MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG

LXV. ÉVFOLYAM

4/2012

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:43 Page 197

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

MAGYAR GASZTRO-ENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG ENDOSZKÓPOS ULTRAHANG SZEKCIÓJA **201** AZ ENDOSZKÓPOS ULTRAHANGVIZSGÁLAT VÉGZÉSÉNEK FELTÉTELRENDSZERE. LICENC, KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. HORVÁTH GÁBOR
DR. GERVAIN JUDIT
DR. HUNYADY BÉLA
DR. MAKARA MIHÁLY
DR. TORNAI ISTVÁN **203** PROTOKOLL A B- ÉS D-HEPATITIS ANTIVIRÁLIS KEZELÉSÉRE

DR. HUNYADY BÉLA
DR. GERVAIN JUDIT
DR. HORVÁTH GÁBOR
DR. MAKARA MIHÁLY
DR. PÁR ALAJOS
DR. SZALAY FERENC
DR. TORNAI ISTVÁN
DR. TELEGDY LÁSZLÓ
DR. ÚJHELYI ESZTER **214** C-VÍRUS-HEPATITIS DIAGNOSZTIKÁJA, ANTIVIRÁLIS KEZELÉSE, KEZELÉS UTÁNI GONDOZÁSA. SZAKMAI KONSZENZUSAJÁNLÁS

DR. HUNYADY BÉLA **235** AJÁNLÁS A HEPATICUS ENCEPHALOPATHIA MEGELŐZÉSÉRE ÉS KEZELÉSÉRE

DR. BAJOR JUDIT **240** ACHLORHYDRIA – A PROTONPUMPAGÁTLÓ-KEZELÉS LEHETSÉGES KOCKÁZATA?

KÖSZÖNJÜK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA HOZZÁJÁRULÁSÁT KIADVÁNYUNK ELKÉSZÍTÉSÉHEZ.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:43 Page 198

DR. FŰRI ISTVÁN
DR. SIPOS FERENC
DR. SPISÁK SÁNDOR
DR. KALMÁR ALEXANDRA
DR. PATAI ÁRPÁD V.
DR. MOLNÁR BÉLA
DR. TULASSAY ZSOLT
249 A TOLL-LIKE RECEPTOR RENDSZER AKTIVÁLÁSA NUKLEINSAV-ANALÓGOKKAL GYULLADÁSOS ÉS DAGANATOS BETEGSÉGEK TERÁPIÁJÁBAN

DR. VALCZ GÁBOR
DR. PATAI ÁRPÁD V.
KALMÁR ALEXANDRA
DR. SIPOS FERENC
DR. MOLNÁR BÉLA
DR. TULASSAY ZSOLT
256 A HORIZONTÁLIS GÉNÁTVITEL SZEREPE A TUMORKÉPZŐDÉSBEN

ESETTANULMÁNY

DR. BÁLINT ANITA
DR. FARKAS KLAUDIA
DR. NAGY FERENC
DR. KOVÁCS LÁSZLÓ
DR. WITTMANN TIBOR
DR. MOLNÁR TAMÁS
261 TUMORNEKRÓZIS FAKTOR ELLENI ANTITEST ÁLTAL KIVÁLTOTT SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS METASZTATIKUS CROHN-BETEGSÉGBEN. MI AZ ANTI-TNF ANTITEST SZEREPE?

GYÓGYSZERCSOPORT-ISMERTETŐ

DR. EGGENHOFER JUDIT **264** PROKINETIKUMOK

IN MEMORIAM

DR. SZATHMÁRI MIKLÓS
DR. TABÁK ÁDÁM
270 PROFESSZOR DR. TAMÁS GYULA (1941–2012)

DR. NAGY VIKTOR **271** IN MEMORIAM ISKUM MIKLÓS

A borítón *Wassily Tschekrygin (1897–1922) Land und Wasser (1918)* c. képe látható

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:43 Page 199

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Bajor Judit

1993-ban végzett a Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Végzést követően a Baranya Megyei Kórház Gasztroenterológiai Osztályán dolgozott, belgyógyász szakvizsgát 1999-ben, gasztroenterológia szakvizsgát 2003-ban szerzett. 2010 januárjától 2012 júniusáig a Pécsi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika Általános Belgyógyászati Osztályát vezette, jelenleg a Gasztroenterológiai Osztály főorvosa. Fő érdeklődési területe a vékonybél betegségei és a coeliákia. A Fiatal Gasztroenterológusok Munkacsoportjának alapítója, tiszteletbeli elnöke, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának vezetőségi tagja.

Dr. Bálint Anita

2012-ben a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán fejezete be tanulmányait. Jelenleg az SZTE I. Sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozik PhD hallgatóként. Fő érdeklődési területe a gasztroenterológia, azon belül a gyulladásos bélbetegségek.

Dr. Eggenhofer Judit

A Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán 1966-ban szerzett gyógyszerészi diplomát. Gyógyszerészdoktori címet klinikai farmakológiai témából írt disszertációval szerzett. Gyógyszerhatástani és toxikológiai gyógyszerészi szakvizsgákkal rendelkezik. A Gyógyszerkutató Intézet Orvosi Osztálya után 1982-től az Országos Gyógyszerészeti Intézetben dolgozik, ahol a Klinikai Vizsgálatok Főosztályát vezette. Jelenleg az Intézet tudományos tanácsadója. A Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (EMEA) ritka betegségek gyógyszereivel foglalkozó bizottságának – COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) – magyar tagja. Fő érdeklődési területe a gyógyszerhatástan (farmakológia, toxikológia), a gyógyszerkifejlesztés és a klinikai farmakológia/klinikai vizsgálatok.

Dr. Fűri István

2011-ben szerzett diplomát a prágai Károly Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. Jelenleg másodéves PhD hallgató a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján, ahol a Sejtanalitika Laboratóriumban folytat tudományos kutatómunkát. Érdeklődési területe a gasztroenterológia, ezen belül a Toll-like receptorok jelátviteli útvonalának vizsgálata mRNS és fehérje szinten gyulladásos és daganatos betegségekben.

Dr. Horváth Gábor

1984-ben szerzett orvosi diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1989-ben belgyógyászat, 1996-ban gasztroenterológia szakvizsgát tett. 1995-ben kandidátusi fokozatot szerzett. 1984-től 2007-ig a Belügyminisztérium (később Igazságügyi és Rendvédelmi Minisztérium) Központi Kórház és Intézményei I. Belgyógyászati Osztályán dolgozott. 2002-től az osztály keretében működő hepatológiai centrum vezetője, 2003-tól osztályvezető főorvos, 2005-től intézetvezető főorvos is. A kórház megszűnte után, 2007-ben megalapította a Budai Hepatológiai Centrumot, melynek azóta is vezető főorvosa. E mellett a Szent János Kórház I. Sz. Belgyógyászati Osztály keretében működő Hepatológiai Szakrendelés főorvosa.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA
JOURNAL OF THE HUNGARIAN
SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:
Dr. Szathmári Miklós
E-mail: szatmik@bel1.sote.hu
Előző főszerkesztők (Past Editors):
Dr. Hetényi Géza (1947–1949)
Dr. Gömöri Pál (1950–1958)
Dr. Julesz Miklós (1959–1962)
Dr. Magyar Imre (1963–1982)
Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)
A szerkesztőbizottság elnöke /
Chief of the Editorial Board:
Dr. Tulassay Zsolt
Szerkesztőbizottság / Editorial Board:
Dr. Balázs Csaba
dr. De Châtel Rudolf
Dr. Czuriga István
Dr. Gasztonyi Beáta
Dr. Herszényi László
Dr. Jermendy György
Dr. Kahán Zsuzsa
Dr. Karádi István
Dr. Merkely Béla
Dr. Rácz Károly
Dr. Szalay Ferenc
Dr. Tenczer József
Dr. Udvardy Miklós
Dr. Vasas Lívia
Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board
Pierre Corvol (Paris)
Fabio Farinati (Padua)
Flavio Forrel (Basel)
Gergely István (Marosvásárhely)
Korbonits Márta (London)
Peter Malfertheiner (Magdeburg)
Hartmuth Neumann (Freiburg)
Jaroslaw Regula (Varsó)
Davor Stimac (Rijeka)
Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:
Szerkesztőség / Editorial Office:
Magyar Belorvosi Archivum
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a
Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492
Kiadja a
MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
Telefon: 312-2650
A kiadásért felel:
a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója
Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Studió
Nyomdai munkálatok:
Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest
Megrendelhető és előfizethető
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.
Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.
A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja
tartalmazza a lap előfizetési díját.
Megjelenik kéthavonta. A lapot az előfizetés
beérkezésétől postázzuk.
Magyar Belorvosi Archivum © 2012.
Minden jog fenntartva. A folyóiratban
megjelent valamennyi eredeti irásos és képi anyag
közlési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot
illeti.
A megjelent anyagnak – vagy egy részének –
bármely formában való másolásához,
felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez
az MBT irásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532
ISSN 0133-5464
INTERNET http://www.medicina-kiado.hu

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:43 Page 200

Dr. Hunyady Béla

1986-ban a Pécsi Orvostudományi Egyetemen szerzett általános orvosi diplomát. Szakképesítései: belgyógyászat, gasztroenterológia, klinikai farmakológia. Az orvostudomány kandidátusa fokozatot 1994-ben, az MTA Doktora címet 2003-ban szerezte meg. Ekkor nevezték ki egyetemi tanárrá. Jelenleg a Pécsi Tudományegyetem egyetemi tanára, és a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Gasztroenterológiai osztály osztályvezető főorvosa.

Dr. Patai Árpád V.

Általános orvosi diplomáját 2009-ben szerezte a Semmelweis Egytemen. 2009 óta a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika ösztöndíjas PhD-hallgatója. Fő érdeklődési területe az emésztőszervi daganatok patogenezise és alkalmazott klinikai epigenetikája.

Dr. Valcz Gábor

2006-ban végzett a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Karán. 2007 óta a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján működő Sejtanalitkai Laboratórium kutatója. Fő érdeklődési területe a stroma-hám interakciók a vastagbél regenerációs és tumorképződési folyamataiban.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2012/5. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Kovács Gábor és mtsa: Növekedési hormon és dopping

Halász Zita: Pajzsmirigyfunkció koraszülöttekben. A hypothyroxinaemia megítélése

Marczell István és mtsai: A sejtfelszíni szteroidreceptorok szerepe és klinikai vonatkozásaik

Ujhelyi Bernadett és mtsai: A könny citokintartalmának változása Graves–Basedow-kórban és endokrin orbitopathiában

Haltrich Irén: Az Y-kromoszóma szerkezeti rendellenességeinek genotípus-fenotípus összefüggései

Pálfi Eszter és mtsai: A primer hyperparathyreosis klinikai megjelenési formái napjainkban, különös tekintettel a cardiovascularis hatásra

Bajnok László és mtsai: Az erythrocytaaggregabilitás és a pulzushullám terjedésének kapcsolata obes betegeken

Sepp Krisztián és mtsai: Thymus karcinóma multiplex endokrin neopláziában – Esetismertetés.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:43 Page 201

AZ ENDOSZKÓPOS ULTRAHANGVIZSGÁLAT VÉGZÉSÉNEK FELTÉTELRENDSZERE. LICENC, KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

Készítette a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Ultrahang Szekciója
Szeged, 2012. október 10.

Jelentőség

Az endoszkópos ultrahang nélkülözhetetlen a gasztroenterológiai diagnosztikában, a terápiás döntéshozatalban, és bizonyos területeken magában a terápiában is.[3, 4, 5] A vizsgálómódszer az utóbbi években kezd teret nyerni Magyarországon. Erre utal az endoszkópos ultrahangos centrumok és az elvégzett vizsgálatok növekvő száma is. Ugyanakkor megnőtt a téves és félrevezető diagnózisok lehetősége is, ha a módszert szakszerűtlenül és inadekvát módon alkalmazzák. Időszerűvé vált tehát meghatározni, hogy ki végezhet és leletezhet jogszerűen endoszkópos ultrahangvizsgálatot.

Cél

Az endoszkópos ultrahangvizsgálatokat olyan gasztroenterológus szakorvosok végezzék, akik megfelelő elméleti és gyakorlati képzésben részesültek. Ez lehetővé teszi a vizsgálómódszer optimális kihasználását a kockázat-haszon, a költség-haszon elv figyelembevételével és a maximális szakmai színvonal biztosításával.

Az endoszkópos ultrahangvizsgálatok végzésének feltételeit az American Society for Gastrointestinal Endoscopy közölte,[1, 2] ezen alapul a hazai ajánlás is.

Szervezeti feltételek

Az endoszkópos ultrahangvizsgálattal kapcsolatos licenc, képzés és továbbképzés megszervezését a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Ultrahang Szekciója (MGT EUHSZ) koordinálja a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium felügyelete mellett. Az MGT EUHSZ lesz felelős az akkreditációhoz szükséges adatok összegyűjtéséért, a szervezett képzés lebonyolításáért, valamint a továbbképzés koordinálásáért.

Tárgyi feltételek

Az akkreditációhoz szükséges információk beszerzése és összegyűjtése az MGT EUHSZ feladata lesz. Az egyetemi intézmények, kórházak, szakrendelők endoszkópos ultrahanglaboratóriumai egy körlevelet követően, a megfelelő kérdőív kitöltése után folyamodnak akkreditációért. Az akkreditáció alapfeltétele – licenccel bíró „endoszkópos ultrahangos szakember" aktív jelenlétén kívül – megfelelő szintű endoszkópos ultrahang és a vizsgálatok végzéséhez szükséges technikai feltételek megléte, valamint a laboratóriumban évente végzett vizsgálatok száma. Amennyiben az éves vizsgálati szám nem éri el az 50-et (átlagosan kevesebb, mint 1 vizsgálat hetente), nem célszerű endoszkópos ultrahangot végezni, mert a kellő gyakorlat nincs meg, és a tévedések lehetősége sokkal nagyobb.

Az MGT EUHSZ javaslata nyomán a Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szakmai Tagozat döntése alapján kerül sor az adott vizsgálóhely akkreditálására. Az akkreditált vizsgálóhelyek listáját a Szakmai Tagozat megküldi az OEP-nek az endoszkópos ultrahangvizsgálatok finanszírozása céljából. Az endoszkópos ultrahanglaboratóriumok a tárgyi eszközök megléte alapján kapnak elvi felhatalmazást mintavétel nélküli diagnosztikus, mintavétellel járó diagnosztikus (EUH-FNA és trucut) és terápiás endoszkópos ultrahangvizsgálatok végzésére, ha a személyi feltételek is teljesülnek. A korszerű igényeknek megfelelően a finanszírozás feltétele az elvégzett vizsgálatok megfelelő regisztrálása és dokumentálása is. Ha a feltételekben változás áll be (pl. új beszerzést követően), úgy a laboratóriumnak az engedély módosításáért kell folyamodnia, hogy az újonnan megszerzett eszközt is működtethesse, illetve a végzett vizsgálatokat elszámolhassa.

Személyi feltételek

Akkreditált endoszkópos ultrahanglaboratóriumban csak endoszkópos ultrahangos licencvizsgát tett szakemberek, illetve az aktuálisan endoszkópos ultrahangos tréningben részt vevő gyakornokok végezhetnek vizsgálatokat.

Az endoszkópos ultrahang licenc következő szintjeit határozzuk meg.

1A szint

Radiális endoszkópos ultrahanggal végzett diagnosztikus EUH-vizsgálatok önálló végzésére és leletezésére ad felhatalmazást.

Minimum 50, a vizsgálható szervek mindegyikét érintő (pl. 5 nyelőcső, 5 mediastinum, 10 gyomor, 10 rectum, 20 biliopancreatikus), önállóan végzett és leletezett – de szakember által kontrollált és ellenjegyzett – endoszkópos ultrahangosvizsgálat dokumentált elvégzését jelenti.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:44 Page 202

1B szint
Lineáris endoszkópos ultrahanggal végzett vékonytű-aspiráció, vastagtű-biopszia és terápiás EUH önálló végzésére és leletezésére ad felhatalmazást.

Minimum 20 önállóan végzett és leletezett – de szakember által kontrollált és ellenjegyzett – endoszkópos ultrahangos vizsgálat dokumentált elvégzését jelenti.

1A és 1B szint esetén a dokumentált esetek diagnosztikai palettáját a MGT EUHSZ bírálja el, amennyiben túlságosan egysíkúnak ítéli meg, úgy újabb 25 vizsgálat végzését írhatja elő. A gyakorlati képzést célszerű endoszkópos ultrahangos centrumokban végezni, ahol nagyszámú és változatos beteganyag van, így a szükséges ismeretek a leggyorsabban sajátíthatók el.

2A és 2B szint (szakértői szint)
Legalább 3 éve megszerzett endoszkópos ultrahangos licenccel, olyan endoszkópos ultrahangos laboratóriumban, ahol az éves végzett vizsgálati szám radiális EUH esetén meghaladja a 300-at (2A szint), lineáris EUH esetén pedig a 100-at (2B szint), valamint a jelölt tudományos tevékenységet is tud dokumentálni, a 2A és 2B szintű licenc (szakértői szint) is odaítélhető. Ez jogosítja fel az endoszkópos ultrahang szakembert referenciaközpont vezetésére, valamint kutatási és oktatási programok irányítására. A szükséges dokumentumok benyújtása után a licenc megadásáról az MGT EUHSZ dönt.

Továbbképzés
A megszerzett 1A és 1B szintű licenc érvényessége három évre terjed ki. Az érvényesség fenntartásáért szervezett továbbképzésben való részvétel és évente 1A szint esetén 50, 1B szint esetén 25 vizsgálat elvégzésének igazolása szükséges. A 2A és 2B szakértő szintű licenc érvényessége hat évre terjed ki. Az érvényesség fenntartásáért önálló munkán alapuló előadások tartása, illetve közlemények írása szükséges.

Felmentések
Az endoszkópos ultrahang néhány éve bevezetett vizsgálómódszer, 2-3 magyarországi centrumban aktív és színvonalas munka folyik, ezért ajánlott, hogy nagy tapasztalatú endoszkópos ultrahangos szakemberek külön képzés és vizsga nélkül, pályázat útján „honoris causa" endoszkópos ultrahangos licencet kaphassanak. Ezen dokumentum megjelenését és hatálybalépését követően, a tárgyi és személyi feltételek meghirdetése után legfeljebb egy éven belül lenne lehetőség a pályázatok benyújtására. A pályázónak be kell mutatnia, hogy mennyi ideje végez endoszkópos ultrahangos vizsgálatokat, hány vizsgálat történik a laboratóriumban évente, hány vizsgálatot végez személyesen, milyen tudományos munka folyik a laboratóriumban, milyen eredményeket értek el, hol mutatták be azokat, van-e a pályázónak tudományos minősítése és milyen témában. Az akkreditációért felelős szervezet, az MGT EUHSZ bírálja el a pályázatokat, és dönt arról, hogy milyen szintű licenc odaítélését tartja indokoltnak. A Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szakmai Tagozatnak egyetértési joga lesz. Az egy év letelte után az endoszkópos ultrahangos licencet csak az előzőekben meghatározott módon lehet megszerezni.

