbetegségekben

Varga Márta dr., Szűcs Attila dr.

Békés Vármegyei Központi Kórház, dr. Réthy Pál Tagkórház, Gasztroenterológia, Békéscsaba

Correspondence: drvargamarta@gmail.com

A májcirrózis gyakori szövődménye az alultápláltság vagy a malnutríció, amely a májelégtelenség előrehaladtával és a májkárosodás szövődményeinek magasabb arányával jár, beleértve a fertőzéseket, a hepatikus encephalopathiát és az ascitest. Az alultápláltság és a sarcopenia ronthatja a májsugorodásban szenvedő betegek prognózisát, és csökkentheti a túlélésüket. A táplálkozás nyomon követése és a terápiás beavatkozás ezért kulcsfontosságú a krónikus májbetegségben szenvedők esetében.

KULCSSZAVAK: malnutríció, alultápláltság, sarcopenia, májcirrózis, enterális táplálás, parenterális táplálás, krónikus/idült májbetegség

The importance of sarcopenia and malnutrition in chronic liver diseases

A common complication of liver cirrhosis is malnutrition or malnutritio, which is associated with the progression of liver failure and a higher rate of complications of liver damage, including infections, hepatic encephalopathy, and ascites. Malnutrition and sarcopenia can worsen the prognosis of patients with cirrhosis hepatitis and reduce their survival. Therefore, nutritional monitoring and therapeutic intervention are crucial in patients with chronic liver disease.

KEYWORDS: malnutritio, malnutrition, sarcopenia, liver cirrhosis, enteral nutrition, parenteral nutrition, chronic liver disease

Terminológia és definíciók

A malnutríció egy táplálkozással összefüggő rendellenesség, amely a táplálék bevitelének vagy felvételének hiányából ered, és a testösszetétel megváltozásához vezet: csökken a zsírtartalom, a zsírmentes testtömeg, illetve a sejtek tömege. Mindez csökkenti a fizikai és a mentális funkciókat, valamint rontja a betegségek klinikai kimenetelét. A sarcopenia során az izomtömeg és az izomfunkció általános csökkenése lép fel az öregedés (elsődleges sarcopenia), illetve akut vagy krónikus betegség (másodlagos sarcopenia) miatt. Az alultápláltság gyakran jelenik meg a májcirrózisos betegeknél. Az orvosi szaknyelvben a törékenység a funkcionális, a kognitív és a fiziológiai tartalékok elvesztését jelenti, ami sérülékeny állapothoz vezet. A törékenység a táplálkozással

összefüggő rendellenességek egyik formájának tekintendő. Az immuntáplálás során speciális tápanyagokat használnak az immunrendszer működésének modulálására az egészségi állapot javítása céljából (nem feltétlenül alultápláltság esetén). Ilyen speciális tápanyagok például az omega-3 zsírsavak, az arginin, a glutamin és a nukleotidok. A kondícióvesztés az izomfunkciók kapacitás romlását jelenti, amely mozdulatlanság és krónikus legyengítő betegség miatt alakul ki (3).

A malnutríció előfordulása

A malnutríció előfordulási gyakorisága alábecsült. Egy felmérés során német gasztroenterológusok a malnutríció előfordulási gyakoriságát a cirrózisos betegeknél a valós 50–60%-hoz képest 23%-nak vélték. Az egyszerű, beteg-

ágy mellett alkalmazható diagnosztikai módszereket nem ismerték széles körben (1).

Egy Ausztráliában végzett retrospektív vizsgálat során 24 hónap alatt 231 cirrótis beteg vizsgáltak, és a betegek 56%-nál észlelték malnutriciót. A kalória- ($p=0,0003$) és a proteinbevitel ($p=0,0003$) szignifikánsan alacsonyabb volt a malnutrició betegekénél. A malnutrició csoport 16%-a részesült enterális táplálásban a hospitalizáció alatt, és csak 8%-uk kapott folyamatos dietetikai ellátást a hospitalizáció alatt és útmutatót a távozáskor. Az össz-mortalitás 51%-os volt, és szignifikánsan magasabbnak bizonyult a malnutrició csoportban, mint azoknál, akik nem voltak alutápláltak ($HR=5,29$; 95% CI: 2,31–12,1; $p<0,001$). Arra a megállapításra jutottak, hogy a cirrótis betegek táplálása inadekvát, továbbá a részletes tápláltsági felmérés kiemelt jelentőségű (2).

Az alutápláltság progressziója együtt jár a májelégtelenséggel. Az alutápláltság a kompenzált cirrótisban szenvedő betegekénél kevésbé nyilvánvaló, de a dekompenzált cirrótis esetén már könnyen felismerhető. A kompenzált cirrótisban szenvedők 20%-ánál, a dekompenzált cirrótisban szenvedők több mint 50%-ánál jelentettek malnutriciót. Az izom- és a zsírszövet is csökkenhet; nők esetében gyakrabban a zsírszövet csökken, míg férfiak esetében az izomszövet csökken gyorsabban. Amint a klinikai irányelvek is részletezik, malnutrició és sarcopenia esetén magasabb a májcirrótis szövödményeinek aránya (infekciók, hepatikus encephalopathia, ascites), ami rontja az érintett betegek túlélését. A malnutrició és a sarcopenia felismeréséhez használható egyszerű, betegágy mellett alkalmazható diagnosztikai módszerek nem ismertek széles körben, illetve a napi fehérje- és energiabevitelre vonatkozó ajánlások megfelelő ismeretének hiánya is igazolódott (1, 3).

A malnutrició szűrése

A tápláltsági állapot felismerésére alkalmas módszerek közül a következők a legfontosabbak: az antropometriai vizsgálatok (testtömeg, testtömegindex [normál BMI: 15,5–24,9 kg/m²], bőrredővastagság [a bicepsz, a tricepsz, a subscapularis és a suprailiacalis izom feletti bőrredő vastagságából], derékkörfogat [férfiak: 94 cm, nők: 80 cm felett fokozott kockázat]), a marokpróba (a statikus

1. táblázat: Idült májbetegségben alkalmazható, tápláltsági állapotot szűrő tesztek

- MNA: Mini Nutritional Assisment
- NRS 2002: Nutritional Risk Screening
- MUST: Malnutrition Universal Screening Tool
- SNAQ: Short Nutritional Assessment Questionnaire
- SZTF/SGA: Szubjektív Tápláltsági Felmérés – Subjective Global Assessment
- MUAC: Mid-upper-arm circumference
- BIA: bioelektromos impedanciaanalízis
- RFH GA-RFH-NPT: Royal Free Hospital Global Assessment

izomerő mérésére) és a biokémiai módszerek (szérumalbumin, szérumösszfehérje, szérumkoleszterin, szérumtriglicerid, transzferrin, CRP).

Ezenkívül fontos a tápláltsági állapotot mérő tesztek ismerete is (1. táblázat).

Az MNA (Mini Nutritional Assessment) egy négy részből álló teszt: antropometriai, általános, táplálkozási és szubjektív megítéléssel kapcsolatos kérdéseket tartalmaz. A teljes MNA kitöltése kevesebb mint tizenöt percet igényel, és meghatározható vele, hogy a beteg alutáplált, alutápláltság szempontjából veszélyeztetett, vagy jól táplált. A klinikai állapothoz viszonyított szenzitivitása 95%, specifikitása 98%, pozitív prediktív értéke 97%. Az ESPEN ajánlása szerint az MNA az idős népesség körében használandó teszt.

Az NRS2002 (Nutritional Risk Screening) hasonló kritériumokat tartalmaz, mint a MUST (Malnutrition Universal Screening Tool), de értékeli a betegség súlyosságát is, amely a tápanyagszükséglet-növekedés oka. Az ESPEN irányelvei szerint kórházban az NRS2002 a kiemelten választandó módszer. Előnye, hogy nem feltétlenül kell BMI-t számolni, elegendő a fogyás mértéke, ám a betegség súlyosságának megítélése szubjektív. A módszer könnyű alkalmazhatóságát jelzi, hogy egy hétszázötven, újonnan felvett beteg magában foglaló vizsgálatban a betegek 99%-át sikerült szűrni az NRS2002-vel. Fontos kiemelni, hogy az NRS2002 azokat szűri, akik valószínűleg profitálni fognak a táplálásterápiából, és nem kifejezetten magát az alutápláltságot.

A SNAQ (Short Nutritional Assessment Questionnaire) szintén egy négy kérdésből álló teszt; könnyen alkalmazható szűrőmódszer, amelyet ápolók általi kitöltésre szántak.

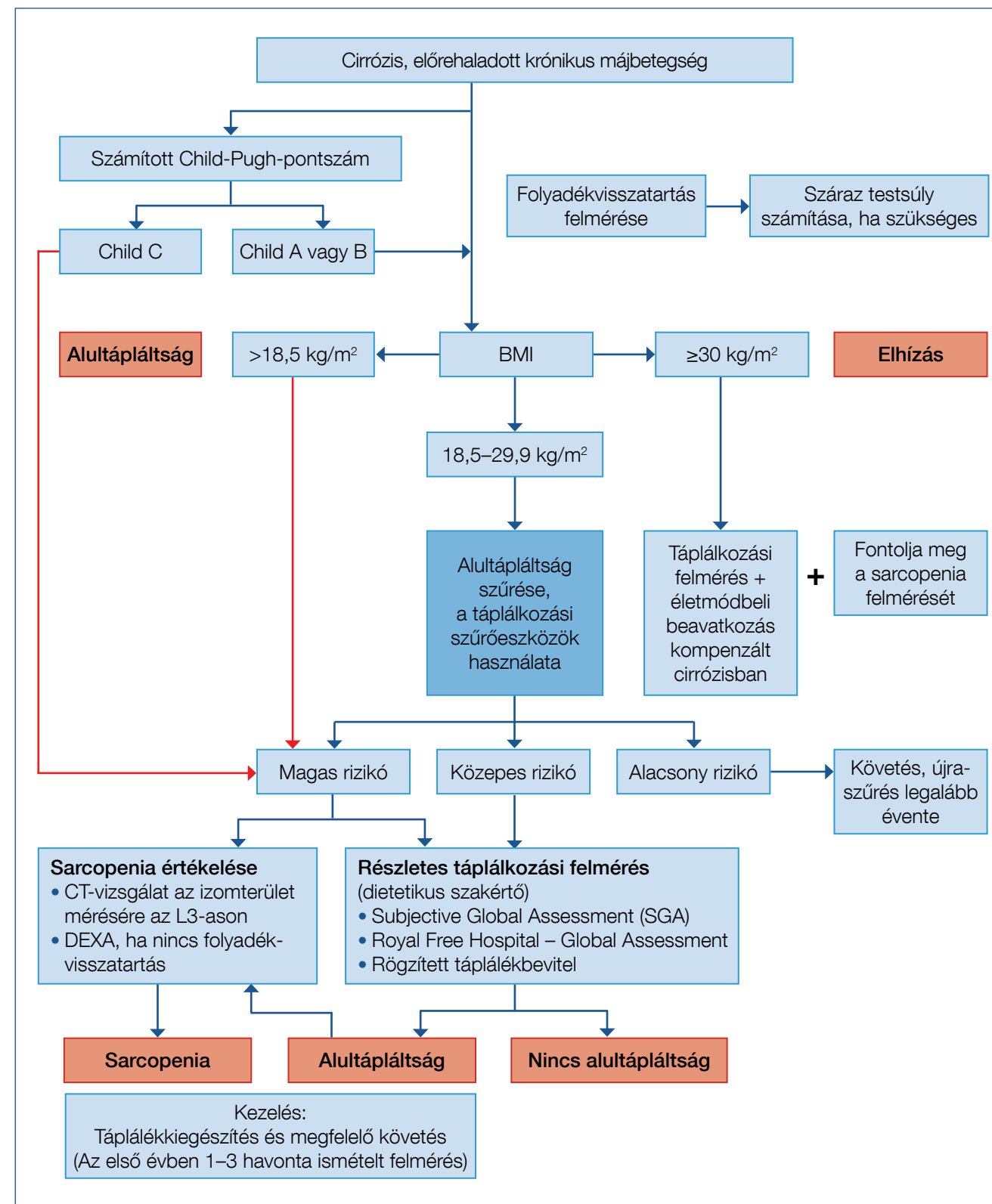
A három leginkább meghatározó kérdés:

1. Fogott-e a saját akaratán kívül?
2. Rosszabb volt-e az étvágya az utóbbi hónapban?
3. Részesült-e kiegészítő táplálásban az utóbbi hónapban?

A fogással kapcsolatos kérdés pontozása a fogyás mértékétől függ; szenzitivitása >75%-os, specifikitása 83%-os. A végeredmény függvényében kezelési tervet is nyújt. A javasolt kezelési terv alkalmazása további 600 kcal és 12 g fehérje felvételét jelentette. A módszerrel kiszűrt alutáplált betegek hamarabb jutottak dietetikai segítséghez, mint a normál kórházi eljárásrendben keresztül.

Az MST (Malnutrition Screening Tool) egy három kérdésből álló módszer, amely alapjaiban hasonló az SNAQ-hoz. Az akaratlan fogyás és a kevesebb étel elfogyasztása volt a legspecifikusabb ([92,5/83,1]%) és legszenzitívabb ([86,6/98,4]%) kérdés. A fogyás mértékét is megtartották a pontozást szenzitívabbá tevő kérdésként. A kérdőív pozitív prediktív értéke 98,4%, negatív prediktív értéke pedig 72,7% volt. A kérdőívet kitöltők között nagyon jó egyezési mutatókat kaptak. Az MST-vel alutápláltnak értékelt betegek ápolási ideje szignifikánsan hosszabb volt, mint a jól táplált betegeké. A módszer kidolgozói a kórházi felvételtkor javasolják a használatát, és a rizikós betegek esetében hetente javasolt a szűrés megismétlése. Az SGT (Subjective Global Assessment) néven ismert tesztet az 1980-as évek közepén, illetve végén az Egyesült Államok-

1. ábra: Cirrótis betegek tápláltságszűrése



ban dolgozták ki az anamnézist és a fizikális vizsgálatot alapul véve. Ezek alapján e módszer a betegeket súlyosan alutáplált, mérsékelten alutáplált, feltételezetten alutáplált és jól táplált kategóriába sorolja be.

Az RFH GA (Royal Free Hospital Global Assessment), illetve a módosított, specifikusan cirrótis esetén használt RFH-NPT (Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool) során

a BMI és a közepkarizom-körfogat (MAMC) méréseit kombinálták algoritmikus konstrukcióban a táplálékfelvételre vonatkozó adatokkal. Tartalmazza az alkoholos hepatitis változóit, a folyadékviasszatartást, az ascitest, a táplálékbevitelre gyakorolt hatást, a BMI-t, a nem tervezett fogyást és a csökkent táplálékfelvételt. Értékelése lehet: megfelelően táplált, mérsékelten, illetve súlyosan alutáplált.

2. táblázat: Az ESPEN legfontosabb ajánlásai májcirrózisban

- Speciális táplálási tanácsadást kell alkalmazni a cirrótis betegeknel multidiszciplináris csapat segítségével, hogy a betegség hosszú távú kimenetele, illetve a betegek túlélése javuljon.
- A multidiszciplináris táplálási gondozásnak magában kell foglalnia a tápláltsági állapot nyomon követését, és útmutatást kell nyújtania a táplálási célok eléréséhez.
- Az éhezési időszakokat rövidre kell fogni, napi három-öt étkezéssel és egy késő esti uzsonnával.
- A cirrótis betegek fokozott energiaellátása szükséges akut szövődmények, refrakter ascites vagy alultápláltság esetén.
- A cirrótis betegeknel nem ajánlott a fokozott energiabevitel túlsúly vagy elhízás esetén.
- A cirrótis elhízott betegeknel életmódváltás szükséges; a cél a testsúlycsökkentés kedvező hatásainak elérése, beleértve a portális hipertensio csökkentését is.
- Nem alultáplált, kompenzált cirrótisban szenvedő betegeknek 1,2 g/ttkg/nap fehérjét kell bevenniük.
- Az alultáplált és/vagy sarcopeniás cirrótis betegek ajánlott fehérjebevétele 1,5 g/ttkg/nap.
- Az alultápláltságban és az izmok leépülésében szenvedő cirrótis betegek szájon át történő táplálásakor az étrend ajánlott energiatartalma 30 vagy 35 kcal/ttkg/nap, a fehérjetartalma pedig 1,5 g/ttkg/nap.
- A fehérjével szemben „intoleráns” cirrótis betegeknel a megfelelő fehérjebevitel megkönnyítése érdekében szájon át kell bevenni a növényi fehérjét vagy a BCAA-t (0,25 g/ttkg/nap).
- Hosszú távon, szájon át szedhető BCAA-kiegészítőket kell előírni előrehaladott cirrótisban szenvedő betegek számára az eseménymentes túlélés vagy az életminőség javítása érdekében.
- A cirrótis betegeknel a mikrotápanyagokat a megerősített vagy klinikailag feltételezett hiány kezelésére kell adni.
- Alacsony nátriumtartalmú diéta előírása esetén mérlegelni kell a még alacsonyabb táplálékfogyasztás megnövekedett kockázatát az ascites kezelésében jelentkező mérsékelt előnnyel szemben. Ügyelni kell arra, hogy a nátriumcsökkentés után ne sérüljön az étrend ízletessége.
- Azoknál a cirrótis betegeknel, akiket nem lehet szájon át táplálni, vagy akik nem érik el a táplálási célt a szájon át történő táplálkozással, enterális táplálást kell alkalmazni.
- A parenterális táplálást olyan cirrótis betegeknel kell alkalmazni, akiknél a szájon át történő és/vagy az enterális táplálás nem hatékony vagy nem kivitelezhető.
- A cirrótis betegek esetében a táplálási beavatkozást a nem cirrótis betegek esetében érvényes iránymutatásoknak megfelelően kell végrehajtani.
- A cirrótis betegeknel a táplálásterápiát (szájon át történő, enterális vagy parenterális táplálás) kell javasolni a lehetséges klinikai előnyök miatt, a mellékhatások növekedése nélkül.
- A nyelőcsővarixok nem jelentenek abszolút ellenjavallatot a nasogastricus szonda levezetéséhez.
- A PEG behelyezése az ascites vagy a varixok miatt a komplikációk nagyobb kockázatával jár, ezért csak kivételes esetekben alkalmazható.

Funkcionális vizsgálatok

Számos tanulmány kimutatta, hogy az izomerő gyorsabban romlik, mint az izomtömeg, ezért érzékenyebb indikátora lehet az „izom egészségének”. A cirrótisban szenvedő betegeknel a funkcionális mérések (pl. kézfogás, 6 perces séta, fizikai gyengeség, oxigénszaturáció) összefüggenek a dekompenzáció mértékével. Ezeket a méréseket ki kell egészíteni a testösszetétel értékelésével annak érdekében, hogy jobban megértsük az izom metabolikus integritását és működőképességét (9). A kéz szorítóereje a test izomerejét jól jellemző érték, de fontos, hogy az erősebb (domináns) kézen kell mérni. Egy erre szolgáló eszközzel három egymás utáni mérés eredményét kell rögzíteni, majd azok átlagát venni. Az esendőség-szindróma („frailty syndrome”) elemeinek vizsgálata szintén alkalmazható a cirrótis betegek tápláltsági állapotának felmérése során; ezek az elemek a következők: a beteg különféle stresszorokra mutatott fokozott érzékenysége, csökkent élettani tartalékok és a funkcionális állapot hiányosságai. *Lai és munkatársai* egy új esendőségi indexet (ún. liver frailty index) dolgoztak ki a cirrótis betegek számára, amelyről bebizonyosodott, hogy jelentősen javította a mortalitás előrejelzését májtranszplantációs várólistán lévő betegek körében, akár a szubjektív klinikai megítéléshez, akár a betegség

súlyosságát jelző MELD-Na-pontszámhoz képest. A liver frailty index a beteg nemét figyelembe véve 3 teljesítményalapú funkcionális tesztből áll:

1. székről felállás 5 alkalommal,
 2. egyensúlytartási képességet mérő feladat és
 3. a domináns kéz szorítóerejének mérése 3 alkalommal.
- Egy online kalkulátor segítségével könnyen értékelhető (<https://liverfrailtyindex.ucsf.edu>) (4).

Az EASL 2019-es irányelve foglalja össze a tápláltság szűrését és értékelését májcirrótis betegeknel, illetve az ehhez kapcsolódó ajánlásait (1. ábra) (3).

Ajánlások

Előrehaladott májcirrótisban, protein-energia malnutrició esetén gyakoribb a szövődmények előfordulása, hosszabb a hospitalizációs idő, fokozottabb a mortalitás, illetve magasabbak az ellátási költségek. Az ESPEN 2020-as ajánlása foglalja össze májbetegségek esetén a klinikai táplálási irányelveket. Fontos kiemelni a refeeding-szindrómát, amely során legalább 5 napon keresztül éhezett a páciens, majd agresszív feltáplálásba kezdünk (enterális vagy parenterális táplálásba). Az akut neurológiai elváltozások alapján a szindróma fennáll, ha legalább egy tünet jelen van az alábbiak közül: apátia, dezorientált viselkedés, nystagmus, szemizombénulás, szemmozgási zava-

rok, ataxia, rövid távú memória romlása confabulációval. Ezért a táplálás első két napján a tápanyagmennyiség maximum 50%-a vihető be.

Az enterális és a parenterális táplálás szerepe

Májcirrózisban szenvedő betegeknél az SGA vagy más antropometriai módszer használata javasolt a malnutrició által veszélyeztetett betegek identifikálására.

Idült májbetegségben, nem sürgős állapot esetén napi 35–40 kcal/ideális testsúlykilogramm energia, és napi 1,2–1,5 g/ideális testsúlykilogramm fehérje bevitele javasolt. Az ajánlott napi rostbevitt 25–45 grammban állapították meg. Továbbá napi többszöri, kis étkezés, zöldségekben és tejtermékekben gazdag, valamint vörös húsokban szegény étrend javasolt.

