

KÖSZÖNTŐ / PREFACE

- 134 Bevezető gondolatok**
Introductory remarks

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL PUBLICATIONS

- 135 A darvadstrocel-összejtkelés hatékonyságának és biztonságosságának értékelése perianális, fisztulázó Crohn-betegségben**
Effectiveness and safety of darvadstrocel treatment in perianal fistulizing Crohn's disease
- 145 Endoszkópos ultrahang által vezérelt radiofrekvenciás abláció (EUH-RFA): Új lehetőség a hasnyálmirigy neuroendokrin tumorainak kezelésében**
Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation (EUS-RFA): a novel treatment modality for pancreatic neuroendocrine tumors

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEWS

- 151 A bélbarrier-károsodás jelentősége gyulladásos bélbetegségekben**
Significance of intestinal barrier damage in inflammatory bowel diseases

IRÁNYELVFIGYELŐ / GUIDELINE OBSERVER

- 158 A hidrogénkilégzési teszt irányelve a szénhidrát-malabszorpció vizsgálatára felnőtt betegek számára**
Guidelines for the hydrogen (H₂) breath test for the investigating of carbohydrate malabsorption in adult patients

- 165 A hidrogénkilégzési teszt irányelve a SIBO (a vékonybél bakteriális túlnövekedése) vizsgálatára**
Hydrogen breath test guideline on small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)

KLINIKAI KÉRDÉSEK – INTERJÚK/ CLINICAL QUESTIONS – INTERVIEWS

- 169 A felszívódási zavarok felismerésének és kezelésének jelentősége**

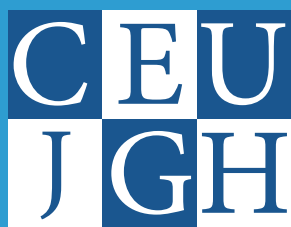
TÁMOGATOTT KÖZLEMÉNYEK / SPONSORED PUBLICATIONS

- 171 A *Bacillus clausii* hatékonysága az antibiotikumhoz társuló hasmenés megelőzésében**
- 172 A „macrogol forradalma” a székrekedés kezelésében**
- 175 Mérsékelt és súlyos fokú Crohn-betegségben szenvedők risankizumabbal és ustekinumabbal végzett kezelésének összehasonlítása**
- 177 A *Saccharomyces boulardii* a kórházi eredetű, *Clostridioides difficile* által okozott fertőzés kockázatának csökkentésében**

- 179 Az exogén proteázok és lipázok mint prebiotikumok**

SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS

- 173 Egy sokoldalú belgyógyász-gasztroenterológus portréja**
Beszélgetés Beró Tamás professzorral
- 180 Akkreditált továbbképző tanfolyam**
Continuous medical education



Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 11, Issue 4 / December 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 Czákó
Mária Figler
György Miklós Buzás
Péter Hegyi
Ferenc Izbéki
Márk Juhász
Ilma Korponay-Szabó
László Madácsy
Béla Molnár
Attila Oláh
Károly Palatka
Mária Papp
András Rosztóczy
Richárd Schwab
Zoltán Szepes
László Tiszlavicz
István Tornai

Section Editors

János Novák
György Székely
Áron Vincze

Case Report Editors

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

International Advisory Board

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

A közelmúltban zajlott le sikeresen az UEGW idei kongresszusa Berlinben, amely magas színvonalon tekintette át a tápcsatorna betegségeinek diagnosztikus és terápiás újdonságait; számos szekció foglalkozott a gyulladásos bélbetegségekkel, az onkológiával, a mikrobiom jelentőségével, az endoszonográfia legújabb eredményeivel. A másik sikeres, hazai rendezvényünk az Endoszkópos Szekció és a Gyakorlati Gasztroenterológia (GYAGA) közös rendezvénye volt Budapesten, ahol ezúttal a gyulladásos bélbetegségekhez kapcsolódó témák játszották a főszerepet: érdekes eseteket hoztak a centrumokból, fontos téma volt a multidiszciplináris teamek jelentősége, de foglalkoztak a korszerű polypectomia irányelveivel is. A CEU-JGH aktuális számát *Bacsur Péter és munkatársai* eredeti közleményével indítjuk, amely a fisztulázó Crohn-betegek összejtkezelésének tapasztatait ismerteti; *Lassú Péter és Szmola Richárd* az endoszkópos ultrahang által vezérelt radiofrekvenciás tumorkezeléssel kapcsolatos saját tapasztalataikról számolnak be a hasnyálmirigy neuroendokrin daganatai esetén. *Szabó Anita és munkatársai* a bélbarrier-károsodás jelentőségéről értekeznek gyulladásos bélbetegségben. *Bajor Judit és munkacsoportja* a hidrogénkilégzési teszt irányelveit ismerteti a szénhidrát-malabszorpció és a vékonybél bakteriális túlnövéseinek diagnosztikájában. Végül szeretettel ajánlom mindenki figyelmébe *Székely György* izgalmas interjút *Beró Tamás professzorral*, aki a pécsi egyetem kiváló gasztroenterológusa volt, és főként a malabszorpció témakörében alkotott maradandót. Az előttünk álló ünnepi időszakra minden kollegának, barátunknak áldott, békés ünnepeket kívánunk.

Altörjay István dr.
főszerkesztő

Introductory remarks

Dear Colleagues and Friends!

Recently we experienced a well-organized and high level UEGW congress, in Berlin, where several sections dealt among others with the newest therapeutic possibilities in inflammatory bowel disorders, with gastrointestinal oncology, microbiome-research, and new directions of endosonography. Here, in Budapest we had a common meeting of the Endoscopy Section and the Practical Gastroenterology (GYAGA) conference, where this year inflammatory bowel disorders were one of the main topics: interesting cases were presented from several centers, and also the importance of the multidisciplinary teams were discussed, besides the new guidelines of polypectomy were also presented. In the present issue of CEU-JGH, first You find an interesting original publication about the stem cell treatment of fistulizing Crohn's patients by *Peter Bacsur and co-workers*, then *Peter Lassú and Richard Szmola* present their results about the radiofrequency ablation of neuroendocrine pancreatic tumors directed by endosonography. *Anita Szabó and co-workers* give an interesting summary about the significance of intestinal barrier damage in inflammatory bowel disorders. *Judit Bajor and her group* present the guidelines of the hydrogen breath test for the diagnosis of carbohydrate malabsorption in adults and in patients with small intestinal bacterial overgrowth. Finally, I cordially draw Your attention to the interesting interview of *György Székely* with *Professor Tamas Beró*, one of the great gastroenterologists of the Pécs Medical University, who made excellent research especially in the field of maldigestion and malabsorption. As we approach the end of the Year, we wish You all blessed, peaceful Christmas and a very happy, successful New Year!

István Altörjay, MD
Editor-in-chief

Aegroto dum anima est, spes esse dicitur.
(Cicero)

A darvadstrocel-össejtkezelés hatékonyságának és biztonságosságának értékelése perianális, fisztulázó Crohn-betegségben

Bacsur Péter dr.^{1,2}; Csák Stefánia dr.¹; Daniel Shaham dr.³; Zuzana Serclova dr.^{4,5}; Resál Tamás dr.^{1,6}; Farkas Bernadett dr.¹; Sarlós Patrícia dr.⁷; Miheller Pál dr.⁸; Nitsan Maharshak dr.³; Meir Zemel dr.⁹; Ariella Shitrit dr.¹⁰; Bálint Anita dr.¹; Fábián Anna dr.¹; Bor Renáta dr.¹; Bősze Zsófia dr.¹; Ivány Emese dr.¹; Szepes Zoltán dr.¹; Farkas Klaudia dr.^{1,2}; Katerina Vlkova dr.⁴; Aneta Tremerova dr.^{4,5}; Petra Zuskova dr.^{4,5}; Ábrahám Szabolcs dr.¹¹; Molnár Tamás dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Szeged, Magyarország

²HCEMM-USZ Transzlációs Kolorektális Kutatócsoport, Szeged, Magyarország

³IBD Unit, Tel Aviv Medical Center, affiliated to the Faculty of Medical and Health Sciences, Tel Aviv University, Israel

⁴Clinical IBD Center ISCARE, Surgical Department, Prague, Czech Republic

⁵Surgical Department, University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic

⁶Észak-Pesti Centrumkórház, Honvédkórház, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest, Magyarország

⁷Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I.sz. Belgyógyászati Klinika Gasztroenterológiai Tanszék, Pécs, Magyarország

⁸Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest, Magyarország

⁹Colorectal Unit, Surgical Division, Tel Aviv Medical Center, Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel

¹⁰Digestive Diseases Institute - IBD-MOM Unit, Shaare Zedek Medical Center, Hebrew University, Jerusalem, Israel

¹¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, Szeged, Magyarország
Correspondence: molnar.tamas@med.u-szeged.hu

Bevezetés: A perianális, fisztulázó Crohn-betegség (PFCD) rendkívül nagy terhet jelent a betegek életében. A mesenchymalis össejtkezelés hatékonysága és biztonságossága ellentmondásos, és hiányoznak a valós életből származó evidenciák. Vizsgálatunk célja a darvadstrocel terápia alkalmazhatóságának vizsgálata volt a PFCD kezelésében.

Módszerek: Retrospektív, multicentrikus vizsgálatunkba perianális fisztulával rendelkező, Crohn-betegségben szenvedő résztvevőket vontunk be; az utánkövetés minimum 6 és maximum 12 hónap volt. Elsődleges kimenetelként elemeztük a perianális klinikai remisszió (az összes kezelt fisztula záródása) arányát a 26. és az 52. héten, míg a másodlagos kimenetel a klinikai válasz aránya (≥ 1 záródott, kezelt fisztula), a perianális aktivitás (PDAI), a betegelégedettség és a nemkívánatos események megjelenése volt. Az adatokat bevonáskor, valamint a 26. és az 52. héten gyűjtöttük. A hatékonyságot jellemző kimenetelek predikciójához logisztikus regressziós analízist végeztünk.

Eredmények: Összesen 223 beteg adatai alapján (férfi/nő arány 0,48) a perianális klinikai remisszió aránya 78,2% és 62,3% volt a 26. és az 52. héten, míg a kiindulási PDAI pontszám (OR: 0,75), a fisztulák száma

Szerzői munkamegosztás:

Koncepció: BP, ÁSZ, MT; erőforrások: ÁSZ, MT; adatkezelés: BP, DS, ZS, RT, FB, SP, MP, NM, MZ, AS, BA, FA, BR, BZS, IE, KV, AT, PZ, SZ, FK; adatgyűjtés és adatelemzés: BP, RT; analízis és módszertan: BP, RT, ÁSZ, MT; kézirat szerkesztése – eredeti közlemény: BP; kézirat szerkesztése – lektorálás: DS, RT, FB, SP, MP, NM, MZ, AS, BA, FA, BR, BZS, IE, KV, ZSZ, KV, AT, PZ, FK, SZ, ÁSZ, MT. Minden szerző elolvasta és jóváhagyta a jelen kéziratot.

(OR: 0,28) és a műtétek között eltelt idő (OR: 0,98) a kezelés sikertelenségével volt összefüggésben. A klinikai válasz aránya 84,4% és 79,8% volt a 26. és az 52. héten. Továbbá a betegek 77,8%-a és 78,4%-a tapasztalta a szubjektív perianális tünetek javulását a 26. és az 52. héten mért adatok alapján. Nemkívánatos események a betegek 13,5%-ánál jelentkeztek: leggyakrabban perianális tályogot és proctalgiait rögzítettek.

Következtetés: A hatékonysági adatok vizsgálatunkban magasabbak, mint a klinikai vizsgálatok adatai. A biztonsági profil megnyugtató és a betegek elégedettsége magas. A megfelelő betegkiválasztás és a sebészi tapasztalat segíthet a sikeres kezelés elérésében.

KULCSSZAVAK: Crohn-betegség, darvadstrocel, perianális betegség, mesenchymalis őssejtkezelés

Effectiveness and safety of darvadstrocel treatment in perianal fistulizing Crohn's disease

Background: Perianal fistulas of Crohn's disease (CD) create a significant burden on patient lives. However, the efficacy and safety of adipose-derived mesenchymal stem cell treatment are contradicting, and real-world evidence is lacking. We aimed to examine the usability of darvadstrocel therapy in managing perianal CD.

Methods: In this retrospective multicenter study, CD patients with perianal fistulas were enrolled and followed. The primary outcome was perianal clinical remission (all treated fistulas have closed) at weeks 26 and 52, while the secondary outcomes were clinical response rates (≥ 1 fistulas have closed), perianal activity (PDAI), patient satisfaction, and adverse events. The data was recorded at the baseline and weeks 12, 26, and 52. Prediction of primary outcomes was performed by logistic regression.

Results: Overall, based on the data of 223 patients (male/female ratio: 0.48), perianal clinical remission was achieved in 78.2% and 62.3% until week 26 and 52, whereas baseline PDAI score (OR: 0.75), number of fistulas (OR: 0.28), and the number of weeks after preparation for surgery (OR: 0.98) were associated with treatment failure. The clinical response rates were 84.8% and 79.8% at week 26 and 52. Moreover, the improvement of subjective perianal symptoms was achieved in 77.8% and 78.4% of the patients, respectively. Adverse events occurred in 13.5% of the patients, with perianal abscesses and proctalgia reported the most.

Conclusion: Effectiveness data are higher than the clinical trials. The safety profile is reassuring, and patients' satisfaction is high. Appropriate patient selection, fistula preparation, and expertise may help to achieve treatment success.

KEYWORDS: Crohn's disease, darvadstrocel, perianal disease, mesenchymal stem cell treatment

Bevezetés

A Crohn-betegség (CD) a szervezet idült, immunmediált, ismeretlen etiológiájú megbetegedése, amelynek betegségfolyása során az extraintestinalis tüneteken túl különböző méretű fekélyes léziók, penetráló, illetve szűkületet okozó szövődmények jelenhetnek meg az emésztőtraktusban, valamint a perianális fisztulák kialakulása tovább ronthatja a betegek életminőségét. Emiatt a betegség rendkívül nagy terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre (1).

A Crohn-betegségben szenvedők 10–26%-ánál jelenik meg perianális fisztula a betegségfolyás során (PFCD, perianal fistulizing Crohn's disease) (2–4). A perianális fisztulák kapcsolatot teremtenek a perianális bőrfelszín és az anális csatorna vagy a rectum között, és gyakran tályogot

drenálnak, így a fenotípus kezelése rendkívül nehéz (3, 5). Ennek hátterében az áll, hogy a CD gyulladásos mechanizmusai a citokineken keresztül a mátrix-metalloproteázok expanzióját és a hámsejtréteg gyengülését okozzák, amelyek így epithelialis-mesenchymalis tranzícióhoz és fisztulaképződéshez vezetnek (5).

A PFCD-ben szenvedő betegek életminősége a luminalis tünetek mellett jelenlévő, a perianális tünetekből fakadó korlátozottság miatt általánosságban rossz; kezelésük nehéz és költséges, a gyógyulás pedig időigényes és gyakran részleges, vagy csak átmeneti (5, 6).

A PFCD kezelése multidiszciplináris szemléletet igényel: szükséges kolorektális sebészt, gasztroenterológust és radiológust bevonni a döntéshozatalba. Az Európai Crohn és Colitis Társaság ajánlása alapján teljes fisztulazáródás anti-TNF alkalmazásával érhető el

a legnagyobb eséllyel (infliximab vagy adalimumab), míg az antibiotikus monoterápia vagy a szisztémás immunszuppresszió mellett nem áll rendelkezésre elegendő evidencia (7).

A gyógyszeres kezelések sikertelensége esetén több sebészeti módszer alkalmazható. Válogatott esetekben a fisztulák zárhatók előretolt lebenyképzéssel, az intersphinctericus nyílás zárásával (LIFT), fibrinragasztóval vagy fisztuladugóval, míg a nem felszívódó, „seton” fonállal történő drenázs minden esetben javasolt (7, 8). A sebészeti eljárások sokszínűségének ellenére a refrakter betegség előfordulása, valamint a szövődmenyráta továbbra is magas (8).

Az ADMIRE-CD klinikai vizsgálat igazolta az MSC-kezelés hatékonyságát (darvadstrocel) és biztonságosságát PFCD-ben szenvedő betegeknél (9). A placebokontrollált, multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban először 24 héten át, majd ezután újabb 104 héten át követték a pácienseket. A kezelt betegek 51,5%-a, míg a placebocsoport (tagjai csak sebészeti kezelést kaptak) 35,6%-a mutatott kombinált klinikai és radiológiai remissziót. A biztató eredmények mellett nagy arányban jelentek meg adverz eseményként anális tályogok és proctalgia (9–11). Habár a klinikai vizsgálatok metaanalízisének adatai az MSC-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát mutatják, kevés a való életből származó eredmény (11–13). Továbbá egy közelmúltban záródott, globális, randomizált, kontrollált vizsgálat (ADMIRE-CD-II) eredményei nem igazolták a darvadstrocelkezelés szuperioritását a placebóval kombinált sebészeti kezeléssel szemben, így felmerül az MSC-kezelés kérdéses szerepe a PFCD kezelésében (14). Továbbá a kezelés pozicionálásához szükséges, való életből származó adatok csaknem hiányoznak (15–17).

Összegezve: a jelenleg rendelkezésre álló evidenciák elmentmondásosak a darvadstrocelkezelés alkalmazhatóságával kapcsolatban. Emiatt vizsgálatunk célja volt a darvadstrocelkezelés hosszú távú hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata PFCD-ben, valós, klinikai multicentrikus környezetben.

Anyagok és módszerek

Elrendezés és résztvevők

Jelen retrospektív, multicentrikus kohorszvizsgálatot három ország (Izrael, Csehország és Magyarország) hat, tercier IBD-centrumában végeztük. Olyan, Crohn-betegségben szenvedő felnőtteket (≥ 18 éves) vontunk be konszekutív módon, akik 2019. január 1. és 2023. szeptember 30. között MSC-kezelésben (darvadstrocel) részesültek a hagyományos kezelésre refrakter (a fisztuladrenázs és a farmakoterápia hatástalansága, beleértve a betegbevonást megelőző 6 héten belül bármilyen biológiai kezelést) PFCD (≤ 2 belső és ≤ 3 külső nyílás) miatt. Alapvonalként definiáltuk az MSC-kezelés alkalmazásának napját, míg az utánkövetést legalább 6 és legfeljebb 12 hónapig végeztük. Kizárási kritériumot jelentett a mérsékelt vagy súlyos luminalis aktivitás (CDAI ≥ 220) (18), aktív CD a végbélben, > 2 cm intraabdominalis tályog, egyidejűleg fennálló

rectovaginalis fisztula vagy deviáló sztóma, rektális vagy anális szűkület és sebészi beavatkozás (kivéve a perianális sipolyok tekintetében a sebészeti/setondrenázs). A vizsgálat eredményeinek bemutatása a STROBE-ajánlás szerint történik (19). Valamennyi beteg írásbeli, tájékozott beleegyezését adta a rendszeres egészségügyi ellátáshoz és a darvadstrocelkezeléshez.

A darvadstrocel alkalmazása

A darvadstrocelt a fisztulajáratok alapos kürettjét követően és a seton revíziója után intralézionális injekció formában szükséges alkalmazni a gyártó ajánlásainak megfelelően. A beavatkozás során a belső nyílások öltéssel való zárása után 120 millió összetett (5 millió sejt/ml) injektáltunk a fisztulajáratok falába. A vizsgálatban részt vevő centrumok, valamint a betegeket ellátó sebészek részt vettek az ADMIRE-vizsgálatban, azonban a betegbeválasztásnak nem volt feltétele az ADMIRE-tanulmányban való részvétel.

Adatgyűjtés

A kórházi medikai rendszerekben elérhető ambuláns lapok, zárójelentések és leletek felhasználásával az adatokat egységes adatbázisba gyűjtöttük, majd anonim módon elemeztük. Az MSC-kezelést megelőzően a betegek egy preparációs műtéten estek át, amely során a sipolyjáratokat kürettálták és járatokat nem felszívódó „seton” fonalakkal zárták. A demográfiai adatokat (életkor, nem, születési dátum, életkor a diagnóziskor), a klinikai adatokat (a betegség lokalizációja a Montreal-osztályzás (20) alapján, a korábbi gyógyszerek, a jelenlegi gyógyszerek, a korábbi műtétek) és az MSC műtéti adatokat a betegbevonás időpontjában rögzítettük, míg a perianális betegség aktivitási adatait a bevonáskor, majd a 12., a 26. és az 52. héten (ha rendelkezésre állt) mértük. A vizsgálati elrendezés miatt az adatgyűjtés időpontja a referenciaidőpontot megelőző/követő egy héten volt lehetséges, a reguláris megjelenések alkalmával.

A perianális betegség leírására a Parks-féle sipolyosztályzást alkalmaztuk (21). A luminalis klinikai aktivitást a CDAI (≥ 150) pontszámmal, az endoszkópos aktivitást a SES-CD-vel (≥ 3) (22), míg a perianális panaszokat a PDAI-pontszámmal objektivizáltuk (23). A betegek CRP-szintjét, a módosított Van Assche-indexet (24) (ha MRI-felvétel rendelkezésre állt), valamint a betegek elégedettségét egy hárompontos Likert-skála segítségével (25) (javult, nem változott, romlott) mértük a 12., a 26. és az 52. héten. Szintén rögzítettük az időfüggő változókat, mint például a nemkívánatos eseményeket (AE), a kezelés után újból megnyíló fisztulákat, illetve a kezelés után fellépő anális szűkületet. Az adatgyűjtést 2024. február 1. és április 30. között végeztük.

Kimenetek és definíciók

A vizsgálat elsődleges kimenetele a 26. és az 52. héten mért perianális klinikai remisszió volt, amelyet a gasztroenterológus és/vagy a kolorektális sebész határozott meg a kezelt fisztulák valamennyi külső nyílásának záró-

dása esetén. Másodlagos kimenetelként elemeztük a 26. és az 52. héten mért klinikai válasz arányát, amennyiben a kezelt sipolyok legalább egy külső nyílása bezáródott az értékelő véleménye alapján. A kezelés sikertelenségét akkor határoztuk meg, ha egyetlen kezelt sipolyját sem záródott be a kezelés után. Harmadlagos kimenetelként határoztuk meg a 12., a 26. és az 52. héten a perianális klinikai aktivitási arányokat (a >4-es PDAI-pontszámmal definiálva [26]), a betegek elégedettségét, valamint a kórházi kezeléseket igénylő AE-k megjelenését (gyakoriság/100 betegév alapján). Alcsoportelemzést is végeztünk az elsődleges eredmények tekintetében a résztvevő centrum betegforgalmát figyelembe véve (>100 kezelt eset).

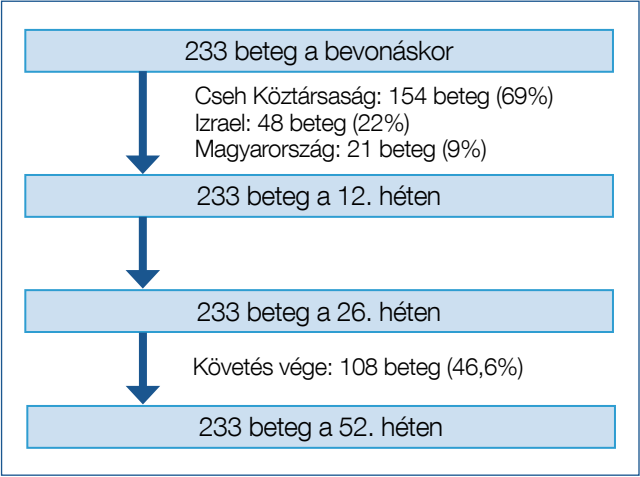
Statisztikai analízis

Statisztikai erő számításra nem volt mód, hiszen az összes alkalmas beteget bevontuk és elemeztük, míg kontrollcsoport nem állt rendelkezésre; így elemszámbecslés sem történt. A folytonos változókat átlag és szórás vagy medián és interkvartilis terjedelem (IQR), míg a kategorikus változókat gyakoriság (%) formájában közöltük. A normalitást vizuális eszközök (hisztogramok és Q-Q plot) segítségével vizsgáltuk. A hipotézisvizsgálatokat kategorikus változók esetén khi-négyzet-teszt vagy Fisher-féle egzakt teszt segítségével, míg a folytonos változókat független mintás t-tesztekkel hasonlítottuk össze. Az elsődleges és a másodlagos kimenetekkel összefüggő potenciális kovariánsokat és zavaró tényezőket egyváltozós és többváltozós logisztikus regressziós modellek segítségével elemeztük. Az egyváltozós elemzésben szereplő, <0,15 p-értékkel rendelkező változókat vontuk be a többváltozós elemzésbe. A végleges többváltozós modelleket a valószínűségi arányok „forward” szelekciójával kaptuk. A regressziós analízisek illeszkedésének minőségét a Hosmer–Lemeshow-teszttel és a Nagelkerke R²-tel számoltuk, míg az adverz események időbeli jellemzőinek meghatározására a Kaplan–Meier-féle túlélési görbéket használtuk log-rank teszttel. Cox-féle regressziós modelleket is készítettünk az AE-vel összefüggő kovariánsok vizsgálatára. Az eredmények vizsgálatakor az elemzést az elérhető betegadatokkal végeztük el, míg a többszörös összehasonlítás torzításának csökkentésére Bonferroni-korrekciót alkalmaztuk. A kétoldalas <0,05 p-értéket tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai elemzést az IBM SPSS szoftver (Windows. 29.0 verzió, IBM Corp., Armonk, NY) segítségével végeztük.

Etikai engedély

A tanulmányt a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ hagyta jóvá az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatásaitikai Bizottságának javaslata alapján (nyilvántartási szám: NNGYK/GYSZ/12796-4/2024). A vizsgálatot a Helsinki Nyilatkozat elvei szerint végeztük (Helsinki Nyilatkozat 1975, 6. felülvizsgálat, 2008). A résztvevő centrumok esetében a helyi etikai bizottságok hagyták jóvá a kutatást. Valamennyi beteg írásbeli beleegyezését adta az egészségügyi ellátáshoz és darvadstrocelkezeléshez.

1. ábra: A betegbevonás és utánkövetés folyamatábrája



Eredmények

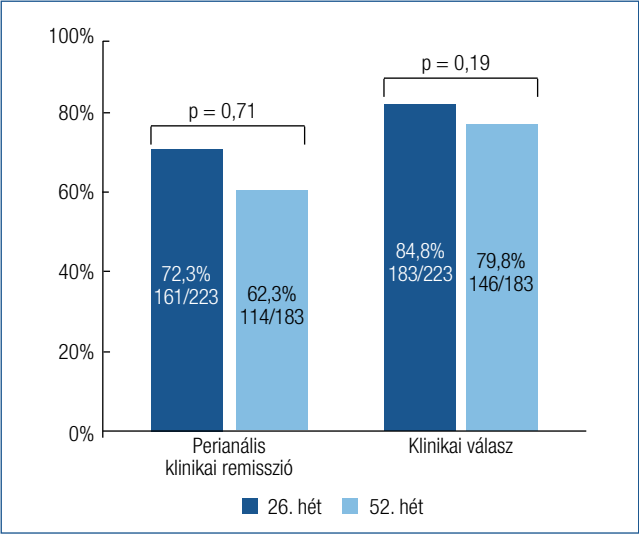
Populációs jellemzők

Összesen 223 fő, CD-ben szenvedő beteg adatait elemeztük (férfi/nő arány 0,48); az utánkövetési idő mediánja 51,9 hét (IQR: 48–53) volt. A betegek 69%-át (154/223), 22%-át (48/223) és 9%-át (21/223) a Cseh Köztársaság, Izrael és Magyarország centrumaiban kezelték. A bevonáskor a medián életkor 39 év (IQR: 33–49) és a betegségük medián időtartama 13 év (IQR: 7–21) volt. A betegek körülbelül háromnegyede (75,7%) nem dohányzott. Összesen a páciensek 69,1%-át nagy betegforgalmú tercier központban kezelték. A betegbevonás és utánkövetés folyamatábrája az 1. ábrán látható. A leggyakoribb lokalizáció az ileocolon (43,5%) volt, és a betegek 40,7%-a korábban már átesett bélreszekción. A kohorsz többsége (91,5%) a kiindulási időpontban klinikai remisszióban volt. Emellett a betegek 41,7%-ánál alkalmaztak immunmodulátort, míg több mint háromnegyedük anti-TNF-kezelésben részesült. A betegek 57,4%-ának felvételkor egy sipolyjárata volt; a sipolyjáratok többsége transsphinctericus lokalizációjú volt. Elágazó sipolyjáratozt az esetek 13,9%-ában regisztráltak. A betegek több mint felénél a PDAI-pontszám <4 volt (57,8%). A klinikai és demográfiai alap adatokat az 1. táblázat tartalmazza.