Irodalom

1. **ASGE:** Renewal of endoscopic privileges: guidelines for clinical application. Gastrointest Endosc 1999; **49(6):** 823-825.
2. **ASGE:** Guidelines for credentialing and granting privileges for gastrointestinal endoscopy. Gastrointest Endosc 2001; **54(6):** 811-814.
3. **Czakó L, Szepes Z, Szepes A:** Diagnosztikus endoszkópos ultrahang alkalmazása a tápcsatornában. Orvosi Hetilap 2012; **153:** 93-101.
4. **Hamvas J:** Az endoszkópos ultrahang szerepe az emésztőszervi betegségek diagnosztikájában: Intervenciók, interdiszciplináris lehetőségek. IME 2012; **11:** 33-38.
5. **Polkowski M:** Endoscopic ultrasonography. Endoscopy 2008; **40:** 45-9.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:44 Page 203

PROTOKOLL A B- ÉS D-HEPATITIS ANTIVIRÁLIS KEZELÉSÉRE

Dr. Horváth Gábor,[(1)] Dr. Gervain Judit,[(2)] Dr. Hunyady Béla,[(3)] Dr. Makara Mihály,[(4)] Dr. Tornai István[(5)]

(1) Budai Hepatológiai Centrum, Budapest; Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Hepatológiai Szakrendelés, Budapest
(2) Szent György Kórház, I. Sz. Belgyógyászat (Hepato-Pancreatológia) és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Székesfehérvár
(3) Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztroenterológia Osztály, Kaposvár; Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs
(4) Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest
(5) Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

1. ÖSSZEFOGLALÁS

A magyar lakosság 0,5–0,7%-át sújtó HBV kezelésének indikációja a vírusdiagnosztikán (benne nukleinsav kimutatása és genotípus meghatározása), a májbetegség aktivitásának és stádiumának értékelésén (beleértve biokémiai, patológiai és/vagy nem invazív vizsgálómódszereket), valamint az ellenjavallatok kizárásán alapul. Az ajánlás hangsúlyozza a kivizsgálás során a gyors és részletes virológiai vizsgálatok jelentőségét, a biopszia mellett a tranziens elasztográfia alkalmazhatóságát.

A terápia során a vírusnukleinsav-titer szoros követése nélkülözhetetlen – mind a mellékhatások elkerülése, mind a költséghatékonyság szempontjából.

A bizonyítékokon alapuló szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott szakmai irányelvek – tudományos vizsgálatok által igazoltan – javítják az ellátás minőségét. A szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, a betegszempontok, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságainak együttes figyelembevételével kerül kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár a szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek a szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését.

2. FOGALMAK ÉS AZ AJÁNLÁS KIDOLGOZÁSÁNAK MÓDSZERTANA

2.1. Fogalmak

a) *Hepatitis-B-vírus (HBV):* A hepadnavírusok családjában tartozó DNS-vírus. A heveny HBV-fertőzés felnőttkorban az esetek kb. 5%-ában válik krónikussá (a perinatalis fertőzések >90%-ában). A krónikus HBV-fertőzés legtöbbször évtizedekig tartó tünetmentes fertőzöttség (és fertőzőképesség) és krónikus májgyulladás (CHB) útján vezet a munkaképességet, az életminőséget, és az életkilátásokat rontó, jelentős következményes egészségügyi ráfordítást igénylő súlyos májbetegséghez, májzsugorhoz, májrákhoz. A HBV direkt onkogén vírus, a krónikus HBV-fertőzésben szenvedőkben a májrák kialakulásának kockázata jelentősen fokozott abban az esetben is, ha a krónikus HBV-fertőzés nem okozott májbetegséget.

b) *Hepatitis-D- (delta-) vírus (HDV):* defekt RNS-vírus, önmagában szaporodásra képtelen, replikációja a HBV jelenlétéhez kötött, így csak olyan egyéneket képes megfertőzni, akik HBV-fertőzöttek is. A HDV-fertőzés az esetek túlnyomó többségében súlyos májkárosodást okoz, illetve a már fennálló májkárosodás gyors progressziójához, cirrhosishoz vezet, és fokozza a májrák kialakulásának kockázatát. A krónikus HDV-fertőzés általában panaszmentesen zajlik, a kifejezett hisztológiai aktivitás ellenére a GPT gyakran nem, vagy csak mérsékelten emelkedett.

c) *Cirrhosis:* A protokoll szempontjából ide értendők mindazok a betegek, akiknél szövettani vizsgálattal előrehaladott (bridging) fibrosis vagy definitív cirrhosis alakult ki (tehát Metavir és Knodell F3-F4, vagy Ishak F4-F5-F6), FibroScan vizsgálattal a májstiffness 12 kPa feletti, vagy mindkét előbbi ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált, nem invazív vizsgálómódszer (pl. FibroTest, ELF-teszt) cirrhosisra utal.

d) *Prioritási index:* A májfibrosis mértékén alapuló, a betegség aktivitását, a kezelés sikerességének várható esélyét és további meghatározott speciális szempontokat is figyelembe vevő, a HCV-betegek kezelésbe vonásának szakmailag indokolt sorrendjét meghatározó numerikus érték.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:44 Page 204

Krónikus B- és D-hepatitisben az interferonkezelésbe vonás nem függ a prioritási indextől.

2.2. Rövidítések

Értelmezése: Rövidítések alkalmazásakor a tudományos közleményekben megszokott gyakorlatot kell követni.

ALT = alanin-aminotranszferáz; CHB = krónikus B-vírus-hepatitis; CHC = krónikus C-vírus-hepatitis; CHD = krónikus D-vírus-hepatitis; DNS = deoxiribonukleinsav; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HAI = hepatitis aktivitási index; HBV = hepatitis-B-vírus; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis-C-vírus; HDV = hepatitis-D-vírus; IFN = interferon; NA = nukleozid/nukleotid analóg; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; PCR = polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction); Peg-IFN = pegilált interferon; RNS = ribonukleinsav; RVR = rapid vírusválasz; stdIFN = hagyományos interferon; nIFN = természetes interferon

2.3. Kulcsszavak

Hepatitis B-vírus, hepatitis D-vírus vírushepatitis, májzsugor, májrák, interferon, pegilált interferon, természetes interferon, lamivudin, adefovir, entecavir, tenofovir

2.4. Az ajánlás kidolgozásának módszertana

2.4.1. A frissítés lényegi elemei

2012-ben megjelent korábbi verzió átszerkesztése az előírt formátumra, aktualizálása az eltelt időszakban megjelent releváns publikációk alapján.

2.4.2. Szisztematikus irodalomkeresés és szelekció

Medline-keresés, EASL és AASLD absztraktok áttekintése. A peer-review-n átesett közlemények és a zsűrizett EASL és AASLD absztraktok figyelembevétele.

2.4.3. Ajánlások kialakításának módszere, véleményezés módszere és dokumentációja:

a) Előzetes javaslatok bekérése a Hepatitis Centrumokban kezelést végző kollégáktól.
b) Előkészítés és első draft verzió (2.0) elkészítése a szerzői csoport megbízott tagjai által.
c) Draft verzió áttekintése és bírálata a szerzői csoport valamennyi tagja által
d) Egyeztetett, módosított verzió (2.1) elkészítése és megküldése a Hepatitis Centrumokban kezelést végző kollégák számára.
e) Konszenzus konferencia során közös vélemény kialakítása a Hepatitis Centrumokban kezelést végző kollégák között, nyílt szavazással, 90% véleményegyezés-küszöbbel.
f) Konszenzuson alapuló verzió (2.2) elkészítése, szövegpontosítás, szerkesztés, és megküldés az érintett Szakmai Kollégium Tagozatok és szakmai szervezetek részére.
g) Az érintett fórumok és szervezetek által elfogadott és aláírt verzió (2.3) közzététele ajánlásként, és megküldése a GYEMSZI részére.

2.5. Bizonyítékok és ajánlások fokozatai (sign, 2000)

2.5.1. Bizonyítékok fokozatai

Bizonyíték fokozata	Meghatározás
1^{++}	Az eredmények olyan magas minőségű metaanalízisből, szisztematikus irodalmi áttekintésből vagy több randomizált vizsgálatból származnak, amelyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba (bias) lehetősége.
1^{+}	Az eredmények jól kivitelezett metaanalízisből, szisztematikus irodalmi áttekintésből vagy több randomizált vizsgálatból származnak, melyekben alacsony a szisztematikus hiba (bias) lehetősége.
1^{-}	Az eredmények metaanalízisből, szisztematikus irodalmi áttekintésből vagy több randomizált vizsgálatból származnak, amelyekben nagy a szisztematikus hiba lehetősége.
2^{++}	Az eredmények jó minőségű kohorsz- vagy eset-kontroll vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintéséből vagy olyan jó minőségű kohorsz- vagy eset-kontroll vizsgálatokból származnak, amelyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba és a zavaró hatások esélye, továbbá a bizonyítékok és következtetések közötti ok-okozati kapcsolat valószínűsége nagy.
2^{+}	Az eredmények jól kivitelezett kohorsz- vagy eset-kontroll vizsgálatokból származnak, amelyekben alacsony a szisztematikus hiba és zavaró hatások esélye, és a bizonyítékok és következtetések közötti ok-okozati kapcsolat valószínűsége közepes.
2^{-}	Az eredmények olyan kohorsz- és eset-kontroll vizsgálatokból származnak, amelyekben nagy a szisztematikus hiba és zavaró hatások esélye, és a bizonyítékok és következtetések közötti kapcsolat nagy valószínűséggel nem okozati jellegű.
3	Az eredmények nem kísérleti tanulmányból származnak, pl. esettanulmányok, esetsorozatok.
4	Az eredmények szakmai véleményen [szakmai kollégium, kutatócsoport, vagy a szakterület vezető egyénisége(i)nek szakértői véleményén] alapulnak.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:44 Page 205

2.5.2. Ajánlások fokozatai

Ajánlás fokozata	Meghatározás
A	Az ajánlások legalább egy 1^{++} fokozatú bizonyítéknak számító metaanalízisen vagy rendszerezett irodalmi áttekintésen alapulnak, és a saját populációra jól adaptálhatók; vagy legalább 1^{+} szintű bizonyítéknak számító, a saját populációra jól adaptálható és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak.
B	Az ajánlások legalább 2^{++} szintű bizonyítéknak számító, a saját populációra jól adaptálható és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak; vagy 1^{++} és 1^{+} szintű bizonyítékok extrapolálásán alapulnak.
C	Az ajánlások legalább 2^{+} szintű bizonyítéknak számító, a saját populációra jól adaptálható és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak; vagy 2^{++} szintű bizonyítékok extrapolálásán alapulnak.
D	Az ajánlások 3-4. szintű bizonyítékon; vagy 2^{+} szintű bizonyítékok extrapolálásán alapulnak.

3. HÁTTÉR

3.1. A szakmai irányelv célja

A HBV/HDV-fertőzés időben történő felfedezése és meggyógyítása a beteg szempontjából a munkaképesség megőrzését, az életminőség javulását, rákmegelőzést, valamint a betegségmenetes várható élettartam meghosszabbodását, a beteg környezete és a társadalom szempontjából a továbbfertőzés veszélyének megállítását, és egyszeri definiált ideig tartó kezelés révén a későbbi súlyos májbetegségekből adódó jelentős egészségügyi ráfordításigény-csökkenést jelent. Az irányelv célja a 2013. évre érvényes, a kezelőorvosok konszenzusán alapuló kezelési rend rögzítése.

Az ajánlást a Szakmai Kollégium Gasztroenterológia és Hepatológia, valamint Infektológia Tagozatai és a kezelésben érintett szakmai szervezetek által megbízott szakmai bizottság (aláírók) az OEP által nevesített Hepatitis Centrumok kezelést végző, arra jogosultsággal rendelkező gasztroenterológus, infektológus, trópusi betegségek szakorvosai számára állította össze és aktualizálta.

3.2. A szakmai irányelv témakörének hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

Magyarország lakosságának több mint 1%-a fertőzött hepatitis B-, C- vagy D-vírusokkal. A betegek kivizsgálását és kezelését 2006 óta szakmai, míg 2010 óta finanszírozási protokollok alapján, centrumokban végzik. A közlemény a 2013. évre érvényes, a kezelőorvosok konszenzusán alapuló kezelési ajánlásokat foglalja össze.

Az ajánlások hangsúlyozzák a kivizsgálás során a gyors és részletes virológiai vizsgálatok jelentőségét, a biopszia mellett a tranziens elasztográfia alkalmazhatóságát, csakúgy, mint a terápia vezetésében a vírusnukleinsav-titer követésének nélkülözhetetlenségét.

Az idült hepatitis B kezelésében az első választás az egyéves időtartamú pegilált interferon vagy a folyamatos entecavir- vagy tenofovirkezelés, amelyet a hepatitis B felszíni antigén (HBsAg) szerokonverzió után még legalább 6 hónapig kell folytatni. Az adefovir dipivoxil leginkább kombinációban javasolható. Nem megfelelő első választás a lamivudin, az ezt már szedő betegeket hatástalanság esetén másik szerre kell átállítani. Fontos az immunszuppresszív kezelésben és/vagy biológiai terápiában részesülő betegek megfelelő antivirális kezelése. Egyidejű hepatitis D esetén pegilált interferon alapú kezelés szükséges.

A betegek kivizsgálását és kezelését 2006 óta szakmai, míg 2010 óta szakmai és finanszírozási protokollok alapján az ún. Hepatitis Centrumok nevesített kezelőorvosai végzik, a szakmai szervezetek által delegált Interferon Terápiás Bizottság (a továbbiakban: Bizottság) felügyelete mellett. A Bizottság székhelye a Magyar Gasztroenterológiai Társaság irodája (1092 Budapest, Kinizsi u. 22., e-mail: gastroent@gmail.com, web: www.gastroent.hu). A szakmai ellenőrzésen túl a Bizottság feladata a kezelési számok regisztrálása és az önkéntes visszajelző rendszer működtetése. Szakmai és finanszírozási szempontból is indokolt, hogy továbbra is a Bizottság felügyelete mellett, kizárólag a megfelelő háttérrel rendelkező nevesített centrumok gasztroenterológus, infektológus és trópusi betegségek szakorvosai végezzék a kezeléseket.

Az ajánlás aktualizált verziója a bizonyítékokon alapuló orvoslás tapasztalatai (evidenciaszint: A-C/1-2), a költség-haszon számítások, valamint a kezelésben gyakorlatot szerzett kollégák javaslatainak figyelembevételével készült, a 2012. szeptember 7-én, a Hepatitis Centrumok vezetői és az Interferon Terápiás Bizottság tagjai részvételével tartott kerekasztal-megbeszélés alapján. Az ajánlásban leírtak nem helyettesítik az OGYI által elfogadott Alkalmazási előiratokban foglaltakat!

Ez az ajánlás az illetékes szakmai testületek által történő jóváhagyást és aláírást követően, az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenés után válik hivatalos protokollá (addig szakmai ajánlásnak tekintendő).

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:44 Page 206

Az alkalmazást segítő dokumentumok: www.hepreg.hu adatbázis biztonságos szerveren, egyéni hozzáféréssel; az ezen megtalálható és letölthető betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozat, prioritási index formula.

4. AZ AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

4.1. Az ellátást meghatározó ajánlások

A1. Valamennyi magas HBV-fertőzés-rizikójú személynél, valamint minden idült májbeteg esetében szűrővizsgálat végzése szükséges: HBsAg-, anti-HBs- és anti-HBc-meghatározás (1^{++}, B).

A2. HBV-szeronegativitás esetén a magas HBV-fertőzés-rizikójú személyek, valamint minden idült májbeteg HBV elleni védőoltása indokolt (1^{++}, A).

A3. Minden HBsAg-pozitív személynél el kell végezni az anti-HD-meghatározást a HDV-fertőzés kizárására/igazolására. Anti-HD-pozitivitás esetén IgM-anti-HD-meghatározás végzendő (1^{++}, A).

A4. Amennyiben antivirális kezelés látszik szükségesnek és lehetségesnek, pozitív HBsAg-teszt esetén HBV-DNS-vizsgálat indokolt (1^{++}, B).

A5. Ellenjavallatok hiányában kimutatható HBV-DNS és biokémiai, szövettani vagy nem invazív módszerrel igazolható gyulladásos aktivitás és/vagy fibrosis esetén kezelés javasolt (1^{+} A).

A6. *Akut, súlyos, fulmináns B-hepatitis* esetén korai antivirális terápia javasolt (2^{+}, B).

A7. Antivirális kezelésként első választandó szerként IFN/PEG-IFN vagy NA is adható (1^{++}, A).

A8. Költséghatékonysági megfontolásokból csakúgy, mint a betegek védelme (mellékhatások, gyógyszer-rezisztencia) érdekében a kezelés alatti víruskinetika protokoll szerinti követése, és szükség esetén terápiaváltás kiemelt fontosságú (1^{+}, A)!

A9. Krónikus D-hepatitis IFN/PEG-IFN-nal kezelendő. IgM-anti-HD-pozitivitás esetén a kezelés az ALT/GPT értéktől és a HBV-DNS-titertől függetlenül szükséges (1^{+}, A).

A10. A kezelés előtt vagy alatt fogékony személyek számára, ennek tisztázását követően hepatitis A ellen vakcináció javasolt (2^{++}, C).

4.2. Kezelés

A diagnózis pillérei: pozitív vírusszerológia (HBsAg, HBeAg), a virális nukleinsav (HBV-DNS) detektálhatósága, valamint a májkárosodás kimutatása kóros transzaminázok (GPT/ALT) és/vagy májbiopszia és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan vizsgálat) és/vagy mindkét előbbi ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem-invazív vizsgálómódszer (pl. FibroTest, ELF-teszt) alapján. Ellenjavallatok hiányában, kimutatható HBV-DNS és biokémiai, szövettani vagy nem invazív módszerrel igazolható aktivitás és/vagy fibrosis esetén kezelés javasolt (1^{++}, A) *(1. ábra)*.