A parenterális kezelést akkor kell elindítani a középsúlyos/súlyos malnutricióban szenvedő cirrótisos betegnél, ha nem kielégítő az orális vagy az enterális táplálás. 2–3 g/kg/nap iv. glükóz adása szükséges, ha több mint 12 órája nem tud táplálkozni a beteg. Parenterális kezelés megkezdése javasolt, ha több mint 72 órája tart az éhezés. Parenterális táplálást kell indítani akkor is, ha a légutak nem szabadak és hepatikus encephalopathia áll fenn, valamint köhögés és lassú reflexek fordulnak elő. A cirrótisos betegeknél korai posztoperatív (kiegészítő) parenterális táplálást kell kezdeni a műtét után, ha a beteget nem lehet megfelelően táplálni orális/enterális úton. Cirrótisos betegeknél az energiaigény az alapanyagigény (REE) 1,3-szorosa. Fontos, hogy adjunk glükózt a nem fehérje jellegű energiaigény 50–60%-nak fedezésére. Hyperglükemia esetén csökkentjük a glükózt tartalmazó infúzió sebességét 2–3 g/ttkg/nap dózisra, és alkalmazzunk intravénás inzult. Használjunk n-6 telítetlen zsírsavat tartalmazó lipidemulziót, amely fedezi az energiaigény 40–50%-át. A betegeknél 1,2–1,5 g/ttkg/nap aminosav adása

javasolt, illetve III. vagy IV. stádiumú encephalopathiában a BCAA (elágazó szénláncú aminosav) gazdag és kevés AAA (aromás aminosav: metionin és triptofán) tartalmazó táplálékpótlás ajánlott. Májcirrózisban a vízben oldódó és zsírban oldódó vitaminokat, valamint az ásványi anyagokat és a nyomelemeket naponta kell pótolni a parenterális táplálás kezdetétől. Alkoholos cirrótisban glükózinfúzió beadása előtt B₁-vitamin adása szükséges a Wernicke-encephalopathia kockázatának csökkentése érdekében. Végül fontos monitorozni a vércukorszintet, illetve figyelni a foszfát-, a kálium- és magnéziumszinteket a malnutrició betegek újratáplálásakor (5–7). Cirrótisos betegeknél magas prevalenciában várható a malnutrició, a protein-deplécio és a nyomelemhiány (8).

Az ESPEN legfontosabb ajánlásait a májcirrótisos betegek részére a 2. táblázat tartalmazza (5).

Összegzés

A tápláltsági állapot és a májcirrózis kimenetele közötti kapcsolat indokolta teszi, hogy azt megfelelő módon felmérjük, és időben megkezdjük a malnutrició kezelését, vagyis a táplálásterápiát. Idült májbetegségeknél eredményesebb az SGA, az antropometriai módszerek használata, illetve a többféle teszt kombinálása. Rizikóbecslésre a cirrótisos betegeknél az RFH-NPT a választandó teszt. Az ESPEN 2009-es és 2020-as, az EASL 2019-es, valamint az AASD 2018-as ajánlásainak megfelelően a malnutrició és a májbetegség stádiumától függően az enterális vagy a parenterális táplálást időben kell indítani. Az idült májbetegsége gondozásának fontos része a tápláltsági állapot rendszeres felmérése és a dietetikai követés. Child B és Child C stádiumban a malnutrició magas előfordulási aránya miatt a táplálásterápia automatikus megkezdése lenne kívánatos, a Child A stádiumú betegeknél pedig alapos szűrővizsgálat szükséges, hogy a táplálásterápia megfelelő időben elindulhasson.

Irodalom

- Gundling F, et al. How close do gastroenterologists follow specific guidelines for nutrition recommendations in liver cirrhosis? A survey of current practice. *Eur J Gastroenterol and Hepatol* 2009; 21(7): 756–61. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328311f281>
- Huynh DK, et al. Nutritional care in hospitalized patients with chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21(45): 12835–12842.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019; 70(1): 172–193. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>
- Vitális Zs, Balogh B, Villám B, Papp M. A tápláltsági állapot szűrésének és értékelésének gyakorlati megközelítése májcirrótisos betegeknél. *Magy Belorv Arch* 2020; 73(6): 277–293.

- Bischof SC, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2020; 39(12): 3533–3562. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.001>
- Sam J, Nguyen CG. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int* 2009; 29(9): 1396–402. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02077.x>
- Plauth M, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Hepatology. *Clin Nutr* 2009; 28(4): 436–44. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.04.019>
- Plauth M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019; 38(2): 485–521. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.022>
- Raman T, et al. A Practical Approach to Nutritional Screening and Assessment in Cirrhosis. *Hepatology* 2017; 65(3): 1044–1057. <https://doi.org/10.1002/hep.29003>

Az endoszkópos ultrahang vezérelte epeúti drenázs helye és lehetőségei

Lázár Balázs dr.¹, Erőss Bálint dr.¹, Hritz István dr.², Hegyi Péter dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Pancreasbetegségek Intézete, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest

Correspondence: lazar.balazs@semmelweis.hu

Az ultrahanggal irányított endoszkópos epedrenázs (EUS-BD) az epeúti elzáródások kezelésének egyre elterjedtebb módszerévé vált, amely számos előnyt mutat a sebészeti, a perkután és – megfelelő indikációban alkalmazva – akár a hagyományos endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP) technikákkal szemben. Az EUS-BD a komplikációk tekintetében (pl. az epeváladék szivárgása, drén elzáródása vagy a fertőzések), az epevezetékhez való közvetlen, rövid úton történő hozzáférése miatt azok alacsonyabb előfordulási gyakoriságát mutatja. Az eljárással nagyobb arányban sikerül az epeutak hosszú távú dekompresszióját elérni, így javítja a betegek eredményeit rosszindulatú epeúti elzáródás esetén. Az EUS-BD folyamatos fejlődésével meggyőző érveket mutat be a kihívást jelentő epeúti állapotok kezelésének standard gyakorlatába való beépítése mellett, végső soron javítva a gasztroenterológiai betegek ellátását és eredményeit. **KULCSSZAVAK:** EUS-BD, epeúti elzáródás, EUH-vezérelt choledochoduodenostomia, EUH-vezérelt hepaticogastrostomia, EUH-vezérelt rendezvútechnika, hasnyálmirigy-daganat, epeúti daganat, elzáródásos sárgaság

Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: indications and outcomes

Ultrasound-guided endoscopic biliary drainage (EUS-BD) has become an increasingly common method for treating biliary obstruction, with many advantages over surgical, percutaneous, and even conventional endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) techniques if utilized in proper indications. EUS-BD has a lower incidence of complications (e.g. bile leakage, drain obstruction, or infections) due to its direct, short route to the bile duct. The procedure achieves a higher rate of long-term decompression of the bile ducts, thus improving patient outcomes in cases of malignant biliary obstruction. As EUS-BD continues to evolve, it presents a compelling case for its incorporation into standard practice for managing challenging biliary conditions, ultimately improving care and outcomes for gastroenterology patients.

KEYWORDS: EUS-BD, biliary obstruction, EUS guided choledochoduodenostomy, EUS guided hepaticogastrostomy, EUS guided rendezvous technique, pancreatic tumour, biliary tumour, obstructive jaundice

Bevezetés

Az ultrahanggal irányított endoszkópos epeúti drenázs (EUS-BD) egy minimálisan invazív beavatkozási technika az epeelzáródás megszüntetésére, amelyet rossz- vagy jóindulatú állapotok okozhatnak, ideértve a hasnyálmirigyrákot, az epekövességet és az egyéb epeúti eltérése-

ket. Az EUS-BD terápiás hozzáférést biztosít az epeutakhoz anélkül, hogy külső dréneket kellene alkalmazni, ami elősegíti a betegek jobb életminőségét. Az endoszkópos ultrahanggal vezérelt epeúti drenázs számos előnyt kínál a korábbi módszerekkel szemben, beleértve a kisebb szövődményarányt, az epeelzáródás hatékony kezelését és a rövidebb felépülési időt. Az EUS-BD fő célja az epevezeték

1. táblázat: Az EUS-BD jelenlegi lehetséges kivitelezési módszerei

Az EUS-BD lehetséges módszerei
• EUH-vezérelt choledochoduodenostomia (EUS-CDS) • EUH-vezérelt hepaticogastrostomia (EUS-HGS), EUH-vezérelt hepaticoduodenostomia (EUS-HDS) • EUH-vezérelt randevútechnikák (EUS-RV) • EUH-vezérelt epehólyagdrenázs (EUS-GBD) • EUH-vezérelt antegrád stentelés (EUS-HGAS)

és a gyomor vagy duodenum/jejunum közötti fisztula lét-rehozása, amelyen keresztül stentet helyezhetünk be az epe elfolyásának biztosítására. Ez a technika különösen fontos azoknál a betegeknél, akiknél nem kivitelezhető, vagy sikertelen a hagyományos endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP). Egyes tanulmányok szerint az EUH-vezérelt choledochoduodenostomia a hagyományos ERCP-hez hasonló biztonsági profillal rendelkezik, és a poszt-ERCP-s pancreatitist tekintve jelentősen jobb annál (1).

2. táblázat: Főbb metaanalízisek és RCT-k eredményei a különböző eljárásokat tekintve. Teljes mértékű összehasonlításokhoz javaslom az ESGE terápiás EUH-guideline-jának tanulmányozását (18)

Metaanalízisek/RCT eredményei a különböző eljárások tekintetében						
Vizsgáló (év)	Tanulmány/esetszám	Beavatkozás típusa	Technikai siker	Klinikai siker	Szövődményarány	Megjegyzés
Khan (2016)	20/1186	EUS-BD	90%	–	17%	HGS/CDS: OR (a CDS javára) adverse event: 0,40
Wang (2016)	42/1192	EUS-BD	94,17%	91,66%	23,32%	
Moole (2017)	16/528	EUS-BD	90,91%	–	16,46%	EUH/PTD: CI (az EUH javára) epeuszívargás: 0,33; infekció: 0,25
Uemura (2018)	10/208	EUS-HGS	93,7%	84,5%	–	–
Uemura (2018)	10/226	EUS-CDS	94,1%	88,5%	–	–
Li (2022)	12/303	EUS-CDS	95%	93,1%	12,2%	–
Li (2022)	12/320	EUS-HGS	96,6%	91,3%	17,5%	–
Fugazza (2024)	12/845	EUS-CDS	96%	96%	12%	–
Dhindsa (2020)	23/1437	EUS-BD	91,5%	87%	17,9%	–
Giri (2023)	155/7887	EUS-BD	95%	–	13,7%	Súlyos AE: 0,6%, halálozás: 0,1%, reintervenció: 16,2%
Teoh (2020)	RCT 40 beteg	EUS-GBD	97,4%	92,3%	1 éves: 25,6%	–
Teoh (2020)	RCT 40 beteg	Perkután epehólyagdrenázs	100%	92,5%	1 éves: 77,5%	–
Merwe (2022)	248 beteg	EUS-RV	84,7%	–	–	–
Merwe (2022)	65 beteg	EUS-HGAS	89,2%	78,5%	–	–
Paraskevopoulos (2024)	26/788	EUS-HGS	94%	88%	20%	A stentdiszfunkcióig 209 nap átlagban
Paraskevopoulos (2024)	26/295	EUS-HGAS	94%	89%	14%	A stentdiszfunkcióig 333 nap átlagban

Az EUS-BD kialakításának számos kivitelezése lehetséges (1. táblázat). A legtöbb módszer alapja, hogy ultrahang segítségével vizualizáljuk a drenálni kívánt epeutat, és direkt fistulotomia (pl. EUH-epehólyagdrenázs, EUS-CDS) vagy 19G-s tű segítségével bevezetett vezetődrót mentén (EUS-HGS, antegrád stentelés) alakítjuk ki az összeköttetést a bél- és eperendszer között stentek segítségével.

Történeti áttekintés

Történetileg az endoszkópos ultrahangvezérelt epeúti drenázs lehetőségét *Wiersema és munkatársai* publikációja után indították el 1996-ban. Ekkor még csak diagnosztikus kolangiográfiát (n=10) és pankreatográfiát (n=1) végeztek (2). 2001-ben *Giovannini és munkatársai* számoltak be arról, hogy terápiás céllal EUH-vezérelt choledochoduodenostomiát végeztek plasztikstenttel. Ez még hibrid technikával történt. Az epeutak vezetődróttal történő ellátása után duodenoszkóppal fejezték be a beavatkozást (3). Az első egylépéses megközelítést *Burmester és munkatársai* publikálták 2002-ben (4). 2004-ben *Mallery és munkatársai* számoltak be több sikeres EUH-vezérelt

Az EUS-BD módszereinek ismertetése (1. ábra)

EUH-vezérelt epehólyagdrenázs (EUS-GBD)
Az epehólyag endoszkópos stentelése a benignus indikációk példaként került előtérbe a műtetre alkalmatlan betegek cholecystitise esetén, rescue kezelésként malignus obstrukció esetén is alkalmazható egyebekben. Ez a szituáció súlyos társbetegségek vagy egyéb akut betegség társulása (pl. pancreatitis) esetén javasolt alternatíva a sebészeti eltávolítás helyett. Több országban, köztük Magyarországon is, ezen betegek perkután drenázson esnek át, vagy ritkábban transpapillarisán plasztikstentet helyeznek be az epehólyagba. Az eljárás jelenleg elfogadott kivitelezése direkt cystotomia után behelyezett LAMS-sal történik a gyomorból vagy a duodenumból (a hosszabb stentfunkció miatt a duodenumból javasolja inkább az ESGE).

Luk és munkatársai 2019-es metaanalízisében az EUS-GBD-t (206 beteg) és a perkután epehólyagdrenázst (289 beteg) hasonlították össze 5 tanulmány során. A technikai és klinikai sikerben nem volt szignifikáns különbség. Ellenben az EUS-GBD-csoportban szignifikánsan rövidebb volt a kórházi tartózkodás, a reintervenció igény (OR: 0,16) és a nemkívánatos esemény (OR: 0,43) (8). Egy 2023-as, 1136 beteget vizsgáló metaanalízisben az EUS-GBD-t szignifikánsan jobbnak találták a perkután drenázssal szemben a technikai siker (OR: 0,40), a nemkívánatos esemény (OR: 0,35) és alacsonyabb reintervenció arányt tekintve (OR: 0,18) (9). Az ESGE ajánlása alapján az EUS-GBD választandó aktuálisan műtetre nem alkalmas beteg cholecystitise esetén a perkután drenázssal szemben. A behelyezett LAMS legtöbbször definitív megoldás marad, de a beteg állapotában bekövetkező javulás esetén később plasztikstentet cserélhető a kövek eltávolítása után, illetve az operáció is elvégezhető. Az ideális időzítésről nincsenek egyértelmű ajánlások jelenleg. Hosszú távú stent fenntartásakor vérzést, cholecystitist és stentmigrációt is leírtak (10). Az EUS-GBD-t követő cholecystectomy-árol kevés irodalmi adat áll még rendelkezésre, de sebészeti szempontból biztonságosnak tűnik a cholecystectomy elvégzése az EUH-drenázs után. A gyomorból

randevútechnika kivitelezéséről. Ezután számos nem randomizált tanulmány számolt be igen magas technikai és klinikai sikerességi arányról (70–100%) (5). A fő indikációs kör kezdetben a malignus distalis daganatok voltak sikertelen ERCP után, illetve sebészetileg megváltozott anatómia esetén (Billroth II, Roux-Y stb.). Ezután léptek előtérbe a benignus eltérések megoldására az EUH-intervenciók. Alkalmazták juxtapapillaris diverticulum, krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, benignus epeúti szűkületek és egyéb elváltozások terén is. A malignus betegségekben a klinikai sikeresség magasabbnak mutatkozott, mint a benignus eltérések során (6). 2016-ban nemzetközi ajánlás fogadta el az eljárás elsőbrendűségét distalis epeúti elzáródások esetén a PTD-vel és sebészeti eljárásokkal szemben sikertelen ERCP után (7).

Anyag és módszer

A PUBMED-en az „endoscopic ultrasound, ERCP, percutan transhepatic drainage, hepaticogastrostomy, choledochoduodenostomy, hepatico-enterostomy, choledcho-enterostomy” kifejezésekre keresve a 2014–2024-ig megjelent publikációkat (502 találat), az EUS-BD-vel kapcsolatos főbb releváns klinikai vizsgálatokat, RCT-eket, szisztematikus áttekintéseket, metaanalíziseket, valamint az ESGE EUH-intervenciókra vonatkozó 2022-es guideline-ját tekintettük át.

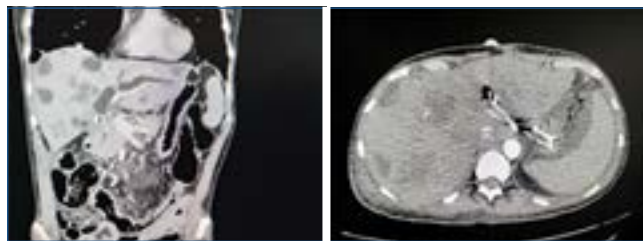
Eredmények

Az EUS-BD az utóbbi évtizedek során elfogadott és biztonságos beavatkozássá nőtte ki magát epeúti obstrukciók minimál invazív ellátásaként. A főbb vizsgálatok eredményeit az eljárással kapcsolatban a 2. táblázatban részletezzük.
A beavatkozás indikációi lehetnek benignus és malignus eltérések is. A benignus eltérések indikációs köre továbbra is limitált a malignus elváltozásokhoz képest. A leggyakoribb benignus epeúti betegségek, amelyek során EUH-intervenció merül fel, a cholecystitis, az epeúti szűkületek és az epeúti epekövek. A cikk terjedelmi limitációi miatt a benignus kórképeket a ritkább indikáció miatt csak részlegesen tárgyaljuk.

1. ábra: Az EUS-BD lehetséges eljárásai. A: EUH-vezérelt randevútechnika pl. epekövek esetén, B: EUH-vezérelt antegrád stentelés, C: EUS-CDS, D: EUH-vezérelt cholecystadrenázs, E: EDGE, F: EUS-HGS (forrás: ESGE 2022 guideline) (34)



2. ábra: Hepaticogastrostomia kialakítása SEMS-sel, májattétes pancreastumor esetén a bal lebeny S2 szegmensébe (saját anyag)



kialakított EUS-GBD könnyebb technikai megoldást jelent a műtét során (11).

Egyes tanulmányok a malignus epeúti elzáródások alkalmazása esetén is vizsgálták ezen beavatkozást. 136 beteget vizsgálva a klinikai siker 85% volt, a nemkívánatos események pedig 13%-ban jelentkeztek. Jelenleg ezen indikációban egyéb megközelítést javasolnak a dezinkterizáció kivitelezésére (12).

EUH-vezérelt randevútechnika (EUS-RV) és antegrád stentelés (EUS-HGAS)

Sikertelen ERCP után, könnyen elérhető papilla esetén választható opció az EUH-vezérelt randevútechnika. A sikertelen kanulálást ezen esetben egy, a szűkület feletti proximálisabb epeút pungálásával, majd distalis irányban a papillán átvezetett vezetődrot segítségével hidálhatjuk át. Ezután ERCP során fejezzük be az eljá-

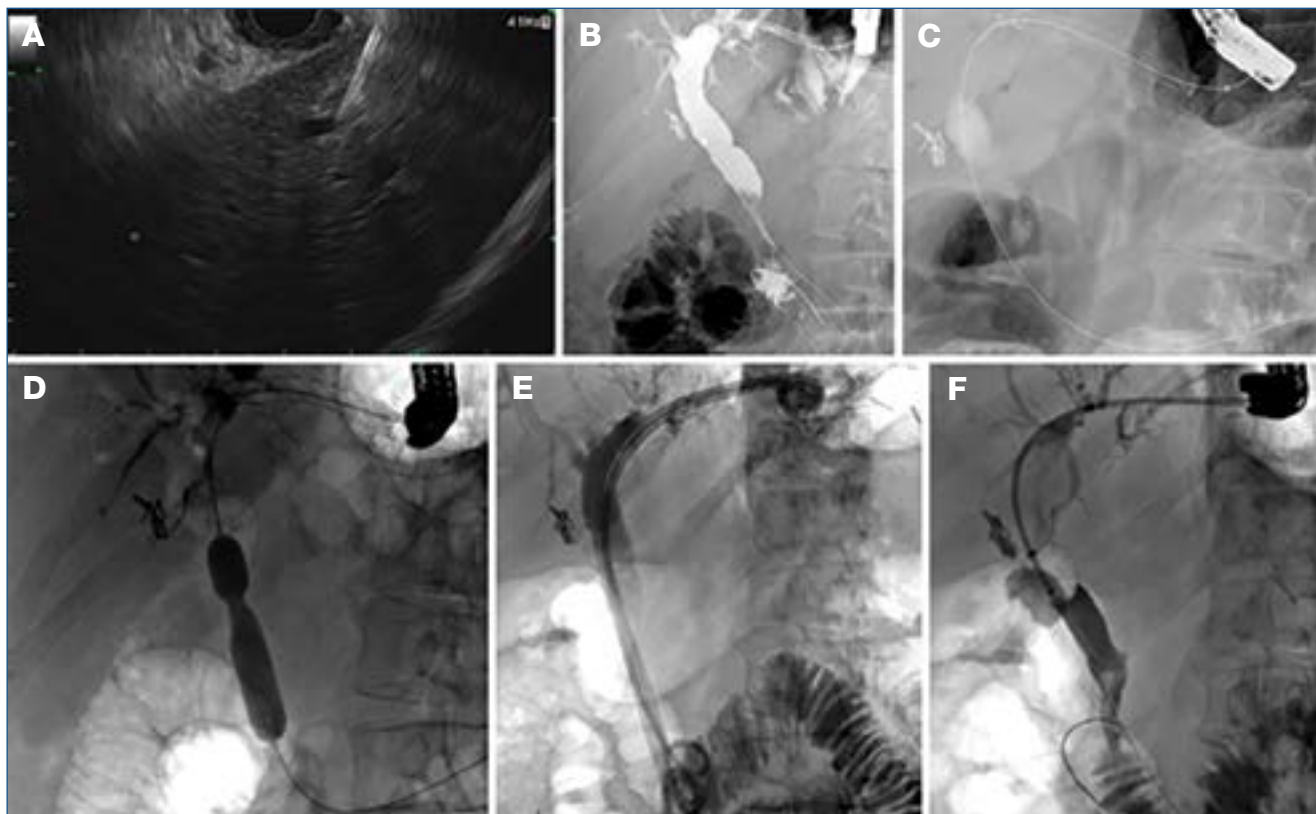
rást (pl. EST és köeltávolítás, szűkületek stentelése stb.). Ez perkután bevezetett vezetődrottal is megoldható, az EUH-vezérelt megoldás választása a lokális ellátóhely tapasztalatától is függ.

Az antegrád stentelési eljárások megváltozott anatómia (pl. Roux-Y, Billroth II) vagy nyombélszűkület miatt nem elérhető papilla esetén jönnek szóba. Ilyenkor a gyomor felől egy bal lebenyi epeszegmensen keresztül juttatjuk a vezetődrotot a duodenumba, majd ezt követő tágítás után fém- vagy plasztikstentet helyezünk a distalis epeutak irányába. 2024-es metaanalízisben az EUS-HGAS 94%-os technikai és 89%-os klinikai sikerről számoltak be antegrád stentelés esetén 295 betegnél (13).