Hatékonyság és predikció

Összesen a betegek 100%-ának, illetve 82,1%-ának adatai álltak rendelkezésre a 26. és az 52. héten. A betegek 72,2%-a (161/223) és 62,3%-a (114/183) a 26., illetve az 52. hétre klinikai remisszióba került. Az 52. heti klinikai remisszió kapcsolatot mutatott a beavatkozás időszakában alkalmazott antibiotikumhasználattal (OR: 0,159; 95% CI: 0,066–0,382), a kiindulási PDAI-pontszámmal (OR: 0,753; 95% CI: 0,659–0,859) és az elágazó fisztulák jelenlétével (OR: 0,417; 95% CI: 0,172–1,011), míg a 26. heti remissziós kimenetel az előkészítés és a transzplantációs műtét között eltelt idővel (OR: 0,976; 95% CI: 0,965–0,986) és a kiindulási fisztulák alacsony számával (OR: 0,278; 95% CI: 0,127–0,609) párosult. Az elsődleges eredmények elérése gyakrabban volt meg-

2. ábra: A 26. és az 52. héten mért perianális klinikai remisszió és klinikai válasz arányai



1. táblázat: A résztvevők demográfiai és klinikai jellemzői

Változók	CD (n=223)	Bevonáskor alkalmazott konvencionális terápia: n (%)
Utánkövetési idő: hét, medián (IQR)	51,9 (48–53)	Orális 5-ASA 23 (10,3)
Nem: nő (%)	107 (48)	Topikális 5-ASA 3 (1,3)
Életkor a bevonáskor: évek, medián (IQR)	39,0 (33–49)	Budezonid 1 (0,4)
Dohányzási jellemzők: n (%)		Azatioprin 93 (41,7)
Soha 137 (61,4)		Szisztémás kortikoszteroid 10 (4,5)
Aktív dohányzó 49 (22,0)		Bevonáskor alkalmazott biológiai terápia: n (%)
Leszokott 32 (14,3)		Anti-TNF 167 (74,9)
Hiányzó adat 5 (2,2)		Vedolizumab 12 (5,4)
Betegségfennállás bevonáskor: évek, medián (IQR)	13 (7–21)	Natalizumab 2 (9,0)
Megelőző bélreszekció: n (%)		Ustekinumab 35 (15,7)
Vékonybélsegmens 5 (2,2)		Guselkumab 1 (0,4)
Vastagbélsegmens 17 (7,6)		Ozanimod 1 (0,4)
Ileocolon 69 (30,9)		Sipolyok jellemzői: n (%)
Betegség lokalizációja: n (%) ⁺		Sipolyok száma
Ileum 71 (31,8)		1 128 (57,4)
Colon 55 (24,7)		2 81 (36,3)
Ileocolon 97 (43,5)		3 14 (6,3)
Felső GI traktus 11 (4,9)		Külső nyílások száma
Betegség aktivitása		1 127 (57,0)
CDAI: átlag (±SD) 51,1 (53,1)		2 79 (35,4)
PDAI: >4, n (%) 129 (57,8)		3 17 (7,6)
CRP: mg/l, átlag (±SD) 14,7 (9,5)		Belső nyílások száma
SES-CD, átlag (±SD) 0,5 (1,1)		1 177 (79,4)
Megelőző biológiai terápia: n (%)		2 46 (20,6)
1 hatóanyag 63 (28,3)		Elágazó fisztula jelenléte 31 (13,9)
2 hatóanyag 38 (17,0)		Sipolyok osztályozása: n (%) [*]
≥3 hatóanyag 15 (6,7)		Intersphinctericus 33 (14,8)
		Transsphinctericus 177 (79,4)
		Extrasphinctericus 13 (5,8)
		Suprasphinctericus 18 (8,1)
		MRI történt az utánkövetés alatt 24 (10,8)

⁺Montreal-osztályozás; ^{*}Parks-osztályozás
Rövidítések: CD = Crohn-betegség; n = elemszám; IQR = interkvartilis terjedelem; SD = standard deviáció; CDAI = Crohn's Disease Activity Index, Crohn-betegség aktivitási index; PDAI = Perianal Disease Activity Index, perianális betegség aktivitási index; CRP = C-reaktív protein; SES-CD = Simple Endoscopic Severity of Crohn's Disease, Crohn-betegség endoszkópos súlyosságát mérő pontrendszer; MRI = mágneses rezonancia képalkotás; FU = utánkövetés; TNF = tumornekrózisfaktor-alfa

figyelhető a nagy betegforgalmú központokban a 26. héten (82,5% vs. 49,3%; X²=26,153; p <0,001) és az 52. héten (72,0% vs. 41,4%; X²=15,815; p <0,001). A klinikai válasz aránya 84,8% (189/223) és 79,8% (146/183) volt a 26. és az 52. héten. A 26. héten a klinikai válaszarányok összefüggésbe hozhatók voltak a betegség ileocolicus lokalizációjával (OR: 3,482; 95% CI: 1,228–9,879), a bélreszekcióval (OR: 2,998; 95% CI: 1,123–8,006), a külső fisztulanyílások számával (OR: 7,997; 95% CI: 2,223–28,767) és az előzőleg alkalmazott biológiai terápiával (OR: 0,140; 95% CI: 0,052–0,378). A kezelés sikertelensége az 52. héten összefüggött a nő nemmel (OR: 0,392; 95% CI: 0,157–0,980) és a transzplantációs műtét elhúzódsával (OR: 0,992; 95% CI: 0,984–0,999). Sem a klinikai remissziós arányok (X²=0,143; p=0,71), sem a klinikai válaszok aránya (X²=1,722; p=0,19) nem változtak az 52. hétig. A 2. táblázat a modellszelekciót követő, többváltozós regresszió prediktív eredményeit mutatja be. A 2. ábra a 26. és az 52. héten mért perianális

2. táblázat: Többváltozós logisztikus regressziós modell a terápiás hatékonyság előrejelzésére

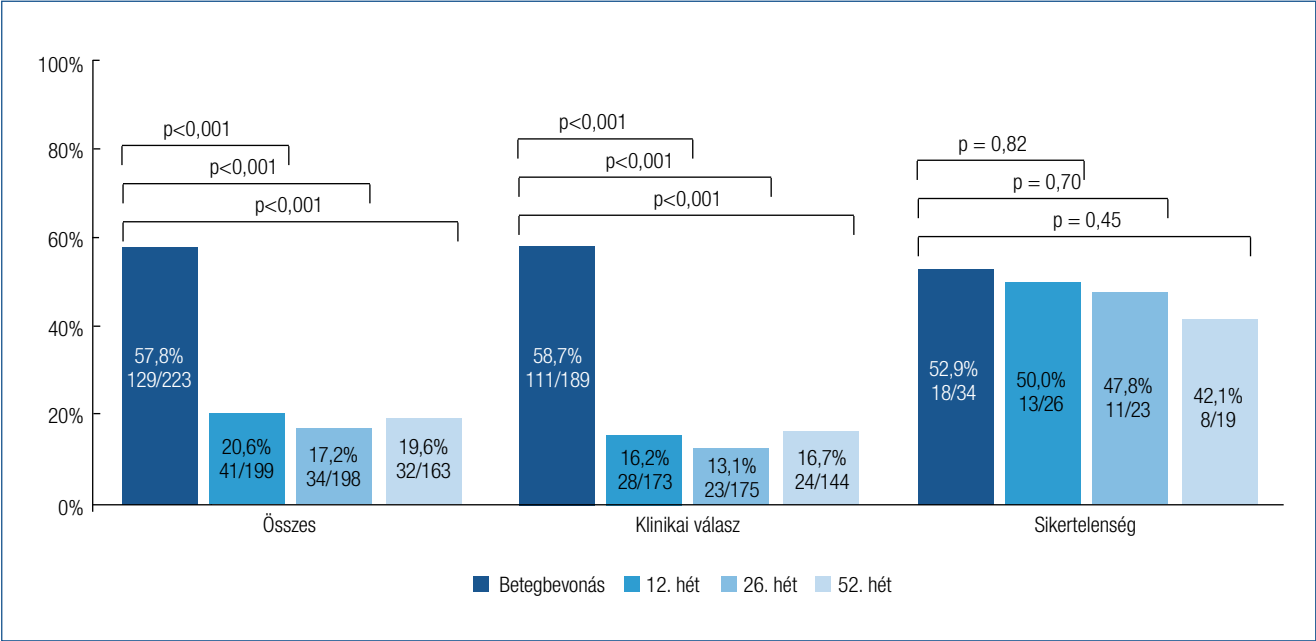
Kimenetel	Változók	Sig.	O.R.	95% CI	
Klinikai remisszió a 26. héten	Antibiotikumhasználat transzplantációnál	<0,001	0,159	0,066	0,382
	PDAI	<0,001	0,753	0,659	0,859
	Elágazó sipoly	0,053	0,417	0,172	1,011
Klinikai remisszió az 52. héten	Előkészítés és a transzplantáció közti idő (hét)	<0,001	0,976	0,965	0,986
	Sipolyok száma				
	1	<0,001			
	2	<0,001	0,278	0,127	0,609
Klinikai válasz a 26. héten	3	<0,001	0,062	0,014	0,281
	Lokalizáció*				
	L1	0,027			
	L2	0,936	0,957	0,329	2,785
	L3	0,019	3,482	1,228	9,879
	Megelőző reszekció	0,028	2,998	1,123	8,006
	Megelőző biológiai terápia	<0,001	0,140	0,052	0,378
Klinikai válasz az 52. héten	Külső nyílások száma	0,001	7,997	2,223	28,767
	Nem (nő)	0,045	0,392	0,157	0,980
	Előkészítés és a transzplantáció közti idő (hét)	0,030	0,992	0,984	0,999

*Montreal-osztályozás
Rövidítések: Sig. = szignifikanciaszint, O.R. = odds ratio, esélyhányados (exp[B]), 95% CI = 95% konfidenciaintervallum, PDAI = perianal disease activity index, perianális betegség aktivitás index

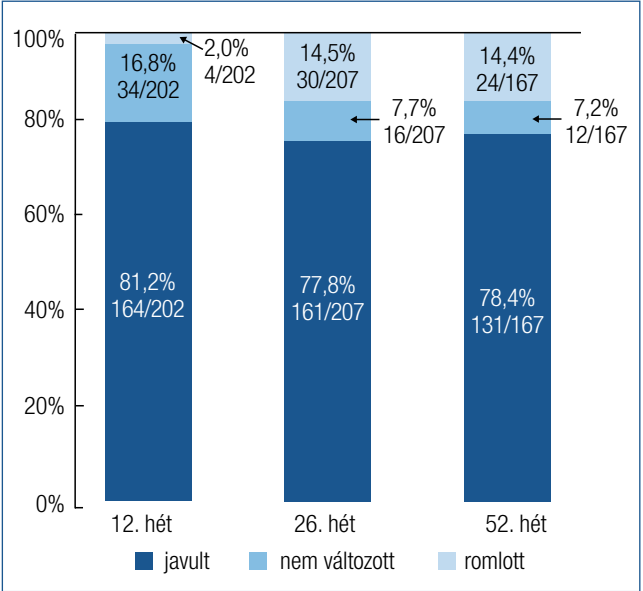
klinikai remissziót elérő betegek arányára vonatkozó adatokat mutatja be. A bevonáskor a betegek 57,8 %-ának (129/223) volt aktív perianális betegsége (PDAI >4). Ez az arány 20,6%-ra (41/199; $X^2=60,638$; $p<0,001$), 17,2%-ra (34/198, $X^2=32,596$; $p<0,001$), és 19,6%-ra (32/163; $X^2=56,566$; $p<0,001$) csökkent a 12., a 26. és az 52. hétre. A 26. hétre reagáló betegek körében hasonló csökkenés igazo-

lódott. Az aktív perianális betegség aránya azonban nem csökkent a 26. héten a sikertelen kezelést tapasztalók körében. A 3. ábra az aktív perianális betegségben szenvedő betegek arányát mutatja a kiindulási időpontban, valamint a 12., a 26. és az 52. héten mért adatok szerint. Fontos kiemelni, hogy a betegek 81,2%-a (164/202), 77,8% (161/207) és 78,4%-a (131/167) tapasztalt javulást

3. ábra: Aktív perianális betegségben szenvedők aránya a kiindulási időpontban, a 12., a 26. és az 52. héten



4. ábra: A betegek tapasztalatai a 12., a 26. és az 52. héten



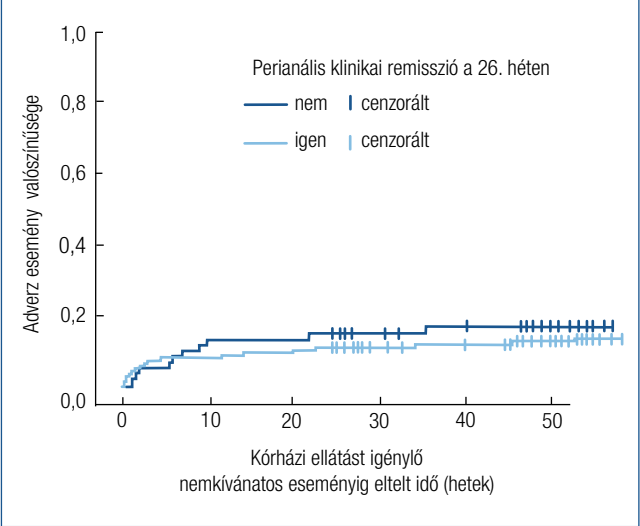
a szubjektív tünetekben, míg 16,8%-a (34/202), 7,7%-a (16/207) és 7,2%-a (12/167) nem tapasztalt változást a 12., a 26. és az 52. hétig. A 4. ábra a betegek tapasztalatait mutatja be.

Biztonság
Összességében 204 betegévet regisztráltunk, míg 13,5%-ban (14,7/100 betegév) jelent meg kórházi kezelést igénylő AE a követés során. Az AE-k megjelenéséig eltelt idő mediánja 51,1 hét (IQR: 27,9–52,9) volt a kezelés után. Az AE-k előfordulása azonos volt a 26. héten elért perianális klinikai remisszió szerint rétegzett csoportok esetében ($X^2=0,522$; $p=0,47$). Az AE-k előfordulása kapcsolatot mutatott a magasabb kiindulási PDAI-pontszámmal (HR: 1,148; 95% CI: 1,021–1,290), míg az aktív dohányzás (HR: 0,227; 95% CI: 0,054–0,957) csökkent kockázattal párosult. A 3. táblázat az AE-k további részleteit mutatja be, míg az 5. ábra az AE-k megjelenéséig eltelt idő görbéjét szemlélteti a 26. héten bekövetkezett perianális klinikai remisszió szerint.

3. táblázat: Kórházi ellátást igénylő nemkívánatos események száma és részletei a követés során

	Esemény (betegszám=223)	Incidenciaarány/100 betegév (teljes betegév=204,2)
Összes nemkívánatos esemény	30	14,7
Perianális tályog	14	6,9
Perianális fájdalom	9	3,9
Perianális haematoma	2	0,49
Megnövekedett perianális váladékozás	1	0,49
Pulmonális embólia	1	0,49
Invazív ductalis carcinoma	1	0,49
Húgyúti traktus fertőződése	1	0,49
Spontán abortusz	1	0,49

5. ábra. Kórházi ellátást igénylő nemkívánatos eseményig eltelt idők a 26. héten bekövetkezett perianális klinikai remissziók szerint ($X^2=0,522$; $p=0,47$)



Megbeszélés

Jelen multicentrikus kohorszvizsgálatban retrospektív módon elemeztük az MSC-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát perianális, fisztulázó CD-ben egyéves utánkövetési idővel. Összesen 6 centumból és 3 országból 223 beteget vontunk be a vizsgálatba konszekutív módon. A primer végpontként elemzett perianális klinikai remisszió aránya a 26. és az 52. héten 72,2%, illetve 62,3% volt, amely negatív összefüggést mutatott az antibiotikumhasználat, a kiindulási emelkedett PDAI-pontszámmal, az előkészítés és a műtét között eltelt idővel, valamint az elágazó fisztulák jelenlétével. AE a betegek 13,5%-ánál fordult elő, leggyakrabban perianális tályogot és végbéltáji fájdalmat jelentettek a betegek. Az AE-k előfordulása a kiindulási emelkedett PDAI-pontszámmal állt összefüggésben. Több klinikai vizsgálatot végeztek az MSC-kezelés hatékonyságának és biztonságosságának értékelésére a perianális fisztulával rendelkező, CD-ben szenvedő betegek

körében. Az ADMIRE-CD placebokontrollált klinikai vizsgálatban 212 fő, CD-ben szenvedő beteg vett részt. A 24. héten a 107 fő, darvadstrocellel kezelt betegcsoportból a placebóval kezettekhez (43%) képest nagyobb arányban (55%) érték el klinikai remissziót (az összes kezelt külső nyílás záródását) (9). Érdekes módon az ADMIRE-CD vizsgálat hosszú távú kiterjesztett vizsgálata 80%-os klinikai remissziós arányról számolt be az 52. héten az MSC-vel kezelt csoportban (11).

Egy II. fázisú klinikai vizsgálatban fibrinragasztót alkalmaztak az MSC-kezelés után a sipolyok lezárására. Bár a kutatás a fibrinragasztóval összefüggésben előnyről számolt be, a retrospektív, utánkövetéses értékelés azt mutatta, hogy a betegek nagy hányadánál nem sikerült a járatok tartós záródását elérni (11/21 vs. 10/13). Fontos kiemelni, hogy a vizsgálati populáció nem korlátozódott a CD-ben szenvedő betegekre (27, 28). Továbbá metaanalízisekkel és szisztematikus áttekintésekkel értékelték a darvadstrocelkezelés hatékonyságát, amely a placebóhoz képest előnyt mutatott a sipolyok gyógyulásában (29–31). Vizsgálatunkban a betegek 72,2%-a volt klinikai remisszióban a 26. héten, míg ez az arány az 52. hétre 62,3%-ra csökkent. Bár a klinikai válasz aránya a 26. héten 84,8% volt, ami magasabb volt, mint az ADMIRE-populációban (69% vs. 55%), fontos kiemelni, hogy a használt végpont szigorúbb volt a regisztrációs tanulmányban (a kezelt traktusok 50%-ának a záródása).

Ennek ellenére az ADMIRE-II globális, randomizált, kontrollált vizsgálat nem tudta igazolni az MSC-kezelés szuperioritását a placebóval összehasonlítva (kombinált remissziós arány a 24. héten: 48,8% vs. 46,3%). Bár ez megkérdőjelezi az eljárás létjogosultságát, a teljes publikáció még nem áll rendelkezésünkre. Bár az ADMIRE-II vizsgálatban a klinikai remissziós arányok alacsonyabbak voltak, a rendelkezésre álló néhány, valós klinikai környezetből származó adat a magasabb hatékonyság mellett szól. Ez összhangban van a forgalomba hozatalt követő INSPIRE-regiszter adataival és az ADMIRE-CD betegeinek retrospektív elemzésével (INSPECT), amely 76,6%-os és 67,4%-os klinikai remissziós arányt jelzett egy év elteltével (32). Mivel azonban az INSPIRE adatait még nem publikálták, a való életből származó adatok továbbra is korlátozottan érhetők el, hiszen csak néhány publikáció számol be valós tapasztalatokról, amelyekben átlagosan kevesebb mint 100 betegről közölnek adatokat.

Mindkét ADMIRE-vizsgálat a klinikai és radiológiai remisszió (<2 cm-es folyadékgyülemek hiánya) mint elsődleges végpontok kombinációjával értékelte a hatékonyságot, ami lehetetlenné tette a mi eredményeinkkel való megfelelő összehasonlítást. Ráadásul MRI vizsgálatot csak a betegek 10,8%-ánál (24/223) végeztünk az utánkövetés során, és a módosított Van Assche-pontszám csak a betegek 7,2%-ánál (16/223) állt rendelkezésünkre. Így radiológiai jellemzőket tartalmazó statisztikai elemzést nem végeztünk.

A regisztrációs vizsgálatok hatékonysága és a valós klinikai adatok közötti ellentmondások feloldása érdekében tanulmányunkban több kovariánst is értékeltünk a kezelek sikereségének előrejelzése céljából. Először: a ma-

gasabb kiindulási PDAI-pontszám, a kezeléskor alkalmazott antibiotikumhasználat, a sipolyok magasabb száma és az elágazó fisztulák jelenléte, a kezelés elhúzóódása, a női nem és a megelőzően alkalmazott biológiai terápia rosszabb klinikai kimenetekkel járt együtt. Másodszor: bár úgy tűnt, hogy a külső nyílások magasabb száma előre jelzi a sikertelen kezelést a 26. héten, ez nem volt egyértelmű a változók ferde eloszlása miatt (három traktus a betegek mindössze 7,6%-ánál). Harmadszor: a biológiai terápiák korábbi alkalmazása potenciálisan szelektálhatja az agresszívabb betegséglefolyású betegeket. Nem szabad azonban figyelmen kívül hagyni az MSC-kezelést megelőző farmakológiai kezelések lehetséges hatását (34). Ezen eredmények alapján a kezdeti perianális klinikai aktivitás, valamint a sipolyok száma és az elágazódás figyelembevételével segíthet a potenciálisan jobb kezelési kimenetelű betegek kiválasztásában, míg a megfelelő antibiotikumhasználat megfontolandó. A kohorszunkban észlelt magasabb hatékonyság okainak vizsgálatok megfontolható az ADMIRE-CD vizsgálatokhoz hasonló populációs jellemzők jelenléte. Mivel a betegek nagy hányada anti-TNF biológiai terápiában részesült, a klinikai és biokémiai aktivitási paraméterek alacsonyak voltak, és a fisztulák jellemzői is hasonlóak voltak. Mindazonáltal pontos összehasonlítás szükséges a teljes ADMIRE vizsgálati populációval.

Jelen tanulmányban a populációnk 69,1%-át a magas szintű, tercier központban kezelt betegek tették ki (ahol >150 beteget kezeltek darvadstrocellel). Ezen csoportban a kohorsz többi eleméhez képest magasabb hatékonyságot mértünk. Bár egyértelmű statisztikai szignifikancia nem határozható meg, mégis felvetődik a kolorektális sebészek, gasztroenterológusok és radiológusok tapasztalata a kezelést végző központban, amely hatással lehet a kezelés kimenetelére.

A perianális fisztulák klinikai lefolyása és a tünetek közötti összefüggést korábbi tanulmányok vizsgálták, amelyekben a <4-es PDAI-pontszámot inaktív betegségnek tekintették. Az ADMIRE klinikai vizsgálatban a PDAI-pontszám a kezelés után csökkent. A placebóval végzett vizsgálatban azonban <1-es csökkenést figyeltek meg (ADMIRE-CD 24. hét: -2,4 vs. -1,2; 52. hét: -2,3 vs. -1,4). Vizsgálatunkban a <4-es PDAI pontszámmal rendelkező betegek aránya nőtt a kezelés után, és az 52. hétig perzisztált (57,8%–19,6%), míg a nem reagáló egyének tekintetében nem észleltünk jelentős javulást.

Mindkét ADMIRE-publikációban a betegek viszonylag magas aránya ért el klinikai remissziót a kontrollcsoportokban (<40%) darvadstrocelkezelés nélkül. Ez az eredmény a kezelés előtt elvégzett, szigorú sipolyjárat-küretelés hatásával magyarázható. Ezért a kohorszunk magas eredményességi arányának hátterében álló potenciális okok között meg kell említeni a preparációs műtét fontosságát.

A szakirodalomban a betegek által jelzett tünetek és az életminőség értékelése korlátozott mértékben érhető el. Egy francia kísérleti vizsgálat során, amelyben 27 fő, perianális fisztulával rendelkező, CD-ben szenvedő beteg vett részt, a kezelés után jelentős javulást értek el a

betegek életminőségében (CAF-QoL). Ez az adat összhangban van a mi vizsgálatunkkal, amelyben a betegek 77,8–81,2%-a tapasztalta a klinikai tünetek javulását, magas szintű elégedettség mellett (17). Az ADMIRE-CD vizsgálatok az IBD életminőségi (IBDQ) pontszámának javulását mutatták a kezelés után a 26. héten (átlagos különbség: 3,8). Ugyanakkor a placebóval végzett vizsgálatban is megfigyelhető volt a pontszám csökkenése (átlagos különbség: 4,0) (10).

Jelen kohorszunkban a biztonságossági profil megnyugtató volt, az AE-k összesített előfordulási aránya 14,7/100 betegév volt. Az esetek többségében tályogról és proctalgiairól számoltak be, ami összhangban van az ADMIRE-CD vizsgálat eredményeivel. Egy svájci kohorszban herekarcinómáról és citomegalovírus által okozott fertőzésről közöltek adatokat (15), míg a vizsgálatunkban az emlő invazív ductalis karcinómáját és a húgyutakban kialakuló fertőzést figyelték meg. Ezen mellékhatások darvadstrocelkezeléssel való összefüggése azonban valószínűtlen. Emellett egy esetben tüdőembóliát regisztráltak, ami összefüggésbe hozható lehet a műteti eljárással és a kórházi felvétellel. Ezen eredmények arra utalnak, hogy az MSC-kezelés jól tolerálható.

Végezetül: jelen tanulmány számos erősséggel bír. Először is: ez volt a legnagyobb való életből származó vizsgálat a darvadstrocel hatékonyságáról és biztonságosságáról a fisztulázó CD-ben. Másodszor: regressziós elemzéseket végeztünk a lehetséges kovariánsok és zavaró tényezők kiküszöbölésére, a lehetséges prediktorok kiválasztására és az I. típusú hiba csökkentésére. Harmadszor: viszonylag hosszú követési időszakot és szigorú betegkiválasztást alkalmaztunk a torzító hatások csökkentése érdekében, míg a pragmatikusan választott végpontok segítettek a való életből származó következtetések levonásában.

Ennek ellenére meg kell jegyezni néhány korlátozó tényezőt. Először: a bevont betegek nagy száma ellenére a bevont központok száma viszonylag alacsony volt, és a kezelési volumen is eltérő volt. Másodszor: a retrospektív vizsgálat nem tette lehetővé, hogy pontos következtetéseket vonjunk le, hanem csak lehetséges magyarázatokat tudunk nyújtani. Harmadszor: nem volt lehetőség az egyes központok tapasztalatai közötti különbségek konkrét elemzésére, amelyek egyértelműen befolyásolták a kezelés hatékonyságát és a biztonságossági kérdéseket. Negyedszer: a vizsgálat „való élet” jellege miatt nem használtunk kontrollcsoportot a kezeléssel kapcsolatos kovariánsok, például a spontán sipolyzáródások vizsgálatára. Ezen korlátozások ellenére tanulmányunk szilárd, valós bizonyítékot szolgáltat a darvadstrocel perianális, fisztulázó CD-ben történő alkalmazására.

Fontos megjegyezni, hogy az ellentmondó klinikai vizsgálati eredményeket alapul véve a gyártó globálisan, önként, bizonytalan időre visszavonta a darvadstrocelkezelésre vonatkozó forgalomba hozatali engedélyét. A kezelés létjogosultsága megkérdőjelezhető, a PFCD ellátása továbbra is kihívás marad. Kielégítetlen igény áll fenn továbbra is korszerű, hatékony és tartós kezelési modalitások kifejlesztésére, ezen keresztül a PFCD-vel élő betegek életminőségének javítására.

Következtetés

Eredményeink alapján a darvadstrocelkezelés hatékonyságára vonatkozó adatok magasabbak voltak, mint az ADMIRE-vizsgálatok adatai. A Crohn-betegségben szenvedők több mint 80%-a részesült a kezelés előnyeiből. Ugyanakkor a placebóval kezelt betegeknél a sipolyok spontán záródása továbbra is magas az irodalomban, feltehetően a sipolyok szigorú kürettálása miatt. Ezenkívül a biztonsági profil megnyugtató, míg a betegek elégedettsége magas volt. Bár a retrospektív vizsgálat miatt pontos következtetéseket nem lehet levonni, a kezelés sikerének előzetes értékelésében és a betegkiválasztásban több szempont szerepét is célszerű figyelembe venni. Azok a betegek, akiknek a perianális klinikai aktivitása a kiindulási időpontban alacsonyabb, és a sipolyok száma alacsonyabb, jobb eredményeket érhetnek el az MSC-kezelést követően. A transzplantációt közvetlenül megelőző preparációs műtét és az antibiotikumok megfelelő alkalmazásának jelentőségét mindenképpen hangsúlyozni kell. Összefoglalva: a perianális betegségben szenvedő CD-s betegek kezeléséhez multidiszciplináris orvosi és sebészeti megközelítésekre van szükség.

Köszönetnyilvánítás:

A szerzők hálásak Tóth-Káli Csillának, Csorba Brigittának és Ördög Krisztinának a tanulmány során nyújtott támogatásért (Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika Szegedi Tudományegyetem, Szeged, Magyarország).

Adatmegosztás:

Az MT a cikk garanciavállalója. Minden szerző elolvasta és elfogadta a kézirat benyújtott változatát. Az adatok nem oszthatók meg nyilvánosan a vizsgálatban részt vevő személyek magánéletének védelme érdekében. A cikk alapjául szolgáló adatok a megfelelő szerzőhöz intézett észszerű kérésre megosztásra kerülnek.

Támogatás:

Jelen tanulmányt a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (támogatási azonosítók: 125377 és 143549 MT-nek, 129266 BA-nak, 134863 FK-nak), az Emberi Erőforrások Minisztériumának Új Nemzeti Kiválósági Program (UNKP-23-3 -SZTE-268 és EKÖP-368 BP-nek, UNKP-22-4 -SZTE-293 BR-nak, UNKP-23-3-SZTE-317 RT-nak, UNKP-22-4-SZTE-296 FA-nak), valamint a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Karának Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/00598/19/5) és Hetényi Géza Kutatási Ösztöndíj (FK, RM és BA részére) támogatásaival végeztük. A projekt az EU Horizont 2020 kutatási és innovációs program által a 739593 számú támogatási megállapodás keretében kapott támogatást.

Érdekltségek:

MT, FK, NM előadói tiszteletdíjat kapott a Takeda cégtől. NM pályázati támogatást kapott a Takeda cégtől. BP, CSS, DS, ZS, RT, FB, SP, MP, MZ, AS, BA, FA, BR, BZS, IE, SZZ, GYL, KV, AT, PZ, SZÁ nem rendelkezik érdekltséggel.