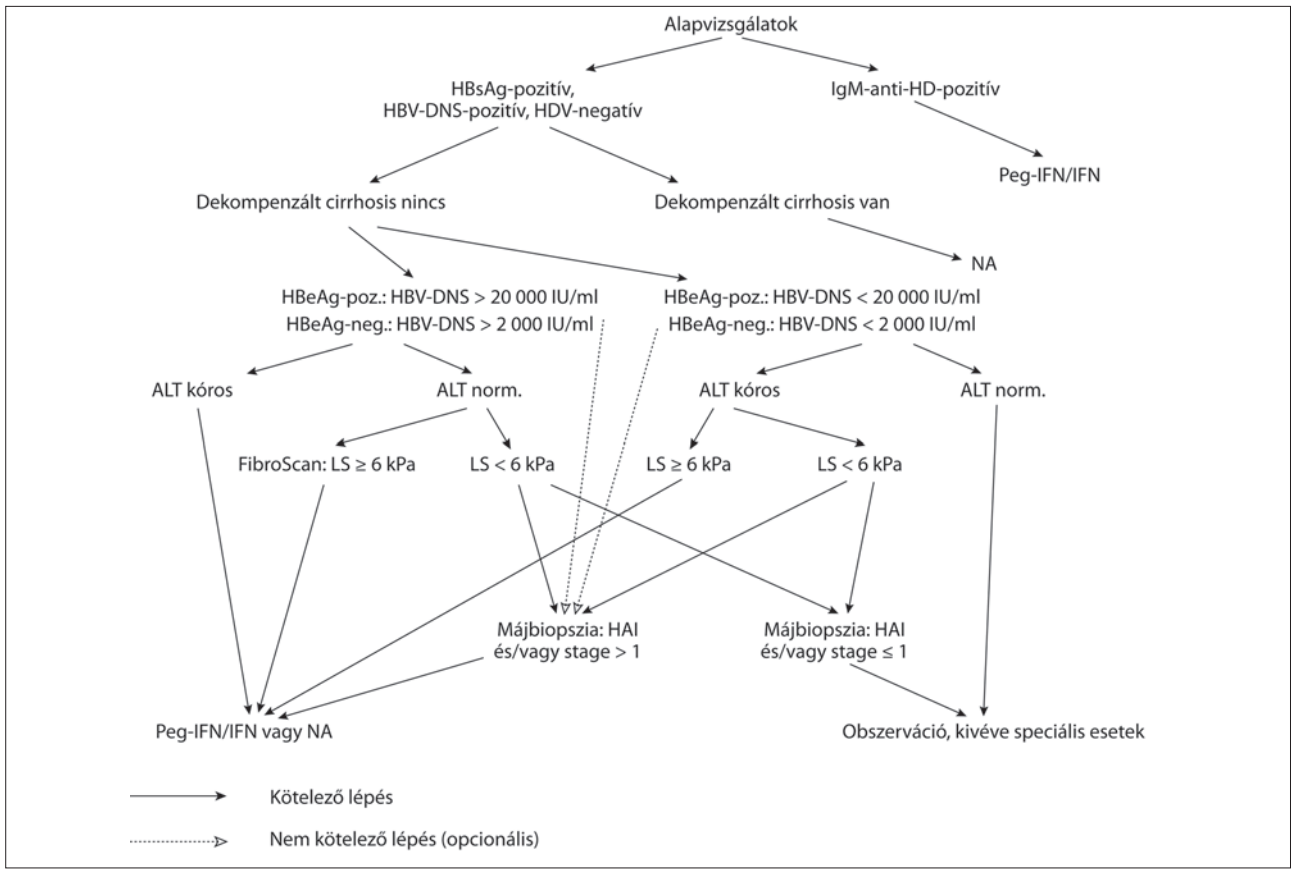
4.2.1. A kezelés feltételei

A májbetegek vizsgálata során HBsAg, anti-HBs és anti-HBc szerológiai vizsgálatok javasoltak. Aki HBsAg és anti-HBs markerre negatív, annak védőoltás javasolt (1^{++}, A). HBsAg-negativitás és anti-HBc-pozitivitás esetén a beteg egészségügyi dokumentciójában ezt a tényt rögzíteni kell, tekintettel arra, hogy bizonyos kórformákban, illetve kezelések esetén az okkult HBV-fertőzésnek jelentősége van (1^{++}, A). HBV-DNS-PCR elvégzése indokolt májbetegség gyanúja esetén akkor is, ha a HBsAg negatív, de az anti-HBc pozitív és az anti-HBs negatív.

A terápia előtti (ún. 0. heti: a kezelés megkezdése előtt 6 hónapon belül végzett) és alatti HBV-DNS-vizsgálatok arra nevesített, folyamatos minőség-ellenőrzésben részt vevő, közfinanszírozott ellátás keretében a 9/93 NM rendelet 2. sz. mellékletében meghatározott, 12/a indexkörbe tartozó olyan intézmények laboratóriumaiban végezhetőek el, amelyek kellően felszereltek 2 héten belüli, a döntéshozatalhoz kellő érzékenységű módszerrel végzett, validált vizsgálati eredmény szolgáltatásához.

- Hat hónapon belül 3 alkalommal a határértéket meghaladó GPT/ALT érték, vagy amennyiben a fertőzöttség igazolhatóan 6 hónapnál régebben fennáll, úgy a kezelés megkezdése előtti egyetlen határértéket meghaladó GPT/ALT érték, és/vagy szövettanilag igazolt hepatitis, hisztológiai aktivitással (HAI>1), és/vagy fibrosissal (F>1) és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan) liver stiffness (LS) ≥6,0 kPa, és/vagy mindkét előbbi ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (pl. FibroTest, ELF-teszt) alapján (F >1). Konzekvensen emelkedett GPT/ALT és HBeAg-pozitív esetben 20 000 IU/ml, HBeAg-negatív és anti-HBe-pozitív esetben 2000 IU/ml feletti HBV-DNS-titer esetén a májbiopsziától és a noninvazív fibrosismeghatározástól el lehet tekinteni.
  GPT/ALT emelkedett értéke az aktív hepatitis fennállását támogatja, de a fertőzés immuntoleráns fázisában perzisztálóan normális az értéke, és a HBeAg-negatív betegek egy részében is intermittáló a szintje. Hosszú távú követés alatti változása a terápiás protokoll megtervezésében döntő fontosságú.
  Klinikai vizsgálatok alapján krónikus B-hepatitisben a GPT/ALT normális értékének felső határa férfiaknál 30 U/l, nőknél 19 U/l (B1). E felett, a laboratóriumi normálértékig határértéknek tekintendő. A májbetegség súlyosságának

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:44 Page 207



1. ábra. A krónikus hepatitis-B-fertőzés kivizsgálásának és kezelésének algoritmusa

felméréséhez egyéb biokémiai vizsgálatok (GOT/AST, GGT, ALP, sze-albumin, bilirubin), protrombin, teljes vérkép és hasi UH-vizsgálat szükséges.

- Kontraindikáció hiánya.
- Differenciáldiagnosztika: HBeAg, anti-HBe; totál anti-HDV; anti-HCV, anti-HIV-1, -2 és a társbetegségek (autoimmun, alkoholos, metabolikus májbetegség steatosissal) vizsgálata. Ezek eredménye a kezelési tervet befolyásolhatja.
- A kezelést eldöntő vizsgálatok:
  - HBV-DNS mennyiségi PCR,
  - HBeAg-, anti-HDV-pozitivitás esetén anti HDV-IgM és/vagy HDVAg.
  - Májbiopszia hisztológiai aktivitási index (HAI) >1 és/vagy stage >1 és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan) liver stiffness (LS) ≥6,0 kPa, és/vagy mindkét előbbi ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (pl. FibroTest, ELF-teszt) alapján (F>1).
  - Cirrhosis bármely stádiuma: HBV-DNS-pozitivitás esetén a vírustitertől és a GPT/ALT értéktől függetlenül kezelendő.
  - Kemoterápia, immunszuppresszív vagy biológiai terápia előtt és szervtranszplantált betegben, ha a beteg anti-HBc-pozitív, akkor HBV-DNS-PCR javasolt, és pozitív lelet esetén kezelendő (lásd 4.3.1.13.).
  - Cirrhosis Child A stádiuma: HDVAg vagy anti-HDV-IgM-pozitivitás esetén a GPT/ALT érték-től függetlenül HBV-DNS-negativitás esetén is IFN-nal kezelendő.
- Megjegyzés: anti-HDV-IgM-pozitivitás HBV-DNS-negativitás esetén is a kezelés indikációja!
- Az A és a B genotípus kedvezőbben reagál az interferonkezelésre. A terápiás döntéshez genotípusmeghatározás célszerű, amennyiben erre lehetőség van.

4.2.2. A kezelést meghatározó eredmények

- HBeAg pozitív, HBV-DNS 20 000 IU/ml (2×10^4 IU/ml = 10^5 kópia/ml) felett, GPT/ALT emelkedett, vagy
- HBeAg negatív, HBV-DNS 2000 IU/ml (2×10^3 IU/ml) felett, GPT/ALT emelkedett;
  - Ha a GPT/ALT normális: májbiopszia HAI >1 és/vagy stage >1 és/vagy tranziens elasz-

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:44 Page 208

tográfia (FibroScan) – liver stiffness ≥6,0 kPa, és/vagy mindkét előbbi ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (pl. FibroTest, ELF-teszt) alapján (F >1).
- ○ Ha a HBV-DNS fentinél alacsonyabb, de GPT/ALT emelkedett: májbiopszia HAI >1 és/vagy stage >1 és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan) – liver stiffness ≥6,0 kPa, és/vagy mindkét előbbi ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgáló módszer (pl. FibroTest, ELF-teszt) alapján (F >1).
- ○ Ha a HBV-DNS fentinél alacsonyabb és a GPT/ALT normális: nem kezelendő, obszervándó, kivételeket lásd 4.3.1.

4.2.3. Kezelési lehetőségek

- A kezelés elsődleges célja a HBsAg – anti-HBs szerokonverzió elérése, amennyiben ez nem érhető el, a HBV-replikáció csökkentése vagy megszüntetése, HBeAg-pozitív esetekben a HBeAg – anti-HBe szerokonverzió elérése. Ily módon megakadályozható a krónikus májgyulladás progressziója, a cirrhosis, a májelégtelenség kialakulása és jelentősen csökkenthető a HCC kialakulásának kockázata.
- A kezelés megkezdése előtt a beteget részletesen tájékoztatni kell. Ajánlható, hogy a részletes felvilágosítás megtörténtét és a javasolt kezelésbe történő beleegyezését a beteg által aláírt dokumentummal igazoljuk.
- A kezelés előtt vagy alatt fogékony személyek számára, ennek tisztázását követően hepatitis A ellen vakcináció javasolt.
- Elsőként akár az alfa-interferon- (IFN-), akár a nukleoz(t)idanalóg- (NA-) terápia egyaránt választható ($A1^{++}$). A beteget mindkét kezelési mód előnyeiről és hátrányairól részletesen tájékoztatni kell, és a terápiás döntésnél a beteg véleményét/kérését is figyelembe kell venni.

4.2.3.1. Pegilált interferonok ($A1^{++}$)

- Elsősorban javasolt kezelési mód a pegilált interferon terápia (ellenjavallatainak hiánya esetén), az alábbi feltételek megléte esetén:
  HBeAg-pozitív és -negatív esetekben, ha a kezelés megkezdése előtt
  GPT/ALT > a normális érték háromszorosa,
  HBV-DNS < 2×10^8 IU/ml,
  HAI ≥2,
  HBV genotípus A vagy B.
  Adagja heti 1×180 mcg peginterferon alfa-2a.
  A 4.2.3.2. és 4.2.3.4. pontoknál részletezett kezelés is választható az adott pont szerinti esetekben.
- A kezelés időtartama 1 év.
- Anti-HDV-IgM-pozitív esetekben a kezelés időtartama másfél év. A kezelés szükség esetén ismételhető ($B2^{+}$).
- A kezelés befejezése után és 24 héttel később HBV-DNS mennyiségi PCR, HBsAg, GPT/ALT, valamint HBeAg-pozitív esetekben HBeAg/anti-HBe vizsgálat javasolt.
- Beszűkült veseműködés esetén a peginterferon alfa-2a adagja heti 135 μg.
- A választható gyógyszerek rendelésének egyes szempontjait és a kontraindikációkat részletesen az alkalmazási előiratok ismertetik.

4.2.3.2. Standard interferonok, természetes interferon ($A1^{++}$)

- Alternatíva 18 év alatti életkor, alacsony fvs- és/vagy thrombocytaszám, anamnézisben cytopenia esetén: hetente 3×5-6 ME/m^2 (9–10 ME) std-IFN-alfa-2a vagy -alfa-2b, illetve – csak 18 éves kor felett – heti 3×6–9 ME nIFN. Az nIFN eü. ponton nem szerepel (Eü 100% pont módosítást igényel).
- Egyebekben, mint 4.2.3.1. pont.

4.2.3.3. HBV-DNS-titer-meghatározások IFN/PEG-IFN kezelés során

- PEG-IFN-kezelés során a kezelés 24. hetében, a kezelés végén, a kezelés befejezése utáni 24. és 48. héten, valamint a kezelés alatt jelentkező GPT/ALT emelkedés esetén HBV-DNS-vizsgálat (real-time mennyiségi PCR) ajánlott.
- A PCR-vizsgálat mellett a HBs-antigén-titer monitorozása javasolt, ha erre a technikai lehetőség adott.
- HBe-pozitív esetekben a kezelés 24. és 48. hetében, majd a kezelés után 24 és 48 héttel HBe és/vagy anti-HBe-meghatározás.
- HBeAg – anti-HBe szerokonverzió után, ha a HBV-DNS nem detektálható, évente HBsAg-meghatározás javasolt. HBsAg-negatívvá válása esetén anti-HBs-meghatározás végzendő.
- HBeAg-negatív esetekben, ha a HBV-DNS a kezelés befejezése után sem detektálható, évente HBsAg-meghatározás javasolt. A HBsAg negatívvá válása esetén anti-HBs-meghatározás végzendő.
- A terápia eredményességének megítélése PEG-IFN-kezelés során:
  Virológiai válasz:
  HBV-DNS-titer <2000 IU/ml a kezelés 24. hetében ($A1^{+}$).
  Tartós virológiai válasz:
  HBV-DNS-titer <2000 IU/ml a kezelés befejezésekor, a kezelés befejezése után 6 hónappal és 1 évvel is ($B1^{+}$).

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:44 Page 209

Non-responder:
A kiindulási vírustiter csökkenése a 24. hétre <1 $\log_{10}$, NA-ra váltás javasolt.
Részleges virológiai válasz:
HBV-DNS-titer-csökkenés >1 $\log_{10}$, de >2000 IU/ml a kezelés 24. hetében. (NA-ra váltás javasolt) ($A1^{+}$).
Áttörés (breakthrough):
Viraemia újbóli megjelenése vagy a vírustiter legalább 1 $\log_{10}$ emelkedése (NA-ra váltás javasolt) ($A1^{++}$).

4.2.3.4. Nukleoz(t)idanalógok (NA)

Választhatók az alábbi esetekben:
- Elsőként választható kezelési mód ($A1^{++}$).
- 12 hónapos interferonkezelésre nem reagáló beteg.
- Interferonkezelésre reagáló, de relapsust mutató beteg.
- HBeAg-negatív, de HBV-DNS-pozitív, anti-HBc-IgM-negatív krónikus hepatitis (pre-core mutáns).
- Biológiai terápia előtt és csontvelő-transzplantált betegben (lásd 4.3.1.13.).
- Önállóan első szerként vagy gyógyszer-rezisztencia kialakulásakor második készítményként, utóbbi esetben kombinációban is.
- Szervtranszplantált HBsAg- és/vagy HBV-DNS-pozitív beteg.
- HBV-fertőzött transzplantált beteg profilaktikus kezelése.
- Immunszuppresszív vagy kemoterápiában vagy biológiai terápiában részesülő HBsAg- és/vagy HBV-DNS-pozitív beteg.
- HBV okozta cirrhosis bármely stádiuma.
- Interferon bármely okból ellenjavallt.

Az NA-kezelés megkezdése után 12 héttel és 24 héttel, majd félévenként, valamint a kezelés alatt jelentkező GPT/ALT emelkedés esetén HBV-DNS-vizsgálat (real-time mennyiségi PCR) ajánlott. Cirrhosisos betegekben szóba jön a háromhavonta végzett kontroll.

Viraemia újbóli megjelenése vagy a titer 1 $\log_{10}$ emelkedése és/vagy jelentős GPT/ALT emelkedés gyógyszerrezisztens mutációra utal. Ilyenkor rezisztenciameghatározás ajánlott. Mutáns megjelenésekor gyógyszerváltás indokolt (akkor is, ha a mutáció direkt kimutatására nincsen mód).

HBe-pozitív esetekben a kezelés alatt félévente HBe-Ag- és/vagy anti-HBe-meghatározás javasolt.
- HBeAg – anti-HBe szerokonverzió után, ha a HBV-DNS nem detektálható, évente HBsAg-meghatározás javasolt. A HBsAg negatívvá válása esetén anti-HBs-meghatározás végzendő.
- HBeAg-negatív esetekben, ha a HBV-DNS a kezelés befejezése után sem detektálható, évente HBsAg-meghatározás javasolt. A HBsAg negatívvá válása esetén anti-HBs-meghatározás végzendő.

A terápia eredményességének megítélése NA-kezelés során:
Primer non-responder:
A kiindulási vírustiter csökkenése a 12. hétre <1 $\log_{10}$ (NA-váltás vagy NA-kombináció adása javasolt) ($B1^{+}$).
Részleges virológiai válasz:
Detektálható HBV-DNS-szint a kezelés 6. hónapjában vagy az után (NA-váltás vagy NA-kombináció adása javasolt, vagy IFN-kezelés is szóba jön).
Áttörés (breakthrough):
Viraemia újbóli megjelenése vagy a vírustiter legalább 1 $\log_{10}$ emelkedése (NA-váltás vagy NA-kombináció adása javasolt) ($A1^{++}$).
Virológiai válasz:
HBV-DNS nem detektálható ($A1^{++}$).
Tartós virológiai válasz:
HBV-DNS-titer <2000 IU/ml a kezelés befejezése után legalább 1 évig ($B1^{+}$).

4.2.3.4.1. Entecavir

Az egyik leghatásosabb NA, a rezisztencia kialakulásának esélye csekély. Az európai szakmai protokoll elsőként választandó NA-ként ajánlja ($A1^{++}$). Hatásossága és biztonságossága dekompenzált májcirrhosisban is igazolt ($A1^{++}$).