EUS-HGS (EUH-vezérelt hepaticogastrostomia)

Az eljárás során a gyomor felől a máj bal lebenyének S2 (könnyebb manipuláció, de súlyosabb szövödmények) vagy S3 epeútjait (nehezebb manipuláció, de biztonságosabb) (14) drenáljuk speciális öntáguló fémstenttel (SEMS) (2. ábra), vagy ritkábban plasztikstenttel (3. ábra), amelynek a májban levő része fedetlen, míg a máj és a gyomor között fedett. Az eljárás során a kiválasztott epeutat egy 19G-s EUS-tűvel pungáljuk, majd epeaspirációt végzünk, az eperendszer kontrasztos feltöltése során 0,035-es vagy 0,025-es vezetődrotot helyezünk be. Ezután fistulaképzést végzünk (6 Fr cystotom ± ballon), és végül a speciális fémstenttel kialakítjuk a drenázst (15). Az eljárás technikai sikeraránya

3. ábra: EUH-vezérelt hepaticogastrostomia és transpapillaris stentelés kialakítása 18 cm hosszú, 7 Fr-es double pigtaillel. Roux-Y-műtét után kialakult benignus distalis epeúti elzáródás kezelésére (1)



96,6–97,7%, míg a klinikai sikeressége 88,1–91,1%, de a nemkívánatos események aránya magasabb (12–17,5%), mint az EUS-CDS-nél tapasztalt 12,2% (16, 17). Ezen sikerességi arány eléréséhez hosszú tanulási görbe vezet (>4 év) (17). Az ESGE ajánlása szerint EUS-HGS csak inoperábilis malignus hilaris epeúti szűkületben javasolt tág bal eperendszer esetén, nagy volumenű centrumokban (18).

EUS-CDS (EUH-vezérelt choledochoduodenostomia)

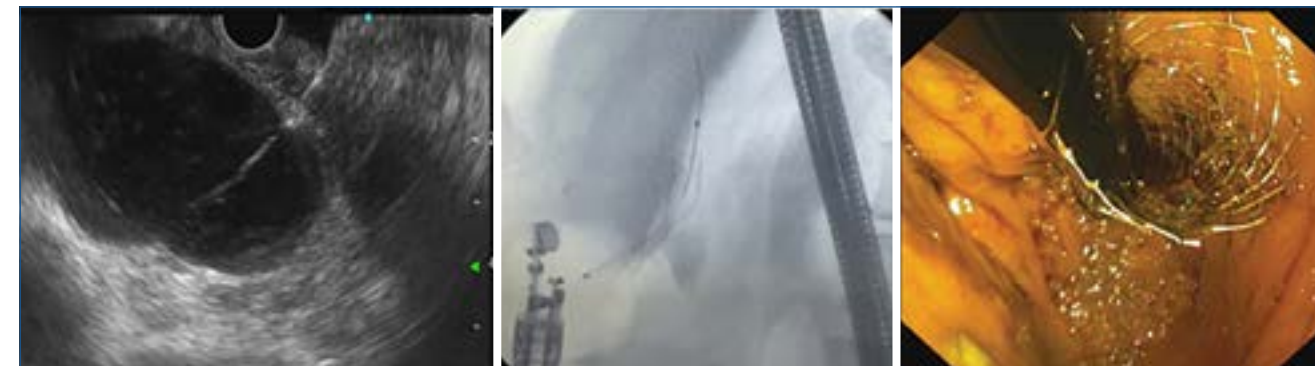
Az eljárás olyan esetekben alkalmazható, amelyeknél a bulbus az eszköz számára biztonságosan elérhető, és az epe elvezetése megoldott a vékonybél distalis irányába (GEA, átjárható duodenum). Ezen eljárás alkalmával a bulbusból „hosszú úton” pungáljuk a közös epevezeték a lézió felett és a hilus alatt ideálisan 3–4 cm-rel. Itt alkalmazhatunk lumenösszetartó fémstentet (LAMS), illetve vezetődrotot mentén 6 Fr-es cystotommal átégetve a nyombél és az epeút falát 6 cm-es fedett SEMS-et (4. ábra). Alkalmazható randevútechnika ezen pozícióból is, de ekkor „rövid úton” a papilla irányába állunk az eszközzel. Az EUS-CDS-t vizsgáló 2024-es metaanalízis (845 beteg) a technikai és klinikai sikerességet 96%-osnak találta. A nemkívánatos események aránya 12% volt. Itt a 8×8 mm-es LAMS jobb volt a nemkívánatos események terén, mint a 6×8 mm-es (19).

Malignus distalis epeúti elzáródás esetén sikertelen ERCP után az ESGE ajánlása az EUS-CDS kivitelezése a PTD-vel szemben (18).

EUH-vezérelt transgastricus ERCP (EDGE)

Tekintve, hogy ezen eljárás során nem direkt az epeutakat drenáljuk, csak érintőleges leírást adunk az eljárás lehetőségéről. Gyomorbypass után első lépésben LAMS segítségével a kirekesztett gyomorrészt szájaztatjuk a megmaradt proximális gyomorcsonkhoz, majd duodenoszkópra váltva, az eredeti anatómiát követve hajtjuk végre a hagyományos ERCP-t. Alternatívája lehet malignus eltérés esetén az antegrád stentelés (1. ábra). 169 beteget vizsgálva a technikai sikeresség 99% a gastrogastrostomia kialakításnál, és 98% az azt követő ERCP során. Nemkívánatos esemény 18%-ban fordult elő, gravis szövödményként 1 betegnél műtetre volt szükség perforáció miatt (20).

4. ábra: EUH-vezérelt choledochoduodenostomia képzése SEMS-sel (saját anyag)



Különböző eljárások összehasonlítása (2. táblázat)

PTD versus EUS-BD

A korábban sikertelen ERCP után alkalmazott PTD-t összevetve az EUS-BD-vel a technikai sikeresség azonos (90,3% vs. 90,8%), míg a klinikai sikerességben az EUS-BD jobbnak bizonyult (73% és 89,1%). Ezen túlmenően a PTD-nél szignifikánsan magasabb nemkívánatos esemény és reintervenciós igény mutatkozott 545 beteget vizsgálva (retro- és prospektív vizsgálatok alapján) (21).

Sharaiha és munkatársai 2017-es metaanalízisében (9 vizsgálat, 483 beteg) az EUS-BD és a PTD között a technikai sikerességet tekintve nem volt különbség (OR: 1,78), de a klinikai sikerességben az EUS-BD jobb volt (OR: 0,45), kevesebb nemkívánatos eseménnyel (OR: 0,23), valamint kisebb reintervenciós igénnyel (OR: 0,13) (22).

Hassan és munkatársai 2022-ben a PTD (151 beteg) vs. EUS-BD (161 beteg) során a reintervenciók számában szignifikáns különbséget találtak (4,9 vs. 1,3). Késői nemkívánatos események során is jelentős különbség volt (53,8% vs. 6,6%), de a korai szövödményekben nem volt különbség (3,3% vs. 3,8%) (23).

ERCP versus EUS-BD

Az ERCP-vel összevetve az EUS-BD-t több publikációban (304 beteg) vizsgálták 2016–2018 között. A technikai sikeresség 95,6% vs. 93,4%, míg a klinikai sikeresség 92,8% vs. 95,7% volt. Szignifikáns különbséget nem találtak ezen a téren a két eljárás között, ellenben a pancreatitis tekintetében lényegi különbség adódott az EUS-BD javára (19,7–35,7% vs. 0%) (21).

Chen és munkatársai egy 2023-as RCT-ben (ELEMENT trial) az EUS-CDS-t és az ERCP-t vizsgálták elsődleges ellátásként distalis rosszindulatú epeúti elzáródásoknál (142 beteg). Az eredményeket tekintve a beavatkozási idő 14 vs. 23,1 perc ($p < 0,01$), a technikai siker 90,4% vs. 83,1%, a stentdiszfunkció 9,6% vs. 9,9%, az onkológiai kimenetelben és az életminőségben nem volt szignifikáns különbség (24).

Egy 2024-es metaanalízisben (519 beteg) a posztprocedurális AP 7,2% az ERCP-csoportban, és 0% EUS-BD során. Az átlagos beavatkozási idő ERCP esetén 21,06 perc, míg EUS esetén 13,43 perc volt. Az átlagos stentfunkció ERCP esetén 187 nap, míg EUS esetén 194,11 nap volt (25).

McCullers metaanalízisében az EUS-BD nem volt ennyivel jobb kimenetelű az ERCP-hez képest. A technikai siker (RR: 1,04) és a szövődmények (RR: 1,39) terén nem találtak szignifikáns különbséget, de a cholangitis (RR: 3,01) és a stentmigráció (RR: 5,06) magasabb arányban szerepelt az EUS-BD-csoportban (26).

Ezek alapján a későbbiekben primer beavatkozásként is felmerülhet az EUS-CDS lehetősége malignus distalis epeúti szűkületek esetén, nagy tapasztalattal bíró centrumokban.

EUS-CDS versus EUS-HGS

Uemura és munkatársai 2018-as metaanalízisében (10 vizsgálat, 434 beteg, 208 EUS-HGS, 226 EUS-CDS) az EUS-CDS és az EUS-HGS tekintetében a technikai siker 94,1% vs. 93,7%, a klinikai siker 88,5% vs. 84,5% volt, a nemkívánatos eseményben nem tapasztaltak különbséget (OR: 0,97) (27). A későbbiekben 2023-ban Li és munkatársai is hasonló vizsgálatot végeztek (12 vizsgálat, 623 beteg, 320 EUS-HGS, 303 EUS-CDS). Összevetve az EUS-CDS-t az EUS-HGS-sel, a technikai siker 95% vs. 96,6%, a klinikai siker 93,1% vs. 91,3% volt. A nemkívánatos események terén egyebekben szignifikáns különbséget mutattak 12,2% vs. 17,5% (16). A magasabb szövődmenyarány miatt az ESGE ajánlása szerint is distalis epeúti szűkületekben az EUS-CDS élvez elsőbbséget az EUS-HGS-sel szemben, ha a duodenum elérhető az endoszkóp számára (18).

Megbeszélés

A fentebb ismertetett eredmények alapján az EUS-BD procedúrák a világon egyre inkább alkalmazott eljárásokká fognak válni a betegek jobb életminősége, a beavatkozás minimálinvazivitása és kis szövődmenyaránya miatt. Egy 2020-as metaanalízisben 23 tanulmányt (1437 beteg) vizsgálva a technikai sikeresség 91,5%, a klinikai siker 87%, míg a nemkívánatos események aránya 17,9% (epecsorgás: 4,1%, stentvándorlás és infekció: 3,8%) volt (28). Egy másik, 2023-as metaanalízis is vizsgálta az EUS-BD-vizsgálatok sikerességi arányát (95%) és a nemkívánatos szövődmények gyakoriságát (13,7%), (n=7887 beteg, 155 tanulmány). A leggyakoribb nemkívánatos események ez alapján az epecsorgás (2,2%), a cholecystitis (1%), a stentmigráció (1,7%) és a stentelzáródás (11%) voltak. A súlyos szövődmények aránya 0,6%, míg a beavatkozással összefüggésbe hozható halálozás 0,1% volt. Reintervencióra 16,2%-nál volt szükség (29). A metaanalízisek során is látható, hogy az idővel fejlettebb akcesszorok és a gyakorlat előrehaladtával a vizsgált paraméterek az utóbbi évek során javulást mutattak.

Rövidítések

- ▶ EUS-BD = EUH-vezérelt biliodigestív anasztomózis
- ▶ EUS-HGS = EUH-vezérelt hepaticogastrostomia
- ▶ EUS-HDS = EUH-vezérelt hepaticoduodenostomia
- ▶ EUS-CDS = EUH-vezérelt choledochoduodenostomia
- ▶ EUS-GBD = EUH-vezérelt epehólyagdrenázs
- ▶ EUS-RV = EUH-vezérelt randevútechnikák
- ▶ EUS-HGAS = EUH-vezérelt hepaticogastrostomián keresztüli antegrád stentelés
- ▶ ERCP = endoszkópos retrográd kolangio-pankreatográfia
- ▶ EDGE = endoszkópos ultrahangvezérelt transgastricus ERCP (endoscopic ultrasound directed transgastric ERCP)
- ▶ PTD = perkután transhepaticus drenázs
- ▶ RCT = randomizált kontrollált vizsgálat
- ▶ SEMS = öntáguló fémstent (self expandable metal stent)
- ▶ LAMS = lumenösszetartó fémstent (lumen apposing metal stent)
- ▶ ESGE = European Society of Gastrointestinal Endoscopy
- ▶ CI = konfidenciaintervallum
- ▶ OR = esélyhányados (odds ratio)

Az EUS-BD gyors elterjedésének a legfőbb akadálya a hosszú tanulási idő és a korábbi alternatívák (PTD, sebészeti megoldás) szélesebb körű elterjedése a kevésbé fejlett régiókban. A kisebb esetszámú centrumokban a kezdeti szövődmenyarány magasabb lehet a nagyobb betegforgalmú centrumokhoz képest, ami a vállalkozókedv csökkenését vonhatja maga után. Ez a metaanalíziseket részletesebben tanulmányozva is látható (22, 28–32). Az eljárás során tapasztalt lehetséges gyakoribb szövődmények a vérzés, az epecsorgás, a pneumoperitoneum, a stentmigráció, a cholangitis, egyéb infekciók, a hasi fájdalom, a peritonitis és az ezekből adódó esetleges halálozás lehetnek, amelyek még mindig kisebb arányban tapasztalhatók, mint a korábban alkalmazott PTD vagy sebészeti biliodigestív anastomosisok során (32).

Következtetések

A kezdeti nehézségeket legyőzve az egyre nagyobb számban megjelenő nemzetközi eredmények alapján, ha a lokális szakmai tapasztalat megfelelő, az EUS-BD tekinthető jelenleg a legjobb alternatívának sikertelen ERCP után malignus, illetve egyes benignus epeúti szűkületek esetén.

Irodalom

1. Pawa R, et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: are we there yet? World Journal of Gastrointestinal Endoscopy 2021; 13(8): 302–318. <https://doi.org/10.4253/wjge.v13.i8.302>
2. Wiersema MJ, et al. Endosonography-guided cholangiopancreatography. Gastrointestinal Endoscopy 1996; 43: 102–106. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(06\)80108-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(06)80108-2)
3. Giovannini M, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Bilioduodenal Anastomosis: A New Technique for Biliary Drainage. Endoscopy 2001; 33(10): 898–900. <https://doi.org/10.1055/s-2001-17324>

4. Burmester E, et al. EUS-cholangio-drainage of the bile duct: report of 4 cases. Gastrointestinal Endoscopy 2002; 57(2): 246–251. <https://doi.org/10.1067/mge.2003.85>
 5. Fabbri C, et al. Endoscopic ultrasound-guided treatments: Are we getting evidence based – a systematic review. World Journal of Gastroenterology 2014; 20(26): 8424–8448. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i26.8424>
 6. Dietrich CF, et al. Controversies in Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary Drainage. Cancers 2024; 1616: 16. <https://doi.org/10.3390/cancers16091616>
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.

A gastroenteropancreaticus neuroendokrin neoplasiák kezelési lehetőségei

Maráz Anikó dr., Tóth Dávid dr.

Munkahely: Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Onkoterápiás Klinika, Szeged
Correspondence: dr.aniko.maraz@gmail.com

A modern diagnosztikai eszközöknek és a részletes patológiai vizsgálati arzenálnak köszönhetően a diagnosztizált gastroenteropancreaticus neuroendokrin neoplasiák (GEP-NEN-ek) száma folyamatosan emelkedik. Az utóbbi években részletesebben kidolgozták a kezelési algoritmusokat, és további klinikai vizsgálati eredmények születtek. Összefoglaló tanulmányunk célja a rendelkezésre álló terápiás lehetőségek összefoglalása a hatályos irányelvek alapján.

KULCSSZAVAK: neuroendokrin neoplasia, műtét, szisztémás kezelés, carcinoid szindróma

Treatment options of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm

Thanks to sophisticated modern diagnostic tools and a comprehensive pathologic diagnostic arsenal, the number of the diagnosed gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) has been steadily increasing. In recent years, more detailed therapeutic algorithms have been developed, and additional clinical trial data have become available. The aim of our review is to summarize the current therapeutic options based on the available guidelines.

KEYWORDS: neuroendocrine neoplasm, surgery, systemic therapy, carcinoid syndrome

Bevezetés

A diffúz neuroendokrin sejtrendszerből eredő térfoglaló folyamatokat neuroendokrin neoplasiának (NEN) nevezzük. Ez egy gyűjtőnév, amely magában foglalja a jól differenciált (G1: Ki-67-index $\leq 2\%$, G2: Ki-67-index 3–20% között, G3: Ki-67-index $> 20\%$) neuroendokrin tumorokat (NET) és a rosszul differenciált (nagysejtes vagy kissejtes, magas proliferációjú, Ki-67-index: 50–90%) neuroendokrin karcinómákat (NEC). Fontos megjegyezni, hogy a G3-as NET jól differenciált, és a G1–G2-es daganatoknál gyorsabban proliferál, azonban szükséges elkülöníteni a neuroendokrin karcinómától. A NEN-ek jellegzetessége, hogy képesek biogén aminokat és hormonokat termelni, és ezáltal jellegzetes tüneteket okoznak. Jelen közleményünk fókuszában a gastroenteropancreaticus neuroendokrin neoplasiák (GEP-NEN-ek) állnak.

A SEER-adatbázis alapján közzét, folyamatosan emelkedő esetszámok (1), az újonnan megjelenő terápiás stratégiák és a frissített irányelvek indokolják, hogy új áttekintést nyújtsunk a hazai szakemberek számára. Áttekintő közleményünkben az előző, magyar nyelven megjelenő összefoglaló tanulmányokra is építettünk (2–7). A GEP-NEN-ek ellátásában kiemelten fontos a multidiszciplináris együttműködés, amely magában foglalja a gasztroenterológus, az endokrinológus, a sebész, az onkológus és a nukleáris medicinával foglalkozó szakemberek munkáját.

A neuroendokrin daganatok kezelési lehetőségei és a terápiás döntést befolyásoló tényezők

Jelenleg a neuroendokrin daganatok terápiája három alappilléren nyugszik. Az elsőt a lokális módszerek (közülük a sebészi és a definitív ablatív kezelések) jelentik.

1. ábra: A neuroendokrin neoplasiák kezelési lehetőségei

LOKÁLIS SEBÉSZI/ABLATÍV KEZELÉSEK	CÉLZOTT SUGÁR-/IZOTÓPKEZELÉSEK	GYÓGYSZERES KEZELÉSEK
• Sebészi "debulking" • A (máj)áttétek kezelése – sebészi reszekció – alkoholos tumorabláció – embolizáció – kemoembolizáció – radioembolizáció – termoabláció – radiofrekvenciás abláció – sztereotaxiás besugárzás (SBRT) • Májtranszplantáció	• ^{131}I-MIBG • ^{90}Yt-octreotid • ^{177}Lu-octreotid (NETTER-1, NETTER-2)	• Szomatostatinanalógok (CLARINET, CLARINET FORTE, PROMID) • Kemoterápia (+/- bev) • Everolimus (RADIANT-2,-3,-4) • Sunitinib (NCT00428597)

A második pillér az endoradioterápia/PRRT (peptidreceptor-radionuklidterápia). A harmadik fő pillért a szisztémás kezelések képezik. A kezelési lehetőségeket a rendelkezésre álló klinikai vizsgálati eredményekkel együtt egy ábrában foglaltuk össze (1. ábra).

A választandó kezelést a NEN típusa, a kiindulási helye (hasnyálmirigy, gasztrointesztinális, egyéb NET/NEC), a reszekálhatósága, a beteg teljesítménystátusza (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG], Karnofsky-index) és kísérőbetegségei, a daganat TNM-státusza és grádusa, a NEN funkcionáló vagy nem funkcionáló jellege, a különböző terápiás modalitások elérhetősége és a beteg preferenciája határozza meg.

A hasnyálmirigy neuroendokrin tumorai

A hasnyálmirigy nem funkcionáló neuroendokrin tumorai (NF-pan-NET-ek)

Tünetmentes, 1 cm-es vagy az alatti átmérőjű NF-pan-NET esetén, illetve akkor, ha a Wirsung-vezeték tágulata nem áll fenn, a betegek aktív követése javasolható. Amennyiben az NF-pan-NET átmérője meghaladja az 1 cm-et, de maximum 2 cm-es, és nem áll fenn a Wirsung-vezeték tágulata, a műtét típusát egyedileg szükséges elbírálni a beteg állapota és társbetegségei alapján. Amennyiben az NF-pan-NET átmérője meghaladja a 2 cm-t, és/vagy a Wirsung-vezeték tágult, a műtét erősen ajánlott. Amennyiben a műtét szükséges és kivitelezhető, akkor a minimálisan invazív műtéti technikát kell előnyben részesíteni (8).

A szomatostatinreceptor- (SSTR-) pozitív, előrehaladott G1–G2-es, aszimptomatikus, lassan növekvő tumorok esetén az ajánlott algoritmus a következő: első vonalban szomatostatinanalóg (SSA) (ha a Ki-67-index $< 10\%$) (9); másodvonalon sunitinib (10), everolimus (11, 12), vagy PRRT (13) és a cytoereductio céljából végzett lokálisan ablatív eljárások; harmadvonalon alkiláló bázisú kemoterápia (pl. kapecitabin-temozolomid, CAPTEM). Az SSTR-pozitív szimptomatikus és/vagy gyorsan növekvő tumorok esetén első vonalban kiváló hatás várható az

alkiláló bázisú (pl. CAPTEM) kemoterápiától (14), másodvonalon pedig sunitinib, everolimus, vagy PRRT és a cytoereductio céljából végzett lokális ablatív eljárások javasolhatók. Az SSTR-negatív, aszimptomatikus, lassan növekvő tumoroknál az irányelvek alapján everolimus vagy sunitinib lehet az elsővonalbeli kezelés; ezek a készítmények egyedi méltányossági kérelemmel (EMK) igényelhetők. Az SSTR-negatív és/vagy a gyorsan növekvő (G3) tumorok esetén fordított algoritmust alkalmazunk: első vonalban alkiláló bázisú kemoterápiával (CAPTEM) indítunk, másodvonalon pedig everolimust vagy sunitinibet alkalmazhatunk (15).

A III. fázisú CABINET (NCT03375320) a cabozantinib hatékonyságát vizsgálta áttétes vagy lokálisan előrehaladott, legalább egy vonalon túl progrediáló NET-es betegek körében. Extrapancreaticus NET esetén napi 60 mg cabozantinib hatására a medián PFS 8,4 hónapra nőtt a placebo-csoportban tapasztalt 3,9 hónappal szemben (HR 0,38; $p < 0,001$). Pancreaticus NET esetén a medián PFS 13,8 hónapra 4,4 hónapra javult (HR 0,23; $p < 0,001$). Ezen vizsgálat alapján az Amerikai Gyógyszerügyi Hatóság (FDA) 2025 márciusában engedélyezte a cabozantinib alkalmazását a progressziót mutató, jól differenciált pan-NET és az extrapancreaticus NET-es betegek körében; ez a kezelés potenciálisan meghosszabbíthatja a betegek várható élettartamát (16).

A hasnyálmirigy funkcionáló neuroendokrin tumorai (pan-NET-ek)

Funkcionáló pan-NET esetén a tumor méretétől függetlenül minden esetben kötelező a műtét. 2 cm feletti tumor esetén a standard ellátás a duodenopancreatectomia, vagy a distalis pancreatectomia regionális lymphadenectomiával, válogatott esetekben alternatív metódusként enucleatióval. 2 cm-es vagy annál kisebb funkcionáló pan-NET esetén enucleatio javasolt.