Irodalom

1. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(7): 1088–1103. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010>
2. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut*. 2019; 68(3): 423–433. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315568>
3. HELLERS G, BERGSTRAND O, EWERTH S, HOLMSTRÖM B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21(6): 525–527. <https://doi.org/10.1136/gut.21.6.525>
4. Solomon MJ. Fistulae and abscesses in symptomatic perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11(5): 222–226. <https://doi.org/10.1007/s003840050051>
5. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14(11): 652–664. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.104>
6. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125(5): 1503–1507. <https://doi.org/doi: 10.1016/j.gastro.2003.08.024>
7. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14(1): 4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>
8. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14(2): 155–168. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz187>
9. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10051): 1281–1290. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31203-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31203-X)
10. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018; 154(5): 1334–1342.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.020>
11. Garcia-Olmo D, Gilaberte I, Binec M, et al. Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Darvadstrocel (Mesenchymal Stem Cell Treatment) in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ADMIRE-CD Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Dis Colon Rectum* 2022; 65(5): 713–720. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002325>
12. Wang H, Jiang HY, Zhang YX, Jin HY, Fei BY, Jiang JL. Mesenchymal stem cells transplantation for perianal fistulas: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Stem Cell Res Ther* 2023; 14(1): 103. (Published 2023 Apr 26.) <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03331-6>
13. Lightner AL, Wang Z, Zubair AC, Dozois EJ. A Systematic Review and Meta-analysis of Mesenchymal Stem Cell Injections for the Treatment of Perianal Crohn's Disease: Progress Made and Future Directions. *Dis Colon Rectum* 2018; 61(5): 629–640. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001093>
14. Serclova Z, Garcia-Olmo D, Chen ST, et al. OP18 Efficacy and safety of darvadstrocel treatment in patients with complex perianal fistulas and Crohn's Disease: results from the global ADMIRE-CD II phase 3 study. *Journal of Crohn's and Colitis* 2024; 18, Supplement 1: i34–i35.
15. Cabalzar-Wondberg D, Turina M, Biedermann L, Rogler G, Schreiner P. Allogeneic expanded adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for perianal fistulas in Crohn's disease: A case series. *Colorectal Dis* 2021; 23(6): 1444–1450. <https://doi.org/10.1111/codi.15587>
16. Schwandner O. Stem cell injection for complex anal fistula in Crohn's disease: A single-center experience. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(24): 3643–3653. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i24.3643>
17. Fathallah N, Akaffou M, Haouari MA, et al. Deep remission improves the quality of life of patients with Crohn's disease and anoperineal fistula treated with darvadstrocel: results of a French pilot study. *Tech Coloproctol* 2023; 27(12): 1201–1210. <https://doi.org/10.1007/s10151-023-02765-7>
18. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology* 1976; 70(3): 439–444.
19. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(4): 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
20. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A: 5A–36A. <https://doi.org/10.1155/2005/269076>
21. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1–12. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800630102>
22. Koutroumpakis E, Katsanos KH. Implementation of the simple endoscopic activity score in crohn's disease. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22(3): 183–191.
23. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. *McMaster IBD Study Group. J Clin Gastroenterol* 1995; 20(1): 27–32.
24. van Rijn KL, Lansdorp CA, Tielbeek JAW, et al. Evaluation of the modified Van Assche index for assessing response to anti-TNF therapy with MRI in perianal fistulizing Crohn's disease. *Clin Imaging* 2020; 59(2): 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.10.007>
25. Jebb AT, Ng V, Tay L. A Review of Key Likert Scale Development Advances: 1995–2019. *Front Psychol* 2021; 12: 637547. (Published 2021 May 4.) <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.637547>
26. Losco A, Viganò C, Conte D, et al. Assessing the activity of perianal Crohn's disease: comparison of clinical indices and computer-assisted anal ultrasound. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(5): 742–749. <https://doi.org/10.1002/ibd.20826>
27. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(1): 79–86. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181973487>
28. Guadalajara H, Herreros D, De-La-Quintana P, Trebol J, Garcia-Arranz M, Garcia-Olmo D. Long-term follow-up of patients undergoing adipose-derived adult stem cell administration to treat complex perianal fistulas. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27(5): 595–600. <https://doi.org/10.1007/s00384-011-1350-1>
29. Wang H, Jiang HY, Zhang YX, Jin HY, Fei BY, Jiang JL. Mesenchymal stem cells transplantation for perianal fistulas: a systematic review and meta-analysis of clinical trials [published correction appears in *Stem Cell Res Ther*. 2024 Feb 16;15(1):45]. *Stem Cell Res Ther* 2023; 14(1): 103. (Published 2023 Apr 26.) <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03331-6>
30. Cao Y, Su Q, Zhang B, Shen F, Li S. Efficacy of stem cells therapy for Crohn's fistula: a meta-analysis and systematic review. *Stem Cell Res Ther* 2021; 12(1): 32. (Published 2021 Jan 7.) <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02095-7>
31. Fousekis FS, Mpakogiannis K, Lianos GD, et al. Effectiveness and safety of darvadstrocel in patients with complex perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review. *Ann Gastroenterol* 2024; 37(1): 46–53. <https://doi.org/10.20524/aog.2023.0850>
32. Fathallah N, Zmora O, Baumgart DC, et al. INSPIRE: Preliminary data from an observational post-marketing registry on the effectiveness and safety of darvadstrocel in patients with Crohn's Disease and complex perianal fistulas. *Journal of Crohn's and Colitis* 2024; Supplement 1: i191–i193.
33. Panés J, Bouma G, Ferrante M, et al. INSPECT: A Retrospective Study to Evaluate Long-term Effectiveness and Safety of Darvadstrocel in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated in the ADMIRE-CD Trial. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28(11): 1737–1745. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab361>
34. Johnson V, Webb T, Norman A, et al. Activated Mesenchymal Stem Cells Interact with Antibiotics and Host Innate Immune Responses to Control Chronic Bacterial Infections. *Sci Rep* 2017; 7(1): 9575. (Published 2017 Aug 29.) <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08311-4>

Endoszkópos ultrahang által vezérelt radiofrekvenciás abláció (EUH-RFA)

Új lehetőség a hasnyálmirigy neuroendokrin tumorainak kezelésében

Lassú Péter dr.¹, Szmola Richárd dr.²

¹Gastroenterológiai részleg, Belgyógyászati Centrum, Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém

²EUH-ERCP labor, Invazív Gastroenterológiai Osztály, Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Correspondence: szmola.richard@oncol.hu

Bevezetés: A neuroendokrin tumorok az összes hasnyálmirigy-daganat 2–5%-át teszik ki. Szövettani szempontból jól vagy rosszul differenciált formákat, valamint a mitotikus index és a Ki-67 proliferációs ráta alapján három grádust különböztetünk meg, amelyek jelentősen befolyásolják a prognózist és a terápiás döntéseket. A hasnyálmirigy neuroendokrin tumorainak (pan-NET) diagnosztikájában az endoszkópos ultrahang (EUH) a finomtű-biopsziás mintavétellel eddig is kulcsszerepet játszott, azonban mára onkoterápiás modalitásként lépett elő ebben a betegcsoportban.

Módszerek: Tanulmányunkban bemutatjuk a 2024-ben, az Országos Onkológiai Intézet EUH-ERCP-laborjában, endoszkópos ultrahang által vezérelt, radiofrekvenciás ablációs terápiában részesülő betegek adatait, taglalva a módszer indikációs köreit és a beteg kiválasztás szempontjait. Az ablációs beavatkozást minden esetben 19 G átmérőjű, 10 mm-es, hűtött RFA-tűvel, 1–3 szúrásból, 50W/15 sec energia leadásával (Taewoong Viva Combo RF generátor) végeztük.

Eredmények: A vizsgált időszakban összesen 17 betegnél diagnosztizáltunk pan-NET-et, amelyek közül 5 eset bizonyult EUH-RFA-val végzett terápiára alkalmasnak. A legfontosabb szelekciós kritériumok a következők voltak: a tumor elhelyezkedése és mérete (átlagosan 14,25 mm; 9–17 mm), biológiai viselkedése (G1), a kontraindikációk hiánya, valamint a betegspecifikus tényezők (átlagos kor: 63,5 év; 55–74 év). A beavatkozáson átesetteknél nem észleltünk korai szövődményt; egy alkalommal került sor a beavatkozás után 120 órával hasi fájdalom miatti betegfelvételre, amely iv. antibiotikumterápia mellett gyorsan szűnő szúrcsatorna-irritációnak bizonyult. Az onkológiai utánpótlás során készült képalkotó vizsgálatokon három páciensnél (hasi CT 3, 6 és 12 hónapnál) a tumor méretében teljes vagy részleges (>50%) regresszió mutatkozott.

Konklúziók: Korai tapasztalataink alapján az EUH-RFA biztonságosan és hatékonyan alkalmazható terápia a pan-NET kezelésében. Kuratív céllal a 20 mm-nél kisebb, jól differenciált tumorok esetében, illetve palliatív céllal a magas műtéti kockázatú betegeknél alkalmazható, alacsony szövődményrátával rendelkező, hatékony terápiás lehetőség.

KULCSSZAVAK: terápiás endoszkópos ultrahang, radiofrekvenciás abláció (RFA), hasnyálmirigy neuroendokrin tumora (pan-NET)

Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation (EUS-RFA): a novel treatment modality for pancreatic neuroendocrine tumors

Introduction: Neuroendocrine tumors of the pancreas account for 2–5% of all pancreatic neoplasms. Histopathologically, they can be well-differentiated or poorly differentiated, and are graded into three categories based on mitotic index and Ki-67 proliferation rate. These grades significantly influence the prognosis and future therapeutic decisions. Endoscopic ultrasound (EUS) with fine-needle aspiration biopsy

has long been pivotal in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. More recently, EUS-guided radiofrequency ablation (EUS-RFA) has emerged as a new therapeutic modality in this patient population. **Methods:** This study presents data from patients undergoing EUS-guided radiofrequency ablation at the National Institute of Oncology in the year of 2024. We discuss the indications of the procedure and highlight criteria for patient selection. All ablations were performed using a 19-gauge, 10 mm cooled tip RFA needle applying 50 W of energy for 15 seconds per ablation through 1–3 needle passes, utilizing a Taewoong Viva Combo RF generator.

Results: During the study period, a total of 17 patients were diagnosed with pan-NET in our unit, of whom 5 were deemed suitable for EUS-RFA treatment. Key selection criteria included tumor location and size (mean diameter: 14.25 mm; range 9–17 mm), biological behavior (G1), absence of contraindications, and patient-specific factors (mean age: 63.5 years; range 55–74 years). No early complications were observed post-procedure. One patient presented with abdominal pain 120 hours after ablation, which resolved rapidly with intravenous antibiotics and was attributed to needle tract irritation. Oncological follow-up imaging (abdominal CT; 3, 6, and 12 months post-ablation) showed complete or partial (>50%) tumor regression in three patients.

Conclusions: Preliminary experience suggests that EUS-RFA is a safe and effective therapeutic option for pan-NETs. It can be applied with curative intent in well-differentiated tumors smaller than 20 mm, and palliatively in patients with high surgical risk, offering a minimally invasive treatment alternative with a low complication rate.

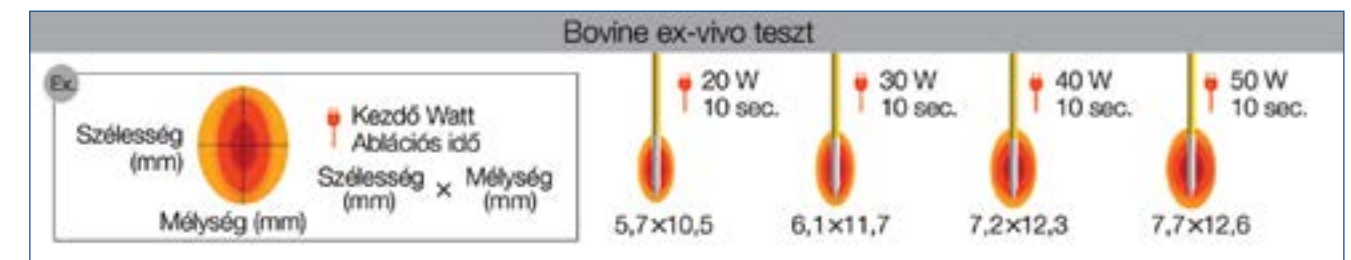
KEYWORDS: therapeutic endoscopic ultrasound, radiofrequency ablation (RFA), pancreatic neuroendocrine tumors (pan-NET)

Bevezetés

A hasnyálmirigy neuroendokrin tumorainak incidenciája az elmúlt évtizedekben ugrásszerűen megnőtt. A hasnyálmirigy összes daganatainak 2–5%-át teszik ki; előfordulásuk minden korcsoportban és mindkét nemben hasonló, de középkorú és idősebb felnőttekben gyakoribb (1). Szövettani szempontból jól (pan-NET) vagy rosszul differenciált (pan-NEC) formákba sorolhatók. A funkcionáló tumorok közül az insulinomák a leggyakoribbak, míg a nem funkcionáló változatokat gyakran véletlen leletként, úgynevezett incidentalomaként fedezik fel (2). A mitotikus index és a Ki-67 proliferációs ráta alapján három grádust különböztetünk meg: a G1-es tumoroknál a Ki-67-index $\leq 3\%$, a G2-es tumoroknál 4% és 20% közötti, míg a G3 besorolásúaknál 20% feletti értéket mutat (3); ennek megállapítása jelentősen befolyásolja a prognózist és a terápiás döntéseket. A hasnyálmirigy neuroendokrin tumorainak diagnosztikájában az endoszkópos ultrahang (EUH) a finomtű-biopsziás mintavétellel (FNB) eddig is kulcsszerepet játszott, azonban mára bizonyos esetekben onkoterápiás modalitásként is előrelépett. A sebészeti megoldások mindenestre továbbra is alappillérét képezik mind a funkcionáló, mind a nem funkcionáló pan-NET-ek kezelésének, elsősorban nem metasztatikus betegségben, jelentős túlélési előnyt biztosítva a betegek számára (4). Ugyanakkor a hasnyálmirigy-sebészetben a szövödmények nem ritkák: a beavatkozás következtében jelentős rövid és hosszú távú mellékhatások fordulhatnak elő. Egy 62 tanulmányt összegző irodalmi áttekintés szerint a leggyakoribb posztoperatív szövödmények közé tartoznak az alábbiak: a hasnyálmirigy-fisztula (enucleatio után 45%, distalis pancreatectomia és pancreatoduodenectomia után 14%, centrális pancreatectomia után 58%), a megnyúlt gyomorürülés (enucleatio és distalis pancreatectomia után 5%, pancreatoduodenectomia után 18%, centrális pancreatectomia után 15%), a műtét utáni vérzéses szövödmények (distalis pancreatectomia után 1%, pancreatoduodenectomia után 7%, centrális pancreatectomia után 4%), vagy akár a korai halálos kimenetel is (distalis pancreatectomia 4%, pancreatoduodenectomia 6%, centrális pancreatectomia 4%) (5). Ezért kiemelt fontosságú a személyre szabott döntéshozatal: bizonyos esetekben a képalkotó vizsgálatokkal történő követés vagy kisebb invazivitással járó, alternatív terápiás beavatkozás szükséges a mellékhatások elkerülése érdekében. Egy metaanalízisben összesen 183 fő endoszkópos ultrahang által vezérelt radiofrekvenciás ablációval kezelt beteget vizsgáltak: a sikerességi arányt a mellékhatásprofil súlyosságával összevetve kimutatták, hogy jó terápiás válasz mellett (93,4%) a súlyos mellékhatások minimális arányban jelentkeztek (0,007%); az enyhe mellékhatások jellemzően hasi fájdalom vagy hasnyálmirigy-gyulladás formájában jelentkeztek a nem funkcionáló pan-NET csoportban (14,7%) (6). Fenti eredmények alapján elmondható, hogy a hasnyálmirigy neuroendokrin tumorainak kezelésében az endoszkópos ultrahang által vezérelt radiofrekvenciás abláció (EUH-RFA) jól kiválasztott betegcsoportban a sebészeti beavatkozások megfelelő alternatívája lehet. Kiemelendő azonban, hogy egyes irányelvek lehetővé teszik a jól differenciált, kisméretű (elsősorban <1 cm), nem funkcionáló pan-NET esetében az aktív utánkövetést is (7).

rigy-fisztula (enucleatio után 45%, distalis pancreatectomia és pancreatoduodenectomia után 14%, centrális pancreatectomia után 58%), a megnyúlt gyomorürülés (enucleatio és distalis pancreatectomia után 5%, pancreatoduodenectomia után 18%, centrális pancreatectomia után 15%), a műtét utáni vérzéses szövödmények (distalis pancreatectomia után 1%, pancreatoduodenectomia után 7%, centrális pancreatectomia után 4%), vagy akár a korai halálos kimenetel is (distalis pancreatectomia 4%, pancreatoduodenectomia 6%, centrális pancreatectomia 4%) (5). Ezért kiemelt fontosságú a személyre szabott döntéshozatal: bizonyos esetekben a képalkotó vizsgálatokkal történő követés vagy kisebb invazivitással járó, alternatív terápiás beavatkozás szükséges a mellékhatások elkerülése érdekében. Egy metaanalízisben összesen 183 fő endoszkópos ultrahang által vezérelt radiofrekvenciás ablációval kezelt beteget vizsgáltak: a sikerességi arányt a mellékhatásprofil súlyosságával összevetve kimutatták, hogy jó terápiás válasz mellett (93,4%) a súlyos mellékhatások minimális arányban jelentkeztek (0,007%); az enyhe mellékhatások jellemzően hasi fájdalom vagy hasnyálmirigy-gyulladás formájában jelentkeztek a nem funkcionáló pan-NET csoportban (14,7%) (6). Fenti eredmények alapján elmondható, hogy a hasnyálmirigy neuroendokrin tumorainak kezelésében az endoszkópos ultrahang által vezérelt radiofrekvenciás abláció (EUH-RFA) jól kiválasztott betegcsoportban a sebészeti beavatkozások megfelelő alternatívája lehet. Kiemelendő azonban, hogy egyes irányelvek lehetővé teszik a jól differenciált, kisméretű (elsősorban <1 cm), nem funkcionáló pan-NET esetében az aktív utánkövetést is (7).

1. ábra: 7 mm-es, monopoláris RFA-elektrodán át különböző teljesítmények szöveti penetrációja ex vivo modellben (<https://starmed-america.com/eusra-eus-guided-rf-electrode/>)



A radiofrekvenciás abláció technikája és klinikai felhasználása

A radiofrekvenciás ablációt (RFA-t) évtizedek óta alkalmaznak szolid malignitások kezelésére, mind intraoperatív, mind perkután technikával (8, 9). A „radiofrekvencia” kifejezés az alkalmazott elektromos áram frekvenciájából ered, amely megegyezik a rádióhullámok frekvenciájával. A beavatkozás monopoláris vagy bipolaris elektrodákkal valósítható meg. A korábban kifejlesztett és nagyobb szöveti penetrációra képes monopoláris elektroda szigetelt tüeelektrodából áll, amelynek aktív végződését a beteg testén elhelyezett földelő elektroddal kapcsolják össze. A bipolaris elektrodák két, egymással szomszédos aktív elektrodából állnak, amelyek a tű csúcsa közelében helyezkednek el; ezáltal ugyan kisebb a szöveti penetráció, de a hatásterület pontosabban meghatározható. Mindkét esetben a radiofrekvenciás áram kiváltotta ionáramlás súrlódás útján hőt termel, amely koagulációs nekrosis révén sejtpusztulást idéz elő a célszövetben (>60°C) (1. ábra) (6). Az RFA ezenkívül a tumorantigének felszabadításával T-sejtek által mediált immunválaszt vált ki, ami apoptózis révén potenciálisan daganatellenes immunitáshoz vezet (10, 11). A technika klinikumban való alkalmazása perkután megközelítésből az 1990-es évek óta folyamatosan bővül; időközben a hepatocellularis karcinoma kezelésének egyik alappillérvé vált, ezt nemzetközi irányelvek is megállapították (12). Továbbá régóta alkalmaz-

zak tüdő-, csont-, prosztat- és vesedaganatok esetében is. Endoszkópos alkalmazását előbb az ERCP-technikával kombinálták; legfőbb indikációi közé tartoznak a rosszindulatú epeúti vezetékcsülkek, valamint az elzáródott palliatív fémstentek rekanalizációja a stent eltávolítása nélkül (13, 14). Az intraductalis alkalmazott technika a klinikai kihívást jelentő májkapui szűkületeknél behelyezett (nem cserélhető) bilaterális stentelzáródás esetén mutatott kifejezett előnyt (15). EUH-vezérelt alkalmazás tekintetében 1999-ben Brugge és munkatársai publikálták az első kísérletes, endoszkópos ultrahang által vezérelt RFA-t sertésmodellben (16). A kísérletes modellek után évekig tartott a hatékony ultrahangos endoszkópok és RFA-eszközök fejlesztése. 2015-ben került kereskedelmi forgalomba az első EUSRA-rendszer, amely az echoendoszkóp munkacsatornáján bevezethető, vízhűtéses, különböző aktív véghosszúságú, monopoláris, 18 G (később 19 G) rádiófrekvenciás tűből; egy dedikált radiofrekvenciás VIVA RF-generátorból; valamint egy, a tű belsejében hűtő sóoldatot keringető pumpából áll (2. ábra). Az eszközzel az első emberi EUH-RFA-kezelést Song és munkatársai 2016-ban végezték el egy hasnyálmirigy-insulinoma esetében (17). Az évek során több hasnyálmirigy-betegségben is bemutatták a beavatkozás terápiás felhasználási lehetőségét benignus és malignus esetekben is (cisztás eltérések: mucinosus cystadenoma; intraductalis papillaris neoplasia; funkcionáló [insulinoma] és nem funkcionáló neuroendokrin tumorok) (18–20). Barthet és

2. ábra: EUSRA rendszer használati beállításokkal (Radiofrequency ablation system, radiofrekvenciás ablációs rendszer [STARMED, Koyang, Korea])

EUSRA™ EUS-Guided RFA (EUH-vezérelt RFA)			
Átmérő	19 G (1,06 mm)	A	B
Kivitelezés	Tűvel együtt kialakított		
Tű hossza	5 mm, 7 mm, 10 mm	C	D
Energia	20–50 Watt		
Ablációs idő	10–15 sec.		
Hűtés	Beépített, folyamatos		
Előny	Pontos célzás, rövid kezelési idő		
Hátrány	Bizonyos régiókban nehezebben alkalmazható		

Taewoong Viva Combo generátor

munkatársai 2019-ben publikáltak egy prospektív, multicentrikus vizsgálatot, amelynek célja az EUH-RFA technikai kivitelezésének és a biztonságosságának értékelése volt a pan-NET-ek és a cisztás léziók kezelésében. A vizsgált populáció 12 beteget foglalt magában, akiknél összesen 14 pan-NET-et kezeltek (nem funkcionáló, G1, <20 mm). Az egyéves utánkötés során a 14 lézió közül 12 teljes regressziót mutatott (86%); három betegnél a terápiás válasz elhúzódó jelleggel jött létre, valamint összesen három szövődményt detektáltak (kettő enyhe hasnyálmirigy-gyulladást és egy vékonybél-perforációt) (21). Hosszú távú utánkötés (42,9 hónap) során a neuroendokrin tumorok esetében 85,7%-ban teljes regresszió látszott, míg a cisztás neoplasziáknál 66,6%-ban szignifikáns csökkenést észleltek, a muralis nodulusok minden esetben eltűntek a cisztákból (22). *Figueiredo Ferreira és munkacsoportja* egy prospektív multicentrikus tanulmányt végzett, amelyben a hasnyálmirigy-tumorok, valamint az áttétes malignus betegségek kezelésében alkalmaztak EUH-RFA-t. 29 beteg 35 léziójával dolgoztak, amelyek között 10 nem funkcionáló neuroendokrin tumor, 13 insulinoma, egy adenocarcinoma és 11 metasztázis volt. Ebben a vegyes betegpopulációban 100% technikai sikeresség mellett már a fél éves követés-kor 36% teljes választ és 16% szignifikáns parciális választ tapasztaltak. Az insulinomáknál minden esetben azonnali hipoglikémia-korrekciót értek el (23). *De Nucci és munkatársai* egy utánkötéses vizsgálatot végeztek a hasnyálmirigy neuroendokrin tumorai EUH-RFA-kezelésének értékelésére: 10 betegnél 11 eltérést egy ülésben kezeltek (átlagos méret: 14,5 mm). Az egyéves radiológiai kontroll során minden betegnél teljes tumormentességet értek el. Mellékhatások szempontjából csak kettő esetben jelentkezett enyhe hasi fájdalom, a kezelés során az átlagos kórházi tartózkodás

pedig négy nap volt (24). A 2023-ban megjelent francia multicentrikus tanulmány különösen jelentős, mivel reprezentatív képet ad az EUH-RFA valós klinikai alkalmazásáról és szövődményeiről pan-NET esetében. Az általános sikerességi ráta itt 96%-os volt. Az eredmények nem mutattak különbséget a funkcionáló és nem funkcionáló tumorok között ($p=0,3$), valamint a biztonsági profil elfogadhatónak véleményezhető: enyhe mellékhatások 13,7%-ban fordultak elő. A pancreas fővezetékének közelsége (<1 mm) független rizikófaktor-nak bizonyult a mellékhatások tekintetében (25).

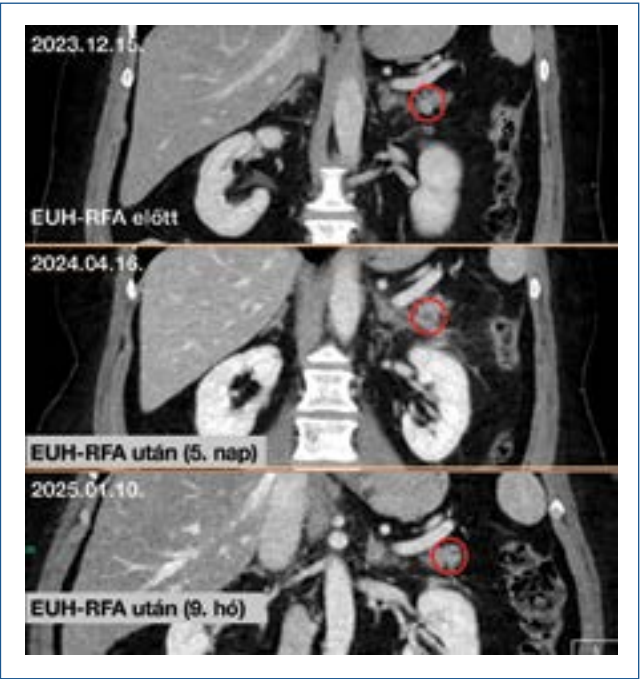
Módszerek és eredmények

Az endoszkópos ultrahang által vezérelt radiofrekvenciás ablációs kezelés előtt a betegelőkészítést a szakirodalmi tapasztalatokra támaszkodva végeztük. A hasnyálmirigy-gyulladás és a fertőzés megelőzésének céljából nem szteroid típusú gyulladásgátló kúpot és antibiotikumot adtunk a betegeknek. A beavatkozás során Taewoong gyártmányú, STAR med EUSRA RF elektródat alkalmaztunk. A beépített vízhűtéssel rendelkező, 10 mm-es végű, 19 G-s EUH-RFA tű segítségével a lehető legkevesebb ép hasnyálmirigy-állományon áthaladva, 1–3 alkalommal, 15 másodperces behatással, 50 Watt leadásával ablációs kezeléseket végeztünk. A kezelés végére a célképlet teljes tumorállománya hyperechogénné alakult, a beavatkozás hatékonyságára utalva (3. ábra).

3. ábra: Pan-NET kezelése EUH-RFA-val; videó:



4. ábra: Pan-NET követése CT-vel EUH-RFA után



Az Országos Onkológiai Intézet EUH/ERCP laborjában 2024-ben összesen 17 betegnél diagnosztizáltunk hasnyálmirigy eredetű neuroendokrin tumort; a daganatok minden esetben hormonálisan inaktívák voltak. A szövettani mintához EUH által vezérelt vékonytű-biopsziával (FNB) jutottunk. A betegágy melletti citológiai véleményezés után sejtblokkfeldolgozással állítottuk fel a végleges diagnózist. Az esetek adatai alapján a további terápia terv megállapítását egy multidiszciplináris onkológiai team véleménye alapján végeztük, figyelembe véve a beteg egyéni preferenciáját is (1. táblázat):

- Képkalkóval való követési stratégiát egy idős, multimorbid, alacsony grádusú, 7 mm nagyságú eltéréssel diagnosztizált nőbeteg esetében alkalmaztunk.
- 5 eset mutatkozott EUH-RFA általi kezelésre alkalmasnak; ezek kiválasztásánál a tumor mérete (10–20 mm) és biológiai sajátossága (G1) volt mérvadó.
- 5 betegnél döntöttünk sebészeti beavatkozás elvégzése mellett. Ezekben az esetekben a tumor mérete (>20 mm), elhelyezkedése (a pancreasvezetékhez való közelség; a transzducertől való távolság), szövettani típusa (pl. agresszívabb gastrinoma; Ki-67-ráta) volt a fő szelekciós szempont.
- Kemoterápiában 6 beteg részesült; itt az eltérések mindegyike magas osztódási potenciálúnak mutatkozott (G2, G3).

Az RFA-t mind az 5 esetben sikeresen elvégeztük. A beavatkozással közvetlen összefüggésben álló korai szövődményt egy alkalommal sem észleltünk. Egy betegünk a beavatkozást követő ötödik napon hasi fájdalom miatt hospitalizációra szorult; a sürgősséggel elvégzett vizsgálatok perforációt vagy hasnyálmirigy-gyulladást nem igazoltak (amiláz-lipáz normál; CRP: 13,6 mg/dl). Az esetet szúrcsatorna-irritációnak véleményeztük, amely rövid

antibiotikumkúra és fájdalomcsillapítás mellett hamar oldódott. Az ablációs kezelés hatására már jól látható volt a tumorban a centrális elhalás a panasz miatt végzett korai CT-felvételeken is. A többi betegünk esetében sem korai, sem késői szövődményt nem regisztráltunk. Az onkológiai utánkötést klinikai állapotfelmérés mellett kontrasztanyag, hasi CT-vizsgálatokkal (3, 6 és 12 hónap) és ismételt laborvizsgálatokkal végeztük. Három betegnél az egyéves kontroll képalkotó vizsgálat során az elváltozás teljes vagy részleges (>50%) regressziót mutatott (4. ábra). Egy páciensnél a regresszió mértéke 40%-nak mutatkozott, és a chromogranin A értéke is emelkedett, így itt ismételt RFA-t végeztünk a korábbival megegyező beállításokkal; a további utánkötéses adatok még nem állnak rendelkezésre. Az utolsó beteg esetében a harmadik hónapnál ismételt CT-vizsgálat során az elváltozás még változatlan méretűnek mutatkozott. Az EUH-RFA-kezelésen átesett betegeink utánkötését és az új betegek bevonását jelenleg is folytatjuk.

Következtetések

Jelen tanulmányunk az endoszkópos ultrahang által vezérelt, radiofrekvenciás abláció első hazai tapasztalatait mutatja be a hasnyálmirigy neuroendokrin tumorainak kezelésében. Az eddig kezelt betegeknek rendre sikeresen elvégzett beavatkozás, a minimális szövődményráta, és a korai utánkötés alapján három betegnél elért teljes vagy jelentős regresszió ígéretes eredményeket jelent. Az EUH-RFA technikájának nemzetközi fejlődése is azt mutatja, hogy ez a minimálisan invazív eljárás biztonságos és hatékony alternatívát jelenthet a hagyományos sebészeti megoldásokkal szemben, különösen jól kiválasztott betegcsoportban. A nemzetközi irodalom alapján a teljes radiológiai válaszadás aránya 85–95% közötti, amely összhangban van saját eredményeinkkel. Kiemelhető, hogy a betegkiválasztás és a megfelelő technika a sikeres kezelés kulcsfontosságú elemei. Az optimális jelöltek a 20 mm alatti, jól differenciált (G1) neuroendokrin tumorral rendelkező betegek. A terápia jó alternatívát jelent a magas műteti kockázatú vagy a műtétet elutasító betegek számára is.

A jövőbeli kutatási irányok között szerepel a hosszú távú onkológiai eredmények értékelése, a nagyobb multicentrikus prospektív vizsgálatok elvégzése, valamint az optimális ablációs paraméterek standardizálása.

Összegzés

Elmondható, hogy az endoszkópos ultrahang által vezérelt radiofrekvenciás abláció ígéretes, minimálisan invazív terápiás lehetőségként jelenik meg a hasnyálmirigy kisebb neuroendokrin tumorainak kezelésében. Megfelelő betegkiválasztással kuratív céllal alkalmazható, alacsony szövődményráta mellett. További nagyobb elemszámú, hosszú távú követéses vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy a klinikai gyakorlatban szélesebb körben alkalmazhassák ezt a technikát, és bekerüljön a nemzetközi kezelési irányelvekbe.