Kezelési mód:
- NA-naïv betegnek $1 \times 0{,}5$ mg naponta.
- Lamivudinrezisztens vírus: napi $1 \times 1{,}0$ mg.
- Dekompenzált májcirrhosis esetén: napi $1 \times 1{,}0$ mg.
- Beszűkült vesefunkció esetén elsősorban javasolt NA, szükség esetén a gyógyszer alkalmazási előiratában megadott séma szerint csökkentett dózisban. (Entecavirrezisztencia esetén tenofovirra váltás vagy adefovir hozzáadása jöhet szóba – $C1^{+}$).

Kezelés tartama:
- HBe-Ag-pozitív esetben az anti-HBe szerokonverzió után minimum 12 hónapig ($B1^{+}$).
- HBe-Ag-negatív esetben a HBsAg eltűnéséig, illetve az anti-HBs megjelenéséig ($C1^{+}$).

4.2.3.4.2. Tenofovir

Az egyik leghatásosabb NA, rezisztencia kialakulásával alig kell számolni. Az európai szakmai protokoll elsőként választandó NA-ként ajánlja ($A1^{++}$).

- Napi adagja 1×245 mg.
- Lamivudin- és adefovir-, valamint entecavirrezisztens vírus esetén is ajánlott.
- Tenofovirrezisztencia eddig nem ismert.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:44 Page 210

Kezelés tartama:
- HBe-Ag-pozitív esetben az anti-HBe szerokonverzió után minimum 12 hónapig ($B1^+$).
- HBe-Ag-negatív esetben a HBsAg eltűnéséig, illetve az anti-HBs megjelenéséig ($C1^+$).

4.2.3.4.3. Adefovir dipivoxil

A tenofovirnál kevésbé hatékony készítmény, rezisztencia kialakulása viszont gyakoribb ($A1^{++}$). Lamivudinrezisztencia esetén lamivudinnal kombinációban ajánlott.

Kezelési mód: 1×10 mg naponta.
- Beszűkült vesefunkció esetén a dózis a gyógyszer alkalmazási előiratában megadott séma szerint csökkentendő. (Adefovirrezisztencia esetén entecavirra vagy tenofovirra váltás javasolt ($B1^+$). Magas vírustiter esetén az entecavir ajánlott ($C2^+$); míg ha a beteg esetében korábban már lamivudinrezisztencia igazolódott, tenofovirra váltás az előnyösebb ($C1^+$).
- Egyebekben ugyanúgy, mint 4.2.3.4.1. kezelés esetén.

4.2.3.4.4. Lamivudin

Alkalmazása során igen nagy arányban fordul elő rezisztencia, különösen, ha monoterápiában alkalmazzák. Emiatt – az EMA állásfoglalásának és a gyógyszer alkalmazási előiratának megfelelően – lamivudinkezelés csak olyan esetben indítható, ha más – korszerűbb – kezelési mód nem áll rendelkezésre, vagy ellenjavallt ($A1^{++}$), vagy a kezelés rövid időtartamú vagy profilaktikus jellegű, lásd 4.3.1. Speciális betegcsoportok.

Kezelési mód:
- HBe-Ag-pozitív és -negatív krónikus B-hepatitis: napi 1×100 mg.
- Beszűkült veseműködés esetén a GFR-től függően dóziscsökkentés vagy váltás (entecavir önmagában) javasolt.

Kezelés tartama:
- HBe-Ag-pozitív esetben az anti-HBe szerokonverzió után minimum 12 hónapig ($B1^+$).
- HBe-Ag-negatív esetben a HBsAg eltűnéséig, illetve az anti-HBs megjelenéséig ($C1^+$).

Májcirrhosisban alkalmazása kerülendő, monoterápiában nem adható.

A már lamivudinkezelésben részesülő (nem dekompenzált májbetegségben szenvedő) betegek esetében az NA-váltás, illetve kombináció – igazolt lamivudinrezisztencia esetén túl – azokban az esetekben indokolt, ha a lamivudinkezelés effektusa nem megfelelő, azaz a lamivudinkezelés alatt a HBV-DNS >20 IU/ml.

4.2.3.4.5. A kezelés befejezése

- A kezelés befejezésekor vérkép, májfunkciók, HBV-DNS-vizsgálat szükséges.
- Emellett:
  – Korábban HBeAg-pozitív esetben a HBeAg/anti-HBe vizsgálat megismétlése javasolt.
  – Korábban HBeAg-negatív esetben a HBsAg/anti-HBs vizsgálat megismétlése javasolt.
- Hat hónappal, majd 12 hónappal a kezelés befejezése után vérkép, májfunkciók, HBV-DNS, HBeAg-pozitív esetben HBeAg/anti-HBe, korábban HBeAg-negatív esetben HBsAg-vizsgálat szükséges.

4.3.1. Speciális betegcsoportok

4.3.1.1. Kompenzált cirrhosis

Alfa-interferon (std-IFN, nIFN vagy pegilált alfa-2a) vagy NA adható ($A1^{++}$). Utóbbiak közül az entecavir vagy a tenofovir ajánlott, az igen ritkán kialakuló rezisztencia miatt ($A1^{++}$). Az NA-kezelés általában a beteg élete végéig folytatandó. HBeAg – anti-HBe szerokonverziót, vagy még inkább HBsAg – anti-HBs szerokonverziót követően 1 évvel az NA kezelés elhagyása megkísérelhető ($B1^+$).

4.3.1.2. Dekompenzált cirrhosis

Ha a beteg HBsAg-pozitív, antivirális kezelés szükséges (HBV-DNS-titertől függetlenül). Entecavir adandó, dózisa napi 1,0 mg ($A1^+$), vagy tenofovir, dózisa napi 1×245 mg. Az NA-kezelés a beteg élete végéig folytatandó.

4.3.1.3. Májtranszplantált betegek

A transzplantáció előtt minden HBsAg-pozitív betegnek olyan, hatásos NA-t kell adni, mely esetében kicsi a rezisztencia kialakulásának esélye (entecavir vagy tenofovir) a lehető legalacsonyabb HBV-DNS-titer elérése érdekében ($A1^{++}$).

Újabb eredmények alapján az entecavir monoterápia, HBIG alkalmazása nélkül is, hatékonynak és biztonságosnak látszik a HBV-rekurrencia megelőzésére ($C1^+$).

A transzplantáció után az NA-kezelés a beteg élete végéig folytatandó ($A1^+$).

4.3.1.4. HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív szerostátusú májdonor recipiensei

A javasolt profilaxis a transzplantáció után

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:44 Page 211

Recipiens	Profilaxis
HBsAg-poz.	HBIG + entecavir
anti-HBs-poz. és anti-HBc-poz.	nem szükséges
anti-HBs-neg. és anti-HBc-poz.	lamivudin/entecavir
anti-HBs-poz. és anti-HBc-neg. (sikeresen oltott)	lamivudin/entecavir
anti-HBs-neg. és anti-HBc-neg. (naïv)	lamivudin/entecavir

HBIG: HBV immunglobulin

4.3.1.5. HBsAg-negatív/aHBc-pozitív donorból származó vesegraft recipiensei

HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív donorból HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív, valamint a *HBsAg-negatív/anti-HBc-negatív* recipiensbe végezhető veseátültetés, amennyiben mind a donor, mind a recipines anti-HBs-titere nagyobb, mint 100 mIU/ml. Ezekben az esetekben a recipiens legalább 6 hónapos NA-kezelése szükséges ($B1^+$). Az entecavir alkalmazását indokolja, hogy hatékony, a rezisztencia kialakulásának esélye csekély, és alkalmazása során vesefunkció-romlást nem észleltek ($A2^+$).

Rendszeres HBV-szerológiai és PCR-vizsgálata javasolt: a HBV-szerológia a transzplantáció után 3, majd 6 hónappal, ezt követően félévente, a HBV-DNS-PCR a transzplantáció után 6 hónappal, majd évente, illetve a HBV-fertőzés reaktiválódásának gyanúja esetén soron kívül is ($B2^+$).

4.3.1.6. HBV-HIV koinfekció

Az indikáció megegyezik a HIV-negatív betegek esetében leírtakkal. Az esetek többségében a HIV és a HBV egyidejű, de novo kezelése javasolt: Tenofovir és emtricitabin, továbbá egy harmadik, HIV ellen hatásos készítmény adásával ($A1^{++}$).

Ha a HIV-fertőzés kezelése előtt alkalmazunk HBV elleni kezelést, a HIV-re bizonyított hatással nem rendelkező adefovir vagy telbivudin választandó.

A HIV és HBV elleni hatással is rendelkező lamivudin, entecavir és tenofovir monoterápiában ellenjavallt ezekben az esetekben ($A1^{++}$).

4.3.1.7. HBV-HCV koinfekció

HBV-DNS általában negatív vagy alacsony titerű. A kezelés megegyezik a C-hepatitis (monoinfekció) esetén leírtakkal, a várható SVR arány is hasonló. A HCV-fertőzés sikeres kezelése alatt vagy után számolni kell a HBV reaktiválódásával, ilyenkor NA-t kell adni (B1).

4.3.1.8. Krónikus D-hepatitis

Az egyetlen bizonyítottan hatásos kezelési mód az IFN/PEG-IFN ($A1^{++}$). A kezelés időtartama másfél év, relapsus esetén a kezelés megismételendő ($C2^+$).

Az NA-k nem hatnak a HDV-replikációra, de alkalmazásuk indokolt lehet, ha számottevő HBV-replikáció (konzekvensen vagy intermittálóan HBV-DNS >2000 IU/ml) igazolható.

4.3.1.9. Fulmináns vagy fenyegető fulmináns akut B-hepatitis

Az NA alkalmazása előnyös lehet. Néhány közleményben a lamivudin alkalmazásával elért kedvező eredményről számoltak be, de a kedvező hatás egyértelműen nem bizonyított ($B1^+$). A krónikus B hepatitishez hasonlóan a hatásosabb készítmények (entecavir, tenofovir) preferálandók, amelyek esetében a rezisztencia kialakulásának esélye csekély ($C1^+$). A kezelés optimális időtartama nem ismert, de a HBsAg – anti-HBs szerokonverzió után még legalább 3 hónapig, ennek hiányában a HBe – anti-HBe szerokonverzió után még legalább 12 hónapig javasolt a terápia folytatása (C2).

Bizonyos esetekben a valódi súlyos, akut B-hepatitis és a krónikus B-hepatitis heveny fellángolásának elkülönítése nehéz lehet. Elkülönítésükhöz májbiopsziára lehet szükség. Mindkét esetben NA a választandó kezelési mód.

4.3.1.10. Gyermekek

Csak a hagyományos alfa-interferon, a lamivudin és az adefovir hatásossága és biztonságossága bizonyított ($B1^+$).

4.3.1.11. Egészségügyi dolgozók

HBsAg-pozitivitás és HBV–DNS >2000 IU/ml esetén IFN/PEG-IFN vagy olyan hatásos NA adása javasolt, amelyek esetében a rezisztencia kialakulásának esélye csekély (entecavir vagy tenofovir) ($B1^+$).

4.3.1.12. Terhesség

A lamivudin, az adefovir és az entecavir az FDA osztályozása szerint C kategóriájú készítmények, a telbivudin és a tenofovir a B kategóriába tartoznak. Az IFN/PEG-IFN ellenjavallt.

Szülés után – az addig kezelést nem igénylő – HBsAg-pozitív nők esetében is szoros obszerváció indokolt az akut exacerbatio kockázata miatt.

A gyermekvállalást tervező nő antivirális kezelése, hacsak nincs előrehaladott fibrosisa (>F2), a szülés utánra halasztandó ($C1^+$).

Ha gyermekvállalást tervező nőnek előrehaladott fibrosisa (F3, F4) van, a – határozott idejű – IFN/PEG-

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:44 Page 212

IFN kezelés választandó, a kezelés alatt a megfelelő fogamzásgátlásról gondoskodni kell!

Ha az IFN/PEG-IFN kezelés eredménytelen vagy ellenjavallt, NA-kezelést kell kezdeni, és azt folytatni kell a terhesség alatt is ($C1^+$). Ilyen esetekben tenofovir a választandó NA ($B1^+$).

Az antivirális kezelés alatt bekövetkező – nem várt – terhesség esetén a kezelés indikációja újragondolandó, hasonlóan, mint a gyermekvállalást tervező nők esetében írtuk ($C1^+$). Előrehaladott fibrosis, cirrhosis (F3, F4) fennállása esetén a kezelést folytatni kell, de gyógyszerváltásra lehet szükség: az IFN/PEG-IFN kezelés leállítandó, és tenofovirra kell áttérni. Hasonlóan tenofovirra váltás javasolt az addig FDA C osztályba tartozó NA (elsősorban adefovir vagy entecavir) kezelésben részesülők esetében.

A HBV perinatalis átvitelének megelőzésére évtizedek óta tradicionálisan az újszülött aktív és passzív immunizálását végezzük. Magas anyai vírustiter (> 10^{6-7} IU/ml, jellemzően – de nem csak – HBeAg-pozitív anya) esetében azonban az aktív és passzív immunizálás ellenére a vertikális transzmisszó esélye magas (>10%). Ilyen esetekben a harmadik trimeszterben alkalmazott NA-kezelés csökkenti a HBV-DNS-titert, így javítja az aktív és passzív immunizálás hatékonyságát ($B1^+$). Tenofovir adása ajánlott ($B1^+$). Ha az NA-kezelés indikációja csak a perinatalis transzmisszió esélyének csökkentése volt, a szülés után 3 hónappal az NA-kezelés befejezhető, szoros ellenőrzés mellett. A tenofovirkezelés alatt az anya szoptathat.

4.3.1.13. Kemoterápiában, immunszuppresszív vagy biológiai kezelésben, csontvelő- vagy őssejt-transzplantációban részesülő betegek

Minden fenti kezelésre szoruló beteg esetében el kell végezni a HBsAg, anti-HBs és az anti-HBc meghatározását. Ezek pozitivitása esetén hepatológiai konzílium javasolt.

A szeronegatív betegeket aktív immunizációban kell részesíteni ($A1^{++}$).

A HBsAg-pozitív betegeknek a HBV-DNS-titertől függetlenül a tervezett kezelés megkezdése előtt el kell kezdeni az NA adását. Az NA-kezelést a kemo-, biológiai, vagy immunszuppresszív terápia befejezése után még egy évig kell folytatni ($A1^{++}$). Entecavir vagy tenofovir adása javasolt ($C1^+$).

HBsAg-negatívitás és anti-HBc-pozitivitás esetén HBV-DNS-meghatározás szükséges, HBV-DNS-pozitivitás esetén NA-kezelés indokolt a HBsAg-pozitív betegeknél leírtak szerint ($C1^+$).

Anti-HBc-pozitív, de HBsAg- és HBV-DNS-negatív betegek esetében szoros obszerváció szükséges:

- amennyiben a beteg anti-HBs-titere 100 IU/l feletti, úgy havonta GPT/ALT és 3 havonta anti-HBs-titer-meghatározás szükséges,
- amennyiben a beteg anti-HBs-titere <100 IU/l, úgy havonta GPT/ALT és 3 havonta HBV-DNS-monitorozás szükséges, reaktiváció esetén NA-t kell adni ($C1^+$).

Ezen betegek közül a rituximabkezelésben és/vagy rosszindulatú haematológiai betegség miatt kombinált terápiában részesülő anti-HBc-pozitív, HBsAg-negatív és HBV-DNS-negatív beteg lamivudinprofilaxisa javasolt abban az esetben, ha anti-HBs-titerük <100 IU/l és/vagy a HBV-DNS rendszeres ellenőrzése nem biztosított (D2).

Csontvelő- vagy őssejt-transzplantáció esetén is NA-profilaxis javasolt az anti-HBc-pozitív, HBsAg- és HBV-DNS-negatív betegeknek (anti-HBs-titertől függetlenül) ($C2^+$).

4.3.1.14. Dializált és veseátültetés után levő betegek

Krónikus vesebetegeknek IFN/PEG-IFN vagy NA-kezelés is választható ($A1^{++}$). A veseátültetésen átesett betegek esetében IFN/PEG-IFN nem adható, az optimális NA az entecavir ($B1^+$).

4.3.1.15. Extrahepaticus manifesztációk

HBsAg-pozitivitás és aktív virusreplikáció (HBV-DNS-pozitivitás) esetén az antivirális kezelés (IFN, PEG-IFN vagy NA) hatékony (A1). Az IFN/PEG-IFN kezelés bizonyos immunmediált extrahepaticus manifesztációk esetében kedvezőtlen hatású is lehet.

Speciális esetekben az NA-kezelés kiegészítése plazmaferézissel növelheti a hatékonyságot (C2).

5. AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSA

5.1. Az ajánlások alkalmazásának feltételei a hazai gyakorlatban

A kezelést végző Hepatitis Centrum hálózat, az Interferon Terápiás Bizottság, az interferon alapú kezelési igények benyújtására és regisztrálására szolgáló informatikai rendszer (ún. HepReg) jelenleg is működik. A centrumlista és a felíró orvosok listája rendszeresen aktualizálandó (a Bizottság előterjesztése alapján a Szakmai Kollégium illetékes Tagozatainak javaslata szerint).

Finanszírozási szempontból szükséges a terápiás területen országosan rendelkezésre álló keret meghatározása és elkülönítése.

Hasonlóképpen szükséges a kezelés követéséhez szükséges molekuláris diagnosztikára rendelkezésre bocsátott keret meghatározása és elkülönítése.

Szervezési szempontból indokolt az Interferon Terápiás Bizottság működtetésének rendelet szintjén történő megerősítése.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:45 Page 213

5.2. Az ajánlások alkalmazásának mutatói, auditkritériumok

Indikáció feltételeinek megléte (HBV-DNS-vizsgálat, HBeAg-, anti-HBe-, anti-HD-meghatározás, aktivitás és/vagy fibrosis megléte).

Irodalom

Felhasznált hazai irányelv

1. Infektológiai Szakmai Kollégium: A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja a B és D hepatitis antivirális kezeléséről. Egészségügyi Közlöny 2011. 7. szám 1379-1385. www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2011/7.pdf

Felhasznált külföldi irányelvek

2. **Lok ASF, McMahon BJ:** AASLD Practice Guidelines: chronic hepatitis B. Hepatology, 2007; **45:** 507-539.
3. **Lok ASF, McMahon BJ:** AASLD Practice Guidelines: Chronic Hepatitis B: Update 2009. Hepatology, 2009, **50:** 1-36.
4. **EASL Clinical Practice Guidelines:** Management of chronic hepatitis B. Journal of Hepatology 2009; **50:** 227–242.
5. **EASL Clinical Practice Guidelines:** Management of Chronic Hepatitis B virus infection Journal of Hepatology 2012; **57:** 167–185

Felhasznált tudományos közlemények

6 **Jakobson IM, Brown Jr RS, Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J et al.:** Peginterferon alpha-2b and weight-based or flat dose ribavirin in chronic hepatitis B patients: a randomized trial. Hepatology 2007; **46:** 971-981.