A lokális insulinomák esetén a parenchymát kímélő hasnyálmirigy-reszekció, enucleatio és centrális hasnyálmirigy-reszekció a standard ellátás. Ha technikai-

lag kivitelezhető, akkor minden esetben a minimálisan invazív sebészeti beavatkozást részesítjük előnyben. A terápiás lehetőségek közé újdonságként kerültek be az invazív radiológiai eljárások. Kis méretű (≤ 2 cm) és lokális insulinomával rendelkező, műtetre alkalmatlan betegeknél az endoszkópos ultrahanggal végzett radiofrekvenciás abláció (EUS-RFA) is javasolható terápiás lehetőség (17).

A lokális sporadikus gastrinomák sebészi ellátása a primer reszekció, szisztémás lymphadenectomiával. A duodenumban elhelyezkedő, MEN-1-asszociált vagy sporadikus gastrinoma által okozott *Zollinger–Ellison-szindróma* (ZES) műtéti ellátásának tartalmaznia kell a duodenotomiát, vagy a duodenumreszekciót szisztémás lymphadenectomiával a hypergastrinaemia ellátása, illetve az áttétes betegség rizikójának csökkentése céljából. A MEN-1-szindrómához társuló ZES sebészi ellátásakor a magasabb gyógyulási esély miatt javasolt a pancreaticoduodenectomiát a beteggel egyeztetni (az előny/kockázat mérlegelését figyelembe véve).

Minden előrehaladott, funkcionáló pan-NET kezelése multimodális gondolkodásmódot igényel a szupportív, a sebészi, az intervenciós, a szekréciógátló és az antiproliferatív terápiák felhasználásával. A tumortömeg csökkentését célzó terápiák szignifikánsan csökkentik a betegek hormonális tüneteit. Cytoeductióban akkor érdemes gondolkodni, amikor a látható, funkcionáló daganat 70–90%-a eltávolítható. Alternatívaként szolgál a lokoregionális terápia: radiofrekvenciás abláció (RFA), transarterialis, hatóanyag nélküli embolizáció (TAE [TAE]), transarterialis kemoembolizáció (TACE), transarterialis radioembolizáció (TARE). Adott pan-NET-hez dedikált, első vonalbeli szupportív terápia mellett azonnal javasolt a palliatív SSA indítása. A PRRT, a kemoterápia, az everolimus vagy a sunitinib általánosságban véve az SSA-refrakter esetekben javasolt. PRRT és TKI után további lehetőségként cabozantinib javasolt (16).

A pan-NET-ek hormonális tüneteinek és daganatellenes kezelésének algoritmusai előrehaladott betegségben (18)

Fontos kiemelni, hogy a funkcionáló tumorral rendelkező, szindrómás betegek ellátása multimodális megközelítést igényel. Az elsővonalbeli kezelést minden, tüneteket mutató és előrehaladott stádiumú betegnél el kell kezdeni; akár monoterápiában, akár kombinált kezelés formájában. Refrakter tünetek esetén további terápiás lehetőségeket kell mérlegelni a klinikai előny eléréséig, figyelembe véve a daganat növekedési ütemét és a daganat tömegét; különös tekintettel az antiproliferatív kontroll vagy a cytoeductio szükségességére.

- *Gastrinoma*: első vonalban emelt dózisú PPI; második vonalban SSA; harmadvonalban PRRT; negyedvonaltan kemoterápia, sunitinib, everolimus, cytoeductio: lokoregionális ellátás, sebészet
- *Insulinoma*: első vonalban diéta, diazoxid; második vonalban SSA; harmadvonalban PRRT, everolimus; negyedvonaltan sunitinib, kemoterápia

- *VIPoma*: első vonalban hidrálás, SSA, szteroid; második vonalban PRRT; harmadvonalban kemoterápia, everolimus, sunitinib
- *Glukagonoma*: első vonalban táplálkozási szupportáció, SSA; másodikvonaltan PRRT; harmadvonalban kemoterápia, sunitinib
- *Parathormonoma*: első vonalban hidrálás, denoszumab, zoledronsav; másodikvonaltan kalcitonin, kacsdiuretikum, SSA; harmadvonalban PRRT; negyedvonaltan kemoterápia, everolimus, sunitinib
- *GHRHoma*: első vonalban SSA; másodikvonaltan pegvisomant
- *ACTHoma*: első vonalban szteroidogén enzim gátló; másodikvonaltan SSA, dopaminantagonista; harmadvonalban kétoldali adrenalectomia

A gastroduodenalis, azaz gyomor-bél rendszer eredetű neuroendokrin tumorok (G1–G3)

Endoszkópos reszekció javasolt 1 cm feletti, 1-es típusú, a gyomorban található NET (gNET) esetén. A submucosa endoszkópos reszekciója (ESD) és a teljes falvastagságban végzett endoszkópos reszekció (EFTR) hatékonyabb az „R0” reszekció szempontjából, mint az endoszkópos nyálkahártya-reszekció (EMR). Az 1 cm feletti gNET-ek inkomplett reszekciójakor (R1) a következő lépcsőzetes megközelítés javasolt: EMR > ESD > EFTR > műtét. Amennyiben a tumor reszekciója javallott, de sem endoszkóposan, sem pedig műtéti úton nem kivitelezhető, akkor az SSA-kezelés indokolt lehet. Sebészi reszekció ajánlott 20 mm feletti tumor esetén, valamint akkor, ha felmerül a muscularis propria inváziójának gyanúja. Szintén sebészi eltávolítás javasolt a biopsziás mintában magas rizikójú jellegeket (magas Ki-67-index, lymphovascularis invázió) mutató esetekben. A preferált műtéttechnikai stratégia a limitált reszekció, helyi nyirokcsomó-mintavétellel kiegészítve. Nyirokcsomó-metasztázis esetén a javasolt eljárás a gastrectomia, D2-lymphadenectomiával. A 2-es típusú gNET nagyon ritka entitás, ezért külön nem részletezzük. Az endoszkópos reszekció megfontolható a 3-as típusú, lokális, G1-es, 10 mm-es vagy az alatti gNET-ek esetén, valamint a 15 mm alatti gNET-eknél akkor, ha a Ki-67-index <10% és a sebészi reszekció rizikója magas. Az ékreszekció (regionális nyirokcsomó-biopsziával) mérlegelhető lokális ellátáskor, G1–G2-es gNET-ek esetén lymphadenopathia nélkül. Radikális sebészi reszekció (lymphadenectomiával) ajánlott a preoperatív staging során igazolt nyirokcsomóáttét esetén, illetve a nyirokcsomóáttét gyanúja esetén akkor, ha a Ki-67-index >20%, vagy ha a tumor átmérője meghaladja a 20 mm-t.

A pars superior duodeni területén levő, nagyon kis méretű, nem funkcionáló duodenalis NET (dNET) eltávolítása EMR-el történhet. Az 5–10 mm-es (néhány centrumban 15 mm-es) léziókat endoszkópos technikával távolítják el. Sebészi eltávolítás javasolt a 10–15 mm-es nagyságot meghaladó tumorok esetén, a submucosán túl terjedő, G2–G3 tumorok esetén és/vagy lymphovascularis invázió jelenlétékor.

Irreszekábilis vagy áttétes, G1–G2-es, alacsony Ki-67-indexű (<10%) és szomatostatinreceptor-pozitív esetekben SSA-terápia indikált. Lassan növekvő és lassú progressziót mutató tumorok esetén magasabb Ki-67-index mellett is alkalmazható az SSA. A PRRT a szomatostatinreceptor-státusztól függően reális lehetőségként szolgál. Az everolimus ebben az indikációban EMA törzskönyvvvel rendelkező terápiás lehetőség. A G3-as gastroduodenalis NET-ek esetén kemoterápia javasolt (19). A CABINET-vizsgálat eredménye alapján a cabozantinib új lehetőségként ebben az indikációban is javasolható (16).

A vékonybél neuroendokrin tumorai (si-NET)

Minden lokális, reszekábilis si-NET műtéti ellátását szervmegtartó technikával, magas esetszámú centrumban javasolt végezni. A lokális si-NET makroszkópos radikális reszekciója csökkenti a bélelzáródás és az iszkémia kialakulásának esélyét. A radikális reszekciót a mesenterialis nyirokcsomók szisztémás eltávolításával együtt javasolt elvégezni. A műtéti aranystandard a nyitott technikával, a teljes vékonybél bimanuális tapintásával, valamint érkímélő nyirokcsomó-eltávolítással (legalább >8 nyirokcsomó) végzett operáció, azzal a céllal, hogy az eltávolított vékonybélszakasz hosszát limitáljuk (20). Adjuváns kezelés a kuratív reszekciót követően nem javasolt. Általánosságban a lokálisan előrehaladott si-NET eltávolítása is javasolt az akut/krónikus bélelzáródás, vagy a lokális/diffúz intestinalis iszkémia elkerülése érdekében. Mesenterialis fibrózis (MF) esetén a sebészi reszekció onkológiai előnye kérdéses, ezért minden esetben egyedi elbírálás szükséges.

Irreszekábilis/metasztatikus G1, vagy G2 (Ki-67-index <10%), SSTR-pozitív, vagy lassú növekedésű si-NET esetén hosszú hatású SSA (lanreotid vagy octreotid) az első vonalbeli kezelés a CLARINET (9) és PROMID (21) randomizált-kontrollált vizsgálatok alapján. Szelektált G1-es, tünetmentes, kis tumorterheléssel vagy stabil si-NET-el rendelkező betegeknél a „watch and wait” stratégia is választható opció. Előrehaladott, szomatostatinreceptor-negatív esetben a lokoregionális ellátás az elsődleges; ha ez nem kivitelezhető, akkor everolimus (vagy esetleg INF-alfa) alkalmazható az első vonalban. Szelektált, előrehaladott esetben (G2, Ki-67-index >10%) első vonalban everolimus és PRRT-opciók állnak rendelkezésre. A kemoterápiának kis szerepe van ebben a betegcsoportban, leginkább a G3-as és/vagy rapid tumorprogressziót mutató esetekben, illetve a korábbi kezelések utáni progresszió esetén jön szóba.

A javasolt másodvonaltanbeli kezelés szomatostatinreceptor-pozitív esetben a PRRT, majd az everolimus (22). PRRT-rechallenge (23) és magas dózisú SSA (24) szelektált esetekben javasolható. A tirozin-kináz-gátlóknak (TKI) az elfogadott másodvonaltanbeli kezeléseket kudarc után van létjogosultsága SSTR-negatív esetekben, illetve későbbi vonalban SSTR-pozitív esetekben is.

A cabozantinib új TKI-terápiaként si-NET esetén is szóba jön (16).

Kemoterápia G2-es NET (Ki-67-index 15%–20% között) vagy rapid progressziójú G3-as NET kezelésekor javasolt. Csak májáttétet rendelkező, negyedik stádiumú, G1/G2-es si-NET esetén, ha az „R0” reszekció kivitelezhető, akkor sebészeti műtét indikált. Májdomináns irreszekábilis esetben lokoregionális invazív radiológiai módszerek javasolhatók a tumornövekedés, a carcinoid szindróma és az oligometasztatikus progresszió gátlása céljából (25–27). Csak peritonealis carcinomatosis fennállásakor peritonealis műtét javasolt (cytoreductio céljából) (28). Tünetmentes betegeknél, alapvetően irreszekábilis, negyedik stádiumú betegségben a primer tumor reszekcióját alaposan meg kell fontolni a haszon-kockázat mérlegelésével.

Carcinoid szindróma (CS) esetén multidiszciplináris gondolkodásmód szükséges. Refrakter CS és predomináns hasmenés észlelésekor javasolható az SSA kiegészítése teloristat-ethyl készítménnyel (29, 30). SSA-dózisesszkaláció és IFN-alfa együttes alkalmazása SSA-val javasolható refrakter CS esetén. Refrakter CS esetén gondolni kell a korai lokoregionális ablatív ellátásra és a „debulking” jellegű műtetre is. Progresszív, áttétes betegség és CS együttes fennállásakor a PRRT is választható terápia. Az egyéb terápiás lehetőségek kimerülésekor szignifikáns tumornövekedés esetén az everolimus kombinálható az SSA-val (31).

Az appendix neuroendokrin tumorai (aNET-ek)

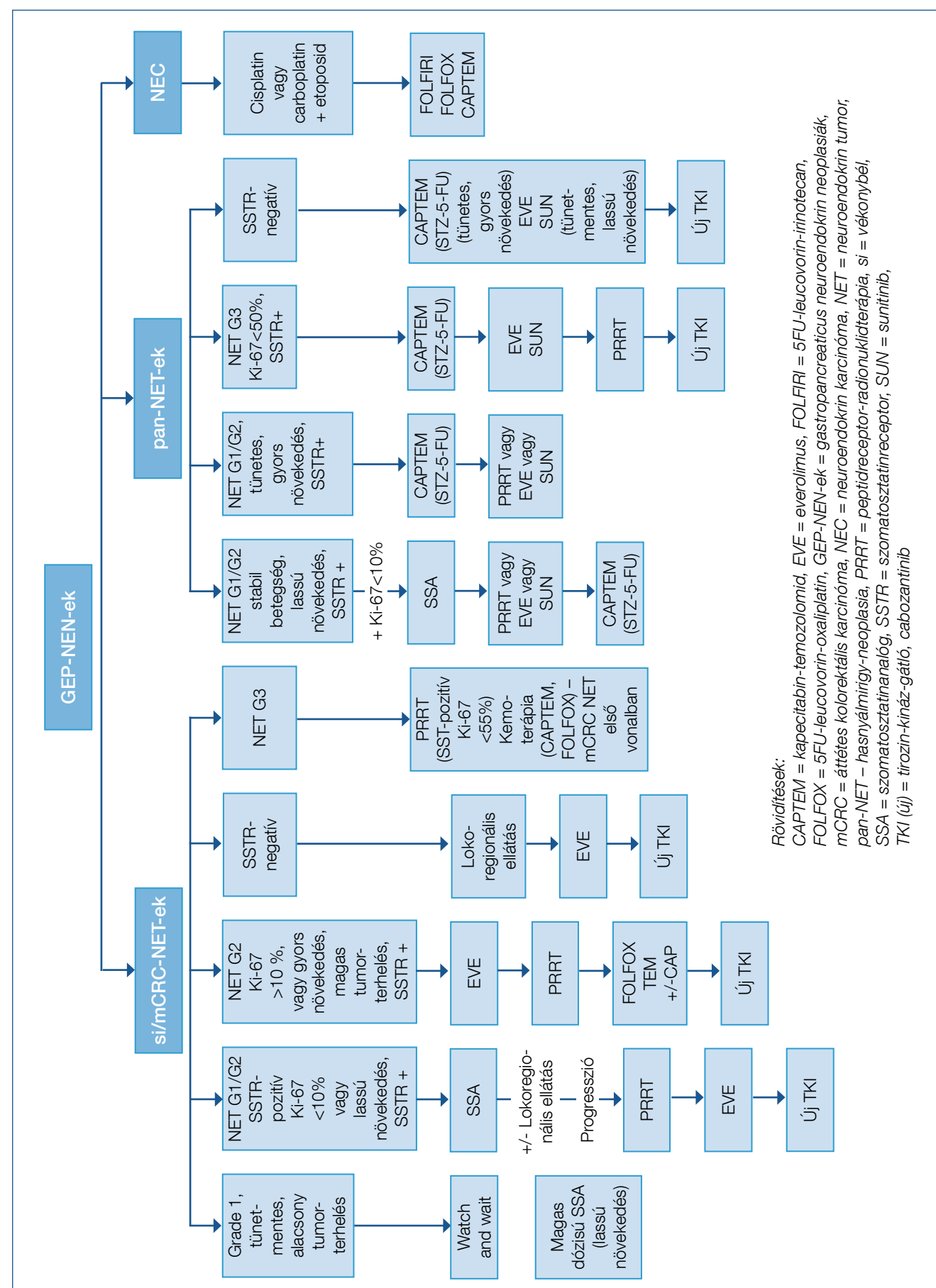
10 mm vagy az alatti aNET esetén appendectomy javasolt. Kompletál, jobb oldali hemicolectomia 2 cm feletti tumorméret és inkomplett appendectomy (R1/R2) esetén javasolt. Általánosságban azt mondhatjuk, hogy teljesen eltávolított, 2 cm-es (vagy annál kisebb) tumor esetén a kompletál, jobb oldali hemicolectomia nem szükséges. 1–2 cm-es, reszekált aNET esetében a magas grádusú aNET, illetve a beteg egyéni preferenciája indikálhatja a kompletál, jobb oldali hemicolectomia elvégzést. A serosa perforációjának fennállásakor kevés evidencia áll rendelkezésünkre a kompletál, jobb oldali hemicolectomia terápiás előnyével kapcsolatban. Kompletál műtétnek a jobb oldali hemicolectomiát tekintjük, azonban fiatal vagy gyermekkorú betegeknél az ileocecalis reszekció is alkalmazható (32). Mindkét módszernek alacsony a morbiditása és az életminőségre gyakorolt hatása. Jelenleg a műtét után adjuváns kezelés nem javasolt, mivel az aNET esetek jelentős része alacsony grádusú tumor.

A főregnyúlvány metasztatikus NET-jének ellátása nem különbözik az egyéb GEP-NET-ek ellátásától, viszont általában az ileum NET-jével társulva fordul elő (33).

A kolorektális NET-ek

A vastagbél neuroendokrin tumorjainak standard sebészi ellátása (az adenocarcinomák ellátásával megegyezően) a sebészi reszekció és a regionális lymphadenectomia. Sze-

2. ábra: A gastroenterohepaticus neuroendokrin neoplasiák (GEP-NEN-ek) szisztémás kezelésének összefoglalása a hatályos európai irányelvek alapján



lektált, korai, G1-es, 10 mm alatti vastagbél-neoplasiáknál megfontolható az endoszkópos reszekció.

A végbél neuroendokrin tumorjainak műtéti ellátása-kor lényegesen szélesebb endoszkópos, illetve sebészi repertoár áll rendelkezésünkre. A 10 mm-es vagy kisebb NET-ek esetében endoszkópos eltávolítás (EMR, ESD, EFTR) javasolt (34–36). A 20 mm-es vagy annál nagyobb lézióknál sebészi reszekció javasolt mély anterior reszekcióval vagy abdominoperinealis reszekcióval. A 10–20 mm-es lézióknál multidiszciplináris team egyedi elbírálása után endoszkópos vagy sebészi eltávolítás is javasolható.

Irreszekálilis, metasztatikus, G1–G2, SSTR-pozitív tünetmentes, alacsony grádusú, alacsony tumorterhelésű, lassan növekvő, 10% alatti Ki-67-indexű esetben első vonalbeli kezelésként SSA, másodvonalon everolimus, PRRT és májdomináns esetben lokoregionális ellátás, harmadvonalon pedig TKI javasolt (37).

Irreszekálilis, metasztatikus, G1–G2, SSTR-pozitív tünetes, magas grádusú, magas tumorterhelésű, gyorsan növekvő, 10% feletti Ki-67-indexű esetben első vonalbeli kezelésként everolimus, kemoterápia vagy PRRT alkalmazható, másodvonalon pedig TKI, májdomináns esetben lokoregionális ellátás jön szóba (37).

Irreszekálilis, metasztatikus, G1–G2, SSTR-negatív esetben első vonalbeli kezelésként everolimus, másodvonalon májdomináns esetben lokoregionális ellátás, egyéb esetekben kemoterápia és TKI javasolt (37).

Irreszekálilis, metasztatikus, G3, SSTR-pozitív esetben első vonalbeli kezelésként a CAPTEM-kombináció javasolt, majd az algoritmus tünetmentes, alacsony tumorterhelésű és tünetes, magas tumorterhelésű csoportra oszlik. Tünetmentes esetben másodvonalon everolimus, TKI és PRRT alkalmazható. Tünetes csoportban másodvonalon oxaliplatinbázisú kemoterápia, harmadvonalon pedig PRRT javasolható (37).

Irreszekálilis, metasztatikus, G3, SSTR-negatív esetben első vonalbeli kezelésként a CAPTEM-kombináció javasolt, másodvonalon az oxaliplatin bázisú kemoterápia vagy az everolimus, harmadvonalon pedig a PRRT. (37) A kolorektális NET ellátása hasonló a si-NET kezeléséhez, de összességében nagyobb szerepet kap a kemoterápia.

Az emésztőrendszeri neuroendokrin karcinómák (NEC-ek)

Fitt betegek lokális és reszekálilis emésztőrendszeri neuroendokrin karcinómája esetén a sebészi eltávolítás ajánlott, ha az „R0” reszekció kivitelezhető (38). A sebészi beavatkozás eldöntése előtt 18F-FDG PET/CT elvégzése szükséges, mivel ezekben az esetekben jelentősen csökken a szomatostatintinreceptor kimutathatósága és növekszik a proliferáció. A nyelőcső és a végbél lokális neuroendokrin karcinómái esetén neoadjuváns kemoirradiáció javasolt, hasonlóan a nem neuroendokrin tumorok kezeléséhez (39). A rektális NEC-ek ellátásakor az evidenciák alapján a kemoirradiáció előnye nem egyértelmű (40). A lokális emésztőrendszeri NEC-ek radikális műtéti

eltávolítása után 4–6 ciklus platina/etoposid adjuváns kemoterápia javasolható.

Az első vonalbeli kezelési standard NEC esetén a carboplatin/etoposid kombináció, azonban első vonalban az irinotecan/cisplatin is alternatív terápiás lehetőség (41, 42). Más rezsimek is javasolhatók a beteg általános állapotának, a primer tumor lokalizációjának és a Ki-67-indexének megfelelően. Az SSA nem része a NEC antiproliferatív ellátásának. Az első vonalbeli platinabázisú kezelés kudarca után nincs egyértelmű ajánlás. A javasolt terápiás lehetőségek a FOLFOX (5FU-leucovorin-oxaliplatin), a FOLFIRI (5FU-leucovorin-irinotecan), illetve a CAPTEM. A legerősebb evidencia az irinotecan készítményen alapuló kezelés mellett van. Áttétes betegségben általánosságban a primer folyamat műtéti eltávolítása vagy PRRT nem javasolt.

Tumoragnosztikus terápiás lehetőségek is rendelkezésünkre állnak. MSI és/vagy magas TMB esetén az első vonalbeli kemoterápia progresszióját követően kettős immunellenőrzőpont-gátló (ICI) megfontolható. Sajnos a megfelelő terápiás válasz még kétséges, mivel a NEC-ek jelentős része nem reagál az ICI-ra, és az e készítménnyel kapcsolatban rendelkezésre álló klinikai vizsgálati adatok is elégtelenek. A BRAF gén V600E jelű mutációja esetén szóba jöhet a BRAF-MEK-gátló kombináció. Mivel egyéb tumoragnosztikus markerek is rendelkezésünkre állnak, így korai molekuláris profilozás javasolható (43).