 Irodalom

1. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008; 19(10): 1727–33. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn351>; Epub 2008 May 30.
2. Herrera MF, Åkerström G, et al. AACE/ACE disease state clinical review: pancreatic neuroendocrine incidentalomas. *Endocr Pract* 2015; 21(5): 546–53. <https://doi.org/10.4158/EP14465.DSC>
3. Claudio L, Aldo S, et al. Neoplastic progression in neuroendocrine neoplasms of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med* 2024; 148(9): 975–9. <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0417-RA>
4. Hill JS, McPhee JT, McDade TP, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival. *Cancer* 2009; 115(4): 741–51. <https://doi.org/10.1002/cncr.24065>
5. Jilesen AP, van Eijck CH, in't Hof KH, et al. Postoperative complications, in-hospital mortality and 5 year survival after surgical resection for patients with a pancreatic neuroendocrine tumor: a systematic review. *World J Surg* 2016; 40(3): 729–48. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3328-6>
6. Armellini E, Facciorusso A, Crinò SF. Efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59(2): 359. <https://doi.org/10.3390/medicina59020359>
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Neuroendocrine and adrenal tumors. NCCN guidelines. Version 2.2025.
8. Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound* 2001; 13(2): 129–47. [https://doi.org/10.1016/s0929-8266\(01\)00126-4](https://doi.org/10.1016/s0929-8266(01)00126-4)
9. Livraghi T. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2011; 20(2): 281–99. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2010.11.010>
10. Ito F, Vardam TD, Appenheimer MM, et al. In situ thermal ablation augments antitumor efficacy of adoptive T cell therapy. *Int J Hyperthermia* 2019; 36(sup1): 22–36. <https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1653500>
11. Löffler MW, Nussbaum B, et al. A non-interventional clinical trial assessing immune responses after radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer. *Front Immunol* 2019; 10: 2526. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02526>
12. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol* 2022; 76(3): 681–93. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
13. Auriemma F, De Luca L, et al. Radiofrequency and malignant biliary strictures: an update. *World J Gastrointest Endosc* 2019; 11(2): 95–102. <https://doi.org/10.4253/wjge.v11.i2.95>
14. Canakis A, Sharaiha RZ. Radiofrequency ablation for pancreatobiliary disease: an updated review. *Ann Gastroenterol* 2023; 36(5): 497–503. <https://doi.org/10.20524/aog.2023.0828>
15. Pereira P, Santos AL, Morais R, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for palliative treatment of hilar cholangiocarcinoma. *VideoGIE* 2021; 6(4): 195–198. <https://doi.org/10.1016/j.vgie.2020.12.009>; eCollection 2021 Apr.
16. Goldberg SN, Mallery S, et al. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 1999; 50(3): 392–401. <https://doi.org/10.1053/ge.1999.v50.98847>
17. Waung JA, Pereira SP, et al. Successful management of a sporadic pancreatic insulinoma by endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation. *Endoscopy* 2016; 48(Suppl1): E144–5. <https://doi.org/10.1055/s-0042-104650>
18. Bas-Cutrina F, Bargalló D, Gornals JB. Small pancreatic insulinoma: successful endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation in a single session using a 22-G fine needle. *Dig Endosc* 2017; 29(5): 636–8. <https://doi.org/10.1111/den.12866>
19. Choi JH, Kim MH, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for management of benign solid pancreatic tumors. *Endoscopy* 2018; 50(11): 1099–104. <https://doi.org/10.1055/a-0583-8387>. Epub 2018 May 4.
20. Oleinikov K, Goldin E, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation: a new therapeutic approach for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(7): 2637–47. <https://doi.org/10.1210/je.2019-00282>
21. Barthet M, Gonzalez JM, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2019; 51(9): 836–42. <https://doi.org/10.1055/a-0824-7067> Epub 2019 Jan 22.
22. Barthet M, Giovannini M, et al. Long-term outcome after EUS-guided radiofrequency ablation: prospective results in pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms. *Endosc Int Open* 2021; 9(8): E1178–85. <https://doi.org/10.1055/a-1479-2199> Epub 2021 Jul 16.
23. Figueiredo Ferreira M, Garces-Duran R, et al. EUS-guided radiofrequency ablation of pancreatic/peripancreatic tumors and oligometastatic disease: an observational prospective multicenter study. *Endosc Int Open* 2022; 10(10): E1380–5. <https://doi.org/10.1055/a-1922-4536> eCollection 2022 Oct.
24. de Nucci G, Imperatore N, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of pancreatic neuroendocrine tumors: a case series. *Endosc Int Open* 2020; 8(12): E1754–8. <https://doi.org/10.1055/a-1261-9359> Epub 2020 Nov 17.
25. Napoléon B, Lisotti A, et al. Risk factors for EUS-guided radiofrequency ablation adverse events in patients with pancreatic neoplasms: a large national French study (RAFPAN study). *Gastrointest Endosc* 2023; 98(3): 392–99.e1 <https://doi.org/10.1016/j.gie.2023.04.003> Epub 2023 Apr 12.

A bélbarrier-károsodás jelentősége gyulladásos bélbetegségekben

■ Szabó Anita^{1,3}, Lénárt Ágnes dr.^{1,2,3}, Papp Mária dr.^{1,2}, Sipeki Nóra dr.^{1,2}, Tornai Dávid dr.^{1,2}

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika, Debrecen

³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laki Kálmán Doktori Iskola, Debrecen

Correspondence: tornai.david@med.unideb.hu

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) patogenezisében kulcsszerepet játszik a bélbarrier integritásának zavara, amely az intercelluláris rések kiszélesedésével, mikroeróziókkal és fokozott permeabilitással jár, befolyásolva a betegség lefolyását, a relapszus kockázatát és a regenerációt. A bélflóra, a táplálkozás és a bél–agy tengely modulálja a barrierfunkciót, valamint az extraintestinalis manifesztációkat. Az új biomarkerek és technológiák (a konfokális lézer-endomikroszkópia, a 3D-képkalkotás és a mesterséges intelligencia) lehetővé teszik az *in vivo* sejtszintű értékelést, elősegítve a precíziós orvoslást és a célzott biológiai terápiákat. További kutatások szükségesek az ok-okozati mechanizmusok feltárására és az új stratégiák validálására.

KULCSSZAVAK: gyulladásos bélbetegségek (IBD), bélbarrier, bélpermeabilitás, bélhám, mikrobiom, dysbiosis, barrierdiszfunkció, biomarker

Significance of intestinal barrier damage in inflammatory bowel diseases

The pathogenesis of inflammatory bowel diseases (IBD) is critically influenced by the intestinal barrier integrity disruption, characterized by widened intercellular junctions, microerosions, and increased permeability, which impacts disease course, relapse risk, and regeneration. Gut microbiota, dietary habits, and the gut–brain axis modulate barrier function and extraintestinal manifestations. Novel biomarkers and technologies (confocal laser endomicroscopy, 3D imaging, and artificial intelligence) enable *in vivo* cellular-level assessment, paving the way for precision medicine and targeted biological interventions. Further studies are required to elucidate causal mechanisms and validate new therapeutic strategies.

KEYWORDS: inflammatory bowel diseases (IBD), intestinal barrier, intestinal permeability, intestinal epithelium, microbiome, dysbiosis, barrier dysfunction, biomarker

Bevezetés

A bélbarrier egy összetett és dinamikus rendszer, amely alapvető szerepet játszik az emberi szervezet homeosztázisának fenntartásában. Fizikai akadályként elválasztja a bél lumenének tartalmát a szervezet belső környezetétől, miközben immunológiai védelmi vonalként szabályozza a luminalis antigénekkal és mikroor-

ganizmusokkal való interakciót. Ugyanakkor szelektív áteresztőképessége révén lehetővé teszi a létfontosságú tápanyagok és a víz felszívódását. Ezen védelmi és felszívódási funkciók egyensúlya kulcsfontosságú a bél homeosztázisának, így az egész szervezet egészségének a fenntartásában. Ezért a barrier működésének megértése elengedhetetlen az IBD patogenezisének tisztázásához (1).

Az IBD – amely magába foglalja a Crohn-betegséget (CD) és a colitis ulcerosát (UC) – egy krónikus, fellángolásokkal komplikált betegség, amelynek pontos patomechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Napjainkban azonban egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a bélbarrier integritásának csökkenése nemcsak tüneti kísérőjelenség, hanem kiemelkedő szerepet játszhat ezen kórfolyamat kialakulásában és progressziójában (2, 3).

A „szivárgó bél” (leaky gut), azaz a fokozott bélpermeabilitás azt jelenti, hogy a bélfal képtelen hatékonyan elválasztani a lumenális mikrobiomot a nyálkahártya immunrendszerétől, amelynek következtében a baktériumok, a mikroorganizmusok és az antigének bejutnak a bélfalba, és proinflammatorikus immunválaszt indítanak el (2, 3). A fokozott permeabilitás a CD klinikai tüneteinek megjelenése előtt akár három évvel is kimutatható, amely alátámasztja a jelenség kulcsfontosságú szerepét az IBD patogenezisében (1).

Jelen áttekintés célja, hogy bemutassa a bélbarrier fő szerkezeti elemeit és azok működését, feltárja a barrier-diszfunkció IBD-ben betöltött patogenetikai szerepét, továbbá összefoglalja a bélpermeabilitás mérésére szolgáló hagyományos és új biomarkereket, valamint az integritás helyreállítását célzó legígéretesebb terápiás megközelítéseket.

A bélbarrier szerkezete és funkciója

A bélbarrier egy többrétegű, funkcionálisan külső fizikai és belső immunológiai védelmi vonalra tagolódó rendszer, amely biztosítja a tápanyagok felszívódását

és megóvjá a szervezetet a lumennel érintkező óriási mikrobátömeggel szemben (4). A barrier fő vonalát a polarizált enterocyták egysejtes rétege alkotja, amelyek integritását és szelektív áteresztőképességét a specializált sejt közötti kapcsolatok szabályozzák. Ezeket szoros (tight junction, TJ) és adherens kapcsolatok (adherens junction, AJ), valamint desmosomák alkotják (5). A „tight junction” kapcsolatok a legapikálisabb komplexek, amelyek a paracellularis teret lezárva szabályozzák az ionok és a kis molekulák áthaladását. Fő komponenseik a klaudinok, az occludin és a zonula occludens (ZO) fehérjék (2, 6). A klaudinok (mint a pórusképző klaudin-2 és a barrierzáró klaudin-1) különböző mintázatban expresszálódnak a bél különböző szakaszaiban, alkalmazkodva a mikrobiális terheléshez (2). Az AJ elsősorban E-cadherinből áll, amely főként a sejt-sejt adhézióért felelős, valamint a nyálkahártya stabilitását garantálja (5).

A bélhám felszínét egy mucinokból álló nyákréteg borítja, amely fizikai és kémiai gátat képez a káros anyagok és mikrobák ellen (7). A vastagbélben ez két rétegből áll: egy belső, sűrű, steril és egy külső, lazább komponensre oszlik (2, 8). Ezt a réteget, amely kritikus szerepet tölt be a vastagbél védelmében, elsősorban a kehelysejtek által termelt mucinok (különösen a MUC2 mucin) építik fel, továbbá tartalmaz foszfatidil-kolint és antimikrobiális peptideket (AMP-ket) is, amelyek együttesen alkotják a fizikai és a kémiai barriert a baktériumok kolonizációjával szemben (2, 9).

Az AMP-k (mint az α-defenzinek, β-defenzinek, lizozim és a kathelicidin) elsősorban a vékonybélben található

Paneth-sejtek által termelt molekulák, amelyek a nyákban koncentráldva közvetlenül akadályozzák a patogén mikroorganizmusok epithelhez való tapadását és proliferációját (2, 3). Az antitestek közül a szekretoros immunglobulin A (sIgA) kulcsszerepet játszik a nyálkahártya védelmében, semlegesítve a mikroorganizmusokat és a toxinokat, ezáltal megakadályozva azok kolonizációját és az epithelialis károsodást. A lamina propria makrofágjai, dendritikus sejtjei és lymphocytái szintén hozzájárulnak az immunhomeosztázis fenntartásához (3).

A bélbarrier működését befolyásolják a bélmikrobióta anyagcseretermékei. Az egészséges egyensúly során a mikrobióta a toll-like receptorok (TLR-ek) és NOD-szerű receptorok (NLR-ek) aktiválásán keresztül szabályozza a hám barrierfunkcióit, irányítva a nyák és az antimikrobiális faktorok expresszióját (3). A mikrobák által előállított rövid szénláncú zsírsavak (SCFA), mint az acetát, a propionát és a butirát, létfontosságúak a bélbarrier megfelelő működéséhez (2). A butirát különösen fokozza a transepithelialis rezisztenciát és javítja a „tight junction” kapcsolatok működését az AMP-aktivált protein-kináz aktiválásán keresztül. Egyes jótékony törzsek, mint az *Akkermansia muciniphila* és a *Lactobacillusok*, hozzájárulnak a barrier integritásának fenntartásához a mucin-szekréció és a TJ-gének expressziójának modulálásával. Ezen összetevők komplex kölcsönhatásának felborulása szerepet játszik az IBD kialakulásában (2, 9, 10).

A bélbarrier főbb alkotóelemeit az 1. táblázat foglalja össze.

A bélbarrier diszfunkciója és patogenezise gyulladásos bélbetegségekben

A gyulladásos bélbetegségek egyik központi patomechanizmusát a bélbarrier integritásának sérülése képezi, amely a lumenális antigének és mikroorganizmusok transzlokációját eredményezi a nyálkahártya alatti szövetekbe (2, 3). Ezzel párhuzamosan a proinflammatorikus citokinek (mint pl. az IFNγ, a TNFα, az IL-1β és az IL-17) képződnek, amelyek a TJ-fehérjék, pl.: a ZO-1 és a különböző klaudinok expressziójának módosításán keresztül tovább fokozzák a permeabilitást (11). A TNFα az NF-κB jelátviteli útvonala aktiválásán keresztül, a ZO-1 expressziójának csökkentésével szuppresszálja a TJ-funkciót, így végső soron a barrier-funkciót. Az IL-13-függő klaudin-2 expressziójának fel-szabályozása a pórusok számát növeli (12). Emellett fokozódik a myosin light chain kinase (MLCK) aktivitása, ami a cytoskeleton átrendeződésén keresztül gyengíti a sejtek közötti kapcsolatokat (13). A bélbarrier mechanikai szilárdságát tovább gyengíti a fokozott epithelialis apoptózis és hámsejtleválás, amelynek következtében fluoreszcencialapú vizsgálatokkal és konfokális lézer-endomikroszkópiával is kimutatható mikrosérülések alakulnak ki (2, 14). Jelentős genetikai hajlamot hordoznak a betegség kialakulására az ATG16L1 és a NOD2 gének polimorfizmusai, amelyek az autofágia és az antimikrobiális peptidek termelésének csökkené-

séhez vezetnek, emiatt pedig romlik a baktériumokat elimináló képesség is (2, 3, 15). Fontos megfigyelés, hogy a megnövekedett bélpermeabilitás akár 3 évvel megelőzheti a CD klinikai megjelenését, ami felvetheti a korai kockázatfelismerés és a prevenciók stratégiák lehetőségét (2, 16). A környezeti tényezők (például a stressz) a kortikotropin-felszabadító faktor– (CRF–) mastocyta tengely aktiválásán keresztül ronthatják a bélbarrier működését (15). A nyugati típusú étrend és az ipari élelmiszer-adalékanyagok használata hozzájárulhat a bélbarrier károsodásához, valamint az immunrendszerrel összefüggő rendellenességek gyakori előfordulásához (17). Továbbá a bél hipoperfúziója, a fertőzések, valamint a toxikus anyagok is ronthatják a bél védekezőfunkcióját (1).

Az egészséges mikrobióta fontos szerepet tölt be a bélhám barrierfunkciójának fenntartásában, részben a SCFA-k termelése révén. Az IBD-ben megfigyelhető dysbiosis, vagyis a mikrobióta összetételének és diverzitásának megváltozása, fokozza a permeabilitást (2, 18). Gyakran megfigyelhető a butiráttermelő baktériumok számának csökkenése, ami hátrányosan befolyásolja a barrier integritását. Emellett a mikrobióta a TLR-ek és NLR-ek aktiválásán keresztül is befolyásolja a barrier-funkciót (3, 18). A NOD2-mutációk csökkentik a baktériumok eliminációjának képességét és fokozzák a proinflammatorikus citokinek termelődését, tovább kompromittálva a barrier védelmi mechanizmusait (2, 18).

A bél-agy tengely és az extraintestinalis manifesztációk

A bélbarrier diszfunkciója messze túlmutat a lokális bélbetegségeken, és jelentős mértékben hozzájárul számos extraintestinalis gyulladásos és degeneratív kórkép kialakulásához, illetve súlyosbodásához. A bél-agy tengely egy kifinomult kétirányú kommunikációs hálózatot alkot, amely több összekapcsolódó útvonalon keresztül működik, valamint gyulladásos, hormonális, idegi és mikrobiális mechanizmusokat foglal magában (3). A pszichológiai stressz és a depresszió ronthatja a bél barrierfunkcióját a CRF–mastocyta tengely aktiválásán keresztül, amely összefüggést mutat az IBD relapszusaival (3). A bél barrierfunkciójának romlása és az immunválaszok diszregulációja jelentős szerepet játszik a nyálkahártyagyulladás kialakulásában és a fokozott afferens szenzoros jelátviteli aktivitásban, amely hasi panaszok megjelenéséhez vezethet. A bakteriális transzlokáció és a gyulladásos mediátorok átjutása a szisztémás keringésbe neuroinflammációt indukálhat (3).

Továbbá a bélbarrier károsodása szorosan összefügg a kognitív zavarokkal, különösen az Alzheimer-kórral (2). Az Alzheimer-kór egérmodelljében a barrier integritásának romlását, csökkent occludin- és ZO-1-szinteket, valamint bélgyulladást figyeltek meg (2). Probiotikumok kezelése, mint például az *Akkermansia muciniphila* és a *Lactobacillus* törzsek alkalmazása javította a kognitív funkciót és az amyloid patológiát ezekben

a modellekben (2, 12). Parkinson-kórban szenvedő betegek esetében is gyakori a bél dysbiosisa és a barrier diszfunkciója, amely már a neurológiai elváltozások előtt is megfigyelhető (2). A bélmikrobióta által termelt metabolitok, különösen a butirát, létfontosságúak a bélpermeabilitás szabályozásában. A butirát képes átjutni a vér–agy gáton és a központi idegrendszer kannabinoid receptorain indított jelátviteli úton keresztül javítja a bélbarrier működését. Az SCFA-k védik a TJ-fehérjéket és fenntartják a vér–agy gát és a vér–liquor gát integritását. Az SCFA-k pótlása így hozzájárulhat a barrier integritásának helyreállításához és a neuropszichiátriai tünetek csökkentéséhez (3, 17). Az IBD-ben megfigyelhető neuropszichiátriai tünetek és neurodegeneratív betegségek kialakulásában tehát a bélbarrier diszfunkciója – a mikrobiális metabolitok és a TJ-fehérjék komplex kölcsönhatásán keresztül – központi szerepet játszik (2, 3).

A bélbarrier diszfunkciójának értékelése és a biomarkerek

Az IBD diagnosztikájában, monitorozásában és terápiájában a bélbarrier integritásának és permeabilitásának értékelése egy viszonylag új, viszont rendkívül ígéretes terület. A rendelkezésre álló lehetőségek száma és spektruma egyre bővül, az invazív eljárásoktól a nem invazív biomarkereken át a legújabb technológiákig. A klinikumban való rutinszerű alkalmazás azonban csak kevés módszer esetében valósul meg. Permeabilitásmérés alkalmával *in vitro* körülmények között a transepithelialis elektromos rezisztencia (TER) a legérzékenyebb mutató a mucosalis barrier paracellularis rezisztenciájának vizsgálata céljából. A TER csökkenése barrierdiszfunkciót jelez, amely jól korrelál a bélgyulladás súlyosságával (6). A cukortesztek közül a laktulóz/mannitolteszt a legelterjedtebb a vékonybél permeabilitásának meghatározására, amely a két cukor vizeletben történő kiválasztását méri (19). A laktulóz főként paracellularisan, míg a mannitol mind transzcelluláris, mind paracellularis úton képes felszívódni, így a szervezetbe bejutó laktulóz arányának növekedése barrierkárosodást jelezhet (2, 16). A radioaktívan jelölt 51Cr-EDTA molekula paracellularis átjutása a bélnyálkahártyán, majd fokozott kiválasztódása a vizeletbe is bélgyulladásra utal (16, 19). Az Ussing-kamrák *ex vivo* módon lehetővé teszik az iontranszport és a permeabilitás pontos mérését megőrzött morfológiai szerkezetű és funkcionális ioncsatornákat tartalmazó biopsziás mintákban (1). Az endoszkópos képalkotó technikák forradalmasíthatják a barrierfunkció valós idejű értékelését. A konfokális lézer-endomikroszkópia (CLE) és a szondaalapú konfokális lézer-endomikroszkópia (pCLE) modern endoszkópos módszerek, amelyek akár 1000-szeres nagyításban teszik lehetővé a bélhám vizualizálását (17). Intravénás fluoreszcein kontrasztanyaggal kombinálva direkt módon kimutatják a fluoreszcein paracellularis szivárgását a lumenbe, vizualizálva a helyi barrier diszfunkcióját (4). A Watson Score egy specifikus pontozási rendszer (I–III. fokozat), amely a hámsejtleválás és a fluoreszcein luminalis szivárgását értékeli, valamint

jól korrelál a hisztopatológias eltérésekkel, és prognosztikai értékkel bír az IBD-relapszus tekintetében (17). A különböző biomarkerek egyre nagyobb jelentőséggel bírnak, mivel nem invazív módon nyújtanak értékes információkat az IBD diagnosztikájában és követésében. Lehetőséget nyújtanak a betegség korai felismerésére, aktivitásának objektív megítélésére, valamint a terápiás válasz monitorozására. A széketalapú biomarkerek közül a széketcalprotectin (FC) egy neutrofil eredetű fehérje, amelynek magas koncentrációja szoros korrelációt mutat a bélgyulladás mértékével, ezáltal kiválóan alkalmas az IBD aktivitásának nem invazív meghatározására (20). Az FC szintje szignifikáns összefüggést mutat az endoszkópos aktivitással, ezáltal értékes eszközt nyújt a terápiás hatékonyság követésére és a relapszus kockázatának előrejelzésére; továbbá különösen hasznos a gyulladásos és a funkcionális bélbetegségek differenciáldiagnosztikájában, mivel az irritábilis bél szindróma esetén nem mutat kóros emelkedést (20). Szintén ígéretes széketbiomarker a laktoferrin és a lipocalin-2 (LCN-2) (20). A szérumbiomarkerei között a C-reaktív protein (CRP) egy pentamerikus, akut fázisú fehérje, amelyet elsősorban a máj hepatocytái szintetizálnak a különböző proinflammatorikus citokinek hatására. Bár a CRP emelkedése nem specifikus az IBD-re, jelentős korrelációt mutat a betegség aktivitásával (20). A zonulin a vékonybél barrierfunkciójának szabályozásában játszik szerepet, és a sejtek közötti TJ-kapcsolatok irányított szétesésén keresztül befolyásolja a bél permeabilitását (16, 20). Az intestinalis zsírsavkötő fehérjék (I-FABP-k) a vékonybél károsodásának markerei, míg a citrullin a vékonybél hámsejttömegének elvesztését jelzi. Az IBD aktív és inaktív fázisában a szérumnitrogén-monoxid (NO) eltérő szintje jelezheti a gyulladásos folyamatokat (16, 20). A hagyományos endoszkópos módszerek mellett kifejlesztett ultranagy felbontású képalkotó technológiák, mint a pCLE és az endocitoszkópia valós idejű, sejtszintű betekintést nyújtanak a bélhám szerkezetébe és funkciójába. A multispektrális képalkotás, a felkonverziós nanorészecskék és a tömegcitometria olyan térbeli képalkotó platformok, amelyek a barrier heterogén molekuláris és ultrastrukturális aspektusainak részletes feltárását teszik lehetővé (17). Az AI és a számítógépes képanalízis integrációja forradalmasíthatja a barrierkárosodás és -gyógyulás értékelését, valamint jelezheti a gyulladásos aktivitás fokozódását és a relapszus kockázatát (17). Ezek az AI-alapú analízisek nagy előrelépést jelenthetnek és hozzájárulhatnak a pontos, valós idejű és standardizált barrierfunkció értékeléshez (17). A könnyebb áttekinthetőség érdekében a bélbarrier károsodásának biomarkereit 2. táblázatban rendszereztük.

Terápiás megközelítések a bélbarrier-funkció modulálására

A bélbarrier integritásának helyreállítása és modulációja kritikus célponttá vált az IBD terápiás kutatásában, amely megköveteli a multidiszciplináris megközelítés alkalmazását. A bél barrierfunkciójának gyógyszeres modulációja során számos mechanizmust célzó ágens bizonyult hatékonynak. Az IL-23 inhibitorok (pl. a guselkumab) az epithelialis sejtek proliferációjának fokozásával erősítik

2. táblázat: A bélbarrier-károsodás biomarkerei IBD-ben

Kategória	Biomarker/Technika	Minta típusa	Klinikai jelentőség/Alkalmazás
Permeabilitási tesztek	Laktulóz/mannitolteszt (L/M-teszt)	Vizelet	Legelterjedtebb teszt a vékonybél-permeabilitásra; relapszus előrejelzése
	51Cr-EDTA-teszt	Vizelet	Paracellularis permeabilitás mérése, bélgyulladás jelzése
	Konfokális lézer-endomikroszkópia (CLE)	Endoszkópos kép	Valós idejű permeabilitás és mikroerózió detektálás
	Ussing-kamrás mérés	Biopszia	<i>Ex vivo</i> iontranszport- és permeabilitásmérés, helyi vizsgálat
Széklet-markerek	Calprotectin (FC)	Széket	Legpontosabb az IBD/IBS elkülönítésére, aktivitás monitorozása, relapszus előrejelzése
	Laktoferrin (FL)	Széket	Gyulladás monitorozása, terápia értékelése
	Lipocalin-2 (LCN-2)	Széket	Ígéretes új marker, gyulladásos aktivitás követése
	miRNS-ek	Széket	Potenciális új, expressziós változásokat mérő biomarkerek
	MPO (myeloperoxidáz)	Széket	Potenciális marker, de további validáció szükséges
Szérumb-/Plazma-markerek	CRP (C-reaktív protein)	Szérumb	Akut fázis fehérje, aktivitáskövetés, főleg CD-ben releváns
	ESR (vérsüllyedés)	Szérumb	Gyulladásos marker, kevésbé pontos, mint az FC/CRP
	Zonulin	Szérumb/Széket	Bélintegritás, fokozott permeabilitás indikátora
	I-FABP (intestinalis zsírsavkötő fehérjék)	Szérumb	Intestinalis károsodás, specifikus epithelialis sérülések detektálása
	Citrullin	Szérumb	Vékonybélhámsejt-tömegvesztés súlyos károsodásban
	Nitrogén-monoxid (NO)	Szérumb	Aktív/inaktív IBD differenciálása
	NLR, PLR (Neutrofil-/Thrombocyta-arány)	Vér	Gyulladásos aktivitás egyszerű vérkép alapján
	ST2, TNFAIP6, CPa9-HNE	Szérumb	Új szerológiai markerek, aktivitás és mucosalis gyulladás követése
	Ussing-kamra	Biopszia	Funkcionális, invazív helyi vizsgálat
	Multiplex immuno-hisztokémia	Biopszia	Specifikus epitópok/fehérjék kimutatása, gyulladásos sejtes milió értékelése
Multiplex panelek	Autoantitestek (pANCA, ASCA, anti-OmpC, anti-CBir1)	Szérumb	Több marker a diagnosztikában; IBD altípusok elkülönítése
	Protein- és gén-expressziós panelek	Vér/Biopszia	Betegségdifferenciálás, terápiás válasz, predikció, AI-alapú értékelés

meg a bél barrierfunkcióját (17). A szfingozin-1-foszfát-receptor-1-modulátorok (pl. ozanimod) az endothelsejtek proangiogén válaszainak (migráció, proliferáció, csöképzés) elősegítésében játszanak szerepet (17). A kombinált terápiás megközelítés jelentős előrelépést mutat, pl. az integrin- és JAK-gátlók együttes alkalmazása ígéretes eredményeket hozott CD esetén, a barrierdiszfunkció kezelésében (17). Az FXR-agonisták (pl. obeticholsav) szintén hozzájárulnak a barriervédelem fenntartásához. A CIC-2-kloridcsatorna-aktivátor (lubiprostone) javítja a barriertulajdonságokat, emellett a zonulin peptid inhibitorok (pl. AT-1001) is csökkenthetik a permeabilitást, és enyhíthetik a colitises tüneteket (17, 21). A mikrobiom modulációja alapvető fontosságú a bél barrierfunkciójának helyreállításában, ahol a probiotikumok és posztbiotikumok, különös tekintettel az SCFA-ra, elősegítik a mucinszekréciót, a TJ-fehérjék expresszióját

és a hámréteg regenerálódását (17). A specifikus probiotikus törzsek közül kiemelkedő hatékonyságot mutatnak a *Lactobacillus rhamnosus* GG, a *Roseburia intestinalis*, a *Faecalibacterium prausnitzii* és a *Bacteroides thetaiotaomicron*. Az *Akkermansia muciniphila* különleges figyelmet érdemel, hiszen bizonyítottan colitist enyhítő hatású és barrierjavító tulajdonságokkal rendelkezik (1, 2, 18). A székettranszplantáció újszerű terápiás megközelítésként ígéretes lehet a barrier defektusainak kezelésében, bár hosszú távú hatékonysága további vizsgálatokat igényel (17, 18). Az étrendi beavatkozások kiemelt jelentőségűek a bélbarrier-homeosztázis fenntartásában. A mediterrán étrend (amely rostokban, polifenolokban és omega-3 zsírsavakban gazdag, ezáltal modulálja a TJ-fehérjék expresszióját, és elősegíti a mikrobióta jótékony összetételének kialakulását) bizonyítottan javítja a barrier integritását. Ezzel

szemben a nyugati típusú táplálkozás (amely magas zsír- és alacsony rosttartalmú) rontja a barrierfunkciót (22). A mikronutriensek pótlása tehát alapvető követelménye a barrierintegritás fenntartásának. Az étrendi szfingolipidek szerepe külön kiemelendő a bél homeosztázis szabályozásában betöltött jótékony szerepük miatt (17). A D-vitamin, az A-vitamin, a cink és a glutamin szupplementációja elengedhetetlen, mivel ezen anyagok deficienciája súlyos barriersérülést okozhat. A bél barrierfunkciójának hatékony támogatása megköveteli ezen terápiás modalitások koordinált alkalmazását, figyelembe véve a beteg egyéni igényeit és a betegség stádiumát (17). A 3. táblázatban rendszereztük össze a könnyebb áttekinthetőség érdekében a lehetséges terápiás megközelítéseket.