7. **Lok AS and McMahon BJ:** AASLD Practice Guidelines: chronic hepatitis B. Hepatology, 2007; **45:** 507-539.
8. **EASL Clinical Practice Guidelines:** Management of chronic hepatitis B. Journal of Hepatology 2009; **50:** 227–242.
9. **Levitsky, J et al:** Viral Hepatitis in Solid Organ Transplant Recipients. Am J Transpl 2009, **9 (Suppl. 4.):** S116-S130.
10. **Hoofnagle, JH:** Reactivation of Hepatitis B. Hepatology 2009; **49:** S156-S165.
11. **Tsai M-C et al.:** Hepatitis B virus infection and renal transplantation. World J Gastroenetrol 2010; **16:** 3878-3887.
12. **Kamar N et al.:** Entecavir Therapy for Adefovir-Resistant Hepatitis B Virus Infection in Kidney and Liver Allograft Recipients. Transplantation 2008; **86:** 611-614.
13. **Shim JH:** Efficacy of entecavir in teratment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. J Hepatol 2010; **52:** 176-182.
14. **Raimondi S et al.:** Is response to antiviral treatment infulenced by hepatitis B virus genotype? J Hepatol 2010; **52:** 441-449.
15. **Vedemeyer H, et al.:** Peginterferon plus Adefovir versus Either Drug Alone for Hepatitis Delta. NEJM 2011; **364:** 322-331.
16. **Horváth G:** A májfibrosis meghatározásának új, non-invazív módszere: tranziens elasztográfia (FibroScan) Orv.Hetil. 2011, **152:** 861-866
17. **Tornai I:** Interferonalapú versus direkt antivirális terápia a krónikus B hepatitis kezelésében. Orv. Hetil 2011; **152:** 869-874.
18. **Makara M, Horváth G, Gervain J, Pár A, Szalay F, Telegdy L, Tornai I, Újhelyi E, Hunyady B:** Ajánlás a B-, a C- és a D-vírus hepatitisek diagnosztikájára és antivirális kezelésére Orv Hetil 2012; **153:** 375-394.
19. **EASL Clinical Practice Guidelines:** Management of Chronic Hepatitis B virus infection Journal of Hepatology 2012; **57:** 167–185 (http://www.easl.eu/assets/application/files/ef520780b91cf4f_file.pdf)

Levelezési cím: Dr. Horváth Gábor
Budai Hepatológiai Centrum
1126 Budapest Királyhágó u. 1–3.
Tel.: 06-1-225-0714; Fax: 06-1-225-0715
web: www.hepatologia.hu
E-mail: horvath.gabor@hepatologia.hu

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:45 Page 214

C-VÍRUS-HEPATITIS DIAGNOSZTIKÁJA, ANTIVIRÁLIS KEZELÉSE, KEZELÉS UTÁNI GONDOZÁSA. SZAKMAI KONSZENZUSAJÁNLÁS

Dr. Hunyady Béla,[(1)] Dr. Gervain Judit,[(2)] Dr. Horváth Gábor,[(3)] Dr. Makara Mihály,[(4)] Dr. Pár Alajos,[(5)] Dr. Szalay Ferenc,[(6)] Dr. Tornai István,[(7)] Dr. Telegdy László,[(4)] Dr. Újhelyi Eszter[(4)]

(1) Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztroenterológia Osztály, Kaposvár; Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs
(2) Szent György Kórház, I. Sz. Belgyógyászat (Hepato-Pancreatológia) és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Székesfehérvár
(3) Budai Hepatológiai Centrum, Budapest; Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Hepatológiai Szakrendelés, Budapest
(4) Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest
(5) Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs
(6) Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(7) Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

1. ÖSSZEFOGLALÁS

Ez az ajánlás a Nemzeti Erőforrás Minisztérium 2011-ben megjelent protokollja és a HCV kezelésére vonatkozó, 2012-ben megjelent szakmai ajánlás frissítése, melyben – más módosítások mellett – alapvetően új elem az ún. prioritási index bevezetése.

A magyar lakosság 0,7%-át sújtó hepatitis-C-vírus-(HCV-) fertőzés kezelésének indikációja a vírusdiagnosztikán (benne nukleinsav kimutatása és genotípus meghatározása), a májbetegség aktivitásának és stádiumának értékelésén (beleértve biokémiai, patológiai, és/vagy nem invazív vizsgálómódszereket), valamint az ellenjavallatok kizárásán alapul. Az ajánlás hangsúlyozza a kivizsgálás során a gyors és részletes virológiai vizsgálatok jelentőségét, a biopszia mellett a tranziens elasztográfia, és egyes esetekben más nem invazív diagnosztikai módszerek alkalmazhatóságát.

A prioritási index a májfibrosis mértékén alapuló, a betegség aktivitását, a kezelés sikerességének várható esélyét, és további meghatározott speciális szempontokat is figyelembe vevő numerikus érték a HCV-fertőzött betegek kezelésbe vonása szakmailag indokolt sorrendjének meghatározására. Amennyiben a terápiás területre fordítható országos gyógyszerkeret nem teszi lehetővé valamennyi beteg azonnali közfinanszírozott kezelését, a finanszírozó ettől teheti függővé a betegek kezelésbe vonásának sorrendjét.

A *korábban még nem kezelt betegek* kezelése pegilált interferon és ribavirin (PR) kettős kombinációval végzendő. Ennek hatástalansága esetén az igazoltan 1-es genotípussal fertőzötteknél a kezelést a 4. vagy 12. hét után a két új, direkt ható proteázgátló szer egyikével egészítjük ki. A kezelés időtartama általában 48 hét; korai perzisztáló vírusválasz esetén rövidebb kezelési séma lehet alkalmazható. A *korábban sikertelenül kezelt 1-es genotípussal fertőzöttek* proteázgátló-alapú hármas kombinációval (PRP) kezelendők. Relabálóknál cirrhosis hiányában és perzisztáló korai vírusválasz mellett rövidebb telapreviralapú séma elegendő. Külön figyelmet kell fordítani a mellékhatásokra, a gyógyszer-kölcsönhatásokra és a rezisztencia megjelenésére. Kettes és 3-as genotípus mellett megmaradt az általában 24 hetes, míg 4-es genotípusban és ismeretlen genotípus esetén a 24/48/72 hetes terápiás válasz függő pegilált interferon plusz ribavirin kettős kezelés.

A terápia során a vírusnukleinsav-titer szoros követése nélkülözhetetlen – mind a mellékhatások elkerülése, mind a költséghatékonyság szempontjából.

2. FOGALMAK ÉS AZ AJÁNLÁS KIDOLGOZÁSÁNAK MÓDSZERTANA

2.1. Fogalmak

a) *Hepatitis C-vírus (HCV):* A flaviviridae családba tartozó RNS-vírus, amely legtöbbször évtizedekig tartó tünetmentes fertőzöttség (és fertőzőképesség) és krónikus májgyulladás (CHC) útján vezet a munkaképességet, az életminőséget és az életkilátásokat rontó, jelentős következményes egészségügyi ráfordítást igénylő súlyos májbetegséghez, májzsugorhoz, májrákhoz.
b) *Cirrhosis:* Az ajánlás szempontjából ideértendők mindazok a betegek, akiknél szövettani vizsgálattal előrehaladott (bridging) fibrosis vagy definitív cirrhosis alakult ki (tehát Metavir és Knodell F3-F4, vagy Ishak F4-F5-F6), FibroScan vizsgálattal a májstiffness 12 kPa feletti, vagy mindkét előbbi ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (pl. FibroTest, ELF-teszt) cirrhosisra utal.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:45 Page 215

c) *Prioritási index:* a májfibrosis mértékén alapuló, a betegség aktivitását, a kezelés sikerességének várható esélyét, és további meghatározott speciális szempontokat is figyelembe vevő, a HCV-fertőzött betegek kezelésbe vonásának szakmailag indokolt sorrendjét meghatározó numerikus érték.
d) *PR kettős kezelés:* PegIFN+RBV kezelés.
e) *PRP hármas kezelés:* PegIFN+RBV+PI (*boceprevir vagy telaprevir*) kezelés.
f) *STOP-szabály:* nem megfelelő vírusválasz miatti korai kezelésbefejezés.
g) *Detekciós limit* **(DL)***:*A HCV-RNS kimutathatóságának határértéke.
h) *Nem detektálható HCV-RNS:* A HCV-RNS 15 IU/ml-nél nem nagyobb detekciós határú *real-time* PCR-módszerrel nem mutatható ki.
i) Negatív PCR: Az ajánlás során a 15 IU/ml alatti, és a nem detektálható HCV-RNS jelent PCR-negativitást.
j) *Naïv-nak minősülő beteg:* Az ajánlás szempontjából naïv-nak minősülnek mindazok, akik soha nem részesültek kezelésben, akik csak nem pegilált IFN±RBV kezelésben részesültek, és akik rövidebb, mint 12 hétig részesültek PegIFN± RBV kezelésben.
k) *Kezelés végi vírusválasz* **(EoTR)***:* A kezelés befejezésekor a HCV-RNS nem mutatható ki.
l) *Tartós vírusválasz* **(SVR)***:* A kezelés befejezését követően 24 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki.
m) *Vírusáttörés („break through"):* A kezelés során a HCV-RNS kimutathatatlanná válik, de a kezelés során később ismét kimutatható.
n) *Rapid vírusválasz PR kettős kezelés során* **(RVR)***:* A PR-kezelés megkezdését követően 4 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki.
o) *Teljes korai vírusválasz PR kettős kezelés során* **(cEVR)***:* A PR-kezelés megkezdését követően 12 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki.
p) *Kiterjesztett rapid vírusválasz PRP hármas kezelés során* **(eRVR)***:* A kezelés megkezdését követően a HCV-RNS a 4. ésa 12. héten is negatív.
q) *Korábban sikertelenül kezelt beteg:* mindazok, akik korábban legalább 12 hetes PegIFN±RBV kezelés során nem váltak PCR-negatívvá vagy vírusáttörés, illetve relapsus volt tapasztalható.
   q.1. *Korábbi PR kettős kezelésre null-reagáló beteg:* A korábbi PR-kezelés során a HCV-RNS-szint csökkenése 12 hét elteltével nem érte el a 2-$\log_{10}$ nagyságrendet (nem csökkent 1/100-ad részére).
   q.2. *Korábbi PR kettős kezelésre részlegesen reagáló beteg:* A korábbi PR-kezelés során a HCV-RNS-szint 12 hét elteltével legalább 2-$\log_{10}$ mértékben csökken, de a kezelés alatt mindvégig detektálható maradt.
   q.3. *Korábbi PR kettős kezelés alatt vírusáttörést mutató beteg:* A korábbi PR-kezelés alatt a nem detektálható HCV-RNS később a kezelés során ismét kimutathatóvá vált.
   q.4. *Korábbi PR kettős kezelés után relabáló beteg:* A korábbi PR-kezelés befejezésekor a HCV-RNS nem detektálható, de a kezelés befejezése után ismét kimutatható.
r) *Aktuális PR kettős kezelésre nem reagáló beteg:* A zajló PR kettős kezelés során a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem csökken 1-$\log_{10}$ mértékben (nem csökken 1/10-ed részére), vagy 12 hét után is detektálható.
s) *Gyógyszer-rezisztencia:* A PI-kezelés alatt a PI-re érzékenységüket elvesztő HCV törzsek felszaporodása 10% feletti mértékben. PI-kezelés során gyógyszer-rezisztencia kialakulását jelzi, ha két kvantitatív HCV-RNS-meghatározás közötti időszakban a HCV-RNS-szint 1-$\log_{10}$ mértékben megnövekszik, vagy ha a korábban nem kimutatható HCV-RNS újból kimutathatóvá válik. Genomszintű rezisztenciavizsgálatok csak kutatási jelleggel, nem OEP-finanszírozott módon javasoltak. Gyógyszer-rezisztencia kialakulásakor minden esetben a kezelés megszakítása szükséges **(STOP-szabály-X)**, keresztrezisztenciát mutató másik PI-vel sem végezhető kezelés.
t) *Bevezető (lead-in) kezelés:* A PRP hármas kombinációs kezelés bevezetéseként alkalmazott PR kettős kezelés.

2.2. Rövidítések

HCV: Hepatitis C-vírus; CHC: krónikus C-vírus-hepatitis; HCC: hepatocellularis carcinoma; anti-HCV: HCV elleni antitest; PCR: polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction); ALT: alanin-aminotranszferáz; GPT: glutamát-piruvát-transzaminináz; G1, G2, G3, G4: HCV genotípusok; G1: 1-es genotípus; IFN: interferon; StdIFN: hagyományos (standard) interferon; PegIFN: pegilált interferon; RBV: ribavirin; DAA: HCV ellen direkt ható antivirális szer (direct acting antiviral agent); PI: HCV G1 ellen direkt ható proteázgátló antivirális szer (protease-inhibitor); PR: PegIFN+RBV kettős kezelés; PRP: PegIFN+RBV+PI hármas kezelés; RVR: rapid vírusválasz (rapid viral response); eRVR: kiterjesztett rapid vírusválasz (extended rapid viral response); EVR: korai vírusválasz (early viral response); cEVR: teljes korai vírusválasz (complete early viral response); EoTR: kezelés végi vírusválasz (end-of treatment viral response); SVR: tartós vírusválasz (sustained viral response); EPO: eritropoetin

2.3. Kulcsszavak

Hepatitis C-vírus, vírushepatitis, májzsugor, májrák, interferon, pegilált interferon, ribavirin, direkt ható antivirális szer, proteázgátló, boceprevir, telaprevir

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:45 Page 216

2.4. Az ajánlás kidolgozásának módszertana

2.4.1. A frissítés lényegi elemei

A 2010-es protokoll és a 2012-ben megjelent korábbi ajánlás aktualizálása az eltelt időszakban megjelent releváns publikációk alapján, kiegészítése a prioritási index bevezetésével, és átszerkesztése az előírt formátumra.

2.4.2. Szisztematikus irodalomkeresés

Az ajánlás Medline-keresés, az EASL és AASLD absztraktok áttekintése alapján történt, a peer-review-n átesett közlemények és a zsűrizett EASL és AASLD absztraktok figyelembevételével.

2.4.3. Az ajánlások kialakításának módszere, a véleményezés módszere és dokumentációja

a) Előzetes javaslatok bekérése a Hepatitis Centrumokban kezelést végző kollégáktól.
b) Előkészítés és első draft verzió elkészítése a szerzői csoport megbízott tagjai által.
c) Draft verzió áttekintése és bírálata a szerzői csoport valamennyi tagja által.
d) Egyeztetett, módosított verzió elkészítése és megküldése a Hepatitis Centrumokban kezelést végző kollégák számára.
e) Konszenzus konferencia során közös vélemény kialakítása a Hepatitis Centrumokban kezelést végző kollégák között, nyílt szavazással, 90% véleményegyezés-küszöbbel.
f) Konszenzuson alapuló verzió elkészítése, szövegpontosítás, szerkesztés, és megküldés az érintett Szakmai Kollégium Tagozatok és szakmai szervezetek részére.

2.5. Bizonyítékok és ajánlások fokozatai

2.5.1. Bizonyítékok fokozatai

Bizonyíték fokozata	Meghatározás
1^{++}	Az eredmények olyan magas minőségű metaanalízisből, szisztematikus irodalmi áttekintésből vagy több randomizált vizsgálatból származnak, amelyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba (bias) lehetősége.
1^{+}	Az eredmények jól kivitelezett metaanalízisből, szisztematikus irodalmi áttekintésből vagy több randomizált vizsgálatból származnak, amelyekben alacsony a szisztematikus hiba (bias) lehetősége.
1^{-}	Az eredmények metaanalízisből, szisztematikus irodalmi áttekintésből vagy több randomizált vizsgálatból származnak, amelyekben nagy a szisztematikus hiba lehetősége.
2^{++}	Az eredmények jó minőségű kohorsz- vagy eset-kontroll vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintéséből vagy olyan jó minőségű kohorsz- vagy eset-kontroll vizsgálatokból származnak, amelyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba és a zavaró hatások esélye, továbbá a bizonyítékok és következtetések közötti ok-okozati kapcsolat valószínűsége nagy.
2^{+}	Az eredmények jól kivitelezett kohorsz- vagy eset-kontroll vizsgálatokból származnak, melyekben alacsony a szisztematikus hiba és zavaró hatások esélye, és a bizonyítékok és következtetések közötti ok-okozati kapcsolat valószínűsége közepes.
2^{-}	Az eredmények olyan kohorsz- és eset-kontroll vizsgálatokból származnak, melyekben nagy a szisztematikus hiba és zavaró hatások esélye, és a bizonyítékok és következtetések közötti kapcsolat nagy valószínűséggel nem okozati jellegű.
3	Az eredmények nem kísérleti tanulmányból szár maznak, pl. esettanulmányok, esetsorozatok.
4	Az eredmények szakmai véleményen (szakmai kollégium, kutatócsoport vagy a szakterület vezető egyénisége(i)nek szakértői véleményén) alapulnak.

2.5.2. Ajánlások fokozatai

Ajánlás fokozata	Meghatározás
A	Az ajánlások legalább egy 1^{++} fokozatú bizonyítéknak számító metaanalízisen vagy rendszerezett irodalmi áttekintésen alapulnak, és a saját populációra jól adaptálhatók; vagy legalább 1^{+} szintű bizonyítéknak számító, a saját populációra jól adaptálható, és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak.
B	Az ajánlások legalább 2^{++} szintű bizonyítéknak számító, a saját populációra jól adaptálható, és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak; vagy 1^{++} és 1^{+} szintű bizonyítékok extrapolálásán* alapulnak.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:45 Page 217

Ajánlás fokozata	Meghatározás
C	Az ajánlások legalább 2^{+} szintű bizonyítéknak számító, a saját populációra jól adaptálható, és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak; vagy 2^{++} szintű bizonyítékok extrapolálásán alapulnak.
D	Az ajánlások 3-4. szintű bizonyítékon; vagy 2^{+} szintű bizonyítékok extrapolálásán alapulnak.