Összefoglalás

Közleményünkben a GEP-NEN-ek lokális és szisztémás ellátásának alappilléreit és ajánlásait foglaltuk össze. Az ESMO és az ENETS hatályos irányelvei alapján összefoglaló ábrát készítettünk a GEP-NEN-ek szisztémás kezelési algoritmusairól (2. ábra). Továbbra is kiemelendő, hogy betegeink számára a leginkább kuratív ellátás csak sebészi beavatkozással biztosítható. Azonban a szisztémás kezelési lehetőségek bővülésének, a célzott izotópkezelések könnyebb elérhetőségének, valamint az áttétes betegség esetén alkalmazott ablatív eljárások megfelelő időzítésének köszönhetően a betegségperspektíva és a betegek életminősége javuló tendenciát mutat. A molekuláris célzott kezelések és az immunterápia még nem hoztak jelentős áttörést ebben a daganattípusban, de megfelelő indikációban alkalmazva kiegészítik az ellátási algoritmust. A PRRT egyre ígéretesebb terápiás lehetőségnek tekinthető (másodvonalon a NETTER-1-, első vonalon a NETTER-2-vizsgálat alapján). A tervezett NETTER-3 a PRRT hatékonyságát a G1–2-es GEP-NET-ek első vonalbeli terápiájában fogja vizsgálni. A tendenciákat figyelembe véve a PRRT technikai metodikája folyamatosan fejlődik, és a terápiás algoritmusban várhatóan előbbre fog kerülni. Új lehetőségként jelenik meg a kezelési szekvenciában a cabozantinib, amely tovább javítja a betegek túlélését. A NEN ellátásában is egyre fontosabbá válik az a személet, hogy e betegek lehetőség szerint minél több terápiás lehetőséget megkapjanak szekvenciálisan, és ezáltal életkilátásaik is jelentősen javulhatnak.

Irodalom

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017; 3(10): 1335–1342. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
2. Petrányi Á, Bodoky Gy. Neuroendokrin daganatok gyógyszeres kezelése. *Orv Hetil* 2011; 152(10): 379–391.
3. Uhlyarik A, Pápai Zs. A neuroendokrin daganatok kórisméje és kezelésének irányelvei. *Orv Hetil* 2013; 154(39): 1549–1555.
4. Tóth M. A neuroendokrin tumorok gyógyszeres kezelése. *Orv Hetil* 2013; 154(39): 1556–1564.
5. Tóth M. A neuroendokrin daganatok kezelésének lehetőségei. *LAM* 2013; 23(10–11): 503–513.
6. Tóth M. A neuroendokrin daganatok kezelésének lehetőségei. A 2013-as kézirát átdolgozott változata (különkiadás). *LAM*; 2015.
7. Tóth M. A gasztroenteropankreatikus neuroendokrin daganatok kezelése. *Magy Onkol* 2018; 62(2): 99–106.
8. Partelli S, Andreasi V, Rancoita PMV, et al. Outcomes after distal pancreatectomy for neuroendocrine neoplasms: a retrospective comparison between minimally invasive and open approach using propensity score weighting. *Surg Endosc* 2021; 35(1): 165–173. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07375-0>
9. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371(3): 224–233. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1316158>
10. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 501–513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003825>
11. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 514–523. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009290>
12. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4). *Lancet* 2016; 387(10022): 968–977. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00817-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00817-X)
13. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* 2017; 23(16): 4617–4624. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2743>
14. de Mestier L, Walter T, Evrard C, et al. Temozolomide Alone or Combined with Capecitabine for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *Neuroendocrinology* 2020; 110(1–2): 83–91. <https://doi.org/10.1159/000500862>
15. Kos-Kudla B, Castaño JP, Denecke T, et al. European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol* 2023; 35(12): e13343. <https://doi.org/10.1111/jne.13343>
16. Chan JA, Geyer S, Zemla T, et al. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2025; 392(7): 653–665. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403991>
17. de Carbonnières A, Challine A, Cottreau AS, et al. Surgical management of insulinoma over three decades. *HPB (Oxford)* 2021; 23(12): 1799–1806. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.04.013>
18. Hofland J, Falconi M, Christ E, et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol* 2023; 35(8): e13318. <https://doi.org/10.1111/jne.13318>
19. Panzuto F, Ramage J, Pritchard DM, et al. ENETS 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1–G3. *J Neuroendocrinol* 2023; 35(8): e13306. <https://doi.org/10.1111/jne.13306>
20. Kaçmaz E, Chen JW, Tanis PJ, Nieveen van Dijkum EJM, Engelsman AF. Postoperative morbidity and mortality after surgical resection of small bowel neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroendocrinol* 2021; 33(8): e13008. <https://doi.org/10.1111/jne.13008>
21. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. PROMID study: octreotide LAR for metastatic neuroendocrine midgut tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4656–4663. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.8510>
22. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al. NETTER-1 trial: 177Lu-Dotatate in midgut NETs. *Lancet Oncol* 2021; 22(12): 1752–1763. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00572-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00572-6)
23. Strosberg J, Leeuwenkamp O, Siddiqui MK. PRRT re-treatment in progressive NETs: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2021; 93: 102141. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102141>
24. Pavel M, Cwikla JB, Lombard-Bohas C, et al. CLARINET FORTE: high-dose lanreotide in progressive NETs. *Eur J Cancer* 2021; 157: 403–414. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.06.056>
25. Yang TX, Chua TC, Morris DL. Radioembolization and chemoembolization for unresectable NET liver metastases. *Surg Oncol* 2012; 21(4): 299–308. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2012.07.001>
26. Kanabar R, Barriuso J, McNamara MG, et al. Liver Embolisation for NETs: Systematic Review. *Neuroendocrinology* 2021; 111(4): 354–369. <https://doi.org/10.1159/000507194>
27. de Mestier L, Zappa M, Hentic O, et al. Liver transarterial embolizations in metastatic NETs. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18(4): 459–471. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9431-2>
28. Wonn SM, Limbach KE, Pommier SJ, et al. Cytoreductive surgery in peritoneal carcinomatosis from small bowel NETs. *Surgery* 2021; 169(1): 168–174. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.03.030>
29. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al. Telotristat Ethyl for Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol* 2017; 35(1): 14–23. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2780>
30. Pavel M, Gross DJ, Benavent M, et al. TELECAST trial: Telotristat ethyl in carcinoid syndrome. *Endocr Relat Cancer* 2018; 25(3): 309–322. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0455>
31. Lamarca A, Bartsch DK, Caplin M, et al. ENETS 2024 guidance: small intestine NETs. *J Neuroendocrinol* 2024; 36(9): e13423. <https://doi.org/10.1111/jne.13423>
32. Kaltsas G, Walter T, Knigge U, et al. ENETS 2023 guidance: appendiceal NETs. *J Neuroendocrinol* 2023; 35(10): e13332. <https://doi.org/10.1111/jne.13332>
33. Nesti C, Bräutigam K, Benavent M, et al. Hemicolectomy vs. appendectomy in 1–2 cm aNETs. *Lancet Oncol* 2023; 24(2): 187–194. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00750-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00750-1)
34. Zhang HP, Wu W, Yang S, Lin J. Endoscopic treatments for rectal NETs <16 mm: meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(11): 1345–1353. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1200140>
35. Pan J, Zhang X, Shi Y, Pei Q. EMR vs. ESD in small rectal NETs: meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53(9): 1139–1145. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1498120>
36. Meier B, Albrecht H, Wiedbrauck T, et al. Full-thickness resection of rectal NETs. *Endoscopy* 2020; 52(1): 68–72. <https://doi.org/10.1055/a-1008-9077>
37. Rinke A, Ambrosini V, Dromain C, et al. ENETS 2023 guidance paper for colorectal NETs. *J Neuroendocrinol* 2023; 35(6): e13309. <https://doi.org/10.1111/jne.13309>
38. Pommergaard HC, Nielsen K, Sorbye H, et al. Surgery of primary tumour in high-grade GEP-NEN and MiNEN. *J Neuroendocrinol* 2021; 33(5): e12967. <https://doi.org/10.1111/jne.12967>
39. Honma Y, Nagashima K, Hirano H, et al. Esophageal NEC treated with chemoradiotherapy. *Cancer Med* 2020; 9(2): 595–604. <https://doi.org/10.1002/cam4.2708>
40. Voong KR, Rashid A, Crane CH, et al. Chemoradiation for high-grade NEC of rectum and anal canal. *Am J Clin Oncol* 2017; 40(6): 555–560. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000211>
41. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. NORDIC NEC study: prognostic factors in G3 GEP-NEC. *Ann Oncol* 2013; 24(1): 152–160. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds276>
42. Morizane C, Machida N, Honma Y, et al. TOPIC-NEC: Etoposide+Cisplatin vs. Irinotecan+Cisplatin. *JAMA Oncol* 2022; 8(10): 1447–1455. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.3395>
43. Sorbye H, Grande E, Pavel M, et al. ENETS 2023 guidance for digestive neuroendocrine carcinoma. *J Neuroendocrinol* 2023; 35(3): e13249. <https://doi.org/10.1111/jne.13249>

A gyulladásos bélbetegség-spektrum és a mikrobiom

Gyakorlati összefoglalás

Sztankovics Márta¹, Sike Róbert dr.², Laki Sára¹, Révész Anett¹, Peták István dr.³, Gyökeres Tibor dr.², Schwab Richárd dr.^{1,2}

¹BiomTeam @ MiND Brain Gut-Center, Budapest; ²Endoexpert Endoscopos Centrum @ Affidea BankCenter, Budapest;

³Genomate Health Inc, Boston, MA, USA

Correspondence: mailbox@schwab.hu

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) kezelésének alapelvei az elmúlt két évtizedben jelentősen megváltoztak: a gyulladásos kaszkád szabályozásának több csomópontja ellen is célzottan alkalmazható ún. biológiai hatóanyagok általános elérhetőségének köszönhetően. Miután a hosszú távú szövődmények elkerülése csak a gyulladásmentesség objektív elérése által biztosítható, mindent meg kell tennünk, hogy kizárjuk az alapbetegség ezirányú, nem megfelelő kontrollját, és azonosítsuk azokat a tényezőket, amelyek a megfelelően megválasztott gyulladáscsökkentő kezelés ellenére is panaszokat és életminőség-romlást okoznak a páciensnek, de nem jelentik a kezelésváltás indikációját. Ugyanígy fontos időben felismerni azokat az eseteket, amikor a tartós gyulladásmentesség nem érhető el kezelésváltás nélkül. A mikrobiomról, illetve a bélbarrier struktúráiról alkotott ismereteink bővülése során ismertté váltak olyan, gyulladást indukáló mechanizmusok (pl. a mikrobiom diverzitásának csökkenése, specifikus dysbiosisok, a bélbarrier sérülése), amelyek súlyosbíthatják az adott páciensnél az IBD hátterében álló, és adott esetben sikeresen kontrollált jelátviteli hibát. Mivel ezek a célzott biológiai kezeléstől független progressziós tényezők, önálló diagnosztikus és terápiás célpontot is jelenthetnek.

A bélbarrier (pl. a széklet zonulin- vagy calprotectinvizsgálata), valamint a mikrobiom diagnosztikája ezért tesz lehetővé a biológiai kezelések mellett célzott táplálásterápiát, illetve adott esetben azon túlmutató kezeléseket (pl. antibiotikumterápiát és kombinált FMT- [fecal microbiota transfer] terápiát) is, amelyek különösen a refrakter IBD esetén bélmentő jelentőségűek lehetnek.

További tapasztalatok, a „no-option” betegek esetében egyedi méltányossággal off-label terápiák alkalmazása, illetve ezek alapján randomizált kontrollált vizsgálatok szükségesek ezen diagnosztikus és terápiás elvek meghonosításához.

KULCSSZAVAK: IBD, mikrobiom, bélbarrier, diagnosztika, táplálásterápia

Inflammatory bowel disease-spectrum and the microbiome: a practical review

The basic principles of inflammatory bowel disease (IBD) treatment have changed significantly over the past two decades with the widespread availability of biological agents that can be targeted against multiple targets of the inflammatory cascade. Since long-term complications can only be avoided by objectively controlling this inflammatory response, adequate control of the underlying molecular pathomechanism has to be achieved. We need to identify those factors that cause the patient complaints and diminished quality of life, but do not constitute an indication for a change of the immunosuppressant therapy. It is equally important to identify cases where we cannot achieve this goal without the change of the immunosuppressant agent.

A better understanding of the role of the microbiome and gut barrier structures has led to the identification of pro-inflammatory mechanisms (e.g. loss of microbiome diversity, specific dysbiosis, intestinal

barrier injury) that may exacerbate the underlying signaling defects in IBD in a given patient. These progression factors are independent of the targeted biological treatment and may therefore be of diagnostic and therapeutic value in their own right.

Therefore, intestinal barrier (e.g. fecal zonulin, calprotectin) and microbiome diagnostics allow additional specific interventions (with the standard immunosuppression), like targeted nutritional or antibiotic therapy with or without FMT (fecal-microbiota transfer), which may save surgery, especially in refractory IBD.

Further experience, in the case of no-option patients, individual equity off-label and randomized controlled trials are needed to establish these diagnostic and therapeutic principles.

KEYWORDS: IBD, microbiome, intestinal barrier, diagnostics, nutritional therapy

Bevezetés

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) kezelésének alapelvei az elmúlt két évtizedben jelentősen megváltoztak a molekulárisan célzott hatóanyagok általános elérhetőségének köszönhetően. A gyulladásos kaszkád szabályozásának több csomópontja ellen is elérhetőek már ún. biológiai hatóanyagok (1). Azonban a készítmények nagyobb választéka nem feltétlenül egyszerűsíti a kezelés kóroktani elveinek a megértését a gyakorló, nem IBD-specialista klinikus számára, aki valamilyen formában közreműködik ezen betegcsoport kezelésében: legyen szó akár háziorvosról, akár a szövődményeket, társbetegségeket kezelő, nem gasztroenterológus szakorvosról. A nem IBD-specialista szakorvosok számára egyre nehezebben érthetőek és követhetőek az ezzel kapcsolatos szakmai irányelvek. Nem arról van szó, hogy a betegség hátterében meghúzódó molekuláris patomechanizmusok értelmezése túlságosan komplex biokémiai ismereteket igényelne. Az autoimmun folyamat, illetve a szabályozás alól valamilyen okból „kiszabadult” gyulladásos szignál gátlásának alapelvei minden készítmény tekintetében ismertek (2). Azonban paradox módon ehhez nem társul személyre szabott diagnosztika abban a formában, ahogy az onkológiában ez már bevett gyakorlatnak számít (3). A kezelési protokollok a finanszírozási elveket követik, és költséghatékonysági szempontok alapján azok a készítmények szerepelnek elől, amelyekkel kapcsolatban több tapasztalat, illetve generikus hatóanyag áll rendelkezésre. A klinikai döntéshozatal során a költséghatékonyság figyelembevétele mellett a betegek szükségleteit és a kezelés hosszú távú hatékonyságát is prioritizáljuk. Ez azért jelent problémát a kezelésben közreműködő háziorvosnak vagy a társszakmáknak, mert a beteg tünetei, illetve sok esetben más szakmák által irányított szövődményei tekintetében nem egyértelmű, hogy az alkalmazott célzott biológiai kezelés mennyire sikeresen „találja el” a kontrollálatlan gyulladásos válasz molekuláris patogenetikai okát. Ebben nem segít, hogy az IBD-k (gyulladásos bélbetegségek, ún. Crohn-betegség és colitis ulcerosa) a definíció szerint „ismeretlen” eredetű klinikai szindrómák, azaz klinikai és patológiai tünetegyüttesek. Az elmúlt két évtizedben zajló patomechanizmuskutató-

sok és a molekuláris célzott gyógyszerekkel szerzett tapasztalatok ugyanakkor lehetővé teszik, hogy rögzítsünk olyan alapelveket, amelyek mégis segítenek eligazodni a terápiás válasz értékelésében.

Az IBD-t az alapján lehet elkülöníteni a belet érintő egyéb gyulladásos betegségektől, hogy az IBD patomechanizmusa a veleszületett immunitás tartós aktivációját jelenti, amelynek az oka valamilyen veleszületett tényezőhöz kötődik. A primer betegségmodelleket egyszerűsítve az 1. ábra szerint lehet bemutatni és csoportosítani. A Crohn-betegség (CD) esetében ez egy, a gyulladásos kaszkád negatív feedback-regulációját jelentő genetikai hiba (pl. *NOD2*-mutáció) (4). A proinflammatorikus mechanizmusok adekvát aktivációja után jellemzően a bélfal összes rétegét érintő gyulladás állandósul, aminek az oka a negatív feedback-reguláció hibája. (Ez az aktiváció például egy bakteriális fertőzés nyomán is létrejöhet.) Ezzel szemben a colitis ulcerosa (UC) esetében az ok az, hogy a gyulladást aktiváló (jellemzően) bakteriális sejt-törmelékek mennyisége megnövekszik, és ez a törmelék a bélfal szöveti rétegei közé jut. A bélbarrier fokozott károsodása (5) ugyan valószínűleg veleszületett molekuláris mechanizmusokhoz kötött (6), de egyéb környezeti tényezők is befolyásolják, mint például az étrend, a stressz, valamint a bélflóra állapota és összetétele. A gyulladásos aktiváció szempontjából kiemelt jelentőségű, hogy a barrier megnövekedett permeabilitása milyen induktormolekulák átjutását teszi lehetővé. Ezeket összefoglaló néven korábban „endotoxinoknak” hívták, és elsősorban a bakteriális sejtfa lipopoliszacharid-komponenseit értettük alattuk. Ma már inkább a PAMP megjelölés terjedt el a szakirodalomban (pathogen associated molecular pattern) (7).

Mindkét betegség (CD és UC) esetében tehát a „végső közös út” a PAMP vezérelt toll-like receptor rendszer (TLR), és azon keresztül a veleszületett immunitás tartós, kóros aktivációja (8). A CD esetében ez egy mutáció miatt autonómmá vált, effektor jellegű molekuláris mechanizmusok egyikének gátlásával inkább jelent „oki” kezelést, mint az UC esetében. Az utóbbi kórképben a fokozott PAMP-transzlokáció valójában egy konstans, adekvát proinflammatorikus szignálként van jelen. A betegek terápiás válaszában objektív értékelése azonban mindenképp indokolt ezen mechanizmusok ismer-

retében, mert maga a gyulladás is fokozott permeabilitást okoz, illetve ismertek olyan „szekunder” környezeti tényezők, amelyek akár a bélfal permeabilitása, akár a proinflammatorikus PAMP-molekulák jellege és abundanciája alapján progressziós tényezőt jelentenek, és a célzott gyulladáscsökkentő kezeléstől függetlenül befolyásolhatók. A bélbarrier állapota ugyanakkor a betegség súlyosságának és lefolyásának önálló és független prediktív tényezője, ezért önálló diagnosztikus és terápiás célpontot is jelent (9).

Az IBD osztályozása a terápiás válasz alapján

Az elmúlt évtizedben olyan, a klasszikus diagnosztikus határokon átnyúló megjelölések jelentek meg az IBD-vel összefüggő kórállapotok leírására, amelyek akár a betegség alapdefiníciójának is ellentmondanak (pl. az IBD melletti IBS-tünetek) (10), vagy amelyek nem jelentenek segítséget a betegség osztályozásában, illetve a kezelési protokoll kiválasztásában (indeterminate colitis) (11). Összességében kijelenthetjük, hogy ennek nincs is nagy jelentősége. Hiszen az IBD vonatkozásában a legkisebb közös nevező mindenképp a veleszületett immunitás tartós, kóros aktivációja (amely az ok tekintetében nem korrigálható), és a kezelés az effektor gyulladásos kaszkád inaktiválását, tartós aktivációjának (az ok szempontjából) aspecifikus gátlásán alapul. Sokkal fontosabb annak megítélése, hogy ez a gátlás megfelelően kontrollálja-e a betegséget, nem okoz-e szövődményeket, valamint annak felmérése, hogy milyen kockázatokat jelent.

Bár ebben nincs szakmai konszenzus, de a nem IBD-specialista szakorvosok, társszakmák számára a betegséget azon egyszerű klinikai elv alapján is osztályozhatjuk, hogy a szakmai irányelvek alapján felépített gyulladáscsökkentő kezelés a beteg szempontjából megfelelő terápiás hatékonyságú-e. Ennek azért van jelentősége még akkor is, ha nem tudunk teljes körű és mindenkor érvényes modellt bemutatni, mert a gondozandó betegek száma és a centrumokban elérhető, nagy tapasztalatú kollégák idejének korlátossága nem teszi lehetővé azt, hogy minden IBD-s beteg rendszeresen teljes körű és személyre szabott kiértékelésen vegyen részt. Ezért egyszerűsítésekkel élve szeretnénk itt igazolni, hogy a gyulladásmentesség megítélése kulcsfontosságú.

Amennyiben a kórkép nyilvánvaló, súlyos klinikai tünetekkel jár, és a beteg életminőségével komolyan interferál, akkor általában nem jelent kihívást (refrakter IBD) (12). Gyakran látunk példát ugyanakkor a páciensek diszsimulatív attitűdjére, illetve szélsőséges adaptációjára (például megtanulnak együtt élni napi 4–6 hasmenéssel) annak ellenére, hogy a gyulladást nem sikerül objektíven megszüntetni. Ennek sok gyakorlati tényezője lehet: az altatás nélküli endoszkópos vizsgálatoktól való félelem; a noninvazív és érzékenyebb, székletből végzett calprotectinvizsgálat ára; vagy a valós gondozói munka minősége a túlterhelt centrumokban, ahol a kevésbé panaszos esetekre jó eséllyel kevesebb figyelem jut. Miután a hosszú távú szövődmények elkerülését

csak a gyulladásmentesség objektív elérése által biztosíthatjuk, mindent meg kell tennünk annak érdekében, hogy kizárjuk az alapbetegség ezirányú, nem megfelelő kontrollját. A bélbarrier állapotáról tájékoztat a széklet zonulin- és calprotectinvizsgálata, amelyek ugyan nagy érzékenyséűek, de nem specifikusak. Ezek a fehérjék gyulladásos aktivitás indikátorai lehetnek, és első körben táplálásterápiában jártas szakember bevonásának, illetve (kérdéses esetben) a páciens centrumba utalásának javallatát jelenthetik.

Azonosítanunk kell azokat az egyéb tényezőket, amelyek a megfelelően megválasztott gyulladáscsökkentő kezelés ellenére is panaszokat és életminőség-romlást okozhatnak a páciensnek, de nem jelentik a kezelésváltás indikációját. Ugyanígy fontos időben felismerni azokat az eseteket, amikor a tartós gyulladásmentesség nem elérhető kezelésváltás, esetleg műtéti beavatkozás nélkül.