Következtetések és jövőbeli irányok

A bélhám integritásának zavara központi szerepet játszik az IBD kialakulásában és lefolyásában (14). A fokozott permeabilitás, a hámhézagok és mikroeróziók megjelenése nemcsak a betegség aktivitását tükrözi, hanem bizonyítottan jelzi a relapszusok kockázatát és a súlyosabb betegségkimenetelt is (2, 14). A bélmikrobióta összetétele és anyagcseretermékei (különösen az SCFA-k), valamint az étrendi tényezők (mint például a mediterrán étrend) alapvetően befolyásolják a barrier funkcionális állapotát (3). A bélbarrier diszfunkciója az egész szervezet homeosztázisára kiterjedő következményekkel jár, és a bél-agy tengelyen keresztül extraintestinalis, akár szisztémás tünetekhez vezethet

3. táblázat: Terápiás megközelítések a bélbarrier-funkció modulálására

Terápiás megközelítés		Példa	Hatás
Gyógyszeres moduláció	IL-23-inhibitor	Guselkumab	Helyreállítja a bél immunológiai homeosztázisát és elősegíti az epithelialis regenerációt
	Szfingozin-1-foszfát receptor 1 modulátor	Ozanimod	Serkenti az intestinalis endothelsejtek proangiogén válaszait
	Kombinált integrin- és JAK-gátló	Vedolizumab + tofacitinib/upadacitinib/filgotinib	Modulálja a krónikus gyulladást és a Th1/Th17 adaptív immunválaszt → bélbarrier-károsodás mérséklése, szöveti remodeling
	FXR-agonista	Obeticholsav	Csökkenti a gyulladásos citokinek szintjét, javítja a bélmikrobióta összetételét, növeli a TJ-proteinek expresszióját és csökkenti a claudin-2 expresszióját
	CIC-2 klorid-csatorna-aktivátor	Lubiprostone	Növeli a TJ-proteinek expresszióját, aktiválja az ioncsatornákat, fokozza a transepithelialis elektromos rezisztenciát és csökkenti a paracellularis permeabilitást
	Zonulin peptid inhibitor	AT-1001 (Larazotide-acetát)	Blokkolja a zonulinreceptorokat, ezáltal megakadályozva a TJ-ök szétszerelődését
	Probiotikus törzsek	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i>	Növelik a TJ-proteinek expresszióját és lokalizációját, aktiválják a toll-like receptor-2 útvonalat, ami fokozza a barrier integritását, modulálják a gyulladásos citokinek termelését, fokozzák a mucintermelést
	Széklelet-transzplantáció	–	Helyreállítja a mikrobióta diverzitását és funkcionalitását, növeli az SCFA-termelést, fokozza a TJ-proteinek és a mucin (MUC2) expresszióját, csökkenti a gyulladást, indukálja az intestinalis mucosa autofágiáját
Posztbiotikumok (SCFA-k)	Butirát, acetát, propionát	Antiinflammatorikus hatásúak, növelik a TJ-proteinek expresszióját, a butirát az enterocyták fő energiaforrása és esszenciális a sejtek proliferációjához	
Étrendi beavatkozások	Megfelelő étrend	Mediterrán étrend (rostokban, polifenolokban, omega-3-ban gazdag)	Javítja a bélmikrobióta összetételét, növeli az SCFA-termelő baktériumok abundanciáját, a polifenoltartalom növeli a butirátkoncentrációt, javítja a TJ-integritást, csökkenti a zonulinszintet, csökkenti a proinflammatorikus citokinek szintjét
	Mikronutriensek pótlása	D-vitamin, A-vitamin, cink, glutamin	Növeli a TJ-proteinek expresszióját, javítja funkciójukat, csökkenti a zonulinfelszabadulást, indukálja az antimikrobiális peptideket, szabályozza az adaptív immunitást, elősegíti a sejtproliferációt és -túlélést
	Szfingolipidek	Szfingomielin, szfingozin, ceramid, szfingozin-1-foszfát, ceramid-1-foszfát	Jótékony szerepe van a bél homeosztázisának szabályozásában

(17). Az olyan innovatív technológiai fejlesztések, mint a CLE és a fejlett térbeli képalkotó rendszerek, forradalmasíthatják a barrier integritásának valós idejű, sejtszintű/molekuláris értékelését (17). Az AI-alapú képelemzés objektív és kvantitatív felmérést tesz lehetővé, megalapozva az IBD precíziós kezelését (17). A jövőbeli terápiás stratégiák közé tartoznak a barrier helyreállítását célzó gyógyszeres beavatkozások, amelyek közvetlenül kívánják helyreállítani a barrierfunkciót (17). Emellett a mikrobiommoduláció (mint a specifikus probiotikumok, posztbiotikumok és a széklettranszplantáció) kulcsfontosságú szerepet játszik a hám helyreállításában, valamint a barrier erősítésében (10). Az étrendi beavatkozások szintén ígéretes megközelítések a bél homeosztázisának helyreállítására (17). Azonban az ok-okozati összefüggések mélyebb tisztázása, valamint az új terápiás megközelítések hosszú távú hatékonyságának és biztonságosságának prospektív klinikai vizsgálatokkal történő igazolása elengedhetetlen a széleskörű klinikai alkalmazás előtt (5, 18).

Támogatás

„A kulturális és innovációs minisztérium EKÖP-24-3-I-DE-427 kódszámú egyetemi kutatói ösztöndíj programjának a nemzeti kutatási, fejlesztési és innovációs alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.”

Irodalom

1. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 189. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>
2. Neurath MF, Artis D, Becker C. The intestinal barrier: a pivotal role in health, inflammation, and cancer. *Gastroenterol Hepatol* 2025; 10(6): 573–92. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00390-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00390-X)
3. Wells JM, Brummer RJ, Derrien M, MacDonald TT, et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 312(3): G171–93. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00048.2015>
4. Scadaferri F, Pizzoferrato M, Gerardi V, Lopetuso L, Gasbarrini A. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 Suppl: S12–7. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31826ae849>
5. Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(1): 9–21. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.169>
6. Blikslager AT, Moeser AJ, Gookin JL, Jones SL, Odle J. Restoration of barrier function in injured intestinal mucosa. *Physiol Rev* 2007; 87(2): 545–64. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2006>
7. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J* 2020; 91(1): e13357. <https://doi.org/10.1111/asj.13357>
8. Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(5): 1165–79. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i5.1165>
9. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell Mol Life Sci* 2012; 70(4): 631–59. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1070-x>
10. Qiao Y, He C, Xia Y, Ocansey DKW, Mao F. Intestinal mucus barrier: A potential therapeutic target for IBD. *Autoimmun Rev* 2024; 24(2): 103717. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103717>
11. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(11): 799–809. <https://doi.org/10.1038/nri2653>
12. Lee B, Moon KM, Kim CY. Tight Junction in the Intestinal Epithelium: Its

Rövidítések

- IBD = gyulladásos bélbetegség
- CLE = konfokális lézer-endomikroszkópia
- AI = mesterséges intelligencia
- CD = Crohn-betegség
- UC = colitis ulcerosa
- TJ = tight junction
- AJ = adherens junction
- ZO = zonula occludens
- AMP = antimikrobiális peptidok
- slgA = szekretoros IgA
- TLR = toll-like receptor
- NLR = NOD-szerű receptor
- SCFA = rövid szénláncú zsírsav
- ZO = zonula occludens-1
- MLCK = miozin könnyűlánc-kináz
- CRF = kortikotropin-felszabadító faktor
- TER = transepithelialis elektromos rezisztencia
- pCLE = szondaalapú konfokális lézer-endomikroszkópia
- FC = székletcalprotectin
- LCN-2 = lipocalin-2
- CRP = C-reaktív protein
- I-FABP = intestinalis zsírsavkötő fehérje
- NO = nitrogén-monoxid

- Association with Diseases and Regulation by Phytochemicals. *J Immunol Res* 2018; 2018: 2645465. <https://doi.org/10.1155/2018/2645465>
13. Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol* 2006; 169(6): 1901–9. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.060681>
 14. Merga Y, Campbell BJ, Rhodes JM. Mucosal barrier, bacteria and inflammatory bowel disease: possibilities for therapy. *Dig Dis* 2014; 32(4): 475–83. <https://doi.org/10.1159/000358156>
 15. Michielan A, D'Incà R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 628157. <https://doi.org/10.1155/2015/628157>
 16. Caviglia GP, Ribaldone DG, Fagoonee S. Novelties on non-invasive biomarkers for the assessment of intestinal permeability and gut barrier integrity in patients with inflammatory bowel diseases. *Minerva Gastroenterology* 2023; 69(1): 1–3. <https://doi.org/10.23736/S2724-5985.22.03215-6>
 17. Iacucci M, Santacroce G, Majumder S, Morael, et al. Opening the doors of precision medicine: novel tools to assess intestinal barrier in inflammatory bowel disease and colitis-associated neoplasia. *Gut* 2024; 73(10): 1749–62. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331579>
 18. Schoultz I, Keita ÁV. Cellular and Molecular Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease-Focusing on Intestinal Barrier Function. *Cells* 2019; 8(2): 193. <https://doi.org/10.3390/cells8020193>
 19. Sun Z, Wang X, Andersson R. Role of intestinal permeability in monitoring mucosal barrier function. History, methodology, and significance of pathophysiology. *Dig Surg* 1998; 15(5): 386–97. <https://doi.org/10.1159/000018651>
 20. Lamb CA, Mansfield JC. Measurement of faecal calprotectin and lactoferrin in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol* 2010; 2(1): 13–8. <https://doi.org/10.1136/fg.2010.001362>
 21. Nakai D, Miyake M. Intestinal Membrane Function in Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceutics* 2023; 16(1): 29. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010029>
 22. Dunleavy KA, Raffals LE, Camilleri M. Intestinal Barrier Dysfunction in Inflammatory Bowel Disease: Underpinning Pathogenesis and Therapeutics. *Dig Dis Sci* 2023; 68(12): 4306–20. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08122-w>

A hidrogénkilégzési teszt irányelve a szénhidrát-malabszorpció vizsgálatára felnőtt betegek számára

Bajor Judit dr.¹, Altorjay István dr.², Buzás György dr.³, Erdei Ottilia dr.⁴, Gasztonyi Beáta dr.⁵, Herszényi László dr.⁶

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I.sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék, Budapest;

²Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika, Debrecen; ³Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat és

MEDOC Egészségközpont, Gasztroenterológiai szakrendelés, Budapest; ⁴Strathmann KG Képviselő, Budapest;

⁵Zala Vármegyei Szent Rafael Kórház, Zalaegerszeg; ⁶Észak-Pesti Centrumkórház-Honvédkórház, Budapest

Correspondence: bajor.judit@pte.hu

A hidrogén (H_2) kiválasztásának mérését az alveoláris levegőből az 1970-es években vezették be a szénhidrát-malabszorpció klinikai vizsgálatára. A kilégzési tesztek nem invazívak, végzésük viszonylag egyszerű, valamint a diagnosztikus eszközök biztonságosak, ezért felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt használhatók. Az eredmények olyan gyakori hasi panaszok kiértékelésében hasznosak, mint a puffadás, a flatulencia, a hasi fájdalom és a hasmenés, amelyeket a szénhidrát-malabszorpció és -intolerancia okozhat.

Bár számos nemzeti irányelvet dolgoztak ki a H_2 -kilégzési teszt indikációira és végzésére, a tesztek kivitelezése és értelmezése még a különböző országok szakértői centrumaiban sincs standardizálva.

A jelen egészségügyi szakmai irányelv célja, hogy a H_2 -szénhidrát kilégzési tesztek módszerét és értelmezését harmonizálja a funkcionális gasztrointesztinális tünetek és kórképek diagnózisában.

KULCSSZAVAK: hidrogénkilégzési teszt, szénhidrát-malabszorpció, laktózintolerancia

Guidelines for the hydrogen (H_2) breath test for the investigating of carbohydrate malabsorption in adult patients

Measurement of H_2 excretion from alveolar air was introduced in the 1970s for the clinical assessment of carbohydrate malabsorption. Breath tests are noninvasive, relatively simple to perform, and the diagnostic tools are safe, and can therefore be used in both adults and children. The results are useful in the evaluation of common abdominal complaints such as bloating, flatulence, abdominal pain, and diarrhea that can be caused by carbohydrate malabsorption and intolerance.

Although several national guidelines have been developed for the indications and performance of H_2 breath tests, the performance and interpretation of the tests are not standardized even among expert centers in different countries.

The aim of this healthcare professional guideline is to harmonize the method and interpretation of H_2 -carbohydrate breath tests in the diagnosis of functional gastrointestinal symptoms and disorders.

KEYWORDS: hydrogen breath test, carbohydrate malabsorption, lactose intolerance

A szénhidrát-malabszorpció és -intolerancia

Számos oka lehet annak, ha a szénhidrátok nem szívódnak fel teljes mértékben a vékonybélből. Egyes monoszacharidok, pl. a fruktóz vagy más cukoralkoholok (mint a szorbitol és xilitol) esetében a vékonybél felszívódási kapacitása korlátozott, és nagy adagok fogyasztása után az egészséges egyénekben sem teljes (1). Más szénhidrátok, mint pl. a laktóz és a trehalóz diszacharidok felszívódásához specifikus enzimek szükségesek (laktáz és trehaláz), amelyek a diszacharidokat monoszacharidokká bontják le (1, 2). Az enzimek hiánya a szénhidrátok malabszorpciójához vezet. A vékonybélben teljesen fel nem szívódó szénhidrátok közös sorsa a vastagbélben történő bakteriális fermentáció, amely rövid láncú zsírsavak és gázok képződésével jár. A rövid láncú szénhidrátok hatása mellett a rövid láncú zsírsavak növelik a passzív ozmózist, valamint a víz és a nátrium aktív szekrécióját a lumenbe, ennek

eredménye a hasmenés. Ugyanakkor a CO₂, a H₂ és a CH₄ termelése hozzájárulhat a vastagbél tágulásával és feszülésével összefüggő puffadáshoz, a fájdalomhoz és a flatulenciához (3). Számos tényező befolyásolja azt, hogy ezek a folyamatok mennyiben járulnak hozzá a tünetekhez: a bevitt rosszul felszívódó szénhidrátok adagja, a vastagbélbaktériumok szacharolitikus aktivitása, a tápcsatorna szerkezete és működése, illetve a bél érzékenysége a kémiai és a mechanikus ingerekre. E tényezők komplex, együttes hatása határozza meg a tünetek megjelenését a rosszul felszívódó, erjedő szénhidrátok fogyasztása után; e tünetek nemcsak egyénenként változóak, de idővel ugyanannál a betegnél is változnak (2, 4). A jelen, konszenzuson alapuló egészségügyi szakmai irányelv célja, hogy a H₂-szénhidrát kilégzési tesztek módszerét és értelmezését harmonizálja a szénhidrát-malabszorpcióval járó kórképek diagnózisában. Az irányelv az erre vonatkozó európai irányelv adaptációja (5).

Hogyan kell a kilégzési mintavételt végezni?

1. ajánlás

A levegőminták vételére és mérésére hitelesített orvosi termékeket kell használni. Figyelni kell a mintavételre, a minták tárolására és stabilitására a mérőeszközt gyártó cég készülékre vonatkozó utasításai szerint, mert a tesztek pontossága csak így biztosítható.

2. ajánlás

A levegőmintákban a H₂ szobahőmérsékleten 6 órán át stabil; ha a mérés ezen túl történik, a mintákat –20 °C-on kell tárolni. A kilégzési teszt eredményének pontossága érdekében a pácienseket megfelelően elő kell készíteni, és tájékoztatni kell őket a teszt menetéről, illetve az alveoláris levegő vételének módjáról. Tárolás esetén biztosítani kell a minták stabilitását, és a készülékeket kalibrálni kell a mérések pontossága és reprodukálhatósága céljából, ellenőrizve a H₂-koncentráció mérésének algoritmusát (6–8). Számos, különböző mintavételi és mérési módszerrel dolgozó készülék van forgalomban. Egyes készülékek olyan algoritmust használnak, amellyel a levegő szén-dioxid- és oxigénkoncentrációját is mérni lehet; ezzel értékelhető a holttérből a mintába kerülő levegő, és az értékek korrigálhatók.

Hogyan kell a pácienseket előkészíteni a tesztelésre?

A szerzők többsége a kilégzési teszt reggeli, éhomra történő végzését ajánlja, szájbőltítés után. A dohányzás és a fizikai terhelés a teszt előtt és alatt nem megengedett, mivel ezek hiperventillációt okoznak (8).

3. ajánlás

A kilégzési tesztet legalább 4 héttel az antibiotikumkezelés befejezése után lehet végezni.

4. ajánlás

A kilégzési tesztet vastagbél tisztítás után (endoszkópia vagy sebészeti beavatkozás miatt) legalább két hét elteltével lehet elvégezni. Erős bizonyítékok igazolják, hogy az antibiotikumok (9) és a bél tisztítás (9) megváltoztatják a bélbaktériumok összetételét és anyagcseréjét, ezáltal pedig a H₂-termelést. Nincs adat arról, hogy ez a hatás meddig tart, de azt javasolják, hogy a hirogénkilégzési teszteket 1–4 héttel a bél tisztítás vagy az antibiotikumkezelés befejezése utánra kell halasztani (6–7). Mivel a hidrogénkilégzési teszteket általában krónikus tünetek miatt végzik, és nem sürgősségi vizsgálatok, tanácsos minél hosszabb várakozási időt hagyni, így biztosak lehetünk abban, hogy az említett tényezők nem fogják befolyásolni az eredményt.

5. ajánlás

A teszt előtt két nappal kerülni kell a nehezen felszívódó, fermentálható szénhidrátok és rostok fogyasztását.

6. ajánlás

A kilégzési teszt előtt koplalás szükséges, amelynek ideje minimum 8 óra. Az első mintában a H₂ magas értéke zavarhatja a tesztanyagból a H₂-koncentráció fermentációs emelkedését, ezért ennek lehetőségét minimalizálni kell. A magas éhomi értékek származhatnak az előző napi estebéd magas rost-tartalmából (8), a teszt előtti dohányzásból (9), bizonyos anatómiai elváltozásokból (pl. vékonybél-diverticulum) vagy bélműködési zavarokból (pl. székrekedés): mindezeknél a háttérben erőteljes bakteriális fermentáció alakul ki. Az alacsony rosttartalmú étrend, illetve a fermentálható oligoszacharidokat, diszacharidokat, monoszacharidokat és polioloikat nem tartalmazó (FODMAP) diéta csökkenti a H₂ kiválasztását. A korábbi ajánlásokban a teszt előtti diétára különböző időtartamokat javasoltak, egészen 24 óráig (6, 7). Székrekedéses betegeknek ajánlatos a tesztet megelőző 48 órában a gázképződéssel járó ételek fogyasztását mellőzni.

7. ajánlás

A dohányzást a vizsgálat napján legalább 2 órával a teszt előtt, illetve a teszt teljes időtartama alatt mellőzni kell. Az irodalomban nincs adat arról, hogy a tesztet megelőzően mennyi ideig nem lehet dohányozni. Abból kiindulva, hogy egy dohányos 2 óráig képes elhagyni a dohányzást, a szakértői csoport szintén 2 órás dohányzási szünetet talált észszerűnek. Az orális flóra okozta gyors hidrogénkoncentráció-emelkedést 1%-os klórhexidines szájbőltítéssel lehet megelőzni (10).

8. ajánlás

A fizikai terhelést 2 órával a teszt előtt és annak időtartama alatt kerülni kell, ezzel kizárva a légzés hatását a H₂-értékekre. A hiperventilláció csökkenti a H₂-koncentrációt, és az előző ajánlások is a fizikai terhelés kerülését javasolták a teszt előtt és alatt (6, 7).

9. ajánlás

Tájékozódni kell minden olyan, 24 órával a teszt előtt bevett gyógyszer és probiotikum szedéséről, amely hatással van a gyomor-bél traktusra.

10. ajánlás

Erjedő szénhidrátot tartalmazó gyógyszerek (laktulóz-, illetve laktóztartalmú szerek 1 g feletti adagban), prokinetikumok, laxatívumok és probiotikumok adását 72 órával a kilégzési teszt előtt fel kell függeszteni. Számos gyógyszer – ebből a szempontból beleértve a probiotikumokat is – módosítja a gasztrointesztinális tranzitot és a szénhidrátok bakteriális metabolizmusát (7). Az eredmények értelmezésénél ismerni kell a beteg által a teszt idején szedett gyógyszereket. A laxatívumok, a hasmenés elleni szerek és a görcsoldók elhagyása a klinikai helyzettől és a klinikus döntésétől függ. A szénhidráttartalmú hashajtók (laktulóz) vagy erjeszthető rostok (pl. fügeszirup, korpa) adását a teszt előtt abba kell hagyni; szükség esetén polietilén-glikollal helyettesíthetők. Ha néhány, erőteljes gasztrointesztinális hatással rendelkező szert (pl. opioidok) nem lehet abbahagyni, a tesztet fenntartással kell kiértékelni.

Kiknél lehet hasznos a szénhidrát-malabszorpció és -intolerancia kivizsgálása?

11. ajánlás

A szénhidrát kilégzési teszt az alábbi tünetek kiértékelésében javasolt: intermittáló hasmenés, hasi fájdalom, puffadás, feszülés, hányinger és flatulencia olyan szervi betegségek nélküli betegeknel, akiknél a panaszokat feltételezhetően a szénhidrát-intolerancia okozza.

12. ajánlás

Alarm tünetekkel rendelkező betegeknel a kilégzési tesztek előtt biokémiai, endoszkópos és képalkotó vizsgálatokat kell végezni.

13. ajánlás

Laktózérzékenység és laktózmalabszorpció esetén ajánlott a hidrogénkilégzési teszt elvégzése, amelynek eredménye (a tünetek kiértékelésével együtt) kellő érzékenységgel és specificitással rendelkezik a klinikai állapotra vonatkozóan, és elősegítheti a hatásos kezelést. Elvileg a laktózmalabszorpció vagy -intolerancia dokumentálása a diéta szükségességét jelzi. A felesleges étrendi megkorlátások és azok esetleges negatív következményeinek elkerülése érdekében az eliminációs diéta és az enzimpótlók ajánlása csak dokumentált esetekben indokolt; olyan esetekben, ahol a szénhidrát fogyasztása és a tünetek megjelenése közti kapcsolat igazolt. Enzimpótlók: a laktáz (11) vagy fruktózintolerancia esetén a xilóz-izomeráz (12). A két leggyakrabban fogyasztott szénhidrát (a laktóz és a fruktóz) mellett a vastagbélben számos más nehezen felszívódó szénhidrát bakteriális fermentációja történhet meg. A laktóz- és a fruktózmalabszorpció okozta intolerancia tünetei hasonlóak számos más szénhidrát által kiváltott tünethez (FODMAP, keményítő és nem keményítő jellegű poliszacharidok). Azonban a szorbitol és a laktulóz (ez utóbbi a FODMAP része) adása után elvégzett hidrogénkilégzési tesztek klinikai hasznáról előterjesztett ajánlás nem érte el azt az evidenciaszintet, hogy az irányelvekben elfogadják.

Hogyan kell elvégezni a kilégzési tesztet és az intoleranciatesztet?
14. ajánlás
Javasolt a kilégzési teszt végzésére és a tünetek kiértékelésére a szénhidrát meghatározott adagjának vizes oldatát alkalmazni.
15. ajánlás
Laktózmalabszorpció kimutatására felnőtteknél 50 g diszacharid adása javasolt.
16. ajánlás
Felnőtteknél a laktóztolerancia diagnózisának megállapítására javasolt adag 25 g laktóz.
17. ajánlás
Fruktózmalabszorpció és -intolerancia kimutatására javasolt adag 20–25 g fruktóz monoszacharid.
18. ajánlás
A teszt ajánlott időtartama 3–5 óra vagy rövidebb, ha a malabszorpció vagy az intolerancia pozitív diagnózisának igazolása hamarabb lehetséges.
19. ajánlás
A mintavételek közötti standard időtartam malabszorpció és intolerancia igazolásánál 30 perc. Malabszorpció kimutatására hosszabb, 60 perces időtartam is lehetséges. Laktóztoleranciánál, abban az esetben, ha szükség van a hidrogéntermelés és a tünetek megjelenése közötti összefüggés kimutatására, szükség lehet 10–15 percenkénti mérések végzésére.
20. ajánlás
A mérés során a H₂ értékének az alapvonal felett akár egy alkalommal történő ≥20 ppm emelkedése elég-séges a maldigestio vagy a malabszorpció kimutatására.
21. ajánlás
A mérés során a H₂ értékének az alapvonal feletti egyszeri ≥10 ppm emelkedése már utalhat maldigestiora vagy malabszorpcióra akkor, ha kimutatható, hogy a tesztanyag a vastagbélbe érkezett.
22. ajánlás
A szénhidrát-malabszorpciót és -intoleranciát vizsgáló teszt leletének minimálisan azt kell tartalmaznia, hogy a vizsgálat (i) maldigestiót, malabszorpciót vagy (ii) intoleranciát igazolt-e. A hidrogénkilégzési tesztet eredetileg a szénhidrát-malabszorpció kimutatására vezették be, pontosabban a primer laktázhány (laktáz-nonperzisztencia) igazolására. Epidemiológiai tanulmányokban elfogadható nagy adag szénhidrátot használni, hogy a malabszorpció kimutatása minél érzékenyebb legyen. A magasabb adagok inkább kiváltják a malabszorpció tüneteit (6, 7), de 40–50 g laktóz elfogyasztása kb. 1000 ml friss tejnek felel meg, ami nem jellemző a normál diétás étkezésre. Az alacsonyabb adagok inkább megfelelnek a klinikailag lényeges szénhidrát-intolerancia kimutatására és a diéta beállítására. A hidrogénkilégzési tesztben használt szubsztrát adagja legyen elegendő ahhoz, hogy a bakteriális fermentáció után kimutatható legyen a kilélegzett levegőben, és kiváltsa a tüneteket a betegek többségében, ugyanakkor ne legyen olyan magas, hogy meghaladja egy egészséges egyén felszívódási kapacitását (2). Szénhidrát-malabszorpció meghatározásánál a hidrogénkilégzési teszt szenzitivitása és specificitása össze-függésben van a H₂-koncentráció növekedésének mértékével. A diagnosztikus vágóérték 20 ppm, ennek specificitása 100% és szenzitivitása 60%. Ha a vágóértékeket 10 ppm-re állítjuk be, a specificitás 92%-ra, a szenzitivitás 70%-ra módosul (7). A mintavételek közti időtartamot arányosan kell megválasztani, hogy meg-felelően érzékeny legyen a H₂-koncentráció emelkedésének kimutatására, ugyanakkor illeszkedjen a vizsgálat költségeihez és a vizsgálatot végző személyzet munkájához. A szénhidrát-intolerancia dokumentálásában ajánlott a hasi panaszok feltüntetése, lehetőleg tesztspecifikus, validált, felnőttek részére készült kérdőívekkel (13).
Melyek a kilégzési tesztek előnyei és korlátai?
Legtöbb esetben a szénhidrát-malabszorpció klinikailag akkor releváns, ha panaszokat okoz (intolerancia). Egy jól elvégzett hidrogénkilégzési teszt kimutatja a malabszorpciót (a H₂-koncentráció emelkedését egy meghatározott diagnosztikai érték fölé), és igazolja, hogy ez az emelkedés időben egybeesik a szubjektív tünetekkel (11, 12, 14) Ugyanakkor kevés adat igazolja a hidrogénkilégzési tesztek ismételt végzésének megbízhatóságát (a tesztelés-újratesztelés összehasonlítása: fruktóz esetében ismételt tesztelés során a H₂-értékek jelentős ingadozását írták le) (15). Meg kell jegyezni, hogy egyes neurológiai és szomatikus panaszokat (pl. postprandialis fáradtság, zavartság) kapcsolatba hoztak bizonyos szénhidrátok fogyasztásával (16). A tanulmányok kimutatták, hogy a malabszorpció és e panaszok jelentkezése között időbeli egybeesés nincs, ezért a kettő közti összefüggés biológiai mechaniz-musát spekulatívnak tartják.