* Extrapolálás: magas a bizonyíték háttér, de a hazai ellátórendszer jellemzői szerinti alkalmazás csak alacsonyabb szintű ajánlást tesz lehetővé.

3. HÁTTÉR

Magyarország lakosságának mintegy 0,7%-a fertőzött HCV-vel – de a betegek nagyobbik fele nem tud fertőzöttségéről. A HCV-fertőzés időben történő felfedezése és meggyógyítása a beteg szempontjából a munkaképesség megőrzését, az életminőség javulását, a májrák megelőzést, valamint a betegségmenetes várható élettartam meghosszabbodását, a beteg környezete és a társadalom szempontjából a továbbfertőzés veszélyének megállítását, és egyszeri definiált ideig tartó kezelés révén a későbbi súlyos májbetegségekből adódó jelentős egészségügyi ráfordításigény csökkenését jelenti.

A HCV-fertőzött betegek kivizsgálását és kezelését 2006 óta szakmai, míg 2010 óta szakmai és finanszírozási protokollok alapján az ún. Hepatitis Centrumok nevesített kezelőorvosai végzik, a szakmai szervezetek által delegált Interferon Terápiás Bizottság (a továbbiakban: Bizottság) felügyelete mellett. A Bizottság székhelye a Magyar Gasztroenterológiai Társaság irodája (1092 Budapest Kinizsi u. 22., e-mail: gastroent @gmail.com, web: www.gastroent.hu). A szakmai ellenőrzésen túl a Bizottság feladata a kezelési számok regisztrálása és az önkéntes visszajelző rendszer működtetése. Szakmai és finanszírozási szempontból is indokolt, hogy továbbra is a Bizottság felügyelete mellett, kizárólag a megfelelő háttérrel rendelkező nevesített centrumok gasztroenterológus, infektológus és trópusi betegségek szakorvosai végezzék a kezeléseket.

Az elmúlt tíz évben alkalmazott pegilált interferon+ribavirin (PR) kettős kezeléssel a korábban még nem kezelt betegek 40–45%-a, a korábban sikertelenül kezelt betegek 5–25%-a volt meggyógyítható. Így az eddig diagnosztizált és kezelt mintegy 8500 betegből mintegy 5000 beteg válhatott vírusmentessé, és 2500-3000 beteg vár újabb, hatékonyabb kezelési lehetőségre. A C-vírus-hepatitis diagnosztikájáról és kezeléséről 2011-ben a Közlönyben megjelent, jelenleg is érvényben lévő ajánlás még erre a PR kettős kezelésre vonatkozik.

A betegség kezelésére 2011-ben a korábbiaknál lényegesen hatékonyabb, költséghatékony, új készítmények, az ún. proteázgátlók (PI: *boceprevir* és *telaprevir*) kerültek bevezetésre az Európai Unió számos országában. Ennek nyomán 2012-ben jelent meg első alkalommal a proteázgátlóval kiegészített hármas (PRP) kezelésre vonatkozó hazai ajánlás, mely azonban az új készítmények hazai finanszírozatlansága miatt nem kerülhetett bevezetésre. A jelenlegi verzió a 2012-es ajánlás aktualizálása, kiegészítése, amely a C-vírus-hepatitis diagnosztikájára és kezelésére vonatkozó új, hazánkban alkalmazandó eljárási rendet rögzíti – különös tekintettel a direkt antivirális hatású PI-készítmények alkalmazásához kapcsolódó speciális szakmai és közfinanszírozási szempontokra (úm. jogosultság, prioritási index, kettős versus hármas kombinációs kezelés, STOP-szabályok).

Az ajánlást a Magyar Gasztroenterológiai Társaság, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológia Szekciója és a Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság delegáltjai a bizonyítékokon alapuló orvoslás tapasztalatai, a költség-haszon számítások, valamint a kezelésben gyakorlatot szerzett kollégák javaslatainak figyelembevételével állították össze és aktualizálták. Az ajánlásban foglaltakat a krónikus C-vírus-hepatitises betegek közfinanszírozott kezelésének végzésére kijelölt centrumok nevesített szakemberei a 2012. szeptember 7-én megtartott Konszenzus Konferencián fogadták el. Az ajánlásban leírtak nem helyettesítik az OGYI által elfogadott Alkalmazási előiratokban foglaltakat!

Ez az ajánlás az illetékes szakmai testületek által történő egyeztetést és jóváhagyást követően, az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenés után válik hivatalos szakmai irányelvvé, és akkor lép életbe, amikor a PI készítmények közfinanszírozási támogatásban részesülnek. Az itt leírtak addig szakmai ajánlásnak tekintendők.

4. AZ AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

4.1. Az ellátást meghatározó főbb ajánlások

A1. Valamennyi magas HCV-fertőzés-rizikójú személynél szűrővizsgálat végzése szükséges anti-HCV 3. generációs EIA-, ELISA-teszttel **(1^{++}, B)**.

A2. Amennyiben antivirális kezelés látszik szükségesnek és lehetségesnek, pozitív anti-HCV-teszt esetén HCV-RNS-vizsgálat indokolt **(1^{+}, B)**.

A3. A HCV genotípus meghatározása szükséges minden olyan betegnél, akinél a genotípus nem ismert, és PRP hármas kezelést szándékozunk végezni **(1^{+}, A)**.

A4. Ellenjavallatok hiányában kimutatható HCV-RNS és biokémiai, szövettani, vagy nem invazív módszerrel igazolható, HCV-hez köthető gyulladásos aktivitás és/vagy fibrosis esetén kezelés javasolt **(1^{+}, A)**.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:45 Page 218

A5. Megelőző icterus, vagy ismert dátumú expozíció alapján klinikailag *akutnak tartható C-hepatitis* esetén 8–12 hét múlva is perzisztáló HCV-RNS-pozitivitás esetén korai antivirális terápia javasolt **(2^+, B)**.

A6. A kezelésre jogosultak között szakmai konszenzus alapján a kezelés sorrendjét elsősorban a májfibrosis előrehaladottsága határozza meg, de a sorrendet a betegség aktivitása, a kezelés sikerének várható esélye és további meghatározott speciális szempontok is befolyásolják **(4, D)**.

A7. A korábban még nem kezelt, bármely genotípusú HCV-fertőzött betegek legköltséghatékonyabb elsődleges kezelési módja a PR kettős kezelés **(2^+, B)**.

A8. Közfinanszírozott módon valamennyi HCV genotípus esetén a *naïv*-nak minősülő betegek kezelését PR kettős kombinációval kell megkezdeni (proteázgátló nélkül); a kezelés időtartamát és/vagy – HCV G1 esetén – a kezelés PI-val történő kiegészítésének szükségességét a terápia alatti vírusválasz határozza meg **(2^+, B)**.

A9. A proteázgátló készítmények kizárólag verifikált HCV G1 genotípussal fertőzött betegeknél, kizárólag PegIFN+RBV mellett, harmadik szerként alkalmazhatók **(1^{++}, A)**!

A10. PegIFN és/vagy RBV és/vagy PI ellenjavallata és/ vagy intolerancia kialakulása esetén PRP hármas kezelés nem végezhető **(1^{++}, A)**.

A11. Az eredetileg *naïv*-nak minősülő, PR kettős kezelés alatt álló, de a STOP-szabály alapján a PR kettős kezelésből kieső, aktuálisan nem reagáló HCV G1 betegeket a *naïv*-nak minősülő betegekre vonatkozó PRP hármas kezelési algoritmus szerint kezeljük **(3, C)**.

A12. A korábban sikertelenül kezelt (null-responder, parciális responder, relabáló vagy vírusáttörést mutató) betegek ismételt kezelését proteázgátlót tartalmazó PRP hármas kombinációs kezeléssel végezzük **(2^{++}, B)**.

A13. Költséghatékonysági megfontolásokból csakúgy, mint a betegek védelme (mellékhatások, gyógyszer-rezisztencia) érdekében a kezelés alatti víruskinetika ajánlás szerinti követése és a STOP-szabályok maradéktalan betartása kiemelt fontosságú! **(1^+, A)**

A14. A **STOP-szabályok** betarthatóságának feltétele az arra kijelölt laborban megfelelően érzékeny módszerrel, a döntés időben történő meghozatalához szükséges időablakon belül (általában 14 nap) kézhez kapott lelet **(1^+, A)**.

A15. A kezelés előtt vagy alatt a fogékony személyek részére (ennek tisztázása után) hepatitis A és hepatitis B ellen vakcináció javasolt **(2^{++}, C)**.

4.2. Diagnosztika, a kezelés indikációja és prioritása

4.2.1. Szűrés

Minden személyt szűrni kell, akinél magas a HCV-fertőzés rizikója. Szűrővizsgálatra az anti-HCV 3. generációs EIA-, ELISA-teszt javasolt **(1^{++}, B)**.

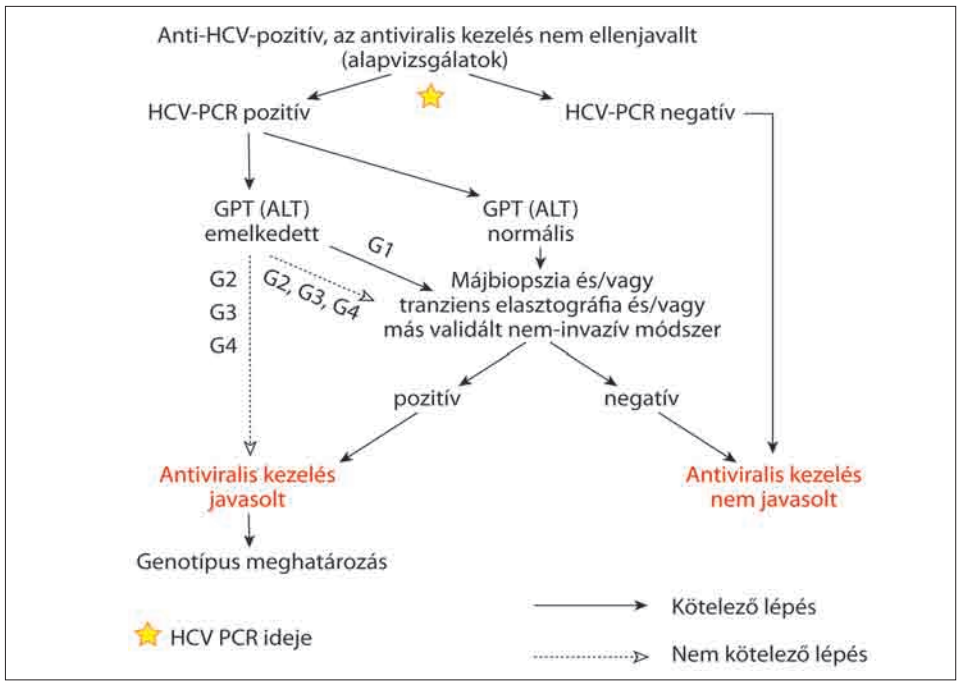
4.2.2. Kivizsgálás, indikáció

A diagnózis pillérei: pozitív vírusszerológia (anti-HCV ellenanyag jelenléte), a virális nukleinsav (HCV-RNS) detektálhatósága, valamint a májkárosodás kimutatása kóros transzaminázok (GPT/ALT) és/vagy májbiopszia és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan vizsgálat) és/vagy mindkét előbbi ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (pl. FibroTest, ELF-teszt) alapján. Ellenjavallatok hiányában kimutatható HCV-RNS és biokémiai, szövettani vagy nem invazív módszerrel igazolható aktivitás és/vagy fibrosis esetén kezelés javasolt **(1^{++}, A)** *(1. ábra)*.

4.2.2.1. Májbetegség igazolása

- Igazolhatóan 6 hónapnál régebben fennálló HCV-fertőzöttség esetén az aktív hepatitis fennállását a kezelés megkezdése előtti egyetlen emelkedett GPT/ALT érték is támogatja, de normál GPT/ALT érték sem zárja azt ki, ha a hepatitis fennállása szövettanilag vagy más módon igazolható (aktivitás és/vagy fibrosis) **(2^{++}, B)**. Icterus vagy ismert dátumú expozíció alapján klinikailag *akutnak tartható C-hepatitis esetén* a fertőzést követően 2-3 hónappal is magas GPT/ALT érték aktivitásra utal.
- Májbiopsziát végzünk, ha a kezelőorvos szükségesnek tartja a máj necroinflammatiójának és/vagy a fibrosis stádiumának meghatározását prognosztikus célból vagy a kezelésre vonatkozó döntéshez **(2^{++}, B)**. A májbiopsziát kiválthatja **tranziens elasztográfia** (továbbiakban **FibroScan**) vizsgálat **(2^+, C)** vagy mindkét előbbi módszer ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más **validált nem invazív vizsgálómódszer** (pl. FibroTest, ELF-teszt) **(4, D)**. HCV G2 és G3 genotípusok esetén mellőzhető a májbiopszia és a nem invazív vizsgálat **(2^+, C)**. Szövettani aktivitás és/vagy fibrosis normális GPT/ALT esetén is indokolja a kezelést, amennyiben annak egyéb feltételei adottak.
- A májbetegség súlyosságának felméréséhez egyéb biokémiai vizsgálatok (GOT/AST, GGT, ALP, sze-albumin, bilirubin), protrombin, teljes vérkép és hasi UH-vizsgálat szükséges.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:45 Page 219



1. ábra. A hepatitis-C-vírus- (HCV-) fertőzés diagnosztikája

★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja.
Rövidítések: **Anti-HCV:** HCV elleni antitest; **PCR:** polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction); **ALT:** alanin-aminotranszferáz; **GPT:** glutamát-piruvát-transzamináz; **G1, G2, G3, G4:** HCV-genotípusok

4.2.2.2. Molekuláris diagnosztika

- *HCV-RNS-vizsgálat indokolt:*
  - akiknél pozitív az anti-HCV-teszt **(1^{++}, B)**, és antivirális kezelést tervezünk: a kezelés előtt célszerű szenzitív kvantitatív tesztet végezni – G1 és G4 genotípus esetén a kezelés megkezdése előtt ez mindenképp kötelező **(1^{++}, A)**,
  - akiknél bizonytalan, vagy a klinikumnak ellentmondó az anti-HCV-eredmény (kétes, téves pozitív vagy negatív anti-HCV-eredmény) **(1^{+}, B)**,
  - kvantitatív vírusnukleinsav-vizsgálat végzendő, akiknél negatív az anti-HCV-teszt, de akut HCV-fertőzés gyanúja áll fenn, vagy immunszupprimáltak **(1^{+}, B)**.
  - Ugyanakkor olyan anti-HCV-pozitív betegnél, akinél antivirális kezelés biztosan nem végezhető (pl. kontraindikált vagy a kezelést a beteg nem vállalja), HCV-RNS-vizsgálat végzése nem indokolt.
- Bár a hazai epidemiológiai adatok alapján a Magyarországon fertőződött egyéneknél 1-es genotípus előfordulása >95%, a HCV-genotípus meghatározása szükséges minden olyan betegnél, akinél a genotípus nem ismert, és PRP hármas kezelést szándékozunk végezni **(1^{+}, A)**. Amennyiben HCV-genotípus-vizsgálat nem történt, vagy a genotípus nem határozható meg, csak PR kettős kezelés végezhető **(2^{+}, C)**.

- A terápia előtti (0. heti) és alatti HCV-RNS-vizsgálatok *csak a kifejezetten a HCV-terápiához kapcsolódó RNS-vizsgálatok elvégzésére szerződött laborokban*, ilyen hiányában a Fejér Megyei Szent György Kórház Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumában, az Egyesített Szent István és Szent László Kórház és Rendelőintézet Immunológiai Laboratóriumában, valamint a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika laboratóriumában végezendők el (lehetőség szerint a kezelés egész időtartama alatt azonos módszerrel és ugyanabban a laboratóriumban). A terápia előtti (0. heti) PCR-vizsgálatnak a kezelés megkezdése előtt 6 hónapon belül kell történnie.

4.2.2.3. Egyéb vizsgálatok

- *Differenciáldiagnosztikai és egyéb vizsgálatok:*
  - HIV, HAV, HBV (HDV) vizsgálata;
  - kísérő betegségek vizsgálata gyanújelek és laborvizsgálatok alapján: hypertonia, diabetes mellitus (vércukor), pajzsmirigyműködés-zavar (TSH), autoimmun betegségek (ANA), cardiorespiratoricus státus (EKG),

immunszuppresszió, cryoglobulinaemia, fokozott vasterhelés, hyperurikaemia, vesebetegségek, alkoholizmus, obesitas, steatosis megítélése;
- *IL-28B-polimorfizmus vizsgálata:* PR kettős kombinációs kezelés esetén a legerősebb és legszignifikánsabb humángenetikai prognosztikus tényező – de az ajánlásban szereplő kettős vagy hármas kezelések előtt a vizsgálat nem szükséges.
- Hepatocellularis carcinoma (HCC) gyanúja esetén (májcirrhosisos betegnél UH-vizsgálattal gyanús képlet és/vagy magas AFP) a HCC kizárására CT- vagy MR-vizsgálat, kétes esetben HCC kizárására célzott májbiopszia szükséges.

4.2.2.4. Speciális esetek

- Icterus vagy ismert dátumú expozíció alapján klinikailag *akutnak tartható C-hepatitis esetén* 2 hét után érzékeny HCV-RNS-vizsgálat végzendő; ha pozitív, kontrollja 8–12 hét múlva javasolt. Ennek pozitivitása alapján indokolt a korai antivirális terápia megkezdése **(2^+, B)**.
- *Gyermekeknél* HCV-fertőzés gyanúja esetén a diagnózis megállapítása a felnőttekével azonos módon történik **(1, B)**.
- *Anti-HCV-pozitív anyák gyermekeinél* az anti-HCV-vizsgálat 18 hónapos korban vagy később végzendő (újszülöttkorban nem javasolt, mert a passzív transzfer miatt magas az álpozitivitás aránya) **(1, B)**.
- *Anti-HCV-pozitív anyák gyermekeinél* a HCV-RNS-vizsgálatot 1-2 hónapos korban fontolóra lehet venni, amennyiben a korai diagnózisnak jelentősége van **(2, B)**.
- Minden *HIV-fertőzött*nél anti-HCV-vizsgálatot kell végezni **(1, B)**. Azoknál a HIV-fertőzötteknél, akik anti-HCV-pozitívak, vagy akik negatívak, de nem magyarázható májbetegségük van, kvantitatív HCV-RNS-vizsgálat végezendő **(1, B)**.
- *Vesebetegek*nél a májbiopszia végzésének indikációjáról egyénre szabottan kell dönteni, de helyette FibroScan vagy előbbiek ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén vesebetegeknél is validált más nem invazív vizsgálómódszer alkalmazható **(2^+, C)**. A HCV-fertőzött vesebetegeknél a kezelési ajánlás kialakításánál a GFR-meghatározás döntő fontosságú **(2^+, C)**.
- A *májtranszplantációs várólistán lévő* HCV-pozitív betegek antivirális kezelése a transzplantáció idejére elérhető minél alacsonyabb vírusmennyiség elérése érdekében indokolt **(C, 2)**.
- A *HCV/HCC miatt májtranszplantációs várólistára került* Child-Pugh A stádiumú HCV-pozitív betegek kezelése is indokolt a májműködés progressziójának megállítása érdekében.
- C-hepatitises beteg *májtranszplantációja után* kvantitatív HCV-RNS-vizsgálat és májbiopszia végzendő. Pozitív HCV-RNS és igazolt rekurrens fertőzés esetében az antivirális kezelés megkezdése indokolt **(2, B)**.