A „partial-responder” vagy „non-responder” páciensek ebből a szempontból külön figyelmet igényelnek (13). Példaként elég a TNF-gátlókra gondolni. A kezelést megelőzően ki kell zárni az összes klinikailag ismert, kimutatható invazív bakteriális, gombás és vírusos fertőzést, illetve daganatos betegséget (a biológiai terápiák előtt általánosan ez az eljárás). A célzott és erős immunosuppresszió ugyanis ezek progresszióját és a beteg állapotának gyors romlását okozná. A napi klinikai gyakorlatban gyakoriak az invazív, gyulladásos mechanizmusok (pl. CMV-asszociált gyulladás) vagy adott esetben a szövődményesen kialakult fertőzések (pl. a *Clostridioides difficile* által okozott infekció).

A bélbarrier és a mikrobiom összetételének kóroki szerepe

A mikrobiom szerepének pontosabb megismerése kapcsán ugyanakkor a bélben ismertté váltak olyan, gyulladást indukáló mechanizmusok, amelyek nem feltétlenül invazív fertőzés következményei, ugyanakkor a TNF emelkedéséhez vezető gyulladást okozhatnak (14). Ezek között elsőként említendő a mikrobiom diverzitásának csökkenéséhez köthető gyulladás, amely az ún. „microfold” sejtek lumináris antigénpásztázó tevékenysége által, egyes fajok abundanciájának relatív emelkedése révén indukál gyulladásos választ (15).

A gyulladásos kaszkád tüneti gátlása önmagában is érdemi klinikai javulást hoz, ugyanakkor a hosszú távú gyulladásmentesítés szempontjából fontos az ok megismerése: hosszabb távon jobb életminőséget és jobb kezelési eredményességet biztosíthatunk, ha a sok esetben bélmentő kezelést kiegészítjük a diverzitás helyreállítását célzó táplálásterápiával és/vagy FMT-vel (16). Tapasztalatunk szerint ez nem csupán a finanszírozás szempontjából előnyös, a páciensek ugyanis sokkal motiváltabbak a biológiai kezelés megkezdésére, ha tudják, hogy ez nem minden esetben jelent élethossziglan tartó „függést” a készítményektől.

Ennél is markánsabb problémát jelentenek a mikrobiom azon sérülései, amikor jellemzően a diverzitáscsökkenés mellett olyan specifikus dysbiosis alakul ki, amely köz-

vetlen oki és/vagy progressziós tényezőt jelent a gyulladásos kaszkád kontrollálatlan aktivitásában. A vastagbélrák molekuláris patogenezise megismerésének köszönhetően fedezték fel, hogy a mikrobiom specifikus változása, bizonyos fajok „túlnövekedése” korrelációt mutat a bélbarrier sérülésével, és önálló progressziós tényezőként azonosították (17). A mutagén citokinaszkádot indukáló specifikus gyulladás hátterében ugyanakkor szintén azonosítottak magas kockázatú baktériumfajokat, ilyen például az *Escherichia coli* (18). Az *E. coli* szerepe a vastagbélrák és a gyulladásos bélbetegségek patogenezisében egyszerre volt meglepő és mégsem az, hiszen a rutin széklettenyésztési anyagok állandó és domináns tagja. Szerepe ugyanakkor a patomechanizmus szintjén is tisztázódott a colibactin nevű toxin azonosítását követően (19).

A colitis ulcerosa patogenezise (és a CRC kockázata) szempontjából fontos, hogy az *E. coli* a bélflóra többségével szemben fakultatív aerob organizmus. Épp ezért él a végbélben nagyobb abundanciában, és megjelenése a felsőbb bélszakaszokban gyulladásjelző és -progressziós tényező. Ez egyszerre magyarázza azt, hogy a rectumban miért olyan gyakoriak a gyulladásos polipok, illetve azt a klinikai megfigyelést is, hogy a colitis ulcerosa jellemzően a rectumból indul ki, és progressziója során „halad” proximális irányba. Fontos ugyanakkor látni, hogy a „colitis ulcerosa” nevű klinikai szindróma kulcsfontosságú patológiai jellegzetessége a PAMP permeabilitászavara, és nem feltétlenül kötődik a rectumhoz (20). Az aerob baktériumok kolonizációjának feltétele ugyanis, hogy magasabb oxigénnyomás álljon rendelkezésre. A rectumban ez adott, a proximálisabb bélszakaszokon azonban ezt maga a gyulladás alakítja ki szabadgyökök felszabadulása által. Ennek a folytonossága a rectumtól valóban jellemzően végig megtartott. A gyulladás kapcsán megsérült bélbarrier ugyanakkor önálló progressziós tényezővé alakul, és a gyulladáscsökkentő kezelés, illetve a kórházi kezelések, esetleges műtétek kapcsán alkalmazott antibiotikumterápiák a mikrobiom diverzitásának csökkentése révén lehetővé teszik, hogy azok a proinflammatorikus, rezisztensebb fajok szelektálódjanak ki, amelyek a PAMP-asszociált gyulladásos folyamat súlyosbodásához vezetnek.

Összefoglalás: gyakorlati szempontok

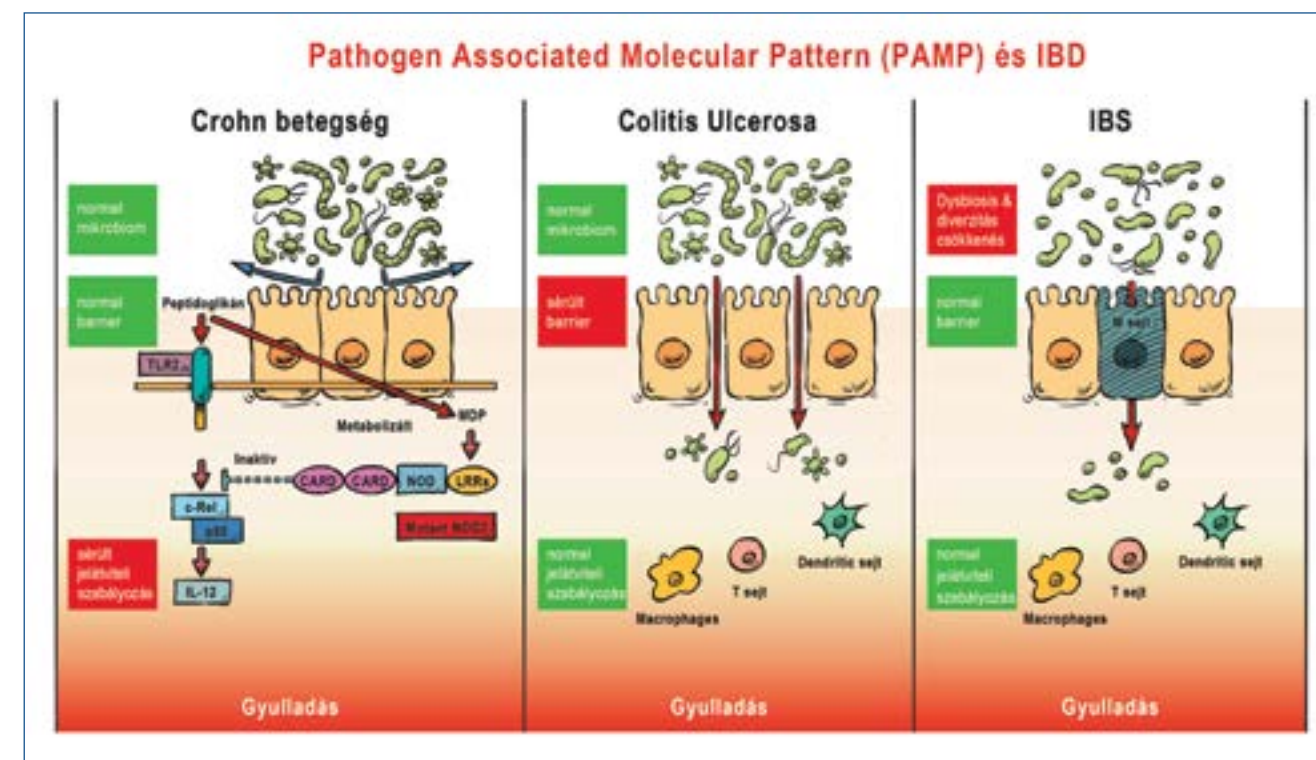
A mikrobiom összetétele, a bélbarrier állapota, illetve az immunválasz szabályozásának örökletes tényezői (21, 22) meghatározzák a szervezetben kialakuló gyulladás mértékét és kiterjedését. Ebben döntő szerepet játszanak a klinikai gyakorlatban ma még rutinszerűen nem vizsgált mechanizmusok, mint pl. a kóros biofilmképződés (23). A klinikai képet az is meghatározza, hogy az oxigén parciális nyomásán és további metabolikus tényezőkön keresztül maga a gyulladás is befolyással van mind a barrier állapotára, mind pedig a mikrobiom összetételére.

Ezt a circulus vitiosus befolyásolják, illetve jó esetben sikeresen szakítják meg a szisztémás gyulladáscsökkentő

kezelések, az ún. lokális és szisztémás 5-ASA-készítmények, a szteroidkészítmények, illetve a molekuláris célzott NF- κ B-gátlók, valamint a biológiai kezelések. Ez igaz a Crohn-betegségre is, amelynek hátterében az esetek egy részében a veleszületett immunitás szabályozásának jól karakterizálható zavara áll. A *NOD2-CARD*-rendszer működésének megismerése (24), valamint az IBD kialakításában játszott patogenetikai szerepe transzformálta az ezzel kapcsolatos szemléletet, és a TNF-gátlók formájában egyúttal sikeres, hosszú távú terápiás eszközzel bővítette a kezelési lehetőségeket. Klinikailag jellemzően a terminális ileumot érintő Crohn-betegekben a leggyakoribb ez a molekuláris funkciózavar, amely egy mutáció miatt nem teszi lehetővé a PAMP által mediált gyulladásos TLR-szignál negatív feedback gátlását (25). A definitív molekuláris funkciózavar miatt ezek a betegek élethossziglan immunszuppresszióra szorulnak, amelyek az NF- κ B-, illetve a TNF-gátlás a hatékony és specifikus módja. Amíg génterápiás eljárással a hiányzó negatív feedback szignál helyre nem állítható, ezt a gátlást gyógyszeresen kell megoldani. Nem véletlen, hogy a terminális ileum predilekciós hely (26). A vastagbélben legnagyobb abundanciájú proinflammatorikus PAMP-források elsősorban és kezdetben kifejezetten a terminális ileum magasságában találkoznak az immunrendszerünk egyik kiemelt aktivitású területével. A felső légutak védelmét szolgáló garatívben található nyirokszövetekhez hasonlóan itt is több anatómiai struktúra felelős a kórokozók elleni effektív védelem biztosításáért az appendix vermiformistól a terminális ileum körüli nyirokcsomókig, illetve a kiemelt aktivitású, mucosa-asszociált nyirokszövetekig. A kontrollálatlan gyulladás jellegzetes módon okoz itt először gyulladásos gócot, amely akár steril tályog formájában is manifesztálódhat. A molekuláris mechanizmus ismeretében nem meglepő, hogy az intracelluláris kórokozókra jellemző immunválasz szöveti képe ellenére steril gyulladásos folyamatról van szó, hiszen ennek effektortényezője és iniciátora egy bakteriális fragmens (a PAMP), és nem egy invazív kórokozó. Épp ezért jelent célzott megoldást az invazív ágensek kizárása után ennek az autoimmun folyamatnak a kontrollálásában a szteroid + NF- κ B-gátló (azathioprin), illetve ennek kisebb mellékhatásokkal járó alternatívája: a TNF-gátló-kezelés (27).

A sikeres biológiai kezelés azonban (legjobb esetben) jellemzően nem a vége, hanem a kezdete a páciens IBD-életútjának. A fenti mechanizmusokból következően ugyanis minden tényező, amely a bélbarrier sérüléséhez vezet (pl. sportsérülés vagy migrén miatt alkalmazott NSAID-terápia, kis mennyiségű alkohol rendszeres fogyasztása stb.), illetve a mikrobiom összetételének megváltozásával jár (például a proinflammatorikus PAMP-struktúrákban gazdagabb fajok elszaporodása), az alapbetegség progresszióját okozza (28). Kiemelten fontos ezek közül a fentiekben már említett, specifikusan a bélbarrier oki sérüléséhez vezető fajok abundanciájának növekedése. Ezek ugyanis nem csupán a gyulladásos aktivitást képesek növelni, de nyilvánvaló, hogy daganatkeltő tulajdonsággal is rendelkeznek, illet-

1. ábra: A mikrobiota, a barrier és a TLR-jelátvitel zavarainak kapcsolata a bélgyulladások különböző klinikai formáinak kialakításában



ve elősegítik a már kialakult daganatok progresszióját. Ezek közül elsőként vált ismertté a *Bacteroides vulgatus* faj. Egyelőre nem rendelkezünk klinikailag validált, a *H. pylori* kezeléséhez hasonló eradikációs protokollokkal. Az antibiotikus kezelés ugyanis kettős élű fegyver: egyfelől megszüntetheti a specifikus citokinaktivációt jelentő dysbiotikus kolonizációt, másfelől azonban biztosan csökkenti a flóra alapdiverzitását. Ez sikertelen eradikáció esetén növeli az effektív betegségkockázatot, de még sikeres eradikáció esetén is fokozhatja az újabb patogén kolonizációt. Ennek a gyakorlata a *Clostridioides difficile* által okozott fertőzések és relapszusok tekintetében jól ismert. Miután a klinikai gyakorlatban az FMT hozzáférhetősége csak a CDI esetében megoldott, a táplálásterápia és az adjuváns probiotikumkezelések szerepe kiemelt jelentőségű. A készítmények megválasztásánál figyelembe kell venni az adott betegcsoportban ismert klinikai vizsgálati evidenciákat, illetve kiemelt szerepe van a barrierspecifikus probiotikumoknak (pl. a ProGastro 825-nek) (29) és a prebiotikumoknak (pl. a glutaminnak) (29). Nehezíti az IBD molekuláris célzott kezelését, hogy nem rendelkezünk a „Cancer Genome Atlas” programhoz hasonló nyílt forrású adatbázissal és NGS-alapú tesztekkel, amelyek a betegség tüneteinek megjelenésekor egyértelműen meg tudnák határozni a gyulladás molekuláris genetikai kóroki tényezőit (31). Ezek lehetnek obligát, effektor jelentőségűek, mint a *NOD2-CARD*-rendszert érintő mutációk, valamint klinikailag sokkal színesebb kockázati mátrixba rendezhető eltérések, amelyek a környezeti terheléstől függően alakítanak ki egy IBD-fenotípust. A gyakorlatban ezért is jelent nehézséget a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa

klinikai tünetegyüttes elkülönítése, amelynek egyébként a legkorszerűbb molekulárisan célzott kezelések átfedései miatt amúgy is egyre kisebb jelentősége van. A jövőben sokkal hasznosabb lenne, ha a vastagbélrák tekintetében megismert *KRAS*-, *PI3K*- vagy egyéb mutációval rendelkező, *HER2*-asszociált, esetleg „szupervad” típusú molekuláris beosztáshoz hasonló klasszifikáció nyerne teret (32).

A szakma és az érintett betegek egyaránt joggal remélik, hogy a drága biológiai kezelések bevezetése előtt készüljön ilyen molekuláris térkép, és ezáltal a terápia alkalmazása célzott legyen. Ez ma egyelőre nem érhető el a klinikai gyakorlatban, még egyedi finanszírozás keretében sem. Ehhez képest jelent segítséget az adjuváns gyulladáskeltő tényezők vizsgálata: a bélbarrier és a mikrobiom összetételének meghatározása, hiszen ezek objektív iniciátor- és progressziós tényezőt jelentenek, hasonlóan egy CMV vagy *Clostridioides* által okozott infekcióhoz, még akkor is, ha az utóbbiak klinikai következményei, szövőd-ményei rövid távon sokkal súlyosabbak.

Az 1. ábra a Crohn-betegség, a colitis ulcerosa és a primer mikrobiomsérüléssel asszociált funkcionális bélbetegség (amelynek egyik klinikai megjelenési formája lehet az irritábilis bélszindróma) összefüggéseit mutatja. Crohn-betegség esetében a gyulladásos szignál aktivációját követő fékező mechanizmus genetikai zavara az egyik jól ismert, modellértékű molekuláris eltérés. A colitis ulcerosa esetében a bélbarrier veleszületett vagy szerzett zavara áll a nagyobb mennyiségű gyulladáskeltő bakteriális fragmens transzlokációja hátterében. Az IBS kapcsán az esetek egy részében a mikrobiom primer eltérése okozza a gyulladást (33).

Irodalom

1. Sokic-Milutinovic A, Milosavljevic T. Inflammatory Bowel Disease: From Conventional Immunosuppression to Biologic Therapy. *Dig Dis* 2024; 42(4): 325–335. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38096793.
2. Juillerat P, Grueber MM, Ruetsch R, Santi G, Vuillèmoz M, Michetti P. Positioning biologics in the treatment of IBD: A practical guide - Which mechanism of action for whom? *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2022; 3: 100104. PMID: 35570855; PMCID: PMC9092374.
3. Dulai PS, Singh S, Jairath V, Wong E, Narula N. Integrating Evidence to Guide Use of Biologics and Small Molecules for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2024; 166(3): 396–408.e2. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37949249.
4. Watanabe T, Kitani A, Murray P, et al. NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nat Immunol* 2004; 5(8): 800–8.
5. Wapenaar MC, Monsuur AJ, van Bodegraven AA, et al. Associations with tight junction genes PARD3 and MAGI2 in Dutch patients point to a common barrier defect for coeliac disease and ulcerative colitis. *Gut* 2008; 57(4): 463–7. Epub 2007 Nov 7. PMID: 17989107.
6. Büning C, Geissler N, Prager M, et al. Increased small intestinal permeability in ulcerative colitis: rather genetic than environmental and a risk factor for extensive disease? *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(10): 1932–9. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22344959.
7. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martínez H, González-Granado JM. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int J Mol Sci* 2023; 24(2): 1526. PMID: 36675038.
8. Giambra V, Pagliari D, Rio P, et al. Gut Microbiota, Inflammatory Bowel Disease, and Cancer: The Role of Guardians of Innate Immunity. *Cells* 2023; 12(22): 2654. PMID: 37998389.
9. Rath T, Atreya R, Bodenschatz J, et al. Intestinal Barrier Healing Is Superior to Endoscopic and Histologic Remission for Predicting Major Adverse Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: The Prospective ERIca Trial. *Gastroenterology* 2023; 164(2): 241–255. PMID: 36279923.
10. Fairbrass KM, Costantino SJ, Gracie DJ, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(12): 1053–1062. PMID: 33010814.
11. Shen B. Chapter 10 - Indeterminate colitis and inflammatory bowel disease unclassified. In: Shen B, editor(s). *Atlas of Endoscopy Imaging in Inflammatory Bowel Disease*. Cambridge: Academic Press; 2020. p. 129–146.
12. Raine T, Verstockt B, Kopylov U, et al. ECCO Topical Review: Refractory Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2021; 15(10): 1605–1620.
13. Iijima H, Kobayashi T, Nagasaka M, et al. Management of Primary Non-responders and Partial Responders to Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor Induction Therapy among Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Intest Dis* 2020; 5(2): 78–83. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32596258.
14. Świrkosz G, Szczygieł A, Logoń K, Wrześniewska M, Gomułka K. The Role of the Microbiome in the Pathogenesis and Treatment of Ulcerative Colitis-A Literature Review. *Biomedicines* 2023; 11(12): 3144. PMID: 38137365.
15. Kanaya T, Williams IR, Ohno H. Intestinal M cells: Tireless samplers of enteric microbiota. *Traffic* 2020; 21(1): 34–44. <https://doi.org/10.1111/tra.12707> Epub 2019 Nov 28. PMID: 31647148.
16. Kedia S, Virmani S, Vuyyuru KS, et al. Faecal microbiota transplantation with anti-inflammatory diet (FMT-AID) followed by anti-inflammatory diet alone is effective in inducing and maintaining remission over 1 year in mild to moderate ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2022; 71(12): 2401–2413. PMID: 35973787.
17. Yang J, Wang X, Hu T, et al. Entero-toxigenic *Bacteroides fragilis* contributes to intestinal barrier injury and colorectal cancer progression by mediating the BFT/STAT3/ZEB2 pathway. *Cell Cycle* 2024; 23(1): 70–82. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38273425.
18. Dejea CM, Fathi P, Craig JM, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science* 2018; 359(6375): 592–597. PMID: 29420293.
19. Clay SL, Fonseca-Pereira D, Garrett WS. Colorectal cancer: the facts in the case of the microbiota. *J Clin Invest* 2022; 132(4): e155101. PMID: 35166235.
20. Glickman JN, Odze RD. Does rectal sparing ever occur in ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis* 2008; Suppl 2: S166–7. PMID: 18816786.

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

Az ASGE irányelve: Az endoszkópia szerepe az ismeretlen etiológiájú malignus biliaris szűkületben: összefoglalás és javaslatok

American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in the diagnosis of malignancy in biliary strictures of undetermined etiology: summary and recommendations

Novák János dr., Netye Zoltán dr.

Békés Vármegyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Gyula

Correspondence: drnovakjanos@gmail.com

A cholangiocarcinoma egy ritka, rosszindulatú daganat; évente körülbelül 8000 eset fordul elő az Egyesült Államokban, és a kórkép gyakorisága növekszik. A betegség prognózisa nagyon rossz (a várható öt éves túlélés 10% körüli), de a korai diagnózis lényegesen megnöveli a túlélési esélyeket. Ezért fontos a rosszindulatúság mielőbbi megállapítása. Az ismeretlen etiológiájú epeúti szűkületek diagnosztikája továbbra is komoly kihívást jelent.

Az irányelv 3 fő klinikai kérdésre válaszolva mutatja be az alábbi eljárások szerepét az ismeretlen eredetű epeúti szűkületek diagnosztikájában: 1. ERCP (endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia), röntgenátvilágítás vezérelte biopszia, kefecitológia 2. ERCP vagy kolangioszkópia 3. EUH (endoszkópos ultrahang). Az útmutatót a GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) keretrendszer figyelembevételével dolgozták ki. Mivel a keresztmetszeti képalkotó eljárások során a jóindulatú epeúti szűkületek (például a szklerotizáló cholangitis, az IgG4-alapú szklerotizáló cholangitis, a fibrotikus szűkületek és a krónikus pancreatitis) gyakran utánoz-

hatnak rosszindulatú folyamatokat, az elváltozásból vett szövettani minta rendkívül fontos szerepet tölt be az entitások elkülönítésében. Az epeúti szűkületek diagnosztikai módszerei korlátozottak, de az endoszkópos megközelítés előnyösebbnek tűnik a perkután mintavételi technikákhoz képest. Az intraductalis mintavételi lehetőségek függenek az endoszkópiát végző orvos gyakorlatától, valamint az endoszkópos labor technikai lehetőségeitől is; vagyis fontos kérdés, hogy a tárgyi és a személyi feltételek adottak-e az ERCP plusz kefecitológia, az intraductalis mintavétellel kiegészített kolangioszkópia vagy ERCP, illetve az EUH plusz FNA (finomtűs aspiráció) / FNB (finomtűs biopszia) elvégzéséhez. A pontos diagnózis biztosítása nehézkes, és gyakran többféle beavatkozásra van szükség.