23. ajánlás
A laktóztolerancia diagnózisa a korrekt módon kivitelezett kilégzési teszt és az ezt kísérő, dokumentált tünetek alapján mondható ki.
24. ajánlás
A klinikai döntéseknél figyelembe kell venni, hogy a szénhidrát-malabszorpciós kilégzési vizsgálat fals negatív eredményt ad az alacsony H₂-termelésű, a lassú OCT idővel rendelkező (akiknél a szénhidrátok fermentációja a vizsgálat befejezése után kezdődik), és a magas H₂-alapértékkel rendelkező betegeknél.
25. ajánlás
A klinikai döntéseknél figyelembe kell venni, hogy a szénhidrát-malabszorpciós kilégzési teszt eredménye fals pozitív a vékonybél bakteriális túlnövekedése vagy gyors OCTI esetén. A hidrogénkilégzési teszt pontosságát bizonyos tényezők korlátozzák. Fals pozitív a teszt, amikor a H₂-értékek gyors növekedése rossz orális higiéné, SIBO vagy gyors instestinalis tranzit következménye (7, 17). Fordítva: álnegatív eredmény várható a betegek kb. 10%-ában, akiknél a vastagbél mikroflórája nem termel megfelelő mennyiségű hidrogént, amely a jelenlegi technológiával kimutatható (17, 18). Ha szükséges, ezt a vékonybélben nem bomló laktulózteszttel lehet igazolni. Álnegatív eredményt okoz az OCTI megnyúlása, amikor a tesztanyag csak a vizsgálat (általában 3 órát vesz igénybe) befejezése után ér a vastagbélbe (18). A vizsgálati protokoll néhány finomítása javíthatja a teszt pontosságát. A fenti korlátozások többsége csökkenthető, ha az OCTI-t a H₂-tesztől függetlenül szcintigráfiával mérik. Növeli a teszt érzékenységét, ha a H₂ vágóértéke alacsony, és elkerüli a SIBO vagy a hosszú OCTI okozta álpozitív, illetve álnegatív eredményeket. Sajnos a szcintigráfia növeli a vizsgálat költségét, és a szakrendeléseken rendszerint nem áll rendelkezésre. Ha a malabszorpció valószínűsége alacsony vagy közepes, a hidrogénkilégzési teszt segít a szénhidrát-fermentáció és más folyamatok (pl. a bél disztenziója, bélgörcsök) elkülönítésében, vagy ami még fontosabb, a nocebohataz igazolásában (pl. pozitív eredmény annak tudatában, hogy a vizsgálat panaszokat fog okozni) (19).
Miért és hogyan kell a szénhidrátteszt alatt regisztrálni a tüneteket?
26. ajánlás
A szénhidrátterhelés alatt a tünetek rögzítésének a vizsgálat szerves részét kell képeznie.
27. ajánlás
Az eredmények értékelésekor figyelembe kell venni, hogy szénhidrátterheléses kilégzési teszt és a tüneti kiértékelés együttes használatával az alábbi 4 különböző állapot határozható meg: (1) maldigestio vagy malabszorpció + tünetek; (2) maldigestio vagy malabszorpció önmagában; (3): tünetek önmagukban (intolerancia); (4): egyik sem.
28. ajánlás
Az eredmények értékeléskor fontos szempont, hogy a diétás beavatkozásra adott pozitív és hosszú időtartamú válasz megerősíti a szénhidrát-intolerancia diagnózisát.
29. ajánlás
A klinikai döntésnél figyelembe kell venni, hogy a kilégzési teszt alatt jelentkező tünetek alapján az elsődleges és a másodlagos szénhidrát-malabszorpció és -intolerancia nem különböztethető meg. Azoknál a betegeknél, akiket a tüneteik miatt szénhidrát-intolerancia gyanújának kiértékelése céljából kilégzési tesztre küldenek, a kilélegzett H₂-érték emelkedése a szénhidrát elfogyasztása után nem igazolja, hogy panaszaikat a tesztelt szénhidrát malabszorpciója okozza (20, 21). A kezelés eldöntésében igen fontos a tünetek megjelenésének és időbeli viszonyának dokumentálása a szénhidrát fogyasztásával összefüggésben. Felnőttekben és gyermekekben egyaránt kimutatták, hogy a panaszokat a szénhidrát elfogyasztása után intolerancia és nem a malabszorpció okozza (20). Igazolták, hogy azoknál a betegeknél, akiknél 25 g terheléssel mutatták ki a laktózmalabszorpciót, a tünetek gyorsabban rendeződnek a laktóz megvonása után, mint azoknál, akiknél a malabszorpciót 50 g laktózzal állapították meg (22). Az elmúlt években végzett tanulmányokba elsősorban olyan hasi tünetekkel rendelkező betegeket válogattak be, akiknek dokumentált szénhidrát-malabszorpciója volt, és kevésbé olyanokat, akiknek dokumentált intoleranciája volt, ezért az eredmények ellentmondásosak. Mivel a malabszorpció nem fő meghatározója egy diéta kimenetelének, a kilégzési teszt alatt jelentkező tünetek a diéta kedvező hatását sugallják. Az a tanács, amely szerint dokumentált szénhidrát-intoleranciában a csökkentett szénhidráttartalmú termékek fogyasztása ajánlott és hatásos, gyenge evidenciákkal bír (2, 21). Ez valószínűleg a tanulmányok gyenge beválasztási feltételeinek köszönhető.

A tünetek validált felmérése a diagnózis, a terápia kiválasztása és a terápiás válasz kiértékelése szempontjából is fontos (1). A tüneti kérdőívek egyrészt igazolták, hogy szénhidrát-malabszorpcióban csak az egyének egy részénél jelentkeznek panaszok, másrészt a szénhidrátok kimutatható malabszorpció nélkül is okozhatnak tüneteket (20, 23). IBS-ben a betegeknél gyakrabban jelentkezik laktózzintolerancia, mint malabszorpció, ami a tünetek keletkezésében a visceralis túlérzékenység szerepére utal. Ezenkívül, más patogenetikai tényezők (mint a nem cöliákias glutén- vagy búzaérzékenység) is okozhatnak az intoleranciával összetéveszthető tüneteket (24).

Milyen tényezők felelősek a szénhidrátok emésztése által kiváltott panaszokért?

30. ajánlás

A klinikai tünetek értékelésekor figyelembe kell venni, hogy szénhidrát adása után a tünetek a kilégzési tesztben észlelhető malabszorpció nélkül is megjelenhetnek. Ezt okozhatják: a malabszorpciós teszt álnegatív eredménye, a nocebohata (a beteg elvárása, hogy panaszja legyen), a feszülésre fellépő visceralis túlérzékenység (funkcionális diszpepszia, irritábilis bél szindróma), az ételallergia (különösen teljes tej vagy egyéb ételek fogyasztása után), illetve más, még nem ismert mechanizmusok. Ezirányban további kutatások szükségesek.

A malabszorpció miatt a fel nem szívódott szénhidrátok a vékonybél distalis részébe és a vastagbélbe kerülnek, ahol olyan biokémiai folyamatok következnek be, amelyek tünetekhez vezetnek. A nem felszívódó laktulóz adásával kimutatható, hogy az általa okozott hasmenés dóziszfüggő. A vastagbél tág teret teremt a fel nem szívódott szénhidrátok fermentációjának és az ebből származó összetevők felszívódásának. A vastagbél ezen tulajdonsága megelőzi az ozmotikus terhelés okozta hasmenést. A szénhidrát mennyiségének növekedésével azonban ez a mechanizmus véges. A bakteriális fermentációból származó rövid szénláncú zsírsavak jelentősen megnövelik a vastagbél-tranzitidót, különösen a bal colonfélben; a fel nem szívódott szénhidrátok tovább érintkeznek a bakteriális flórával. A vastagbél jelentős kapacitással rendelkezik a gázok felszívódásában, de ez a felszívódási képesség a gázok felgyülemelésével csökken (25). A vastagbélben maradt kolorektális gáz feszülést okoz, amely felelős a puffadásért és a fájdalomért.

Egyes egyéneknél már 3 g laktóz fogyasztása is tünetekhez vezet (14). Kontrollált és vak tanulmányok szerint azonban a betegek laktózmalabszorpcióban is (amennyiben nem étkeznek) legalább 12 g laktóz fogyasztását tünetmentesen elviselik. A tanulmányok áttekintése során kiderült, hogy a laktózzadag fokozatos emelésével növekszik a tünetek gyakorisága (21). A laktózzintolerancia prevalenciája magasabb az IBS-ben szenvedőkben, mint egészséges egyéneknél, de a laktózmalabszorpció prevalenciája azonos (26), jelezve, hogy a visceralis érzékenység vagy más, a laktózmalabszorpciótól független tényezők szerepet játszhatnak a szénhidrátok fogyasztása utáni tünetek jelentkezésében.

A tejcukor toleranciája attól is függ, hogy a tejet önmagában vagy más ételekkel együtt fogyasztják, továbbá a tejben lévő laktózt jobban tolerálják, mint a laktóz vizes oldatát. Ha a laktózmalabszorpciós betegek más ételekkel együtt fogyasztják a laktózt, akár 18 g bevitelét is tünetmentesen viselik el. Következésképpen: akár napi 70 g, több adagra osztott laktóz is tünetmentesen elviselhető, összehasonlítva egy alacsony adagú laktóz fogyasztásával járó kontrollidőszakkal (21).

A fogyasztók többségében a minimálisan tolerált fruktóz mennyiségét nem vizsgálták rendszeresen, de 25 g fruktóz adása nem váltott ki panaszokat sem egészséges, sem igazolt fruktózmalabszorpciós betegekben (27).

Mennyi a szénhidrátok által okozott tünetek időtartama?

31. ajánlás

Figyelembe kell venni, hogy szénhidrát fogyasztása után az egyéni panaszok időbeli lefolyása változó.

32. ajánlás

A panaszok megfigyelése 3–5 órán túl is folytatódhat, de ilyenkor tekintetbe kell venni, hogy a beteg más ételt is fogyaszthat a megfigyelés alatt.

A laktózzintolerancia tünetei a hasmenés, a hasi fájdalom, a puffadás, a hányás és a hányinger. A különböző tünetek a szénhidrát fogyasztásától számítva különböző időben lépnek fel, és az egyes tünetek időtartama is változó (20). Az intoleráns betegekben a fájdalom, a puffadás és a hányinger néhány órával megelőzheti a hasmenést. A tünetek többsége a tesztanyag elfogyasztása utáni első négy órában jelentkezik. Egyes tünetek elhúzódhatnak; a hasmenés például a beteg vizsgálatról való távozása után is folytatódhat, megzavarva napi tevékenységét. A típusos tünetek a szénhidrát-malabszorpció jelenségei, és azt jelzik, hogy a szénhidrát a vastagbélbe jutott, ahol a bélbaktériumok fermentálják. Ugyanakkor a bakteriális szénhidrát-metabolizmus és a gasztrointesztinális funkciók között bonyolult a kapcsolat, ezért a tünetekben jelentős egyéni különbségek észlelhetők (2).

Egyes tünetek megjelenhetnek a szénhidrát vastagbélbe történő érkezése előtt: ez a vékonybél folyadék általi feszülésből vagy a colon gáztartalmának gyors növekedéséből ered (28).

Azok a betegek, akiknél a tünetek a tesztanyag elfogyasztása után néhány perccel (<10 perc) jelentkeznek, valószínűleg funkcionális diszpepsziában szenvednek, és a tüneteket inkább a gyomor disztenziója, és nem az ételintolerancia okozza. Szóba jön a SIBO lehetősége is.

Irodalom

1. Montalto M, Gallo A, Ojetti V, Gasbarrini A. Fructose, trehalose and sorbitol malabsorption. Fructose, trehalose and sorbitol malabsorption. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 Suppl 2: 26–29. PMID: 24443064.
2. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut* 2019; 68(11): 2080–2091. PMID: 31427404; PMCID: PMC6839734. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404>
3. Linlawan S, Patcharatrakul T, Somlaw N, Gonlachanvit S. Effect of Rice, Wheat, and Mung Bean Ingestion on Intestinal Gas Production and Postprandial Gastrointestinal Symptoms in Non-Constipation Irritable Bowel Syndrome Patients. *Nutrients* 2019; 11(9): 2061. PMID: 31484315; PMCID: PMC6771122. <https://doi.org/10.3390/nu11092061>
4. Yang J, Fox M, Cong Y, Chu H, et al. Lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients with diarrhoea: the roles of anxiety, activation of the innate mucosal immune system and visceral sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(3): 302–311. PMID: 24308871. <https://doi.org/10.1111/apt.12582>
5. Hammer HF, Fox MR, Keller J, Salvatore S, et al. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. *United European Gastroenterol J* 2022; 10(1): 15–40. PMID: 34431620; PMCID: PMC8830282. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12133>
6. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(5): 775–784. PMID: 28323273; PMCID: PMC5418558. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.46>
7. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 Suppl 1: 1–49. PMID: 19344474. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x>
8. Corazza GR, Sorge M, Mauriño E, Strocchi A, Lattanzi MC, Gasbarrini G. Methodology of the H2 breath test. I. Collection and storage for gas measurement. *Ital J Gastroenterol* 1990; 22(4): 200–204. PMID: 2131946.
9. Corazza GR, Sorge M, Mauriño E, Strocchi A, Lattanzi MC, Gasbarrini G. Methodology of the H2 breath test. I. Collection and storage for gas measurement. *Ital J Gastroenterol* 1990; 22(4): 200–204. PMID: 2131946.
10. Thompson DG, O'Brien JD, Hardie JM. Influence of the oropharyngeal microflora on the measurement of exhaled breath hydrogen. *Gastroenterology* 1986; 91(4): 853–860. PMID: 3743963. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90686-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90686-4)
11. Francesconi CF, Machado MB, et al. Oral administration of exogenous lactase in tablets for patients diagnosed with lactose intolerance due to primary hypolactasia. *Arq Gastroenterol* 2016; 53(4): 228–234. PMID: 27706451. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032016000400004>
12. Komericki P, Akkilić-Materna M, Strimitzer T, Weyermaier K, Hammer HF, Aberer W. Oral xylose isomerase decreases breath hydrogen excretion and improves gastrointestinal symptoms in fructose malabsorption - a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(10): 980–987. PMID: 23002720. <https://doi.org/10.1111/apt.12057>
13. Hammer J, Sonyi M, Engeßer KM, Riedl G, Luong S, Hammer HF. Carbohydrate-induced gastrointestinal symptoms: development and validation of a test-specific symptom questionnaire for an adult population, the adult Carbohydrate Perception Questionnaire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 32(2): 171–177. PMID: 32796357. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001880>
14. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, MacDonald R, et al. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Ann Intern Med* 2010; 152(12): 797–803. PMID: 20404262. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-12-201006150-00241>
15. Yao CK, Tuck CJ, Barrett JS, Canale KE, Philpott HL, Gibson PR. Poor reproducibility of breath hydrogen testing: Implications for its application in functional bowel disorders. *United European Gastroenterol J* 2017; 5(2): 284–292. PMID: 28344797; PMCID: PMC5349363. <https://doi.org/10.1177/2050640616657978>
16. Wilder-Smith CH, Olesen SS, Materna A, Drewes AM. Fermentable Sugar Ingestion, Gas Production, and Gastrointestinal and Central Nervous System Symptoms in Patients With Functional Disorders. *Gastroenterology* 2018; 155(4): 1034–1044.e1036. PMID: 30009815. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.013>
17. Yu D, Cheeseman F, Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. *Gut* 2011; 60(3): 334–340. PMID: 21112950. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.205476>
18. Hammer HF, Petritsch W, Pristautz H, Krejs GJ. Assessment of the influence of hydrogen nonexcretion on the usefulness of the hydrogen breath test and lactose tolerance test. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108(5): 137–141. PMID: 8901127.
19. Zheng X, Chu H, Cong Y, Deng Y, et al. Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: prevalence, risk factors, and impact on food choices. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27(8): 1138–1146. PMID: 26095206. <https://doi.org/10.1111/nmo.12602>
20. Hammer V, Hammer K, Memaran N, Huber WD, Hammer J. Relationship Between Abdominal Symptoms and Fructose Ingestion in Children with Chronic Abdominal Pain. *Dig Dis Sci* 2018; 63(5): 1270–1279. PMID: 29511898; PMCID: PMC5895692. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-4997-4>
21. Levitt M, Wilt T, Shaukat A. Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(6): 471–480. PMID: 23632346. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182889f0f>
22. Ghoshal UC, Kumar S, Misra A, Mittal B. Lactose malabsorption diagnosed by 50-g dose is inferior to assess clinical intolerance and to predict response to milk withdrawal than 25-g dose in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(9): 1462–1468. PMID: 23701423. <https://doi.org/10.1111/jgh.12273>
23. Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(11): 1074–1083. PMID: 23574302; PMCID: PMC3672687. <https://doi.org/10.1111/apt.12306>
24. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7(6): 4966–4977. PMID: 26096570; PMCID: PMC4488826. <https://doi.org/10.3390/nu7064966>
25. Hammer HF. Colonic hydrogen absorption: quantification of its effect on hydrogen accumulation caused by bacterial fermentation of carbohydrates. *Gut* 1993; 34(6): 818–822. PMID: 8314516; PMCID: PMC1374269. <https://doi.org/10.1136/gut.34.6.818>
26. Varjú P, Gede N, Szakács Z, Hegyi P, et al. Lactose intolerance but not lactose maldigestion is more frequent in patients with irritable bowel syndrome than in healthy controls: A meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31(5): e13527. PMID: 30560578; PMCID: PMC7379306. <https://doi.org/10.1111/nmo.13527>
27. Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut* 1986; 27(10): 1161–1168. PMID: 3781328; PMCID: PMC1433856. <https://doi.org/10.1136/gut.27.10.1161>
28. Murray K, Wilkinson-Smith V, et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(1): 110–119. PMID: 24247211; PMCID: PMC3887576. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.386>

A hidrogénkilégzési teszt irányelve a SIBO (a vékonybél bakteriális túlnövekedése) vizsgálatára

Bajor Judit dr.¹, Altorjay István dr.², Buzás György dr.³, Erdei Ottilia dr.⁴, Gasztorny Beáta dr.⁵, Herszényi László dr.⁶

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I.sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék, Pécs; ²Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika, Debrecen; ³Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat és MEDOC Egészségközpont, Gasztroenterológiai szakrendelés, Budapest; ⁴Strathmann KG Képviselő, Budapest; ⁵Zala Vármegyei Szent Rafael Kórház, Zalaegerszeg; ⁶Észak-Pesti Centrumkórház-Honvédkórház, Budapest
Correspondence: bajor.judit@pte.hu

A hidrogénkilégzési teszt (H_2 KT) a kilélegzett levegő H_2 -tartalmának kimutatásán alapuló, noninvazív diagnosztikai eljárás. Az emberi szervezetben a hidrogén kizárólag az endogén és az exogén szénhidrátok bakteriális, anaerob fermentációjából származik, amelyet a mikroflóra végez. A teszt során a tesztanyagként szolgáló szénhidrát bélbaktériumok általi fermentációjának hatására H_2 -termelés következik be. A hidrogén a bélfalon keresztül a véráramba jut, később pedig a tüdön keresztül a kilélegzett levegőbe kerül, így mennyisége mérhetővé válik. A H_2 -termelés megjelenésének ideje és foka alapján állítható fel a vékonybél bakteriális túlnövekedésének diagnózisa. A SIBO esetében nincs erős konszenzus a kilégzési tesztek végzése és értelmezése terén. A jelen konszenzuson alapuló egészségügyi szakmai irányelv célja, hogy harmonizálja a H_2 -szénhidrát kilégzési tesztek módszerét és értelmezését a SIBO diagnózisában.

KULCSSZAVAK: hidrogénkilégzési teszt, vékonybél bakteriális túlnövekedése

Hydrogen breath test guideline on small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)

Hydrogen breath test (H_2 BT) is a non-invasive diagnostic procedure based on the detection of H_2 content in exhaled air. In the human body, hydrogen is exclusively produced by bacterial anaerobic fermentation of endogenous and exogenous carbohydrates by microflora. During the test, the carbohydrate serving as the test substance is fermented by intestinal bacteria, and H_2 production occurs. Hydrogen enters the bloodstream through the intestinal wall, and later enters the exhaled air through the lungs, so its amount can be measured. The diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth can be made based on the time and degree of appearance of H_2 production. In the case of SIBO, there is no strong consensus on the performance and interpretation of breath tests. The aim of this consensus-based healthcare professional guideline is to harmonize the method and interpretation of H_2 -carbohydrate breath tests in the diagnosis of SIBO.

KEYWORDS: hydrogen breath test, small intestinal bacterial overgrowth

A vékonybél bakteriális túlnövekedése egy olyan állapot, amikor a vékonybélben a vastagbélre jellemző, túlzott mennyiségű aerob és anaerob baktérium található (1, 2). A gazdaszervezet és a bakteriális flóra közti normális egyensúly számos tényezőtől függ. Ezek közül a legfontosabbak: a gyomor sósavtermelése, a bélrendszer anatómiai integritása, a propulzív perisztaltikus mozgás és az IgA szekréciója. Kisebb jelentőségűek az egyéb testnedvek, mint például a nyál, az epe és a pancreasnedv. E folyamatok elégtelen működése a vékonybél-baktériumok felszaporodásához vezet: a jelenléget SIBO-nak nevezzük (2–4). A SIBO-t számos tanulmányban a következőképpen határozzák meg: a vastagbél baktériumainak a jejunalis aspirátumban legalább $\geq 10^5$ telepképző egység/ml fölötti felszaporodása. A kontaminált flóra kvalitatív mikrobiológiai összetétele igen fontos (3). A legtöbb tanulmány kiemeli ebben az esetben a colon Gram-negatív, anaerob baktériumainak döntő szerepét, míg az egészség szempontjából más, jelenlévő baktériumoknak nem tulajdonítanak hasonló jelentőséget. A SIBO klinikai képe változatos. Lehet tünetmentes, esetleg puffadást vagy

hasi görcsöt okozhat, amelyeket nem lehet megkülönböztetni az IBS vagy a szénhidrát-intolerancia tüneteitől. Eredményezhet olyan tüneteket is, amelyek nemcsak a szénhidrát emésztésére vannak hatással, hanem megváltoztathatják az aminosavak és az epesavak metabolizmusát, károsítva ezzel a B₁₂-vitamin és más tápanyagok felszívódását (5–7). Ilyen esetekben antibiotikumokkal javíthatjuk e komponensek emésztését és felszívódását, de ha a háttérben álló folyamatokat nem tisztázzuk, a probléma visszatérhet (7–11). A SIBO esetében nincs erős konszenzus a kilégzési tesztek végzése és értelmezése terén. A zavaró tényezők (mint pl. az OCTI-nek a teszt eredményére gyakorolt változó hatása, a diagnosztikai vágóértékek pontatlan meghatározása) miatt a SIBO-nak még hiányzik a H₂-kilégzési teszt technológiáján alapuló, általánosan elfogadott definíciója (8–12). A jelen konszenzuson alapuló egészségügyi szakmai irányelv célja, hogy harmonizálja a H₂-szénhidrát kilégzési tesztek módszerét és értelmezését a SIBO diagnoszában. Az irányelv az erre vonatkozó európai irányelv adaptációja.

Milyen betegeket kell a vékonybél bakteriális túlnövekedésére (SIBO) tesztelni?
33. ajánlás A klinikai döntéseknél figyelembe kell venni, hogy a vékonybél bakteriális túlnövekedésének tünetei az enyhe, nem specifikus bélpanaszoktól a súlyos malabszorpciós szindrómáig terjednek.
34. ajánlás A valódi arany standard vizsgálat megállapításáig a SIBO kivizsgálására a hidrogénkilégzési teszt használható.
35. ajánlás A hidrogénkilégzési tesztet puffadás, hasi diszkomfort, flatulencia és/vagy malabszorpció esetében akkor ajánlott végezni, ha az előzőekben az endoszkópos és a képalkotó eljárások nem mutatnak ki más szervi megbetegedést, különösen olyan hajlamosító tényezők esetén, amelyek növelik a bakteriális túlnövekedés kockázatát (pl. mérsékelt vagy magas teszt előtti valószínűség). A SIBO-t a klinikai tünetek változatossága jellemzi, amelyek a nem specifikus, „funkcionális” tünetektől (pl. puffadás, diszkomfort, flatulencia), a kevésbé gyakori, általánosságban malabszorpcióként és hiánytünetekként emlegetett kórképekig terjednek (hasmenés, anaemia, vitamin- és vashiány, steatorrhea, testsúlycsökkenés) (11). A SIBO-ban számos, egymástól független kockázati tényező hatása mutatható ki; ilyenek például az anatómiai eltérések (a vékonybél diverticulosisa), a műtét utáni állapot (az ileocaecalis billentyű reszekciója, a gyomor-bypass, a Roux-féle Y-anasztomózis); a bélműködést lassító gyógyszerhatások (altatók, antikolinerg és hasmenés elleni szerek); a sebészeti beavatkozások következtében kialakuló, illetve a protonpumpagátlók vagy az autoimmun gastritis okozta hypo- vagy achlorhydria; valamint a vékonybél motilitási zavara (pl. IBD, cöliákia, radiációs enteritis, vékonybél-összenövésék, illetve szisztémás betegségekhez társuló motilitászavar, mint a scleroderma, diabetes, amyloidosis). Emellett a SIBO-hoz számos más betegség is társulhat (IBS, rosacea, hepaticus encephalopathia, elhízás, gastroparesis, Parkinson-betegség, fibromyalgia, krónikus pancreatitis, végstádiumú vesebetegség és IBD) (1, 13). A SIBO arany standard vizsgálati módszerének sokáig a jejunalis aspiráció tenyésztését tartották (4). Ez azonban invazív, elvégzése körülményes (14, 15), és a jejunum felső szakaszából vett minta érzékenysége még az olyan súlyos bakteriális túlnövekedésben is csökkent, amely a vékonybél felső szakaszára is ráterjed (16). A SIBO kimutatására a hidrogénkilégzési tesztet régóta azon elv alapján alkalmazzák, miszerint a H₂ koncentrációjának emelkedése jelzi a szénhidrátok érintkezését a tápcsatorna baktériumaival. A gyakorlatban a hidrogénkilégzési teszt a SIBO leggyakrabban használt vizsgálati módszere, de ez főként annak köszönhető, hogy könnyen végezhető, nem invazív és olcsó. Alkalmazása azonban nem klinikai vizsgálatokból származó evidenciákon alapszik.

Milyen tesztanyag javasolt a SIBO diagnoszához?
36. ajánlás A vékonybél bakteriális túlnövekedésének vizsgálatára a hidrogénkilégzési tesztet glükóz vagy laktulóz adásával ajánlott végezni.
37. ajánlás Klinikai tanulmányokban az éhezést követő alapmintavétel után 15 perccel újabb mintavétel javasolt.
38. ajánlás Amennyiben a vizsgálat glükóz adásával történik, a SIBO-ra irányuló hidrogénkilégzési teszt javasolt időtartama 120 perc.
39. ajánlás Az eredmények értékeléskor figyelembe kell venni, hogy a bakteriális túlnövekedés vizsgálatakor a laktulózzal vagy a glükózzal végzett hidrogénkilégzési teszt álpozitív eredményt adhat a gyors tranzit és a colon korai szénhidrát-fermentációja miatt.
40. ajánlás Az egyidejű szcintigráfia hiányában a tranzit kiértékelésére (nem sebészeti esetekben) tesztanyagként glükóz ajánlott, mert az álpozitív leletek aránya a vékonybél bakteriális túlnövekedésében alacsonyabb, mint laktulóz esetében.
41. ajánlás A vékonybél bakteriális kontaminációjának kimutatására ajánlott glükózzadag 50 g, 250 ml vízben feloldva.
42. ajánlás A vékonybél bakteriális kontaminációjának kimutatására javasolt laktulózzadag 20 g, 250 ml vízben feloldva. A SIBO kimutatására a kilégzési tesztnél glükózt és laktulózt alkalmaznak. Azt, hogy a szénhidrát a bélbaktériumokkal mikor és hogyan kerül kapcsolatba, a tesztanyag dózisa és felszívódása, a gyomorürülés, az intestinalis tranzit és a SIBO mértéke határozza meg. A glükóz hamar felszívódik a duodenumból és a jejunumból. Ez korlátozza a teszt érzékenységet, mert álnegatív eredmények születhetnek, ha a baktériumok csak a bél distalisabb részében vannak (16). Fordítva: a gyors OCTI álpozitív eredményekhez vezethet, amikor a glükóz eléri a vastagbelet (17). A laktulóz nem szívódik fel a vékonybélből, ezért a baktériumokkal való érintkezést mind a vékony-, mind a vastagbélből kimutatja (18). Ezért önmagában használva, a laktulózzal végzett kilégzési tesztben csak a H₂ korai emelkedését kell a vékonybél bakteriális kontaminációjának tekinteni, bár hasonló emelkedés gyors tranzitidőben is előfordulhat (19, 20). Összességében a két teszt specifoitása hasonló (80–85%), de a glükóz H₂KT-érzékenységet (62% versus 52%) és diagnosztikai pontosságát (72% versus 55%) jobbnak tartják, elsősorban nem műtött betegekbén (15, 20); különösen akkor, ha a SIBO diagnoszában a konvencionális kétcsúcsú kritériumot tekintik pozitív eredménynek. Mindkét tesztanyag esetében a diagnosztikai pontosságot az OCTI független meghatározásával (pl. szcintigráfiával) jelentősen lehet növelni (17, 19, 21). A SIBO diagnoszára különböző H₂KT-protokollok léteznek, a tesztanyagot akár 100 grammos adagban is használják (22). A glükóz esetében a javasolt adag 50 g, 250 ml vízben feloldva (18). A laktulóz javasolt adagja 10–25 g, amely nem vezet az OCTI jelentős gyorsulásához. A magasabb laktulózzadag előnye a nagyobb H₂-termelés miatti érzékenységnövekedés. Ezenkívül, mivel a laktulóz a FODMAP tagja, a nagyobb adag lehetőséget ad a szénhidrát-intolerancia értékelésére is (21, 23, 24). A H₂-értékek és a tünetek egyidejű kiértékelése igazolja az IBS-es betegek visszajelzését, miszerint a szénhidrát fermentációja puffadással, fájdalommal, hasmenés tünetekkel társul (23, 24).
Hogyan értelmezzük a hidrogénkilégzési teszt eredményeit SIBO esetén?
43. ajánlás A klinikai döntéseknél figyelembe kell venni, hogy a SIBO diagnoszában a kilégzési tesztek kritériumai nem igazoltak és nem egyértelműen elfogadottak. Az eredmények klinikai relevanciáját a SIBO teszt előtti valószínűségének figyelembevételével kell értelmezni.

44. ajánlás

A klinikai döntéseknél figyelembe kell venni, hogy a hidrogénkilégzési teszt használata a vékonybél bakteriális túlnövekedésének diagnosztikájában nem invazív, biztonságos és olcsó, de az eredményeket korlátozza az OCTI variabilitása.

A glükóz és a laktulóz esetében egyaránt akkor pozitív SIBO-s betegeknél a hidrogénkilégzési teszt eredménye, ha a H_2 emelkedése azelőtt jelenik meg, hogy a szénhidrát eléri a coecumot. SIBO esetén a glükóz adása rendszerint egy egyszeri, „korai” H_2 -csúcsot eredményez. A leggyakrabban használt pozitívnak tartott vágóérték 10–12 ppm. Laktulóz adása esetén egy korai csúcs jelentkezik, amint a tesztanyag a vékonybélben kontaktusba kerül a mikroflórával, és egy második csúcs jelzi a colonban történő bakteriális fermentációt (25).

A SIBO diagnosztikájában a hidrogénkilégzési tesztek fő korlátját az OCTI egészséges és beteg egyénekben fellépő variabilitása jelenti (19, 21, 26); ez pedig a laktulózteszt (19–21) és a glükózteszt (25) gyakori álpozitív értékét okozza (19, 21, 25, 26). IBS-ben az OCTI gyakran rövid, és ez laktulóz adása esetén korai csúcshoz vezethet. A hidrogénkilégzési tesztek kombinációját javasolták az OCTI mérésével (általában szcintigráfiával), amely növeli a teszt specifikitását (19). Kombinált H_2 KT/szcintigráfia alkalmazásával a vágóérték 5 ppm-es csökkentése növeli a teszt érzékenységet és nem csökkenti a specifikitását (21).

A jelen egészségügyi szakmai irányelvben azonban tartózkodunk a szcintigráfia javaslatától, mivel a vizsgálat nehezen elérhető. Ha a szcintigráfia nem végezhető el, az eredményt a SIBO teszt előtti valószínűsége szerint kell értelmezni.

SIBO esetén a CH_4 mérése növelheti a hidrogénkilégzési teszt pontosságát. Azok a betegek, akiknél a metántermelő baktériumok vannak túlsúlyban, inkább hajlamosak a puffadásra, a hasi disztenzióra és a székrekedésre. A székrekedés súlyossága arányos a CH_4 -termeléssel (1, 3, 4).