4.2.3. Prioritási index a HCV kezelése során

4.2.3.1. Prioritási index definíciója, célja

A prioritási index a májfibrosis mértékén alapuló, a betegség aktivitását, a kezelés sikerességének várható esélyét, és további meghatározott speciális szempontokat is figyelembe vevő, a HCV-s betegek kezelésbe vonásának szakmailag indokolt sorrendjét meghatározó numerikus érték, melynek célja, hogy orientálja a kezelőorvosokat a kezelésre szorulók ütemezését illetően, mind a kérvények benyújtásakor, mind pedig az engedélyezett kezelések megkezdésének ütemezésekor. Perdöntő gyakorlati jelentőséget nyerhet, ha a terápiás területre fordítható országos gyógyszerkeret nem teszi lehetővé valamennyi beteg azonnali kezelésének megkezdését. A finanszírozó ettől teheti függővé a készítmények betegenkénti támogatását. *Közfinanszírozási korlát bevezetése esetén tehát a prioritási index szakmai megfontoláson alapuló kezelésengedélyezési* ***alternatíva lehet*** (nem szakmai szempontokon alapuló korlátozással szemben).

Objektív komponensei: a májbetegség stádiuma, aktivitása, progressziójának üteme, a terápia várható eredményességét befolyásoló prognosztikus faktorok. **Szubjektív komponensei:** a kezelőorvos megítélése szerinti prioritási pontok, valamint az Interferon Terápiás Bizottság által adható prioritási pontok. **Speciális szempontok:** májtranszplantált betegek, haemophiliás/vérzékeny betegek kezelési prioritását reprezentáló pontok (ekkor csak eredménytelen/elérhetetlen nem invazív vizsgálómódszer esetén adható), a Bizottság által indoklással megadható egyéb speciális esetekben megítélhető pontok. A prioritási index a kezelésre várakozás alatt 2 havonta 1 ponttal növekszik.

4.2.3.2. A prioritási index számítása

A prioritási index az alábbi, 1–5 pontok alatt felsorolt paraméterekhez tartozó pontszámok numerikus összege.

A) **Stádium szövettan, FibroScan vagy más noninazív teszt alapján (maximum 40 pont)**

– A szövettant FibroScan vagy előbbiek ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgáló módszer (pl. FibroTest, ELF-teszt) helyettesítheti.
– Metavir/Knodell/FibroScan/FibroTest/ELF-teszt F0-F4 szerint 0–4×10 pont (maximum 40 pont).

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:45 Page 221

a) Átmenetek: F0/F1, F1/F2, F2/F3, F3/F4 esetén sorrendben 5–15–25–35 pont.
b) Ishak-fibrosis-score értékelése: 1-2=F1, 3=F2, 4=F3, 5-6=F4.
– Ha egyik sincsen, akkor 10 pont.

B) **Aktivitás, progresszió üteme (maximum 8 pont)**

– Az alábbi három közül a nagyobbik (maximum 4 pont)
  a) Vagy HAI:
    ▪ 3–6 = 1 pont, 7–9 = 2 pont, 10–12 = 3 pont, 13-tól = 4 pont
  b) Vagy progresszió FibroScan alapján (delta kPa a két utolsó mérés között)
    ▪ 1–1,99 kPa = 1 pont, 2–2,99 kPa = 2 pont, 3 kPa-tól = 4 pont
  c) Vagy progresszió szövettan alapján (delta F score = 1–4 pont)
– Utolsó GPT érték/50 = pontszám (maximum 4 pont)

C) **Gyógyhajlam, prediktorok (maximum 10 pont)**

– Életkor 40 alatt: 1 pont
– HCV 1b genotípus: 1 pont
– Kiinduló vírustiter <400 000 = 2 pont, 400 000–2 000 000 = 1 pont
– Még nem kezelt beteg: 3 pont
– Relapser: 4 pont
– Parciális responder: 1 pont
– Thrombocytaszám: 150 G/l felett = 2 pont, 100–150 G/l = 1 pont

D) **Automatikusan nem értékelhető egyéb szempontok (maximum 6 pont)**

– Kezelőorvos pontja: maximum 2 pont (indoklás szükséges)
– Bizottság pontja: maximum 4 pont (indoklás szükséges)

E) **Speciális pontok (maximum 50 pont)**

– Májtranszplantáción átesett beteg: 50 pont
– Májtranszplantációs listán lévő beteg: 20 pont
– Bizottság speciális prioritási pontja: 20 pont (pl. extrahepaticus manifesztáció, eü. dolgozó, HIV- vagy HBV-koinfekció) (indoklás szükséges)
– A prioritási index a kezelésre várakozás alatt 2 havonta 1 ponttal növekszik.

4.2.3.3. Közfinanszírozott ellátás keretében érvényes szempontok

- Közfinanszírozott interferonalapú kezelés megkezdéséhez kérvény benyújtása továbbra is kötelező.
- Az Interferon Terápiás Bizottság (továbbiakban Bizottság) arról ad véleményt, hogy a kezelés indokolt, és nincs ellenjavallata (engedély vagy elutasítás). A Bizottság emellett megadja a prioritási index értéket.
- Az elbírált kérvény nem módosítható, de új kérvény nyújtható be.
- Megalapozott döntés és prioritási index meghatározása csak korrekten kitöltött kérvény alapján lehetséges.
- Az ellenőrzés és – ha szükségessé válik – a korlátozás nem a Bizottság, hanem a finanszírozó feladata.
- Közfinanszírozott hármas (PRP) kezelésre a Bizottság csak a PI-készítmények támogatásba történő befogadását követően ad ki engedélyt. Az addig megkezdett PR kettős kezelések – új engedély híján – PR kettős kezelésként fejezendők be (vagy állítandók le) az addig érvényes szakmai ajánlás szerint.
- Amennyiben finanszírozási okokból várakozási lista alakul ki, a prioritási indexen alapuló várólista (kezelési engedélyek sorrendje) a beteg és a kezelőorvosa által azonosítható módon a várólistákra vonatkozó rendeletnek megfelelően nyilvánosságra hozandó.

4.3. Kezelés

4.3.1. Alapvető megfontolások

- A készítmények technikai alkalmazását a kezelőorvos a megfelelő alkalmazási előiratokban leírtak szerint köteles végezni, jelen ajánlás azokból a gyakorlati megvalósítást segítő kiemeléseket tartalmaz. Az indikációs körre vonatkozóan jelen ajánlás tartalmazhat szűkítéseket.
- A CHC kezelésének indikációja kibővült: a korábban PR kettős kezeléssel sikertelenül kezelt betegek mindegyikének kezelését mérlegelni szükséges.
- A kezelések szakmai felügyeletét és jóváhagyását továbbra is a szakmai szervezetek által delegált *Interferon Terápiás Bizottság* végzi. Összetételét, működését külön dokumentum szabályozza.
- **2012. november 1-jétől kezelési engedély csak az erre a célra létrehozott Hepatitis Regiszter (HepReg) rendszerben elektronikusan benyújtott kérelmek alapján adható ki. A korábban papíralapon benyújtott, de még aktuális kérvényeket akkor elektronikus úton ismét be kell nyújtani.**
- A kezelésre jogosultak között szakmai konszenzus alapján a kezelés sorrendjét elsősorban a májfibrosis előrehaladottsága határozza meg, de a sorrendet a betegség aktivitása, a kezelés sikerének várható esélye, és további meghatározott

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:45 Page 222

speciális szempontok is befolyásolják **(4, D)** (l. Prioritási index, 4.2.3. pont).

- **Közfinanszírozott ellátás keretében** valamennyi HCV-genotípus esetén a *naïv*-nak minősülő betegek kezelését PR kettős kombinációval kell megkezdeni (proteázgátló nélkül); a kezelés időtartamát és/vagy – HCV G1 esetén – a kezelés PI-vel történő kiegészítésének szükségességét a terápia alatti vírusválasz határozza meg **(2^+, B)**.
- Költséghatékonysági megfontolásokból csakúgy, mint a betegek biztonsága (mellékhatások, gyógyszer-rezisztencia) érdekében a kezelés alatti víruskinetika ajánlás szerinti követése, és a **STOP-szabályok** maradéktalan betartása kiemelt fontosságú!
- A kezelés során laboratóriumi monitorozás szükséges: bármely *új gyógyszer bevezetését követően* az első 4 hétben kéthetente, majd 4-hetenként teljes vérkép, GPT/ALT, GOT/AST, sze-bilirubin, 12 hetenként sze-kreatinin, vércukor, TSH, húgysav **(2^{++}, B)**.
- Tartós vírusválasz (SVR) megítélésére a HCV-RNS-negatívvá vált betegeknél a kezelés befejezése után 24 héttel HCV-RNS-vizsgálat szükséges **(1^{++}, A)**.
- Bármely STOP-szabály hatálya alá eső beteg számára csak a korábbinál igazoltan hatékonyabb gyógyszeres kezelés vagy természetes IFN rendelhető **(4, D)**.
- A kezelés előtt vagy alatt hepatitis A és hepatitis B ellen vakcináció javasolt **(2^{++}, C)**.

4.3.2. Kezelési alternatívák

4.3.2.1. Pegilált interferon + ribavirin kettős kezelés (PR)

- **Közfinanszírozott kezelés során** valamennyi HCV-genotípus esetén a *naïv*-nak minősülő betegek kezelését PR kettős kombinációval kell megkezdeni (proteázgátló nélkül); a kezelés időtartamát és/vagy – HCV G1 esetén – a kezelés PI-vel történő kiegészítésének szükségességét a terápia alatti vírusválasz határozza meg **(2^+, B)**.
- Teljes kezdő dózis: Hetente 1×180 µg PegIFN-alfa-2a vagy hetente $1 \times 1{,}5$ µg/ttkg PegIFN-alfa-2b + napi 600–1400 mg (≥13,0 mg/ttkg) RBV (Copegus vagy Rebetol) **(1^{++}, A)**.
  - Az RBV-vel kombinált heti $1 \times 1{,}0$ µg/ttkg kezdő dózisú PegIFN-alfa-2b-vel végzett kezelés is hatékonynak bizonyult **(2^{++}, B)**. Ilyen csökkentett kezdő dózissal végezhető kezelés pl. kifejezett thrombopenia (90 G/l alatt) vagy leukopenia (abszolút neutrophil granulocyta szám ≤1,5 G/l) esetén **(4, D)**.
- A PegIFN és/vagy RBV mellékhatás miatti dóziscsökkentésre vonatkozó szabályokat az alkalmazási előiratok ismertetik – de az RBV esetében a mellékhatás miatti dóziscsökkentés 200 mg-os lépésekben javasolt.
- A két különböző PegIFN egymással történő helyettesíthetőségével kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok, ezért nem ajánlott **(4, D).**
- Mivel a korábban kezelésben nem részesült betegek elsődlegesen PR kettős kezelésben fognak részesülni, a PR kettős kezeléssel sikertelenül kezeltek közül pedig a nem előrehaladott stádiumúak (F1-F2) várhatóan kiszámíthatatlan ideig tartó várakozás után juthatnak csak proteázgátló alapú PRP hármas kezeléshez, minden korábban kezelésben nem részesült beteg, és a korábban sikertelenül kezeltek közül a nem előrehaladott stádiumú (F1-F2), és jó kezelési eséllyel rendelkező betegek (SVR-esély >40%, relabálók) ismételt PR kettős kezelése indokolt. Ez a pont a DAA-k finanszírozásba történő befogadását követően érvényét veszíti.

4.3.2.2. Pegilált interferon + ribavirin + proteázgátló hármas kezelés (PRP)

- A proteázgátlók (PI) orálisan adható, a HCV G1 ellen direkt antivirális hatással rendelkező készítmények.
- *HCV G1 genotípus esetén a CHC leghatékonyabb kezelési módja a PRP hármas kezelés, első és ismételt kezelés esetén is* **(1^+, A)**.
- A korábban még nem kezelt bármely genotípusú HCV-fertőzött betegek legköltséghatékonyabb elsődleges kezelési módja a PR kettős kezelés **(2^+, B)**.
- HCV G1 esetén *PRP hármas kezelés* mérlegelhető minden korábban sikertelenül kezelt betegnél, valamint a zajló PR kettős kezelés során aktuálisan nem reagáló betegeknél.
- **A PI-készítmények kizárólag verifikált HCV G1 genotípussal fertőzött betegeknél, kizárólag PegIFN+RBV mellett, harmadik szerként alkalmazhatók (1^{++}, A)!**
- PegIFN és/vagy RBV és/vagy PI ellenjavallata és/vagy intolerancia kialakulása esetén PRP hármas kezelés nem végezhető **(1^{++}, A)**.
- PRP hármas kezeléskor a kétféle PegIFN készítmény (2a, illetve 2b) bármelyike alkalmazható, dózisuk és az RBV dózisa megfelel az előzőekben leírtaknak.
- PRP hármas kezeléskor a kétféle PI-készítmény (***boceprevir***, illetve ***telaprevir***) bármelyike alkalmazható, de az alkalmazás módja, ideje, a rendelkezésre álló evidenciák és a mellékhatások különbözősége befolyásolhatják az egyes betegeknél a PI-választást **(2^{++}, B)**.
  - Olyan betegeknél, akiknél nagy az esélye, hogy hatástalanság miatt a PRP hármas ke-

zelést az első 12 héten belül be kell fejezni, költséghatékonysági szempontból a *boceprevir*alapú hármas kezelés látszik célszerűbbnek. Ilyen betegek lehetnek például a korábbi PR kettős kezelés során null-reagáló cirrhosisos betegek.
  – Korábbi PR kettős kezelés után relabáló betegek számára – a rövidebb kezelés lehetősége miatt – költséghatékonysági szempontból a *telaprevir* látszik célszerűbbnek.
- Mellékhatás esetén a PI-k dózisa nem csökkenthető; a PegIFN vagy az RBV dózisának csökkentése és/vagy a PI teljes elhagyása, vagy mindhárom készítmény elhagyása mérlegelendő.
- ***Gyógyszer-rezisztencia* kialakulásakor a PRP hármas kezelés minden esetben megszakítandó (STOP-szabály-X), keresztrezisztencia miatt a másik PI-vel sem végezhető kezelés.**
- A PI-k számos gyógyszerrel kölcsönhatásba lépnek.
  – Együtt adásuk *ellenjavallt* CYP3A-n keresztül metabolizálódó egyes vegyületekkel: alfuzozin, amiodaron, bepridil, kinidin, asztemizol, lumefantrin, halofantrin, terfenadin, cizaprid, pimozid, dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin, tirozin-kináz inhibitorok, lovasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, szildenafil vagy tadalafil pulmonalis hypertonia kezeléseként alkalmazva, valamint midazolam vagy triazolam szájon át alkalmazva. A szildenafil 25 mg per os adagban fokozott óvatosság mellett adható.
  – Adásuk *ellenjavallt* számos antiarrhythmiás szerrel (kivéve az intravénásan alkalmazott lidokaint), óvatosság szükséges metadonnal, pentamidinnel és néhány neuroleptikummal való együtt adásuk esetében.
  – *Nem javasolt* alkalmazása olyan vegyületekkel, amelyek a CYP3A erős induktorai: rifampicin, orbáncfű (Hypericum perforatum), karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál (PI hatásossága csökkenhet).
- Mivel a kölcsönhatásokra vonatkozó ismeretek folyamatosan bővülnek, ezért az alkalmazási előiratok változását folyamatosan figyelni szükséges.
- Sikertelen PRP hármas kezelés után ismételt kezelés általában nem javasolható.
  – Ismételt PRP hármas újrakezelés a másik PI-vel csak akkor jön szóba, ha a sikertelenség valószínűsíthető oka a PI-készítmény gyógyszerspecifikus mellékhatása (pl. bőrkiütés, hányás), és nem a vírusválasz elmaradása. Amennyiben a mellékhatás olyan súlyos, hogy az aktuális PI-kezelést fel kell függeszteni (de a PR kettős kezelés folytatható), nincsen adat a kezelés másik PI-vel történő azonnali kiegészítéséről, ezért nem javasolható. Amennyiben pedig a mellékhatás miatt a PR-kezelés is felfüggesztendő, értelemszerűen a kezelés azonnali folytatására nem kerülhet sor.