Az ASGE klinikai gyakorlati útmutatója bizonyítékokon alapuló megközelítést kínál a rosszindulatú daganatok diagnosztizálására az ismeretlen etiológiájú epeúti szűkülettel rendelkező betegeknek. A témával kapcsolatos hazai irányelv jelenleg nem elérhető.

1. kérdés

A nem meghatározott etiológiájú epeúti szűkületben szenvedő betegek esetében a rosszindulatú daganatok diagnosztikájához elegendő az ERCP plusz a kefecitológia elvégzése önmagában, vagy inkább a röntgenátvilágítás vezérelte biopsziával kiegészített ERCP plusz a kefecitológia a javasolt módszer?

1. ajánlás

A nem meghatározott etiológiájú biliaris szűkületben szenvedő betegek esetében a malignus jelleg megítélésére az ASGE a röntgenátvilágítás vezérelte biopsziával kiegészített ERCP-t plusz a kefecitológiát javasolja az ERCP + kefecitológia helyett.

(feltételes ajánlás, alacsony evidencia)

Megjegyzés az 1. javaslatához: A panel a változtatás irodalmi adatok áttekintése után, továbbá a kapott használható minta nagyobb mennyiségét, az alacsonyabb hibázási arányt, a nagyobb specifitást és a nemkívánatos események alacsonyabb számát is figyelembe véve döntött a röntgenátvilágítás vezérelt biopsziával kiegészített ERCP + a kefecitológia elvégzése mellett. Mivel technikailag nehezebb és időigényesebb a kivitelezése, a panel feltételes ajánlást tett, és tercier központokban vagy a nagy szakértelemmel bíró endoszkópos központokban javasolja az ajánlott beavatkozás elvégzését.
2. kérdés Nem meghatározott etiológiájú, malignus biliaris szűkületben szenvedő betegek esetén a malignus jelleg igazolásához ERCP-t és kolangioszkópiával vezérelt mintavételt kell végezni, vagy elegendő csak az ERCP, kolangioszkópia nélkül?
2. ajánlás Nem meghatározott etiológiájú biliaris szűkületben szenvedő betegek esetén, akiknél már történt ERCP, az ASGE a kolangioszkópiával vezérelt mintavételt javasolja: a) olyan nem distalis biliaris szűkületekben, ahol a kritikus májszegmentum a vizsgálat során nagy valószínűséggel megfelelően drenálható lesz; vagy b) ha a korábban végzett ERCP nem volt diagnosztikus értékű, és nem történt kolangioszkópia; illetve c) ha a beavatkozásokat megfelelő klinikai szakértelemmel és a szükséges berendezésekkel rendelkező központokban végzik. Egyéb esetekben az ASGE a malignus jelleg diagnosztizálásához az ERCP elvégzését javasolja kolangioszkópiával vagy anélkül. (feltételes ajánlás, nagyon alacsony evidencia) Megjegyzés a 2. javaslatához: Egy új, 13 vizsgálatot feldolgozó metaanalízis alapján készült tanulmányban distalis típusú szűkületeknél az ERCP-vel végzett intraductalis mintavétel esetén nagyobb specifitást észleltek (76%), mint a kolangioszkópos mintavétel során (50%). Ezzel szemben proximális szűkületeknél a két mintavételi forma között nem volt különbség. Nem találtak lényeges eltérést a beavatkozások sikerességében és a szövődmények rátájában sem. Mégis fontos kiemelni a vizualitást, amely a kolangioszkópia nyilvánvaló erénye a daganatok differenciálása terén is. A rosszindulatú szűkületek általában csomós, papillaris és infiltratív formában vizualizálhatók. A vizualitás és a célzott mintavétel lehetősége tovább növeli e technika diagnosztikus értékét.
3. kérdés Nem meghatározott etiológiájú biliaris szűkületben szenvedő betegek esetén melyik a választandó mintavételi lehetőség a malignitás diagnosztizálásához: az FNA/FNB eljárással kiegészített EUH vagy a bármely szöveti mintavételi eljárással kiegészített ERCP?
3. ajánlás Az ERPC vizsgálaton átesett, meghatározatlan etiológiájú epeúti szűkületben szenvedő betegeknél az ASGE az ERCP mellett az EUH elvégzését is javasolja az alábbi esetekben: a) ha a korábban elvégzett ERCP eredménye nem diagnosztikus értékű; b) ha a szűkület distalis típusú; vagy c) ha a képalkotó vizsgálatok lymphadenopathiát vagy metasztázisokat azonosítottak. (feltételes ajánlás, nagyon alacsony evidencia) Megjegyzés a 3. javaslatához: A panel legtöbb tagja ilyen esetekben rutinszerűen kombinálja az ERCP-t és az EUH-t, főleg a distalis típusú szűkületek esetén. A proximális szűkületek esetén a vélemények nem voltak egységesek az alacsony diagnosztikus eredményesség és a hosszabb vizsgálati időtartam miatt. A hiliaris elváltozásokból nem javasolják az FNA/FNB mintavételi eljárásokat, mert fennáll a szórás veszélye, ami a későbbiekben kérdésessé teheti a májtranszplantáció elvégezhetőségét.
Egyéb lehetőségek A panel megemlítette az intraductalis ultrahangot (IUDS-t) és a duodenoszkóp végére helyezhető konfokális lézer-endomikroszkópot, amelyeket ígéretes beavatkozásoknak tartanak az epeúti szűkületek diagnosztikájában. Az IDUS manapság egyre több helyen elérhető, és az intraductalis daganatok pontos lokalizációja, illetve a célzott mintavétel kivitelezése szempontjából komoly potenciál rejlik benne. A panel álláspontja szerint a konfokális lézer-endomikroszkóp nagyon költséges és nehezen elsajátítható technika, továbbá a közeljövőben nem várható a széles körű elterjedése.

Jövőbeni kérdések és irányzatok A szerzők szisztematikus szakirodalmi áttekintésük során számos olyan területre hívták fel a figyelmet, amelyeken további, jobb minőségű adatokra van szükség ahhoz, hogy még részletesebben tisztázhassák az endoszkópia szerepét az ismeretlen eredetű biliaris szűkületek malignus jellegének diagnosztizálásában.
A jövőbeni kutatások irányvonalai 1. Randomizált kontrollvizsgálatok a fenti klinikai témával kapcsolatban, az ismereteink bővítése céljából. 2. Nagyobb odafigyelés a primer szklerotizáló cholangitisben szenvedő betegekre, mivel ebben a betegpopulációban a diagnosztikus algoritmusok változhatnak, továbbá a fluoreszcenciás in situ hibridizációs analízis kulcsszerepet játszik. 3. Új technológiai fejlesztések: például az intraductalis mintavételt elősegítő „mini overtube”-ok, az újabb kolangioszkópiás platformok és mintavevő eszközök, valamint az új képalkotó módszerek (pl. a konfokális lézermikroszkópia), amelyek javíthatják a malignus biliaris folyamatok diagnosztikáját. 4. Kiegészítő patológiai vizsgálatok, mint például az új generációs szekvenálás, a flow-citometria, a fluoreszcenciás in situ hibridizációs analízis, valamint az újabb digitális képanalízis helye a diagnosztikus algoritmusban. 5. A kolangioszkópia és/vagy az EUH diagnosztikai eredménye a biliaris szűkülettel rendelkező betegeken (nem csupán azon esetekre korlátozva, ahol technikailag sikeresen vitelezték ki a kolangioszkópiát). 6. A nem diagnosztikus ERCP-k között eltelt időintervallum felmérése. 7. A mesterséges intelligencia által vezérelt vizuális interpretáció, valamint a mesterséges intelligencia által vezérelt kolangioszkópos és EUH-vezérelt mintavétel a nem meghatározott etiológiájú biliaris szűkületek esetén.

Összefoglalás és konklúzió

Az ASGE ezen irányelvek kialakítása során a rendelkezésre álló legjobb bizonyítékokat használta fel, amikor megfogalmazta ajánlásait az endoszkópia szerepére vonatkozóan a nem meghatározott etiológiájú rosszindulatú epeúti daganatok diagnosztizálásában. Ha rendelkezésre áll a

megfelelő szakértelem és az endoszkópos háttér, akkor bármilyen szintű epeúti szűkület esetén az ERCP, illetve a röntgenátvilágítással vezérelt biopszia a javasolt eljárás. Azonban nem lehet figyelmen kívül hagyni a kolangi-oszkópiát és az EUH-t sem; mindig érdemes megfontol-ni őket, de a nem distalis szűkületek esetében különösen fontosak lehetnek.

Eredeti közlemény

Fujii-Lau LL, Thosani NC, Al-Haddad M, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in the diagnosis of malignancy in biliary strictures of undetermined etiology: summary and recommendations. Gastrointest Endosc 2023; 98(5): 694–712.e8. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2023.06.007> Epub 2023 Jun 10. PMID: 37307901

A koloproktológia rögös útjain

Beszélgetés Ritter László professzorral

■ Székely György dr.

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

Ritter László professzor életútja különleges eseményekkel teli, de sokszor rögös út volt. Ő azon orvosokhoz tartozik, akik szinte "veleszületetten" empátikusak, közvetlenek, és rendkívül igényesek. A szakmai hozzánemértést nem tűri, szelíden oktatta orvosok nemzedékeit. A betegek sokszor családtagként ragaszkodtak hozzá, mivel mindenkihez volt egy jó szava, egy mosolya, ami különösen fontos, ha olyan kényes testrész az, amellyel foglalkozik. Akik a közelében voltak, akarva-akaratlanul a hatása alá kerültek, és úgy szakmailag, mint emberileg gazdagodtak. Nagy öröm számomra, hogy túlzó szerénysége ellenére elvállalta, hogy végigtekintsünk életútján.

Mikor dőlt el, hogy orvos leszel, és a családod mennyire befolyásolt ebben?

A közeli rokonságomban nem voltak orvosok. A középiskolai tanulmányaimat a budapesti Berzsenyi Dániel Gimnáziumban végeztem. 1950-ben *Staud Gézát*, a kiváló színháztörténészt és polihisztort iskolánkba helyezték biológiai tanárnak. Zseniális óráin az orvostudományt és az orvostörténelmet is érintette, és ezek hatására döntöttem úgy, hogy orvos leszek. Érettségi után a Budapesti Orvostudományi Egyetemre jelentkeztem. Bár sikeres felvételi vizsgát tettem, helyhiányra hivatkozva nem vettek fel. Egy évig csiszoló munkásként egy újpesti üzemben dolgoztam. Második alkalommal a pécsi egyetemre jelentkeztem; ez már *Nagy Imre* első miniszterelnöksége alatt történt. Édesapám egykori osztálytársa volt az egyetem dékánja. Annyit mondott, hogy nem segíthet, de ha a felvételi vizsgán az ún. „legelső sorban felveendő” kategóriába kerülök, akkor az „E” (egyéb) származásom ellenére is felvesznek. Így is történt. Első élményem a zseniális *Szentágothai János professzor* anatómiaelőadása volt. Mivel latint korábban nem tanultam, azon kezdtem gondolkodni, hogy azonnal hazamegyek. De szerencsére maradtam, és egy évvel később, 1955-ben sikeresen átjelentkeztem a budapesti egyetemre. Az 1956-os forradalom leverése és számos barát elvesztése után ötödévtől a kórélettani intézet díjtalan demonstrátora voltam. 1960-ban *summa cum laude* végeztem.

Hogyan indult a pályád, milyen tervekkel? Kik voltak a mestereid, és a magyar sebésziskolából számodra mi bizonyult maradandó értéknek?

Eleinte gyermekgyógyásznak készültem, de a kórélettani kutatóorvosi pálya is vonzónak tűnt. Ezek a tervek azonban a forradalom miatt lehetetlenné váltak. 1956. októ-

ber 22-én ugyanis az évfolyamom a Magyar Egyetemi és Főiskolai Egyesületek Szövetségének titkárává választott. A pozíciót kevesebb mint egy napig töltöttem be. A másik bűnöm az volt, hogy a konszolidáció napjaiban beléptem az egyetemi nemzetőrségbe, ahol az volt a feladatunk, hogy a nyugatról segélyként érkező gyógyszert és élelmiszert eljuttassuk a kórházakba és a kollégiumokba. Az egyik helyszínen találkoztam egy évfolyamtársammal, aki korábban a „zöld ÁVO-nak” nevezett Határőrség tisztje volt. Nem felejtette el a találkozást, és amikor a forradalom után az ún. elhelyezési bizottság tagja lett, büntetésből Kisvárdára javasolt általános orvosnak. Ezt visszautasítottam. Nyolc hónap után behívtak a minisztériumba, ahol az előadónő közölte, hogy amíg ő ott ül, fővárosi vagy Budapest környéki állást nem kapok. Mivel nem akartam elveszíteni a diplomámat, a dobai tbc-gyógyintézet segédorvosi helyét mindenképpen el kellett foglalom. Az Erdődy-kastélyban működő intézmény a korai Kádár-rendszerben inkább egy internálótáborra hasonlított: az itt dolgozó orvosokat vagy politikai megbízhatatlanságuk miatt, vagy fegyelmi okból helyezték ide. Az intézetben kapott helyet a területi vezető laboratórium, ahol a tbc-t okozó baktérium tenyésztése folyt. Vezetője egykori belügyminisztériumi munkatárs volt, akit korábban szintén tbc-vel kezeltek. Egyik nap észrevettem, hogy rossz állapotban van, nagyon fullad. Elmondta, hogy őt az igazgató kezeli és rendszeresen ellenőrzi. Adtam neki roboráló vitamintablettát. Az igazgató erre dührohammal reagált, és azonnal megtiltotta, hogy foglalkozzam vele. Nem tehettem semmit. De pár hónappal később, immáron a frissen megkapott Munka Érdemrend birtokosaként, az igazgató elutazott a Szovjetunióba. Épp ügyeletes voltam, amikor szóltak, hogy

a laborvezető rosszul van. Moribundus állapotban találtam. Megröntgeneztem, és a bal felső tüdőleányban 3-4 nyílt kavernát találtam. A kikérdezés során elmondta, hogy 2-3 hete vizsgálta az igazgatót, és mindent rendben talált; ezt az ellenőrző lapja is megerősítette. Felhívtam a megyei főorvost, és sürgős konzíliumot kértem. Erre azonban már nem kerülhetett sor, mert a beteg egy órán belül elhunyt. Hatalmas botrány tört ki; végül az igazgatót felmentették, engem pedig (az ottani főorvos megbetegedése miatt) ideiglenesen a keszthelyi tbc-gondozóintézet vezetésével bíztak meg. A gyakorlatom végén jelentkeztem az Országos Traumatológiai Intézet tudományos segédmunkatársi pozíciójára, amelyről kiderült, hogy sebészeti feladatra keresnek orvost. A Traumatológiai Intézet vezetője *Szántó György professzor*, orvos tábornok volt, akivel az említett keszthelyi főorvos a második világháború alatt együtt vett részt az illegális munkásmozgalomban. A főorvos ajánlására *Szántó* felvett; azzal a megjegyzéssel, hogy „jókat hallottam magáról”. A Traumatológiai Intézet Általános Sebészeti Osztályára kerültem. *Bucsina Olivér adjunktus* lett a mentorom, aki kiváló manualitása mellett kiemelkedő diagnosztika is volt. Rendkívüli szigorral tanított; e tanár-diák viszonyból később igaz barátság született. Az osztályt két évvel később áthelyezték az Orvostovábbképző Intézetbe, ahol a jeles szakvizsgámat követően azonnal a mélyvízbe kerültem. A sebészeti ügyelet vezetése mellett rövidesen oktatással is megbíztak. Feladataim ellátásában nagy segítségemre volt két csodálatos professzor: *Littmann Imre*, majd a briliáns *Kulka Frigyes*. *Littmann* segítő kritikája és *Kulka* tanácsai meghatározóak voltak számomra, különösen akkor, amikor oktatási dékánhelyettes lettem. Az oktatás akkoriban három szinten történt: szakorvosjelölteknek, szakorvosoknak és főorvosoknak. Ezek mindegyike kötelező

volt. Mivel a koloproktológiával hazánkban korábban kevés foglalkoztak, és úgy láttam, hogy nagy lehetőség nyílik e terület fejlesztésére, sebészi munkám kezdetétől fogva erre koncentráltam. A későbbiek során az egyetem vezetése mindhárom szinten rám bízta a proktológia oktatását, amelyet egészen az intézet felszámolásig végeztem. A II. Sebészeti Klinika igazgatója, *Kun Miklós professzor* korán felismerte a laparoszkópos eljárásokban rejlő lehetőségeket, valamint a sebészi varrógépek szerepét. Kapcsolatai révén új szovjet varrógépek érkeztek, amelyeket az országban mi használtunk először. A megbetegedések egyre növekvő száma miatt a klinikán a profilok kialakulása során előtérbe került a kolorektális részszakma. 1972-ben egy sebészkonferenciára hazánkba látogatott a svéd *Ored Arner professzor*, akivel baráti viszonyba kerültem. Segítségével elnyertem a Svéd Sebész Társaság ösztöndíját, amellyel Stockholmba mehettam, és ott a St. Erik és a St. Göran kórházakban dolgoztam. Ez hatalmas szakmai ugrást jelentett, hiszen a svéd ellátás tudományos és technikai színvonala fényévnnyi távolságra volt a magyartól. *Arner professzor* ennek ellenére néhány aszisztálás után operálni is engedett. Jellemző módon előzőleg mindig bemutatott a betegnek, amely magyar orvosként hatalmas megtiszteltetés volt. Ő ismertetett meg a már akkor világhírű, Göteborgban dolgozó *Nils G. Kock professzorral*, aki meghívott a klinikájára. *Kock* első asszisztenseként lépcsőről-lépcsőre tanultam meg a rendkívüli technikát igénylő, róla elnevezett műtétet. A későbbiek során tartós kapcsolatunk alakult ki a lindköpingi kórház koloproktológiai osztályával és annak vezetőjével, *Rune Sjödahl professzorral* is. Az ő felkérésére előadóként vehettem részt az ottani továbbképző kurzusokon. Svéd kollégáim szakmai tudása és kiemelkedő emberi hozzáállása mindvégig példaként szolgált számomra.

Dr. Ritter László (Budapest, 1934)



1953-ban a budapesti Berzsenyi Dániel gimnáziumban érettségizett. 1960-ban *summa cum laude* végzett a Budapesti Orvostudományi Egyetemen. 1966-ban szakvizsgázott általános sebészetből. 1972-től több külföldi tanulmányúton vett részt a prágai Bulovka Egyetemi Kórházban, a stockholmi St. Erik Kórházban és St. Göran Kórházban, valamint a Linköpingi Egyetemi Kórházban; ez utóbbiban továbbképző kurzus előadójaként. 1980-tól az orvostudományok kandidátusa. 2002-től professor emeritus.

Főbb munkahelyei: 1963-tól az Országos Traumatológiai Intézet tudományos segédmunkatársa, 1965-től az Orvostovábbképző Intézet II. Sebészeti Klinikáján tanársegéd, 1975-től ugyanott adjunktus, 1991-től a HIETE-en, majd a SOTE Sebészeti Tanszékén egyetemi tanár, később oktatási dékánhelyettes. 2007 és 2022 között a Nyíró Gyula Kórház Sebészeti és Proktológiai Ambulanciájának főorvosa. Szakmai egyesületek: 1980-ban a Magyar ILCO Szövetség alapítója, majd az orvosi tanácsadó testületének elnöke három cikluson keresztül. 1988-ban megalapítja a Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekcióját *Baradlay Gyula professzorral* együtt. 1988 és 1992 között a szekció titkára, majd 1992 és 2001 között elnöke. 1986 és 2001 között a European Council of Coloproctology vezetőségének tagja.

Tudományos munkássága: 86 közlemény, több könyvrészlet első vagy társszerzője. Fontosabb kitüntetések: Pro Sanitate (1995), Batthyány–Strattmann László-díj (2001), Perczel Manó-díj (Pro merito coloproctologico Hungarico, 2003), Magyar Köztársaság Érdemrend Lovagkeresztje (2004), Magyar Sebészeti Emlékérem (2006), Magyar ILCO Szövetség Életműdíja (2023).

Melyik volt az a pont, amikor eldőlt, hogy a gasztroenterológiai sebészet lesz a fő működési területed? És milyen akadályozó tényezőkkel kellett megküzdened a pályád során?

Pályám kezdetén elrettentő élmény volt a végbéldaganatos betegeken végrehajtott csónkoló műtét és a végleges bélkivezetés. A betegek ellátása Magyarországon kezdetleges, primitív eszközökkel folyt. Ezen szerettem volna változtatni. Eleinte a gyomorműtéteknél használatos, robosztus Petz-féle varrógépet használtuk, amely fémkapcsokkal zárt. A Kun Miklós által Moszkvából szerzett varrógépek fejlettebbek, de rossz minőségűek voltak. A vágókés gyorsan élettelené vált, a kézzel töltött kapcsok pedig gyakran kiestek műtét közben, és emiatt varratelégztelenség alakulhatott ki. A szovjet gép licencét az amerikaiak megvásárolták, majd továbbfejlesztették a gépet, miután az egyik orosz feltalálója, *Samuel Fain professzor* emigrált. Vele egy kongresszuson találkoztam az Egyesült Államokban, és meghívásomra később Budapestre is eljött, vállalva az ezzel járó veszélyeket. Az Amerikában továbbfejlesztett gépeket mi is használni kezdtük szinte valamennyi tápcsatornaműtétnél. A rendszerváltásig a legfontosabb akadályozó tényező az volt, hogy a Szabolcs utcai kórház, különösen az alagsorában kialakított proktológiai szakambulancia, rendkívül rossz, ma már szinte elképzelhetetlen körülmények között működött. Az 1980-as évek elején a meghívásomra Budapestre látogató *Marvin L. Corman professzor*, a *Handbook of Colon and Rectal Surgery* című alapmű amerikai szerzője, alig titkolt megdöbbenéssel tapasztalta, hogy ennek ellenére itt ugyanazokat a műtéteket végezzük, sőt ugyanazokat a módszereket alkalmazzuk, mint ő a Los Angeles-i klinikáján.

A nyilvánvaló vezetői tapasztalataidat hogyan alkalmaztad szakmai körökben?