Irodalom

1. Quigley EMM, et al. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. *Gastroenterology* 2020; 159(4): 1526–1532. PMID: 32679220. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.090>
2. Rezaie A, Pimentel M, Rao SS. How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: an Evidence-Based Approach. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18(2): 8. PMID: 26780631. <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0482-9>
3. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and Methane-Based

Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(5): 775–784. PMID: 28323273; PMCID: PMC5418558. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.46>

4. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 Suppl 1: 1–49. PMID: 19344474. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x>

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

A felszívódási zavarok felismerésének és kezelésének jelentősége

A Gyakorlati Gasztroenterológia Konferencia Fresenius Szimpóziumán hangzott el *dr. Illés Dóra* előadása a malabszorpciós betegek táplálásának kérdéseiről. A malabszorpció felismerése és kezelése alapvető fontosságú, hiszen az időben történő beavatkozás jelentősen javíthatja a betegek életminőségét, csökkentheti a szövődmények kockázatát, és elősegítheti a gyorsabb gyógyulást. Az előadó mindezt egy esetismertetéssel is alátámasztotta. Az SZTE Belgyógyászati Klinikájának gasztroenterológusával az előadást követően beszélgettünk.

M*Mikor beszélünk malabszorpcióról? És milyen állapotok, megbetegedések következménye lehet?*

A malabszorpció a tápanyagok bélből való felszívódásának akadályozottsága, amikor a tápanyagok nem kerülnek át a vér- és nyirokérhálózatba. Számtalan állapot vezethet malabszorpcióhoz: az emésztőenzimek hiánya, a bél felszívófelületének csökkenése vagy károsodása, valamint az erekkel összefüggő problémák (iszkémiya, érlemezsedés vagy trombózis) egyaránt okozhatnak felszívódási zavart.

Milyen következményei lehetnek a malabszorpciónak? Miért fontos, hogy időben felismerjük és kezeljük?

A krónikusan, hosszabb távon fennálló malabszorpció tápláltsági hiányállapotokhoz vezet, emellett ezeknek a betegnek általában olyan tünetei is vannak (pl. hasi fájdalom, puffadás, diszkomfort, profúz hasmenés), amelyek az életminőséget jelentősen rontják.

A felszívódási zavar következtében kialakuló hiányállapotok skálája rendkívül széles: olyan súlyos eltérések is kialakulhatnak, mint pl. a vázizomrendszeri rendellenességek, a fogyás, a szexuális diszfunkció, az immunhiány, illetve a neurológiai, mentális és kognitív zavarok. A gyermekeknél különösen fontos a malabszorpció felismerése, hiszen az ő esetükben a növekedés és a fejlődés zavarát is okozhatja a következményes malnutritió.

Előadásában hangsúlyozta, hogy a malabszorpció kimutatása nehéz, nincs rá általános módszer. Milyen elemeket foglal magában a diagnosztika?

A betegek által mutatott tünetek gondos értékelése kiemelt jelentőségű a diagnosztikai folyamatban. Az ismertett panaszoknak minden esetben fel kell vetniük a gyanút, hogy a tünetek hátterében felszívódási zavar állhat. A differenciáldiagnosztika alapját a részletes anamnézis képezi, amelynek során különös figyelmet kell fordítani az esetleges korábbi sebészeti beavatkozásokra – főleg akkor, ha azok során nagyobb kiterjedésű bélszakaszt távolítottak el.

Természetesen fontosak az alapvető laboratóriumi vizsgálatok, amelyek felszívódási zavar gyanúja esetén széles körű rutinpanelt jelentenek. Elengedhetetlen a széklethalmozódás (calprotectin) tartalmának meghatározása, valamint az ún. cöliakiapanel elvégzése, amely magában foglalja az össz-immunglobulin A és az anti-transzglutamináz (anti-TG2) szintjének vizsgálatát. Emellett minden esetben indokolt a hasi ultrahangvizsgálat is.

A beteg egyéb tüneteitől függően ezek az alapvizsgálatok szükség szerint kiegészíthetők komolyabb keresztmetszeti képalkotó eljárásokkal (CT, MR, PET-CT), illetve funkcionális vizsgálatokkal. Puffadásos panaszok esetén különösen fontos szerepe lehet a kilégzési teszteknek, valamint az IgE-alapú allergiapanelnek.

Nem szabad megfeledkezni arról sem, hogy a daganatos megbetegedések is jelentkezhetnek malabszorpcióra jellemző, atípusos tünetekkel, ezért a széklethalmozódást, valamint az endoszkópos eljárások (gasztroszkópia, kolonoszkópia és szükség esetén kapszulaendoszkópia) szintén fontosak lehetnek a diagnosztikai folyamat későbbi: második, illetve harmadik lépésében.

Milyen általános elvei vannak az alultápláltság kezelésének, és milyen szempontok döntenek az enterális, illetve parenterális táplálás mellett?

A dietoterápia célja és feladata a hiányzó tápanyagok pótlása és az energiaegyensúly helyreállítása. Ha kalóriahiány áll fenn, szükséges fortifikálni az étrendet, vagyis növelni kell az energiatartalmát. Ezzel párhuzamosan törekedni kell az oki kezelésre is, amelyhez fel kell tárni a malabszorpció hátterében álló kiváltó tényezőt. Ennek meghatározásában döntő szerepet játszanak a korábban ismertett diagnosztikus vizsgálatok.

A dietoterápia általános érvényű elve, hogy lehetőség szerint per os, vagy legalábbis enterálisan, tehát bélbe tápláljunk a bélbolyhok egészségének, épségének fenntartása érdekében. Számos akut, súlyos, akár intenzív osztályos kezelést is igénylő esetben azonban (mint pl. szepitikus sokk, mesenterialis ischaemia, béllehalás, bélelzáródás) értelemszerűen nem jön szóba az enterális táplálás, és nyilvánvaló, hogy parenterális táplálást kell alkalmazni. Ha a bél felszívó kapacitása kisebb mértékben csökkent, a beteg per os vagy enterális táplálása mellett a megfelelő energia- és fehérjebevitel biztosítására kiegészítő parenterális táplálás jön szóba.

Előadásában említette az úgynevezett ERAS szemléletet. Mire utal ez a betűszó, és milyen mértékben alkalmazható ez a gasztroenterológiai betegek esetében?

Az ERAS az Enhanced Recovery After Surgery, vagyis a sebészeti beavatkozásokat követő gyorsabb felépülést elősegítő megközelítést jelöli. Alapvető célja, hogy a betegek a műtéti beavatkozás (mint jelentős fizikai és pszichés stresszhatás) előtt a lehető leghatékonyabb állapotba kerüljenek, ezáltal a posztoperatív felépülésük könnyebb és gyorsabb legyen.

Az ERAS lényege a stressz csökkentése: a betegek megfelelő táplálása, fizikai aktivitásuk biztosítása, valamint mentális egészségük támogatása (szükség esetén pszichológus bevonásával). Az ERAS-ról már tudjuk, hogy jelentősen javítja a morbiditási és a mortalitási mutatókat, lerövidíti a kórházi tartózkodás idejét, és elősegíti a betegek gyorsabb felépülését a mindennapi életvitelhez szükséges energia visszatérésében. Magyarországon azonban a módszer még csak korlátozottan, bizonyos centrumokban érhető el.

Egy sebészeti beavatkozás előtt álló betegnél gasztroenterológiai szempontból fontos a tápláltsági állapot felmérése; szükség esetén dietoterápia, dietetikusi tanácsadás, és ha ez nem elegendő, akkor tápszerfelírás is szóba jöhet.

Előadása második felében egy rövidbél-szindrómás beteg esetét ismertette. Milyen tanulságok vonhatók le ebből a kórtörténetből?

Az ismertetett eset szerencsére egy jó gyakorlat volt. Egy elektív műtéten átesett betegről volt szó, akinél történt felkészítés, ha nem is az ERAS-protokollnak megfelelően. Tehát egy jó általános állapotú betegnél végeztek egy végül sajnos szövődményessé váló műtétet, majd reoperációt. Azonban időben felmérték azt, hogy rövidbél-szindrómát hoztak létre (nagyon kevés vékonybél maradt vissza), és biztosra vehető volt, hogy a betegnek krónikus bélelégelensége lesz. Ezért időben elkezdtek a parenterális táplálást, a szupportációt, a viszonylag megfelelő energia-, kalória- és fehérjepótlást, valamint a kiegészítő gyógyszer

kezelést. Osztályunkra érkezésekor már csak a beteg dietoterápiájának finomhangolására volt szükség, néhány gyógyszeres kiegészítéssel. A beteg ellátásába bevontak sztomaterápiás nővért, gyógyszerészt, gyógytornászt, dietetikust és pszichológust is.

A bemutatott eset jól illusztrálja, hogyan kellene zajlania egy rövidbél-szindrómás beteg átfogó ellátásának. Kiemelt jelentőségű, hogy a teljes gyógyulás feltétele a bélfolytonosság helyreállítása, amely a primer beavatkozást követően 6–12 hónappal biztosítható. Jelen esetben ez sikeresen megtörtént, összhangban a nemzetközi szakmai ajánlásokkal és a fórumokon hangsúlyozott gyakorlati irányelvekkel.

Hogyan tudná röviden összefoglalni előadása üzenetét?

A legfontosabb a folyamatos éberség, hiszen sok embernél akár látenszen is jelen lehet a malabszorpció vagy malnutrició. Egy táplálásterápiás állapotfelmérés, a hiánybetegségek kimutatása, a MUST-skála alkalmazása mindössze minimális erőforrást igényel, ugyanakkor rendkívül nagy jelentőséggel bír – akár elektív gondozásban, járóbeteg-ellátásban részesülő pácienseknél is, de különösen az elesett betegcsoportok esetében, akik valamilyen akut állapotromlás miatt hosszú távú kórházi kezelésre, illetve hosszabb rehabilitációra szorulnak. Ilyen helyzetekben egy alultáplált beteg sokkal kedvezőtlenebb pozícióból indul, mint az, aki megfelelő testösszetétellel és kiegyensúlyozott tápláltsági állapottal „véssel át” például egy akut cholecystitist, akut pancreatitist vagy akár egy sebészeti beavatkozást.

Vágvölgyi Ágnes dr.

A *Bacillus clausii* hatékonysága az antibiotikumhoz társuló hasmenés megelőzésében

A probiotikumok alkalmazása ma már igen elterjedt gyakorlat az antibiotikumkúra okozta diszbiózis megelőzésében és kezelésében. A *Bacillus clausii* spóráképző tulajdonsága révén kiemelkedik a probiotikumok közül, mivel ellenáll az antibiotikumok, a gyomorsav és az epesók hatásának, így képes elérni a béltraktust és ott kifejteni jótékony hatását. Az utóbbi időkben több áttekintés is bizonyítékokat gyűjtött a *B. clausii* hatékonyságáról az antibiotikumhoz társuló hasmenés és a gasztrointesztinális tünetek megelőzésében (1).

Az antibiotikumhoz társuló diszbiózis

Az emberi bélmikrobiom kulcsfontosságú az egészség megőrzésében. Egyensúlyának felborulása (azaz a diszbiózis) számos betegséggel összefügg: többek között a gyulladásos bélbetegségekkel, az irritábilis bél szindrómával, az allergiákkal és az elhízással (2, 3).

A diszbiózis egyik leggyakoribb oka az antibiotikumhasználat. Az antibiotikumok megzavarják a bélflóra egyensúlyát, gyengítik a bélbarriert és elősegítik a patogén baktériumok elszaporodását; mindez gyakori, laza székletet okozhat (6). Az antibiotikumhoz társuló diszbiózis, illetve hasmenés (AAD) az antibiotikumkúra során vagy a kúra befejezésétől számított 2 hónapon belül is jelentkezhet, és az érintettek 5–35%-ánál fordul elő; az esetek 15–25%-áért a *Clostridioides difficile* felelős (4, 5).

Az AAD-val kapcsolatos kutatásokban főként *Lactobacillus* és *Bifidobacterium* törzseket vizsgáltak, és igazolták hatékonyságukat az AAD előfordulásának és súlyosságának csökkentésében (6, 7). Ezek a probiotikumok azonban nem mindig ellenállók a gyomorsavval és epesavakkal szemben, ami *in vivo* csökkentheti hatékonyságukat. Ezért is került néhány vizsgálat középpontjába a *Bacillus clausii*, amely spóráképző tulajdonsága révén az antibiotikumoknak is ellenáll (8, 9).

Felnőtt populációs vizsgálatok *Bacillus clausii* alkalmazásával

Egy olasz vizsgálatban (10) Plomer és munkatársai a *B. clausii* 6×10^9 CFU/nap adagjának hatását értékelték 130, a *H. pylori* eradikációs kezelésben (clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1 g és rabeprazol 20 mg, naponta kétszer) részesülő felnőtt betegen, két héten át, placebóval összehasonlítva. Mivel a *H. pylori* elleni kombinált antibiotikumterápia gyakran okoz antibiotikummal összefüggő hasmenést (AAD), a probiotikumot e mellékhatás megelőzésére alkalmazták. Egy hét elteltével a hasmenés előfordulási aránya szignifikánsan alacsonyabb volt a beavatkozási csoportban, mint a placebocsoportban (29,2% vs. 47,7%; $p=0,030$), ami 39%-os kockázatsökkenésnek felelt meg. A be-

avatkozási csoportban szignifikánsan nőtt a hasmenésmentes napok száma az első héten ($p < 0,0304$). Más mellékhatások – például hányás, hányinger és étvágytalanság – tekintetében nem volt szignifikáns különbség, kivéve az epigastriális fájdalmat, amely szintén ritkábban fordult elő a probiotikumot kapó betegeknél.

Egy másik, 2004-ben közzétett olasz vizsgálat (11) szintén *H. pylori* eradikációs kezelés során értékelte a *B. clausii* hatását 120 betegnél. Az eredmények szerint a probiotikum csökkentette az antibiotikumokhoz társuló hányinger és hasmenés előfordulását már az első hét során. Egy 2020-ban készült ázsiai szakértői konszenzus (12) megerősítette ezeket az eredményeket és a *B. clausii* kiegészítő alkalmazását javasolta az AAD megelőzésére, valamint a *H. pylori* eradikációs terápia során.

A vizsgálatokban a *B. clausii* serdülőknél és felnőtteknél 6×10^9 CFU/nap dózisban alkalmazták, legfeljebb 14 napig. Ezek a dózisok összhangban állnak a World Gastroenterology Organization (WGO) ajánlásaival, amely az antibiotikumkezelés ideje alatt és annak befejezése utáni hét napban javasolja a probiotikumok alkalmazását. AAD esetén, amikor a gasztrointesztinális környezet jelentősen károsodott, valószínűleg magasabb dózisa lehet szükség. Fontos azonban kiemelni, hogy jelenleg nincs specifikus, standard dózisa vonatkozó irányelv vagy ajánlás az AAD megelőzésére (12).

A *B. clausii* hatása és hatékonysága

A *B. clausii* összetett hatást mutat: immunmodulációt, immunoglobulin- és citokintermelést, valamint vízfelszívódást indukál (13–15), ezáltal fokozva a bélbarrier integritását. Több antibiotikummal szembeni természetes rezisztenciája lehetővé teszi a túlélést különböző pH- és oxigénviszonyok között (16).

Az áttekintésben bemutatott bizonyítékok alátámasztják a *Bacillus clausii* hatékony probiotikumként történő alkalmazását az antibiotikumhoz társuló hasmenés (AAD) megelőzésében: a probiotikum képes mérsékelni a hasmenést, a hányingert és a hasi fájdalmat, ami kiemeli klinikai jelentőségét kiegészítő terápiaként az antibiotikumkezelés során (1).

VÁ.

A „macrogol forradalma” a székrekedés kezelésében

A székrekedés kezelése évezredek óta jelen van az orvosi gyakorlatban, mégis csak az utóbbi évtizedekben sikerült valóban hatékony, biztonságos és hosszú távon is jól tolerálható megoldásokat találni. A 20. század végétől a macrogol (egy vízmegkötő, a szervezetben nem felszívódó polietilén-glikol) megjelenése alapvetően változtatta meg a székrekedés kezelésének szemléletét.

A hashajtás története

A székrekedés ritkább és neheztett székletürítéssel és az inkomplett végbélürülés érzésével jellemzett állapot. Kezelésének több évezredes történetében olyan módszereket és hatóanyagokat találunk, mint a hashajtó célú beöntések, a ricinusolaj, a kalomel, a sztrichnin, az ezüst-nitrátok, az ipeka-kuána, az aloé, a fekete mustármag, a rebarbaragyökér stb. (1). A 19. században a székrekedés növekvő gyakoriságát a rostszegény étrenddel, a kevesebb mozgással és az urbanizáció okozta gyorsabb élettempóval magyarázták (2). A rostok székrekedés elleni hatását először 1934–1935-ben igazolták a korpa rosttartalmát vizsgáló kutatások (3). A megelőzésre gyümölcsökben, zöldségekben, teljes kiőrlésű gabonákban gazdag étrendet, több mozgást és a székelési inger elnyomásának kerülését javasolták (4). A 20. század elején megjelentek a korpaalapú gabonapelyhek és joghurtok, valamint elterjedtek a hashajtók, a végbélstimuláló szerek, a kolonosó oldatok és hasi masszázsgépek is (2).

A 20. század második felében a hashajtók negatív megítélése a nagyrészt helytelen alkalmazásukból eredt. A bélfali beidegzés és a bélfali izomzat károsodásával összefüggésbe hozott „catharticus colon” ma már nem számít valós kórképnek (5). 1968-ban vezették be a laktulózt mint biztonságos és hatékony hashajtót (6), de a gázképződést fokozó hatása miatt tartós kezelésre ritkábban alkalmazták; inkább csak hepatikus encephalopathiában, valamint várandósoknak és gyermekeknek javasolták (2).

A macrogol megjelenése

A bél nagy mennyiségű sóoldat elfogyasztásával kiüríthető (7). 1980-ban bebizonyították, hogy 3–4 liter polietilén-glikol-oldat ugyanezt biztonságosan eléri (8). A macrogol egy olyan polietilén-glikol, amelyet a bélmikrobiota nem metabolizál. A vízzel stabil szerkezetet alkot, amely felszívódás nélkül halad át a bélrendszeren, így nem befolyásolja a víz-, illetve az elektrolitegyensúlyt (8). A vastagbélben hidratálja és lágyítja

a székletet, miközben nem zavarja a bél nyálkahártyájának működését. A macrogol által kiváltott széklet állaga kevésbé folyékony, mint más ozmotikus hashajtók esetében (9, 10).

1991-ben egy 1 hétig tartó vizsgálat kedvezőnek találta a macrogolt székrekedés esetén (11). 1996-ban az első randomizált, kontrollált vizsgálat bizonyította, hogy a napi alacsony dózisú macrogol hatékony a krónikus székrekedés kezelésében 8 hetes alkalmazás során (12). 2000-ben egy második vizsgálat megerősítette a hatékonyságot és a biztonságosságot 6 hónapos kezelés során (13). Későbbi kutatások ugyanezeket az eredményeket támasztották alá rövid és hosszú távon is (14, 15).

A macrogol különböző helyzetekben

A macrogol kedvező az opioidot vagy más székrekedést okozó gyógyszert szedő betegeknél (16). Terhesség alatt a macrogol ritkábban okoz puffadást, hasmenést vagy laza székletet, mint a laktulóz (17). Időseknel a megfelelő típusú és dózisú hashajtó kiválasztása különösen fontos, mert a stimuláns és a sós ozmotikus hashajtók hatása kiszámíthatatlan, és már alacsony dózisban is erős lehet (18).

A macrogol biztonságos alkalmazása lehetővé teszi használatát akkor is, ha még folyamatban van a diagnózis felállítása. Vastagbél-diverticulum vagy gyulladásos bélbetegség esetén előnyösebb, mivel nem fokozza a bélmozgást, és nem okoz gázképződést vagy feszülést. Hatékonyságát kimutatták diabéteszes autonóm neuropátiában (19) és pl. Parkinson-kórban is (20).

A macrogolt naponta, a minimálisan hatékony dózisban kell alkalmazni. A bevétel történhet egyszeri vagy több részletben, a beteg igényei szerint. A megfelelő napi dózist a beteg maga állíthatja be a széklet állaga alapján: kemény széklet esetén emelje, formátlan széklet esetén pedig csökkentse az adagot. A macrogol hosszú távon alkalmazható és biztonságosan adható gyermekeknek, időseknek, várandósoknak, valamint organikus eredetű székrekedés esetén is (2).

Vágvölgyi Ágnes dr.

Egy sokoldalú belgyógyász-gasztroenterológus portréja

Beszélgetés Beró Tamás professzorral

■ Székely György dr.

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

Beró Tamás professzort „kiskoromban” ismertem meg. Nem emlékszem olyan jelentős gasztroenterológiai-belgyógyászati rendezvényre, ahol ne lett volna jelen. Mindenkivel kedves volt, és tömören megfogalmazott szakmai véleménye mindig találó volt. Tiszteli a betegeket és a kollégáit; nemcsak másokkal, hanem magával is rendkívül igényes. Mindig felhívta a figyelmet arra, hogy a belgyógyászat egyéb területein is szükséges a tájékozottság; ebben ő is példát mutatott: magas vérnyomással, kardiovaszkuláris betegségekkel, diabetes mellitussal és nefrológiával is foglalkozott. Szakmai munkásságának eredményeit (például a hidrogénkilégzési vizsgálatokat) jelenleg a gyakorló gasztroenterológusok a mindennapokban használják.

Kérdéseimre adott válaszai is tömörek, lényegre törők; majd a beszélgetés végén jön egy meglepetés: elnézést kér családjától, hogy szakmai elfoglaltságai miatt nem tudott rájuk kellő időt fordítani. Azt hiszem, ezt a mondatot nem kell komolyan venni, hiszen mindkét lányából orvos lett.

Mikor és kinek a hatására alakult ki az elképzelésed, hogy orvos leszel? Voltak-e erre gyermekkori indíttatásaid? Esetleg családi háttér?

Értelmiségi szülők harmadik gyermekeként születtem meg Kaposvárott 1945. július 7-én. A szüleim gimnáziumi tanárok voltak; édesapám később a siófoki gimnázium alapító igazgatója lett. Már gyermekkoromban doktor bácsi szerettem volna lenni. Édesapám súlyos kardiovaszkuláris betegsége napi impulzusokat adott. Láttam súlyos fulladásait, fokozott izgalmát, ahogy a napokban érkező körzeti orvost várta, aki intravénás injekciókat adott neki a betegsége miatt. Szorongásának csökkenése, az injekció utáni nyugalma mind mély érzelmeket keltett bennem.

Egyetemi éveid hogyan teltek, mire emlékszel a legélénkebben vagy legszívesebben? Majd fiatal orvosként mi izgatót, mi inspirált a leginkább?

Iskoláimat kitűnő eredménnyel végeztem el; ezután 1963-ban felvettek a Pécsi Orvostudományi Egyetemre, ahol 1969-ben „summa cum laude” minősítéssel végeztem. Egyetemi éveim alatt mély benyomást tett rám a

szakmai tárgyak érdekessége és összefüggése. A legmélyebb hatást a kórbonctan professzorának, *prof. dr. Romhányi Györgynek* az előadásai jelentették. A professzor úr név szerint ismerte az évfolyam összes hallgatóját; meggyőzően, briliáns előadói stílussal tanított és győzött meg minket a kórbonctan jelentőségéről. „Itt a halottak tanítják az élőket” – mondta gyakran.

Egész életre szóló élmény volt hallgatni az előadásait. A klinikai tantárgyak iránt nagy volt az érdeklődésem, és az is maradandó élmény volt, hogy az egyetemen ismertem meg a menyasszonyomat, későbbi feleségemet. Öröm volt vele együtt tanulni. Fiatal orvosként determinált a szakma legmélyebb megismerése, a betegekkel való humanitáriusi viszony kialakulása. Ebben *Jávor Tibor* professzor korszerű vezetési stílusa, a betegekhez való viszonya példa volt számomra.

Hogyan lettél gasztroenterológus, és miket éreztél a pályád különösen fontos állomásainak?

Amikor a klinikára kerültem, *Jávor* professzor a gasztroenterológiai munkacsoportba osztott be. Itt kerültem szorosabb kapcsolatba a gasztroenterológiai betegekkel,

a klinikai munkával, a diagnosztikával, a terápiával és a gondozással. A vékonybélbetegségekkel foglalkoztam; feladatom volt a klinikai munka, a medikusok oktatása és a kutatómunka is.

Állatkísérletek során új metodikák bevezetésével a felszívódási viszonyokat vizsgáltam kifordított bélzsák, illetve az izolált vékonybélszakasz perfúziója metodikák használatával. Elemeztem a különböző gyógyszerek felszívódást befolyásoló hatásait. Humán vizsgálattal az országban elsőként vizsgáltam tripla lumenű szondát alkalmazva, izolált bélszakaszból a felszívódási viszonyokat.

Megvizsgáltuk extrém obesitas miatt végzett jejunolealis bypass műtéten átesett betegeknél az intakt bélszakaszok funkcióját. Az itt észlelt változások igazolták, hogy a terminális ileum funkcióinak kiesése súlyos metabolikus komplikációkhoz vezet. Az észlelt eredményeket az Orvosi Hetilapban közöltem, ahol ennek hatására új rovatot indítottak „Quo vadis medicina?” címmel.

Hazai viszonylatban elsőként vezettem be felnőtt gasztroenterológiai betegeknél a hidrogénkilégzési vizsgálatot, amelyet a laktóztolerancia vizsgálatára, illetve az enterococcalis tranzitidő megítélésére javasoltam.

A POTE klinikáin elsőként végeztem gócos májbetegségekben az ultrahang vezérelte májbiopsziát. A gasztroenterológia területén elvégzett munkám elismerésül a Magyar Gasztroenterológiai Társaság 2009-ben a „Pro Optimo Merito in Gastroenterologia” emlékérem kitüntetés adományozta részemre.

Mekkora utat járt be a gasztroenterológia működésed kezdete óta? Hogyan látod a specializálódás előnyeit és hátrányait?

A gasztroenterológia területén óriási fejlődést észlelek mind az endoszkópos módszerekben (EUS, fibroscan, CT, MRI), mind pedig a biopsziás minták vizsgálatainak elvégzésében.

Jelentős a gyulladáshoz vezető bélbetegségek kezelésében a biológiai terápia térhódítása. A genetikai ismeretek birtokában a betegségre jellemző génterápiák elterjedése óriási eredmény. A kolorektális tumorok korai felismerésében fontosnak tartom a szűrővizsgálatok megszervezését és bevezetését.

A korszerű diagnosztika és terápia felállításában történő specializáció sürgeti a gasztroenterológiai centrumok kialakítását. A specializáció hátránya, hogy sokszor hiányzik a beteg teljes egészségügyi állapotát korszerűen felmérő szakember. A centrumokban mindig kellene lennie egy nagy tudású, összegzésre képes vezetőnek.

Ha röviden kellene megfogalmazni, hogy mi volt a legfontosabb a szakmai utad során, mit mondanál?

Nincs nagyobb öröm annál, hogy higgyek a magam tudásában és lássam a gyógyuló beteg hálás szemvillanásait. Visszatekintve látom, hogy az elért eredmények nem csak az én érdemeim. Szeretném ezért hálásan megköszönni családomnak, feleségemnek és lányaimnak a megértésüket, a biztató támogatásukat, és azt, hogy sok esetben eltűrték, amikor nélkülözniük kellett az édesapjukat.



Prof. Dr. Beró Tamás (Kaposvár, 1945)

1969-ben summa cum laude végzett a Pécsi Orvostudományi Egyetemen (POTE). 1974-ben belgyógyászból, 1994-ben gasztroenterológiából szakvizsgázott jeles eredménnyel. 1982-ben védte meg a Magyar Tudományos Akadémián kandidátusi disszertációját. 1994-ben habilitált a Pécsi Orvostudományi Egyetemen. 1995-ben a POTE med. habil. egyetemi magántanárként nevezte ki. Magyar és angol nyelven oktatott medikusokat, orvosokat és szakorvosokat.

Munkahelyei: Siófoki Kórház II. sz. Belgyógyászati Osztály (általános orvos; 1969–1971), POTE I. sz. Belgyógyászati Klinika (klinikai docens; 1971–1995), Siófoki Kórház Belgyógyászati Osztálya (osztályvezető főorvos és egyetemi magántanár; 1995–2000), Baranya Megyei Kórház, Belgyógyászati–Gasztroenterológiai–Kardiológiai Osztály (osztályvezető főorvos; 2000–2010), Pécs EEL belgyógyászati gasztroenterológiai szakrendelése (szakrendelést vezető főorvos 2011. október 1-jétől), PTE KK. II. sz. Belgyógyászati és Nefrológiai Centrum (önkéntes ingyenes segítő tevékenység 2011. november 28-ától), Da Vinci Magánkórház belgyógyászat szakrendelése (szakrendelést vezető szakorvos 2018-tól).

Tudományos érdeklődése: gasztroenterológia (felszívódási rendellenességek, bélbetegségek, májbetegségek, a hasnyálmirigy betegségei, gyógyszerek gasztrointesztinális mellékhatásai), belgyógyászat, kardiovaszkuláris betegségek, magasvérnyomás-betegség, diabetes mellitus.

Társasági tagságok: Magyar Gasztroenterológiai Társaság, Magyar Belgyógyász Társaság, Magyar Hypertonia Társaság, International Associations of Intestinal Adaptation, A Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Dunántúli Belgyógyász Társaság vezetőségének tagja, illetve tiszteletbeli tagja. Tagja továbbá a Pécsi Regionális Kutatás- és Innovációs Bizottságnak.

2009-ben elnyerte a Magyar Gasztroenterológiai Társaság „Pro Optimo Merito in Gastroenterologia” életműdíját. Ezidáig 365 tudományos előadást tartott hazai és nemzetközi kongresszusokon. Megjelent közleményeinek a száma: 154, könyvfejezet: 8, impakt faktor: 85,215.

Nős, két gyermeke van: *Mariann* (belgyógyász, gasztroenterológus szakorvos) és *Adrienn* (reumatológus szakorvos).

Mérsékelt és súlyos fokú Crohn-betegségben szenvedők risankizumabbal és ustekinumabbal végzett kezelésének összehasonlítása

A SEQUENCE-vizsgálat célja a risankizumab és az ustekinumab hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítása volt Crohn-betegekben. A III. fázisú nyílt, kontrollált, randomizált, 48 héten keresztül folytatott multicentrumos tanulmányba (1) olyan betegeket válogattak be, akik nem jól reagáltak a tumornekrózisfaktor-gátlókra (TNF-gátlókra), illetve a terápiát a fellépő mellékhatások miatt nem tudták folytatni.

A TNF-gátlók használata a gyulladásos bélbetegségek terápiájában első vonalbeli kezelésnek minősül. Amennyiben nem hoz létre adekvát terápiás választ, akkor a kezelési tervet revideálni kell. A terápiaváltáskor előtérbe kerülő modern, biológiai terápiák közül mindezidáig a hatóanyagok indirekt összehasonlítása vagy az obszervációs tanulmányok eredménye alapján választottak.

A risankizumab és az ustekinumab monoklonális, IgG1 típusú antitestek, amelyek szelektíven kötődnek az IL-23 (egy heterodimer proinflammatorikus citokin) p19, illetve p40 néven ismert alegységéhez. A készítmények (placebóval összehasonlítva) klinikailag hatékonyabbnak bizonyultak a plakkos psoriasis, az arthritis psoriatica és a Crohn-betegség esetén. A két hatóanyag direkt összehasonlításakor psoriasis esetén a risankizumab eredményesebb kezelést biztosított (2).

Módszerek

A vizsgálatok 28 ország 187 centrumában zajlottak, ahol a kutatók és a betegek is tisztában voltak az alkalmazott kezeléssel. Ugyanakkor az endoszkópos vizsgálatot végzők nem ismerték a betegek besorolását, így az endoszkópos vizsgálati végpont objektív mérések eredményének köszönhető. A vizsgálatba olyan, 18 és 80 év közötti Crohn-betegeket válogattak be, akiknél a betegséget legalább 3 hónappal a tanulmány kezdete előtt diagnosztizálták, továbbá a terápiaként kapott TNF-gátlókra vagy elégtelen választ adtak, vagy nem tolerálható mellékhatás(ok) fellépése miatt abba kellett hagyniuk a kezelést. A betegség besorolásánál a Crohn-beteg-

ség aktivitási és súlyossági skáláját (CDAI) használták. A skála a tünetek 0–600 pont közötti értékelésén alapul. A tanulmányban szereplő betegek tünetei ezen a skálán 220–450 pont közötti értékeket mutattak. A vizsgálat második hetében kötelezően, megadott protokoll szerint kezdték meg a glükokortikoidok leépítését. A TNF-gátlókon kívül minden egyéb biológiai terápia alkalmazása szigorúan tilos volt.

A tanulmány hatásossági és biztonságossági értékelése

A tanulmány két primer végpontját a 24. héten mutatott klinikai remisszió (CDAI <150) és a 48. héten elvégzett endoszkópos vizsgálat által mutatott remisszió jelentette. A klinikai remissziót a risankizumab ustekinumabhoz viszonyított noninferioritása tekintetében elemezték a páciensek első 50%-ánál (azok körében, akik a tanulmány 24. hetéig végig kezelés alatt álltak vagy valamilyen oknál fogva abbahagyták azt). A noninferioritás megállapítása a vizsgálat folytathatósága és a superioritás meghatározása miatt volt fontos, ugyanis a vizsgálat tervezésekor a risankizumab még nem kapott hatásági befogadást a Crohn-betegség terápiájában. A 48. heti, endoszkópos értékelés (ami a vizsgálat második primer végpontját jelentette) a risankizumab superioritását mutatta. A vizsgálat eredeti protokollja szerint a 48. heti második primer végpontot a klinikai remisszió jelentette volna, azonban ezt 2021 szeptemberében megváltoztatták. Ez a változtatás az endoszkóppal is kimutatható remisszió fontosságát hangsúlyozza, ami a STRIDE-II irányelvek alapján a gyulla-

dásos bélbetegségek kezelésének hosszú távú céljaival is harmonizál. A szekunder végpontok tekintetében a risankizumab szuperioritása volt mérhető.

Minden olyan beteg esetében, akik a randomizációs eljárásan átestek, és legalább egy adag gyógyszert kaptak, biztonságossági vizsgálatot is végeztek. A mellékhatásokat az adverz események terminológiai kritériumrendszer alapján osztályozták.

Eredmények

A vizsgálatban részt vevő 527 beteget két csoportba sorolták: 262 fő risankizumabot, 265 fő ustekinumabot kapott, legalább egy dózisban. A hatásossági analízisben végül 520 beteg vett részt, akik meghatározott dózisban kapták a hatóanyagokat az indukciós és a fenntartó fázisban egyaránt. A résztvevők demográfiai és egyéb alaptulajdonságait tekintve jól tükrözték a mérsékelt és súlyos fokú Crohn-betegségben szenvedők jellemzőit. A betegek körülbelül 25%-ánál több mint egy TNF-gátló bizonyult hatástalannak. A páciensek mintegy 25%-a fenntartó glükokortikoidkezelésben részesült. A risankizumab-csoport betegei nagyobb arányban kapták meg a teljes kezelést, mint az ustekinumab-csoport betegei (90,2% vs. 72,8%). A risankizumabbal kezeltéknél a terápia abbahagyásáért a mellékhatások tehetők felelőssé (3,1%), míg az ustekinumab esetében a terápia felfüggesztésének leggyakoribb oka a hatástalanság volt (13,2%). Azok a résztvevők, akik menet közben léptek vissza a kezelés folytatásától, többnyire a betegség újbóli fellángolására hivatkoztak.

A vizsgálat mindkét végpontját elérte. A risankizumab noninferiornak mutatkozott az ustekinumabhoz viszonyítva a 24. héten mutatott klinikai remisszió tekintetében (58,6% vs. 39,5%). A kiigazított különbség (adjusted difference, AD) 18,4% (95% CI: 6,6–30,3) volt, amely elérte az előre meghatározott 10 százalékpontos noninferioritási küszöböt. A 48. héten elvégzett endoszkópos remisszióvizsgálat során a risankizumab szuperioritást élvezett az ustekinumabbal szemben (31,8 vs. 16,2%; AD: 15,6% [95% CI: 8,4–22,9; $p < 0,001$]). A primer végpontok szenzitivitási vizsgálatának eredménye és a kiegészítő vizsgálatok eredményei konzisztensek voltak az elsődleges analízis eredményeivel. Ugyancsak konzisztenciát lehetett kimutatni az al csoportanalízisek primer végpontjainak elemzésénél.

A risankizumab szuperiornak mutatkozott a 48. heti másodlagos végpontok vizsgálatánál is: a klinikai és az en-

doszkópos remisszió, valamint a glükokortikoidmentes endoszkópos és klinikai remisszió esetében egyaránt ($p < 0,001$ minden esetben). Mindemellett a risankizumab nagyobb hatékonyságot mutatott az előre felállított kutatási végpontok eredményeinek tanulmányozásakor. Ezek a végpontok a következők voltak: a CDAI klinikai válasz, a székletszámmal és hasi fájdalommal jellemezhető CDAI-pontszámok, a biológiai remisszió, a mucosa gyógyulása és az életminőség. A risankizumab-karon kevesebb hospitalizációról számoltak be.

Mellékhatások

A mellékhatások száma mindkét karon hasonló értéket mutatott; ezek közül a COVID-19 volt a leggyakrabban jelentett mellékhatás mindkét csoportban. A súlyos adverz események aránya a risankizumab esetében 10,3%, míg az ustekinumabnál 17,4% volt; ezek nagy része a gasztrointesztinális rendszert érintette (és főként a Crohn-betegség rosszabbodása formájában jelentkezett). A súlyos infekciók és a májat érintő mellékhatások aránya hasonló volt. Ez utóbbi a májenzimek eltérését jelentette, de major hepatikus mellékhatás nem volt megfigyelhető. Két esetben laphámrák alakult ki. Anafilaxiás reakció, súlyos fokú hiperszenzitivitás, aktív tuberkulózis vagy halál nem fordult elő.

Következtetések

A terápiás döntést sok esetben a klinikai vizsgálatok eredményeiből származtatható konklúziók alapján hozzák meg. Az ismertetett vizsgálat a TNF-gátlókkal végzett kezelésre refrakter Crohn-betegség esetén vizsgálta két, a hatóságok által már befogadott biológiai hatóanyag működését. A vizsgálat a risankizumab szuperioritását mutatta minden vizsgálati végpont (klinikai és endoszkópos) tekintetében. A tanulmány legfőbb gátja a vizsgálat nyitott kivitelezése volt, amely befolyásolhatta a tünetek és a mellékhatások bejelentését. Ennek ellensúlyozásaként az endoszkópiát végző szakemberek nem tudták, hogy az egyes betegeket melyik vizsgálati csoportba sorolták be. A mérsékelt és súlyos, TNF-gátlókkal végzett kezelésre nem kellően reagáló Crohn-betegeknél a risankizumab a SEQUENCE-vizsgálat 24. hetében a klinikai remisszió tekintetében noninferioritást, a 48. héten elvégzett endoszkópos remisszióvizsgálat alapján szuperioritást mutatott az ustekinumabbal szemben.

Mogyorósi Gabriella

Irodalom

1. Peyrin-Biroulet L, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *The New England Journal of Medicine* 2024; 391(3): 213–223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314585>

2. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *The New England Journal of Medicine* 2017; 376(16): 1551–1560. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607017>

A *Saccharomyces boulardii* a kórházi eredetű *Clostridioides difficile* által okozott fertőzés kockázatának csökkentésében

A *Clostridioides difficile* által okozott fertőzés gyakorisága világszerte emelkedik, különösen az idősebb, széles spektrumú antibiotikumot kapó betegek körében. Bár a probiotikumok potenciálisan védő hatásúak lehetnek, a hatékonyság erősen függ attól, hogy milyen probiotikus törzset alkalmaznak. Az alábbi cikkben ismertetett tanulmányok célja annak értékelése volt, hogy a *Saccharomyces boulardii* korai alkalmazása csökkenti-e a kórházi eredetű *C. difficile* fertőzés kockázatát, illetve milyen egyéb szempontok, pl. az antibiotikus kezelés indikációja, időtartama, illetve az alkalmazott antibiotikum típusa befolyásolhatják az *S. boulardii* hatékonyságát.

A probiotikumok hatása a *Clostridioides difficile* által okozott fertőzésekben

A *C. difficile* általi infekció (CDI) az egyik leggyakoribb és leg súlyosabb, antibiotikumhasználatához köthető nozokomialis kórkép, különösen idős, hospitalizált betegek körében (HO-CDI). Fő kockázati tényezői az időskor, a protonpumpagátlók (PPI-k) és mindenekelőtt a széles spektrumú antibiotikumok használata, amelyek a jótékony bélbaktériumok elpusztítása révén elősegíthetik a *C. difficile* kolonizációját (1). A probiotikumok profilaktikus alkalmazása a HO-CDI megelőzésére régóta kutatott terület. A probiotikumok megerősítik a bélflóra védőhatását (5, 6), támogatják az immunrendszert és gátolják a kórokozók megtapadását (2). Számos vizsgálat kimutatta azonban, hogy a probiotikumok hatékonysága törzs- és indikációfüggő (3, 4); az egyes törzsek alkalmazásának eredményessége, illetve biztonságossága jelentősen eltérhet (5, 6). Konzisztens pozitív eredmények alapján az American Gastroenterological Association (AGA) irányelvei a kevés számú ajánlott probiotikum közül az *S. boulardii*-t javasolják a HO-CDI megelőzésére (7). Erre vonatkozóan *Wombwell és munkatársai* két nagyobb vizsgálatot is végeztek.

Az *S. boulardii*-kezelés és időzítésének hatása a HO-CDI kockázatára

Az első, 2020-ban publikált vizsgálat azt értékelte, hogy a kizárólag *S. boulardii*-t tartalmazó probiotikum csökkenti-e a HO-CDI kockázatát az azzal gyakran összefüggő antibiotikumot kapó kórházi betegek körében, valamint, hogy a probiotikumadás időzítése milyen mértékben be-

folyásolja a kockázatot. A retrospektív kohorszvizsgálatban a HO-CDI kockázatát két betegcsoportban hasonlították össze: az egyikben a betegek csak az antibiotikumot kapták, a másikban ehhez *S. boulardii* adása is társult (8).

Az *S. boulardii*-t napi 2×500 mg (20 milliárd CFU) adagban alkalmazták. A vizsgálat során a béta-laktámok, a fluorokinolonok vagy a linkozamidok felírásakor a rendszer felajánlotta a probiotikum rendelését, de nem automatikusan; megfontolását javasolta bizonyos kockázati tényezők – pl. PPI, kemoterápia, sugárkezelés, alacsony neutrofilszám, AIDS, aktív gyomor-bél fekély – esetén.

A felnőtt betegek átlagosan ≥ 3 napot töltöttek kórházban, és legalább egy adag, HO-CDI-hez gyakran kapcsolódó antibiotikumot (klindamicin, fluorokinolon, 3. vagy későbbi generációs cefalosporin, karbapenem, penicillin) kaptak (9).

A HO-CDI eseteket akkor tekintették pozitívnak, ha a felvételt követő ≥ 3 napban a nem formált székletből vett minta pozitív volt *C. difficile*-re, és az előző pozitív mintától >8 hét telt el azoknál a betegeknél, akiknél ≥ 3 laza széklet jelentkezett 24 órán belül.

Az *S. boulardii*-kezelés időzítésének a HO-CDI kockázatára gyakorolt hatását az *S. boulardii*-t kapó betegek alcsoportjában többváltozós logisztikus regresszióval vizsgálták. Korainak akkor tekintették az *S. boulardii* adását, ha azt az első antibiotikumadag beadását követő 24 órán belül alkalmazták, és későinek, ha ez ≥ 24 óra múlva történt meg.

Összesen 8763, legalább egy adag, a HO-CDI-vel gyakran összefüggő antibiotikumot kapó beteget vizsgáltak, akik átlagéletkora 64 év volt. A leggyakoribb antibiotikumok a ceftriaxon (44%), piperacillin-tazobaktám (32%), levoflo-

xacin (25%), ciprofloxacín (21%) voltak. A karbapenem, fluorokinolon és cefalosporin alkalmazása, valamint a PPI-használat (ez utóbbi 46% összesen, 50% az *S. boulardii*-csoportban) szignifikánsan gyakoribb volt az *S. boulardii*-t kapó betegekénél ($p < 0,0001$).

A vizsgálati időszak alatt a HO-CDI előfordulása 0,66% volt. A lehetséges zavaró tényezők és a szelekciós torzítás propensity score modellel történő korrekciója után a HO-CDI kockázata szignifikánsan alacsonyabb volt azoknál a betegekénél, akik az antibiotikum mellé *S. boulardii*-t is kaptak (OR=0,57, 95% CI: 0,33–0,96), mint a csak antibiotikumot szedőknél. A korai *S. boulardii*-adagolás még erősebb védelmet nyújtott a késői adagoláshoz képest (OR=0,47, 95% CI: 0,23–0,97).

Mivel a tanulmány egyetlen központban zajlott, az eredmények korlátozottan általánosíthatók, és nem tudták figyelembe venni a HO-CDI néhány kockázati tényezőjét sem; ennek mérséklésére az intenzív osztályos felvételt súlyosabb tényezőként kezelték. A tanulmánynak ugyanakkor erőssége volt a propensity score modell alkalmazása és az is, hogy a *S. boulardii*-val kezelt betegek magasabb HO-CDI-kockázatúak voltak, mint a *S. boulardii*-val nem kezelt betegek. Alcsoportelemzéssel sikerült bizonyítani az *S. boulardii*-kezelés időzítésének fontosságát is: a korai adagolás javítja a primer prevenció hatékonyságát.

Tekintettel a probiotikumok előnyeire és viszonylag alacsony költségére, a vizsgálat megállapítási szerint az *S. boulardii* probiotikum értékes primer prevenció stratégia lehet a HO-CDI csökkentésére (10).

S. boulardii CNCM I-745 profilaxis célzott antibiotikum- és infekciós indikációk esetén a HO-CDI csökkentésére

Wombwell 2022-ben publikált retrospektív kohorszvizsgálatának célja annak meghatározása volt, hogy az *S. boulardii* CNCM I-745, vagyis a faj egy jól jellemzett, klinikailag vizsgált törzsének alkalmazása milyen mértékben képes csökkenteni a HO-CDI kockázatát, és hogy ez a hatás függ-e az alkalmazott antibiotikum típusától vagy a fertőzés indikációjától (11). A 2016 és 2019 között,

8594 kórházi beteg körében végzett vizsgálatban a betegek túlnyomó többsége intravénás antibiotikumot kapott (96,5%), leggyakrabban ceftriaxont (43,1%), piperacillin-tazobactamot (38,3%) és levofloxacint (22,0%). Az antibiotikumadás leggyakoribb indikációi a pneumonia (31,3%) és a húgyúti fertőzés (29,5%) voltak, amelyek során minden beteg magas CDI-kockázatú antibiotikumot kapott, az expozíció átlagos időtartama pedig 4,8 nap volt.

HO-CDI összesen 66 betegnél (0,8%) fordult elő: közülük 26 beteg (0,6%) kapott *S. boulardii* CNCM I-745-öt, míg 40 beteg (0,9%) nem részesült probiotikus kezelésben ($p > 0,05$). Ez azt jelenti, hogy az *S. boulardii* CNCM I-745 törzset kapó betegek esetében a HO-CDI kialakulásának kockázata 48%-kal alacsonyabb volt, mint azoknál, akik nem kapták a probiotikumot. Azoknál a betegekénél, akiknél az antibiotikumkezelés pneumonia indikációja miatt történt, az *S. boulardii* CNCM I-745 adása szintén szignifikáns kockázatsökkenést eredményezett a HO-CDI előfordulásában (aHR=0,43; 95% CI: 0,19–0,95).

Az S. boulardii CNCM I-745 protektív hatása

Összességében a vizsgálat azt mutatja, hogy az *S. boulardii* CNCM I-745 célzott, profilaktikus alkalmazása – különösen pneumonia esetén vagy ceftriaxont kapó betegekénél – jelentősen csökkentheti a kórházi eredetű *C. difficile*-fertőzés előfordulását, és ígéretes kiegészítő stratégiát kínál a CDI-prevencióban, különösen a magas rizikójú hospitalizált populációkban.

Az *S. boulardii* védőhatása több, egymást kiegészítő folyamat eredménye: segíti a szekunder epesavak képződését, ezáltal gátolja a *C. difficile* spóráinak csírázását és szaporodását (12, 13). Emellett képes a baktérium A és B toxinjainak lebontására, és megakadályozza az A toxinnak a sejtekhez való kötődését (14, 15). Fokozza a bélben az IgA-termelést, különösen az antitoxin A IgA-szintjét (16, 17), erősíti a bélhám barrierfunkcióját, és elősegíti a mikrobiom helyreállítását az antibiotikumkezelés alatt és után (18, 19).

Vágvölgyi Ágnes dr.

Irodalom

1. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3; 365(18): 1693–703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012413> PMID: 22047560
2. Parkes GC, Sanderson JD, Whelan K. The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Lancet Infect Dis*. 2009 Apr; 9(4): 237–44. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70059-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70059-3) PMID: 19324296.
3. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: a Systematic review and meta-analysis. *Front Med* 2018; 5: 124. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00124>
4. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: an evidence-based practical guide. *PLoS One* 2018; 13(12): e0209205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209205>
5. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the infectious diseases Society of America (IDSA) and Society for healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66(7): 987e94. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy149>
6. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG clinical guidelines: preven-

tion, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(6): 1124e47.

<https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001278>

7. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2020; 159(2): 697e705. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.059>

8. Wombwell E, Patterson ME, Bransteitter B, Gillen LR. The Effect of *Saccharomyces boulardii* Primary Prevention on Risk of Hospital-onset *Clostridioides difficile* Infection in Hospitalized Patients Administered Antibiotics Frequently Associated With *C. difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 2; 73(9): e2512–e2518. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa808> PMID: 32575126

9. Tabak YP, Srinivasan A, Yu KC, et al. Hospital-level high-risk antibiotic use in relation to hospital-associated *Clostridioides difficile* infections: Retrospective analysis of 2016–2017 data from US hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019 Nov; 40(11): 1229–1235. <https://doi.org/10.1017/ice.2019.236> Epub 2019 Sep 16. PMID: 31522695; PMCID: PMC69390868.

10. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015 May 15; 60 Suppl 2(Suppl 2): S129–34. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085> PMID: 25922398; PMCID: PMC4490230.

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

Az exogén proteázok és lipázok mint prebiotikumok

Az emésztőenzim-kiegészítés alapvető szerepet játszik számos gasztrointesztinális betegség, különösen az exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség kezelésében. Az emésztőenzimek pótlására hagyományosan szarvasmarha- és sertéseredetű hasnyálmirigyenzimek álltak rendelkezésre, az utóbbi időben azonban a mikrobiális eredetű enzimek alkalmazása is ígéretesnek bizonyult. Az emésztésre gyakorolt előnyös hatásai mellett a kívülről bevitt proteázokról és lipázokról az is kiderült, hogy a bélmikrobióta összetételének és működésének kedvező befolyásolásával prebiotikus hatást is képesek kifejteni (1).

A proteázok szerepe az emésztésben és a mikrobiom egészségében

A pancreas által termelt proteázok a fehérjéket peptidekre és aminosavakra bontják, elősegítve azok felszívódását. A keletkező peptidek és aminosavak azonban a bélben is fontos szerephez jutnak, ugyanis tápanyagot jelentenek a mikrobióta számára: támogatják a jótékony baktériumok növekedését, miközben gátolják a patogéneket.

Yang és munkatársai (2015) kimutatták, hogy a kívülről bejuttatott, mikrobiális eredetű, az *Aspergillus* fajok által termelt proteázok (mint például az Amano-proteáz [AP] és az Orientase [OR]) patkányokban elősegítik a *Bifidobacterium* és *Lactobacillus* fajok növekedését, valamint növelik a rövid szénláncú zsírsavak (SCFA-k) és a bélvédő aminosavak szintjét (5). Ez a hatás hasonló a probiotikumok és a prebiotikumok kedvező élettani hatásaihoz, mivel a jótékony baktériumok szaporodásának elősegítésével hozzájárulnak a mikrobiális egyensúly fenntartásához (3). Megfigyelték azonban azt is, hogy az AP-kiegészítés csak megfelelő fehérjetartalmú étrend mellett fejti ki ezt a hatását (4); a proteázok prebiotikus hatásához tehát elengedhetetlen a megfelelő fehérjebevitel.

A proteázkiegészítők a mikrobiomra kifejtett hatásuk mellett antioxidáns, gyulladáscsökkentő és bélvédő hatást is mutatnak: javítják a bélnyálkahártya szerkezetét, erősítik a bélbarriert, és fokozzák az immunfunkciókat (1, 5–7).

A lipázkiegészítés előnyei az emésztés javításán túl

A lipázok a zsírokat rövid láncú zsírsavakra és glicerinre bontják, amelyek energiát biztosítanak a bélhámsejteknek és támogatják a mikrobióta egyensúlyát. A keletkező szabad zsírsavaknak antimikrobiális hatása is van: gátolhatják a kórokozók növekedését és biofilmképzését. Menden és munkatársai (2020) kimutatták, hogy a *Candida rugosa* gombából származó lipáz (CL) egerekben növelte a jóté-

kony baktériumok, például a *Christensenellaceae* és az *Akkermansia muciniphila* mennyiségét (8).

Yang és munkatársai az *Aspergillus* és a *Penicillium* gombákból nyert lipázzal folytattak kutatásokat. Az *Aspergillus*ból származó lipáz savrezisztenciája lehetővé teszi, hogy aktív formában eljusson a vastagbélbe, ahol a trigliceridek hatékonyabb hasznosítása révén elősegíti a jótékony baktériumok növekedését. A lipázkiegészítés növelte a *Bifidobacterium* és *Lactobacillus* fajok arányát magas zsírtartalmú étrenden tartott patkányokban (9). A saválló lipázok tehát – a proteázokhoz hasonlóan – prebiotikus hatással rendelkeznek.

A pancreasenzim pótlása a gyakorlatban

A hasnyálmirigy-gyulladás következtében csökken az emésztőenzimek termelése, ami rontja a tápanyagok hasznosulását és a bélmikrobióta egyensúlyát (10, 11). Ennek kezelésére hasnyálmirigyenzim-pótló terápiát alkalmaznak, amely exogén enzimeket, pancreatint tartalmaz.

Kutatások kimutatták, hogy a pancreatin alkalmazása növeli a *Lactobacillus*ok mennyiségét egerek bélrendszerében (12), hasonlóan a proteáz- és lipázpótlásnak a mikrobiótára gyakorolt kedvező hatásaihoz. Li és munkatársai szerint a *Bifidobacterium* és metabolitja, a laktát, védelmet nyújthat a hasnyálmirigy-gyulladással szemben (13). Ezek alapján feltételezhető, hogy a proteáz- és lipázkiegészítések azért is előnyösek lehetnek az exokrin hasnyálmirigy-elégtelenségben szenvedő betegek számára, mert javíthatják a bélflóra egyensúlyát, és ezáltal közvetve támogathatják a hasnyálmirigy működését. A fermentált és nyers élelmiszerek szintén gyakran tartalmaznak aktív emésztőenzimeket, így ezek fogyasztása is hozzájárulhat a bél egészségéhez a jótékony baktériumok növekedésének támogatásán keresztül (14, 15).

Megjegyzendő, hogy a legtöbb hivatkozott kutatást egészséges állatokon végezték. Ezért az eredményeket humán vizsgálatokban is meg kell erősíteni, mivel jelentős eltérések vannak az állatok és az emberek emésztőrendszeri működése, morfológiája és mikrobiomja között.

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 elszámolásra: belgyógyászat, diabetológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás-orvostan, gasztroenterológia, geriátria, gyermek-gasztroenterológia, háziorvostan, 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.

A darvadstrocel-össejtkezelés hatékonyságának és biztonságosságának értékelése perianális, fisztulázó Crohn-betegségben

Bacsur Péter dr. és munkatársai

1. Melyik javasolt a perianális, fisztulázó Crohn-betegség kezelésében?

- A:** Immunmodulátor bevezetése.
- B:** Hosszú távú szisztémás antibiotis.

- C:** Infliximab bevezetése.
- D:** Kamillás ülőfürdő használata.

2. A Crohn-betegek hány százaléka mutat perianális fenotípust?

- A:** 1–5%-a.
- B:** 10–26%-a.
- C:** Kb. 50%-a.
- D:** 55–70%-a.

3. Mekkora az ADMIRE CD II vizsgálatban a 24. heti kombinált remissziós arány a placebocsoportban?

- A:** 46,3%.
- B:** 12,3%.
- C:** 35,1%.
- D:** 62,5%.

4. Mivel állhat kapcsolatban a darvadstrocel-kezelés sikertelensége?

- A:** Alacsony kiindulási PDAI-pontszámmal.
- B:** Túlzott antibiotikumhasználattal.
- C:** Nem elágazó fisztulák jelenlétével.
- D:** Kevesebb fisztulaszámmal.

Endoszkópos ultrahang által vezérelt radiofrekvenciás abláció (EUH-RFA)

Lassú Péter dr., Szmola Richárd dr.

5. Melyik betegcsoportnál alkalmazható leginkább kuratív céllal az endoszkópos, ultrahang által vezérelt radiofrekvenciás abláció (EUH-RFA) a hasnyálmirigy neuroendokrin tumorainak kezelésében?

- A:** 40 mm feletti, rosszul differenciált pan-NET.
- B:** 20 mm alatti, jól differenciált pan-NET.
- C:** 20 mm feletti, hormontermelő pan-NET.
- D:** Metasztatikus pan-NET.

6. Melyek a legfontosabb szelekciós kritériumok az EUH-RFA-terápiára alkalmas pan-NET betegek esetében?

- A:** Tumor mérete és elhelyezkedése.
- B:** Biológiai viselkedés (grádus).
- C:** Kontraindikációk hiánya.
- D:** Mindegyik.

7. Melyik a pan-NET osztályozásában a legfontosabb prognosztikai tényező?

- A:** Tumorlokalizáció.
- B:** Mitotikus index és Ki-67-százalék.
- C:** Vércukorszint.
- D:** A beteg neme.

8. Mi az EUS-RFA-kezelés leggyakoribb szövődménye a nemzetközi irodalmi adatok alapján?

- A:** Vérzés.
- B:** Perforáció.
- C:** Enyhe hasnyálmirigy-gyulladás.
- D:** Fertőzés.

A bélbarrier-károsodás jelentősége gyulladásos bélbetegségekben

*Szabó Anita dr., Lénárt Ágnes dr.,
Papp Mária dr., Sipeki Nóra dr.,
Tornai Dávid dr.*

9. Mi a bélbarrier szerepe?

- A:** Szerepet játszik az emberi szervezet homeosztázisának fenntartásában.
- B:** Elválasztja a bél lumenét a szervezet belső környezetétől.

- C:** Immunológiai védelmi vonalként is működik.
- D:** Valamennyi.

10. Melyik megállapítás nem igaz?

- A:** A bélbarrier károsodása kiemelkedő szerepet játszik az IBD kialakulásában.
- B:** A bélfalba bejutott antigének proinflammatorikus immunválaszt indítanak el.
- C:** A fokozott permeabilitás csak a Crohn-betegség klinikai tüneteinek megjelenése után mutatható ki.
- D:** Az élelmiszer-adalékanyagok használata hozzájárulhat a bélbarrier károsodásához.

11. A bélbarrier-károsodás biomarkereinek vizsgálatai közül melyiket végzik vizeletből?

- A:** Calprotectin.
- B:** Laktulóz/mannitolteszt.
- C:** Nitrogén-monoxid-szint.
- D:** Zonulin.

12. Melyik igaz a guselkumab hatásmechanizmusára?

- A:** JAK-gátló.
- B:** FXR-agonista.
- C:** IL-23-inhibitor.
- D:** Zonulin peptid inhibitor.

Útmutatás a szerzőknek

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

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

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

A közlemények mérete: az összefoglaló közlemények esetében max. 20 000 karakter, az esetismertetések esetén max. 12 000 karakter legyen.

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

ben először megjelennek, a PubMed hivatalos formátumában. A hivatkozások száma legfeljebb 50 legyen, kivételes esetben a többi hivatkozás az online kiadásban lehet elérhető, kérjük valamennyi szerző, valamint az első és utolsó oldal feltüntetését. **Kérjük a hivatkozott irodalom doi azonosítójának megadását.**

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

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

Instruction for authors

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

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

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

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

The size of the publication should not exceed 20 000 characters for reviews and 12 000 characters for case reports.

References should appear in consecutive numbering, as they first appear in the publication, in the official form of PubMed. The maximum number of references should not exceed 50, in special exceptions higher number of references may appear in the online version. We ask for listing all authors and the first and last page of the publication. **We ask in the cited literature the yielding of the identifier of doi.**

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

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

editor.ceu-jgh@promenade.hu