A pályám előrehaladása során a továbbképző tanfolyamok színvonalának emelése, illetve megőrzése nagy és komplikált feladatot jelentett. Különösen akkor, amikor az egyetem dékánhelyettese voltam. 1982-ben megalapítottuk a Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekcióját, amelynek előbb titkári, majd elnöki tisztségét töltöttem be. 2001-ig több alkalommal nagy sikerrel rendeztük meg az East-West Colorectal Days elnevezésű kongresszusunkat. Az évek során több mint 450 előadás hangzott el több tucat kiemelkedő külföldi szakember részvételével, több mint 1400 résztvevő számára. Fontosnak tartottuk, hogy minden alkalommal a sztomaterápiás nővéreknek is legyen önálló szekciója. Ebben több évtizedes munkatársamnak, az első magyar sztomaterápiás nővérnek, *Pap*

Mártának nagy szerepe volt. 1983-ban *Horváth Gyulával* együtt megalapítottuk a sztomaviselők ILCO-klubját. (Nevük az Ileostoma és Colostoma szavak összevonásából származik.) Később az ILCO-klub (majd szövetség) orvos tanácsadó testületének elnökeként az egyik legfontosabb tapasztalatom az volt, hogy a leghatékonyabb segítséget a sztomaviselők egymásnak nyújthatják. Egyedülálló eredménynek tartom, hogy az 1980-as évek elejétől Magyarországon a folyamatosan szerveződő szakambulanciák együtt dolgoztak a sztomaterápiás nővérekkel és a segítő, civil ILCO-klubokkal. Ennek köszönhetően a betegek a diagnózis megállapítása után azonnal segítséget kaptak a műtétek által okozott fizikai és lelki megpróbáltatások elviseléséhez. A rendszerváltás után a klinikánkon koloproktológiai munkacsoportot szerveztem. A számos új terápiás módszer mellett sok új műtéti eljárást is bevezettünk, többek közt az aranyerek gumigyűrű-ligatúráját, a végbélelőésés műtéteit, különböző kontinenciajavító beavatkozásokat, valamint a lokális daganatkimetszést célzott besugárzással. Az utóbbi eljárást *Mayer Árpád onkoradiológus professzorral* közösen fejlesztettük ki.

Véleményed szerint milyen ütemben fejlődik a gasztroenterológiai sebészet? Melyek a főbb fejlődési vonalak?

Pályámat sok éve befejeztem már. Ezért nem venném a bátorságot, hogy jóslatokba bocsátkozzam például a robotika vagy éppen az AI szerepéről a sebészetben. Egy dolog azonban biztos: nincs két egyforma műtét; még a legegyszerűbb aranyérműtétek sem teljesen azonosak. Egyelőre válaszra vár, hogy az elképesztő új technikák képesek-e pótolni az emberi agy empatikus kreativitását.

Milyen a kapcsolatod a szakmában dolgozó fiatalokkal, és milyen tanácsot adnál nekik?

A szakmában dolgozó fiatalokkal ma már nincs kapcsolatom. Az utolsó tanítványaim is régóta saját tanítványokkal rendelkező, vezető sebészek itthon és külföldön. A fiatalok számára mindössze egy tanácsom van: mindig és minden körülmények között a beteg legyen figyelmük középpontjában.

Mennyire volt megterhelő a család számára a munkád, és milyen hobbi vált be nálad, amellyel a napi feszültségeket le tudtad vezetni?

A munkám kitöltötte az életemet: egyszerre volt a hivatásom és a hobbi, pályám első napjától az utolsóig. Hatalmas szerencsém volt és nagyon hálás vagyok, hogy a családom ezt elfogadta, sőt mindenben támogatott.

Probiotikumok immunológiai és antiinflammatorikus hatásai

A WHO és az FDA definíciói szerint csak azokat a mikroorganizmusokat tekinthetjük probiotikumnak, amelyek megfelelő mennyiségben fogyasztva igazoltan kedvező hatást gyakorolnak a szervezetre. Többek között csökkenthetik az antibiotikumterápiához társuló hasmenést és a gyulladásos bélbetegségek tüneteit. Hatásuk a bélflóra egyensúlyának helyreállításán, a kórokozók elleni küzdelmen és a rövid szénláncú zsírsavak termelésén keresztül érvényesül. Az immunrendszerre és a gyulladásra kifejtett hatásaik révén számos nem emésztőrendszeri betegségben is kedvezőek lehetnek.

A probiotikumok hatása az immunműködésekre és a gyulladásra

A krónikus gyulladások gyakran látható ok és tünetek nélkül is fennállhatnak, és kapcsolatba hozhatók számos betegséggel: például az érelmeszesedéssel, a 2-es típusú cukorbetegséggel, az elhízással, valamint neurológiai és reumatológiai kórképekkel (1, 2).

A probiotikumok a veleszületett és az adaptív immunválaszt egyaránt befolyásolják. Az immunsejtekkel kölcsönhatásban erősítik a szervezet védekezőképességét (3, 4), fokozzák a gyulladáscsökkentő citokinek (IL-10, TGF- β) termelését, miközben csökkentik a gyulladások keltő citokinek (IL-6, TNF- α , IL-4, IL-5) szintjét. Ez elősegíti a Th2 típusú immunválaszok visszaszorítását és a Th1-válasz erősítését. A veleszületett immunválaszt a „toll-like” és a „nod-like” receptorokon keresztül szabályozzák (5).

A probiotikumok által termelt rövid szénláncú zsírsavak (SCFA-k, pl. a vajsav) jelentős gyulladáscsökkentő hatással bírnak azért, hogy befolyásolják az immunsejtek – különösen a makrofágok – működését. Gátolják a gyulladásos mediátorok termelését, valamint az NF- κ B és a JAK/STAT jelátviteli útvonalakat, amelyek központi szerepet játszanak a gyulladásos bélbetegségek (IBD) kialakulásában (6). Az antiinflammatorikus IL-10 és a TNF- β termelésének fokozásával szintén csökkentik a gyulladást (5).

Az SCFA-k a bélhámsejteket is kedvezően befolyásolják: fokozzák a „tight-junction” típusú fehérjék (pl. occludin, claudin, ZO-1) expresszióját, ezáltal csökkentik a bél permeabilitását („leaky gut”). A butirát fokozza a sejt-differenciációt és csökkenti a proliferációt, így daganatellenes hatása is van (7). A probiotikumok SCFA-termelése különösen fontos az irritábilis bél szindrómában, ugyanis ebben a kórképben gyakran csökken a butirát-termelő baktériumok száma (8). A mucintermelés serkentése révén növelik a nyálkaréteg vastagságát és védelmi funkcióját.

A probiotikus és a patogén mikrobák versengése a bélrendszerben

A probiotikumok védő hatásának fontos tényezője a patogén kórokozók ellensúlyozása. Ezt részben közvetlenül teszik: versenyeznek a tapadási helyekért és a tápanyagokért, valamint antimikrobiális anyagokat (pl. bakteriocineket, szerves savakat) termelnek. Emellett közvetett módon is szerepet játszanak a kórokozók elleni harcban: erősítik az immunválaszt, fokozzák a nyálkahártya-barrier védelmét, és gátolják a kórokozók virulenciafaktorait (9, 10).

A probiotikumok hatékonyságát meghatározó tényezők

A probiotikumok hatásai törzsspecifikusak, azaz minden egyes törzs más-más egészségügyi előnyt nyújthat. Bizonyos törzsek fontosak a csecsemők bélflórájának fejlődése szempontjából; a *Lactobacillus* és *Bifidobacterium* törzsek egyes vizsgálatok szerint akár a depressziós tüneteket is mérsékelhetik (11), míg más törzsek hatékonyabbak az antibiotikumterápiához társuló hasmenés vagy a *Clostridium difficile* által okozott fertőzés kezelésében (12).

A probiotikumok hatékonysága függ a túlélőképességüktől, a savakkal, az epével és az ozmotikus hatásokkal szembeni ellenállóképességüktől is (13). Ebből a szempontból előnyt jelenhetnek a spórákat tartalmazó készítmények (pl. a *Bacillus clausii*), amelyek akadálytalanul juthatnak le a bélrendszerbe. Az adagolás és a bevitel módja szintén meghatározó tényező. Antibiotikumhoz társuló hasmenésben például a $\geq 10^{10}$ CFU dózisok hatékonyabbak (14). IBS esetén nem látszik egyértelmű dózis-hatás összefüggés; itt inkább a törzsválasztás számít (15).

Összességében a probiotikumok integrálása bizonyos betegségek terápiájába ígéretes lehetőség, és egyre több bizonyíték utal arra, hogy az IBD-n túl más kórképekben is szerepet játszhatnak az immunrendszer szabályozásán keresztül.

Vágvölgyi Ágnes dr.

Gyomorvédelem tudatosan: a protonpumpagátló-terápia mérlegelésének szempontjai

A protonpumpagátlók (PPI-k) manapság széles körben ajánlott és használt gyógyszerek; szükség lehet rájuk vérzéskockázatot fokozó gyógyszerek szedésekor is. **Dr. Altorjay István professzort** a Magyar Gasztroenterológiai Társaság kongresszusán kérdeztük arról, hogy milyen szempontok alapján kell mérlegelni a PPI-kezelés szükségességét ezekben az esetekben, milyen kockázati tényezőket és interakciókat érdemes figyelembe venni, és mit tudunk ma a hosszú távú alkalmazás biztonságosságáról.

Tudjuk, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentők, illetve az aszpirin fokozzák a gasztrointesztinális vérzések kockázatát, és ezt a veszélyt tovább növelhetik más gyógyszerek. Milyen szerekről van szó, és hogyan lehetne ezt a kockázatot csökkenteni?

Ez a megközelítés kissé általánosító a nem szteroid gyulladáscsökkentőkre nézve, mert vannak jobban és kevésbé jól tolerálható szerek. Az aszpirin esetében például sokat számít az adag is: a kardiológiai prevenció céljából alkalmazott kis dózisok kevésbé veszélyesek. Az új típusú antikoagulánsok, a NOAC-ok (nem K-vitamin-antagonista orális antikoagulánsok) sem teljesen egységesek. Például a modernbb készítményekhez képest a dabigatran vagy a rivaroxaban biohasznosulása rosszabb, ezért viszonylag magas százaléuk marad a tápcsatornában, és ha ott valamilyen apró nyálkahártya-lézióval, polippal, esetleg kis fekélyel találkozunk, akkor könnyebben alakul ki vérzéses szövődemény. A jobban hasznosuló szereknek ez a kockázat mérsékeltebb. A koszorúér-betegségek és a stroke megelőzésére gyakran alkalmazott szerek a trombocitaaggregáció-gátlók. Ha ezeket a gyógyszereket együtt adjuk a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel, az már fokozza a gyomor-, illetve a nyombél-nyálkahártya sérüléseinek kockázatát. A hosszabb távú szteroidterápia szintén jelentősen növelheti ezt a rizikót.

A gyomorvédelem, tehát a PPI-k alkalmazásának mérlegelésekor természetesen a személyes kockázati tényezőket is figyelembe kell venni. Milyen idős a beteg? Volt-e például már fekélybetegsége? Van-e olyan egyéb betegsége, amely tovább növelheti a gasztrointesztinális vérzés kockázatát? Minden esetben mérjük fel a kockázatot, és az ajánlásoknak megfelelően 65 éves kor felett, illetve, ha a kórelőzményében előfordult már gyomor- vagy nyombélbetegség, netalán vérzés, a beteget PPI-alapú gyomorvédelemben kell részesítenünk.

Milyen gyógyszerekkel mutatnak interakciót a protonpumpagátlók? Erre vonatkozóan van-e különbség az egyes PPI-k hatóanyagai között?

A protonpumpagátlók a CYP2C19 és a CYP3A4 gyógyszerbontó enzimrendszerrel kerülnek kapcsolatba, és

ezen a ponton befolyásolhatják egyéb gyógyszerek metabolizmusát. Az egyes PPI-k azonban nem egységesek ebből a szempontból. Az eddigi tapasztalatok és adatok szerint a pantoprazol a legkevésbé interaktív; ehhez a hatóanyaghoz kapcsolódik a legkevesebb terhelő adat ezen a téren. Kétségtelen, hogy például bizonyos gombaellenes készítményeket (itraconazolt, ketoconazolt) nem szerencsés együtt adni protonpumpagátlókkal. Komoly irodalma volt annak is, hogy a PPI-k csökkenthetik a vérlemezkegátló clopidogrel hatékonyságát. Később kiderült, hogy ez nincs teljesen így, ennek ellenére célszerű néhány óra különbséggel bevenni ezeket a gyógyszereket. Megjelentek adatok arról is, hogy a PPI-k rontják például az ampicillin vagy a clarithromycin hasznosulását, továbbá a protonpumpagátlók befolyásolhatják a warfarin lebontását is. Mindezekre tehát figyelni kell, de azt kijelenthetjük, hogy a pantoprazol vezeti az ártalmatlansági listát.

Mit mondanak a jelenlegi ajánlások a hosszú távú PPI-kezelés biztonságosságáról?

A protonpumpagátlók nagyon hatékony, közkedvelt gyógyszerek és világszerte óriási mennyiségben fogyasztanak. Azonban minden gyógyszer alkalmazásának alapja, hogy csak szükség esetén, a szükséges ideig és a szükséges dózisban adjuk. A mellékhatásokat említő irodalmi adatok általában olyan betegekről szólnak, akiket tulajdonképpen „rajta felejtettek” a PPI-kezelésen. A gyomorsav egyik fontos funkciója, hogy elpusztítsa a tápcsatornába jutott baktériumok egy részét. Tartós PPI-kezelés során ún. bakteriális túlnövekedés jöhet létre a vékonybélben, ami puffadással és emésztési zavarokkal járhat. A gyomor hypaciditása miatt csökkenhet a vas, illetve a kalcium felszívódása, és ez fokozza az anaemia és a csontritkulás kockázatát. Hosszabb távon romolhat a veseműködés is.

Fontos üzenet azonban, hogy savas panasz és fokozott kockázat esetén adni kell a protonpumpagátlókat.

Vágvölgyi Ágnes dr.

Spazmolitikumok az IBS tüneti terápiájában

Az irritábilis bél szindróma (IBS) világszerte gyakori funkcionális gasztrointesztinális rendellenesség, amelyet visszatérő hasi fájdalom, puffadás, székletürítési zavarok és általános életminőség-romlás jellemez. A bélmotilitás zavara, a visceralis túlérzékenység, a bél–agy tengely működészavara és a pszichoszociális tényezők egyaránt hozzájárulnak a tünetekhez (1, 2). A terápia legtöbbször tüneti; a kezelés egyik fő célja a görcsös jellegű hasi fájdalom enyhítése.

Spazmolitikumok az IBS-terápia első vonalában?

A görcsoldók továbbra is az első vonalbeli terápiának számítanak IBS esetén (3, 4), és igen népszerű képviselőjük a drotaverin. A drotaverin a foszfodiészteráz-4-gátló hatásának köszönhetően az autonóm idegrendszer befolyásolása nélkül csökkenti a belek simaizomzatának tónusát. Ezért nem rendelkezik jelentős antikolinerg mellékhatásokkal (pl. szájszárazság, vizeletretenció), ami különösen fontos az IBS által érintett betegek hosszabb távú kezelése során, emellett elősegíti a bélmotilitást (5). A görcsoldók mellett a kezelés részét képezi az étrend megváltoztatása és a stressz csökkentése is (6, 7).

Hogyan mérhető az IBS javulása?

Egy nemrégiben publikált romániai vizsgálat célja a drotaverin hatékonyságának és biztonságosságának felmérése volt irritábilis bél szindrómában szenvedő betegeknél. A multicentrikus, retrospektív tanulmányban összesen 200, IBS által érintett beteg adatait elemezték (8). A kezelt csoportban lévő 100 beteg drotaverin-terápiát kapott: 80 mg-ot naponta háromszor, két héten keresztül. A kontrollcsoportot alkotó 100 beteg étrendi tanácsokat követett, de nem részesült gyógyszeres kezelésben.

A fő értékelési szempont a hasi fájdalom súlyosságának és gyakoriságának változása volt, amelyet a 2003-as Jensen-féle validált tüneti skála (9), a VAS-fájdalomskála, illetve a PI-S (Pain Intensity Score) segítségével mértek. A fájdalomskálák felhasználásával értékelték, hogy a terápia enyhítette-e a hasi fájdalmat és javította-e a betegek életminőségét, összhangban a gasztrointesztinális fájdalom értékelésére vonatkozó standardokkal (10). Értékelték továbbá a bélmozgás javulását: a széklet jellemzőinek és gyakoriságának regisztrálásával (naponta egyszer vagy kétszer: 0 pont; egyáltalán nem vagy legalább naponta háromszor: 1 pont). Ez az értékelési rendszer összhangban van a Róma IV diagnosztikai keretrendszerével (11).

A beteg és a vizsgáló globális értékelésének hatékonyságát a terápia végén egy 5 pontos skála (Likert-skála) segítségével rögzítették: 0 (rossz), 1 (közepes), 2 (jó), 3 (nagyon jó),

4 (kiváló) (12, 13). A ≥ 2 pontos változást klinikailag jelentősnek tekintették, a vonatkozó standardok alapján (14).

A másodlagos kimenetel a kezelés biztonságosságának, a mellékhatásoknak és laboratóriumi paramétereknek az értékelése volt.

Mit mutatnak az eredmények?

2 hét után a drotaverin-csoportban 50 betegnél enyhült szignifikánsan a fájdalom intenzitása, míg a kontrollcsoportban mindössze 32 betegnél, ami szignifikáns különbség ($p < 0,05$). A négyhetes követés során a drotaverin-kezelés hatása tartósan bizonyult: 80 beteg számolt be jelentős fájdalomcsökkenésről, szemben a kontrollcsoport 37 betegével. Ez arra utal, hogy a drotaverin már 2 hét alatt kifejti görcsoldó hatását, amely tartós alkalmazás mellett tovább erősödik (8). A bélmozgásra és az életminőségre vonatkozóan a drotaverinnel kezelt betegek arról számoltak be, hogy nemcsak a fájdalom csökkent, hanem a székletürítés is rendezettebbé vált, a puffadás mérséklődött, és a mindennapi életük minősége szintén javult. Az IBS fluktuáló természetéből adódóan a kontrollcsoportban is megfigyeltek javulást, a drotaverin hatása azonban szignifikáns mértékben meghaladta ezt.

A 100 kezelt beteg közül mindössze ötnél jelentkeztek enyhe mellékhatások, például: puffadás, székrekedés, álmoság, szédülés. Ezek átmenetiek voltak, és egyetlen esetben sem vezettek a terápia megszakításához. A rutinszerű laborvizsgálatokban nem találtak kóros eltéréseket (8).

Miért használjunk drotaverint?

A vizsgálat eredményei összhangban állnak a drotaverinre vonatkozó korábbi klinikai tapasztalatokkal. A gyógyszer előnyei közé tartozik a gyors és tartós görcsoldó hatás, valamint az életminőség javítása. Mivel a drotaverin nem rendelkezik jelentős antikolinerg hatással (nem okoz vizeletretenciót, látászavart vagy súlyos székrekedést), idősebb és társbetegségekkel élő betegeknek is biztonságosan adható (15). A készítmény az IBS terápiája mellett epekő és vesekő által okozott kólikában, valamint nőgyógyászati eredetű görcsökben is alkalmazható (16).

Vágvölgyi Ágnes dr.

Tisztelt orvoskolléga!

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

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

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

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

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

Kitöltési határidő: 2025. december 31.

Az otthoni parenterális táplálás szerepe malignus eredetű bélelégztelenségben szenvedő betegek tápláltsági állapotának és túlélésének fenntartásában: egy retrospektív vizsgálat Mohácsi Gábor és munkatársai

1. Milyen GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index) érték esetén beszélünk mérsékelt táplálkozási kockázatról?

- A: 98-as érték felett.
- B: 92-es érték felett.

- C: 92-es és 82-es érték között.
- D: 82-es érték alatt.

2. A Glasgow prognostic score számítása során mely értékre kap 1 pontot a beteg?

- A: A CRP >15 mg/l.
- B: A CRP >10 mg/l.
- C: A szérumalbumin <45 g/l.
- D: A szérumalbumin <40 g/l.

3. Az OPT-re vonatkozó vizsgálat eredményei szerint melyik megállapítás NEM igaz?

- A: A testtömeg és a BMI között erős korreláció mutatható ki.
- B: A BMI nem mutatott kapcsolatot az SMM (vázizomtömeg) változásával.
- C: A BMI változása elsősorban a zsírtömeg változását tükrözte.
- D: A betegek testösszetételének végső állapotát elsősorban a kezdeti állapot határozta meg.

4. Az OPT során melyik paraméter emelkedése figyelhető meg?

- A: Testtömeg.
- B: A vázizomtömeg és az extracelluláris víz aránya (ECW ratio).
- C: Testzsírszázalék.
- D: BMI.

Az endoszkópos ultrahang vezérelte epeúti drenázs helye és lehetőségei Lázár Balázs dr. és munkatársai

5. Mi a következő választandó lépés a nemzetközi ajánlások alapján irreszekábilis distalis, malignus epeúti szűkületben, elérhető bulbus esetén, sikertelen ERCP-t követően?

- A: PTD.
- B: EUS-HGS.
- C: EUS-CDS.
- D: Sebészeti choledochoduodenostomiák.

6. Mi az EUS-vezérelt cholecysta-drenázs indikációja?

- A: Malignus hilaris tumor.
- B: Cholecystitis inoperábilis betegeknél.
- C: Sikertelen ERCP distalis epeúti tumoroknál.
- D: Epehólyag tumoros elváltozása.

7. Milyen eltérésnél nem alkalmazható az EUS-HGS?

- A:** Distalis epeúti tumor.
- B:** Hilaris Bismuth I-es epeúti tumor.
- C:** Posztoperatív állapot nem elérhető papillával.
- D:** Hilaris Bismuth IV-es epeúti tumor.

8. Mikor nem alkalmazható PTD?

- A:** Distalis epeúti tumor.
- B:** Hilaris epeúti tumor.
- C:** Asciteses beteg.
- D:** Bismuth II-es hilaris tumor.

A gastroenteropancreaticus neuroendokrin neoplasiák kezelési lehetőségei

Maráz Anikó dr.

9. Melyik állítás igaz a PRRT-re?

- A:** Csak NEC esetén alkalmazható.
- B:** SSTR-pozitív NET esetén jön szóba.
- C:** Első vonalban minden NET-re alkalmazandó.
- D:** Minden esetben a szomatostatinanalogok előtt adandó.

10. Mi a választandó elsővonalbeli kezelés irrezekábilis, metasztatikus, G1 SI-NET esetén, ha SSTR-pozitív?

- A:** Oxaliplatin bázisú kemoterápia.
- B:** Everolimus.
- C:** Hosszú hatású SSA (pl. lanreotid, oktreotid).
- D:** PRRT.

11. Mi a CABINET fázis III vizsgálat fő eredménye?

- A:** PRRT hatékonyságát mutatta ki pNET-ben.
- B:** Everolimus és SSA kombinációját hasonlította össze.
- C:** A kabozantinib hatékonyságát igazolta előrehaladott NET-ben.
- D:** A NETTER-2-vizsgálat előzetes eredményeit erősítette meg.

12. Melyik terápia nem javasolt emésztő-rendszerei NEC-ben?

- A:** Platina/etopozid kombináció.
- B:** Irinotekán/ciszplatin.
- C:** FOLFOX másodvonásban.
- D:** SSA első vonalban antiproliferatív céllal.