4.3.2.2.1. Boceprevir

4.3.2.2.1.1. A boceprevir specifikus alkalmazási szempontjai

- A *boceprevir*alapú hármas kezelés minden esetben 4 hetes bevezető (*lead-in*) PR kettős kezeléssel kezdődik. A kezelési hetek számolása minden esetben a *lead-in* periódus kezdetétől indul.
  – Amennyiben a *boceprevir*alapú hármas kezelést *aktuálisan* nem reagáló, eredetileg *naïv*-nak minősülő beteg újrakezeléseként, folytatólagosan végezzük, a PR kettős kezelés utolsó 4 hete minősül *lead-in*-nek, és a kezelési hetek számítása ennek a 4 hétnek a kezdetétől indul.
- Adagolás: 7–9 órás intervallumokban, naponta háromszor 800 mg (3 × 4 kapsz.) per os, *étkezés közben*.
  – Amennyiben a beteg egy adagot elfelejtett bevenni, és a következő esedékes dózisig 2 óra vagy annál több idő van vissza, akkor az elfelejtett adagot be kell venni, és vissza kell állni a szokásos adagolási rendre.
  – Amennyiben a beteg egy adagot elfelejtett bevenni, és a következő esedékes dózisig kevesebb mint két óra van vissza, akkor az elfelejtett adagot ki kell hagyni, és folytatni kell a szokásos adagolási rendet.
- A *boceprevir* mellékhatásai közül kiemelendő az anaemia, mely miatt a klinikai vizsgálatokban kezelt betegek 43%-ánál *eritropoetin* (EPO) adására került sor, és a betegek 3%-ánál vált szükségessé transzfúzió. Ugyanakkor az EPO-t kapó és azt nem kapó anaemiás betegek gyógyulási aránya nem különbözött. Az anaemiával kapcsolatos teendőket az alkalmazási előirat részletezi. Általánosságban:
  – *Boceprevir*alapú hármas kezeléskor kerülni kell az RBV túldozírozását.
  – Anaemia kialakulása esetén az RBV dózisa csökkentendő 200 mg-os lépésekben (≥1400 mg-mal kezdett kezelés esetén először 400 mg-mal) úgy, hogy a Hb-érték ne csökkenjen 100 g/l alá. Az RBV-dózis 600 mg alá csökkentése a hatásosságot kritikusan korlátozza. Amennyiben ≥600 mg RBV-dózis nem tartható fenn, transzfúzió, EPO alkalmazása vagy a kezelés felfüggesztése javasolható.
  – EPO az off-label alkalmazás szabályai szerint adható.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:45 Page 224

4.3.2.2.1.2. A boceprevíralapú hármas kezelés virológiai követése

- *A boceprevíralapú hármas kezelés során újrakezeléskor a lead-in kezelés kezdetétől számított 12 és 24 héttel* (a *naïv* betegek *boceprevir*alapú hármas kezelésének megfelelő algoritmus szerint kezelt betegek esetén 8 hét után is) mennyiségi HCV-RNS-vizsgálat szükséges.

- **STOP-szabályok: A *boceprevir*alapú kezelés abbahagyandó (mindegyik készítmény), ha**
  - **STOP-B08:** a HCV-RNS-szint 8 hét kezelés után nem csökken 3-$\log_{10}$ mértékben, vagy ha
  - **STOP-B12:** a HCV-RNS-szint 12 hét kezelés után ≥100 IU/ml, vagy ha
  - **STOP-B24:** a HCV-RNS 24 hét kezelés után is ≥15 IU/ml.

4.3.2.2.2. Telaprevir

4.3.2.2.2.1. A telaprevir specifikus alkalmazási szempontjai

- *Telaprevir*kezeléskor a kezelés kezdetétől mindhárom készítmény együtt alkalmazandó, *lead-in* periódus alkalmazása nem szükséges (de hátrányt sem jelent). *A kezelési hetek számolása minden esetben a telaprevirkezelés megkezdésétől indul.*
- Adagolás: 8 óránként 750 mg (3 × 2 tabl.) per os, *zsírtartalmú étellel együtt*.
  - Amennyiben a beteg a *telaprevir* adagját a szokásos időponthoz képest 4 órán belül nem vette be, az előírt adagot a lehető leghamarabb vegye be.
  - Amennyiben a beteg a szokásos bevételi időponthoz képest 4 órán túl észlelte a *telaprevir* adagjának kihagyását, a kihagyott adag maradjon ki, és a beteg folytassa a szokásos adagolási rendet.
- A *telaprevir* mellékhatásai közül kiemelendő és monitorozandó a *bőrkiütés*, amely miatt a betegek 4–5%-ánál válhat szükségessé a *telaprevir* elhagyása. Bőrkiütés esetén a teendőket a súlyosság és kiterjedtség határozza meg. Leggyakrabban folytatható a hármas kezelés, elegendő a szoros obszerváció és a lokális szteroid kezelés. Kiterjedt, illetve súlyos bőrtünetek esetén bőrgyógyászati konzílium javasolt. A részletes teendőket az alkalmazási előirat tartalmazza.
  - A *telaprevir elhagyandó* súlyos fokú bőrkiütés (a testfelület >50%-át érintő bőrkiütés vagy jelentős szisztémás tünetekkel, nyálkahártya-ulcerációval, célszervkárosodásokkal, epidermisleválással járó bőrkiütés), generalizált bullózus bőrkiütés, DRESS tünetegyüttes (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermalis necrolisis, akut generalizált exanthemás pustulák, erythema multiforme gyanúja vagy diagnózisa esetén. A telaprevirkezelés elhagyása ellenére nem javuló súlyos bőrtünetek esetében a PegIFN+RBV kezelés is elhagyandó.
- A *telaprevir*kezelés során kialakuló anaemia ugyanolyan módon kezelendő, mint boceprevir esetén.

4.3.2.2.2.2. A telapreviralapú hármas kezelés virológiai követése, STOP-szabályok

- A *telapreviralapú hármas kezelés során a kezelés megkezdése után 4, 12 héttel* mennyiségi HCV-RNS-vizsgálat szükséges.
- **STOP-szabályok: A *telaprevir*alapú kezelés abbahagyandó (mindegyik készítmény),** ha
  - **STOP-T04:** a HCV-RNS-szint 4 hét kezelés után >1000 IU/ml, vagy ha
  - **STOP-T12:** a HCV-RNS-szint 12 hét kezelés után ≥1000 IU/ml, vagy ha
  - **STOP-T24:** a HCV-RNS 24 hét kezelés után is ≥15 IU/ml.

4.3.2.3. Standard interferon + ribavirin kombináció

- Standard interferon (StdIFN) kezelés kifejezett thrombopenia vagy leukopenia hajlam esetén végezhető, de ilyenkor is mérlegelendő csökkentett dózisú PegIFN±RBV terápia végzése **(2^+, C)**. A StdIFN dózisa: heti 3 × 3–6 ME, mely – ha nem ellenjavallt – a fenti dózisú RBV-vel kombinálandó **(4, D)**.
- A PI-kezeléssel történő kombinálásra nincsen adat, így nem ajánlott.

4.3.2.4. Pegilált interferon (PegIFN) vagy standard interferon (stdIFN) monoterápia

- RBV ellenjavallata esetén a fenti dózisú PegIFN, vagy – ha az nem végezhető – StdIFN monoterápia végezhető **(3, C)**.
- RBV nélküli IFN/PegIFN terápia kombinálása PI-kezeléssel rezisztencia kialakulása miatt tilos.

4.3.2.5. Természetes interferon

- Az IFN/PegIFN±RBV±PI terápiából STOP-szabály miatt kiesett betegek liofilizált természetes humán leukocyta-IFN-nal kezelhetők, az eredetileg tervezett időtartamig **(4, D)**. Dózis: heti 3 × 3 ME. A kezelés *a biokémiai remisszió fenntartása érdekében* – engedélyezést követő-

en – *egy éven túl is folytatható, illetve* biokémiai relapszus esetén ismételhető **(4, D)**.
- Extrahepaticus manifesztáció (pl. cryoglobulinaemiás vasculitis) esetén egy évig akkor is végezhető természetes IFN-kezelés, ha a GPT/ALT érték és a szövettan alapján májérintettség nem bizonyítható **(4, D)**. Indokolt esetben a kezelés egy év után meghosszabbítható.
- Igazoltan IFN-alfa-2 elleni neutralizáló antitestek miatt nem reagáló vagy relabáló betegnél (beleértve a break through jelenséget is) az ilyen antitestek jelenléte esetén is igazoltan hatékony természetes IFN±RBV-nel teljes dózisú és időtartamú ismételt kezelés végezhető **(2^+, B)**.
- A PI-kezeléssel történő kombinálásra nincsen adat, így nem ajánlott.

4.3.3. HCV G1 genotípusú betegek kezelése

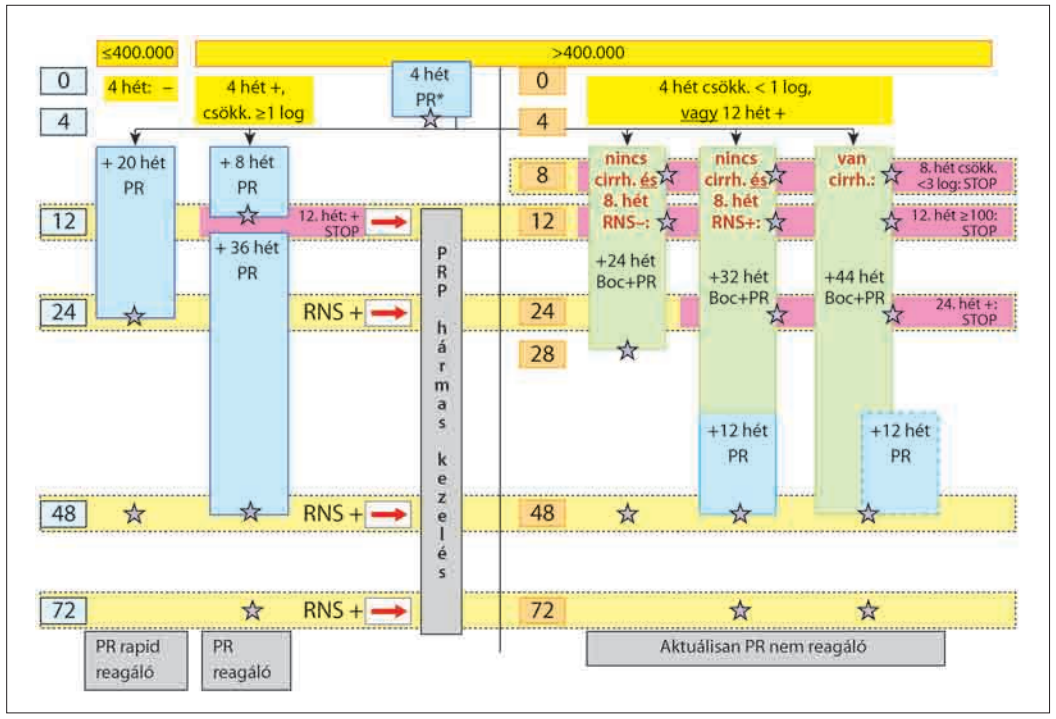
4.3.3.1. *Naïv*-nak minősülő HCV G1 betegek kezelése

- **Közfinanszírozott kezelés során** HCV G1 genotípus esetén (is) a *naïv*-nak minősülő betegek kezelését PR kettős kombinációval kell megkezdeni (proteázgátló nélkül); a kezelés időtartamát és/vagy a kezelés PI-vel történő kiegészítésének szükségességét a terápia alatti vírusválasz határozza meg **(2^+, B)**.

4.3.3.1.1. Naïv-nak minősülő HCV G1 betegek PR kettős kezelése (2. és 3. ábra, bal oldal)

- HCV G1 genotípusú *naïv-nak minősülő* betegek *PR kettős kezelésekor* a kezelés megkezdése előtt, valamint 4 és 12 hét kezelés után mennyiségi HCV-RNS-meghatározás szükséges.
- **STOP-szabályok:** Abbahagyandó a PR kettős kezelés az *aktuálisan nem reagálóknál*:
  - **STOP-PR04:** a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem csökken 1-$\log_{10}$ mértékben,
  - **STOP-PR12a:** a HCV-RNS 12 hét kezelés után detektálható,
  - **HCV G1 betegeknél a STOP-PR04 és STOP-PR12a alá eső betegeknél folytatólagos PRP hármas újrakezelés javasolt.**

- *Alacsony kiinduló HCV-RNS-szint (≤400 000*



2. ábra. Korábban még nem kezelt, hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött (HCV G1) betegek PR (bal oldal) **és az aktuális PR-kezelésre nem reagálók (4 hét PR-kezelés után a HCV-RNS-csökkenés <1 $\log_{10}$, vagy 12 hét PR-kezelés után a HCV-RNS kimutatható) PR +** boceprevir **hármas kezelése** (jobb oldal)

★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja; ≤400 000 és >400 000: kiinduló vírustiter IU/ml egységben; STOP: kezelésleállítási szabály; +: HCV-RNS detektálható (≥15 IU/ml); –: HCV-RNS nem detektálható (<15 IU/ml); log: HCV-RNS-titer változása $\log_{10}$ értékben kifejezve. Rövidítések: **csökk:** csökkenés; PR: PegIFN + RBV kettős kezelés; **PRP:** PegIFN+RBV+proteázgátló hármas kezelés; **cirrh:** cirrhosis; **Boc:** boceprevir

IU/ml) ***és*** *rapid vírusválasz esetén* (RVR: a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem mutatható ki) a kezelés 24 hét után befejezendő **(1⁺, B)**.

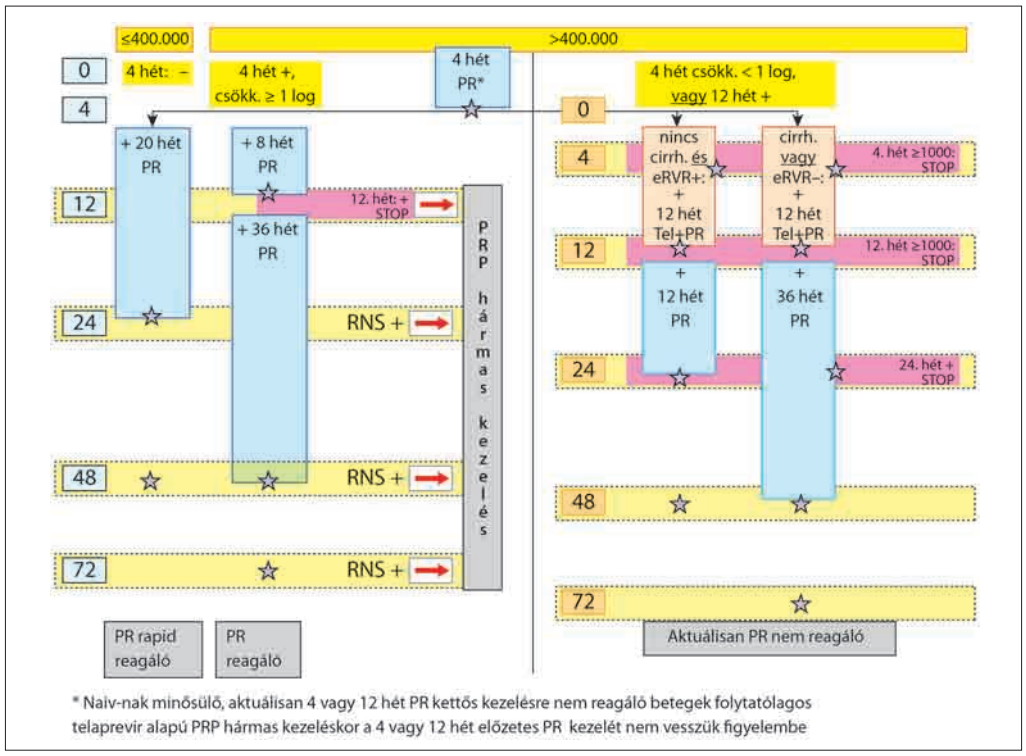
- *Teljes korai vírusválaszt mutató betegeknél* (cEVR: 12 hét kezelés után a HCV-RNS nem detektálható) a PR kettős kezelés 48 hétig végzendő **(1⁺, B)**.

4.3.3.1.2. Naïv-nak minősülő HCV G1 betegek PRP hármas kezelése

- Amennyiben arra **nem közfinanszírozott** módon lehetőség van, a *naïv*-nak minősülő minden HCV G1 betegnél PRP hármas kezelés végezhető.

4.3.3.1.2.1. Naïv-nak minősülő HCV G1 betegek boceprevíralapú hármas kezelése (2. ábra)

- *Naïv*-nak minősülő, aktuálisan 4 vagy 12 hét PR kettős kezelésre nem reagáló betegek folytatólagos *boceprevir*alapú PRP hármas kezelésekor a 4 hét PR lead-in megismétlése nem szükséges.
- **Amennyiben a STOP-B08, STOP-B12 vagy STOP-B24 kritériuma nem áll fenn:**
  - *Minden cirrhosisos betegnél* a 4 hetes PR *lead-in* kettős kezelés után *további* 44 hétig *boceprevir*alapú hármas kezelés végzendő. A teljes kezelési időtartam 48 hét.
    - Azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják jól a kezelést, fontolóra lehet venni az utolsó 12 héten a boceprevíralapú hármas kezelés helyett csak PR kettős kezelés alkalmazását. A teljes kezelési időtartam 48 hét.
  - *Nem cirrhosisos betegeknél:*
    - Amennyiben a HCV-RNS a *lead-in* periódus megkezdése után 8 *és* 24 héttel sem mutatható ki, úgy a 4 hetes PR *lead-in* kettős kezelés után *további* 24 hétig folytatandó a *boceprevir*alapú hármas kezelés. A teljes kezelési időtartam 28 hét.
    - Amennyiben a HCV-RNS a *lead-in* periódus megkezdése után 8 héttel kimutatható, úgy a 4 hetes PR *lead-in* kettős kezelés után *további* 32 hétig folytatandó a *boceprevir*alapú hármas kezelés, majd további 12 hétig PR kettős kezelés végzendő. A teljes kezelési időtartam 48 hét.



3. ábra. Korábban még nem kezelt, hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött (HCV G1) betegek PR (bal oldal)**, és az aktuális PR-kezelésre nem reagálók (4 hét PR-kezelés után a HCV-RNS-csökkenés <1 log_{10}, vagy 12 hét PR-kezelés után a HCV-RNS kimutatható) PR +** telaprevir **hármas kezelése** (jobb oldal)

★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja; ≤400 000 és >400 000: kiinduló vírustiter IU/ml egységben; STOP: kezelésleállítási szabály; +: HCV-RNS detektálható (≥15 IU/ml); –: HCV-RNS nem detektálható (<15 IU/ml); log: HCV-RNS-titer változása log_{10} értékben kifejezve. Rövidítések: **csökk:** csökkenés; **PR:** PegIFN + RBV kettős kezelés; **PRP:** PegIFN + RBV + proteázgátló hármas kezelés; **cirrh:** cirrhosis; **Tel:** telaprevir; **eRVR:** kiterjesztett rapid vírusválasz

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:45 Page 227

4.3.3.1.2.2. Naïv-nak minősülő HCV G1 betegek telapreviralapú hármas kezelése (3. ábra)

- *Naïv*-nak minősülő, aktuálisan 4 vagy 12 hét PR kettős kezelésre nem reagáló betegek folytatólagos *telaprevir*alapú PRP hármas kezelésekor a 4 vagy 12 hét előzetes PR-kezelést nem vesszük figyelembe.
- **Amennyiben a STOP-T04, STOP-T12, vagy STOP-T24 kritériuma nem áll fenn:**

– Minden beteg *az első 12 hétben telapreviralapú hármas kezelésben* részesül.
– Minden *cirrhosisos* betegnél *további* 36 hétig PR kettős kezelés történik. A kezelés teljes időtartama 48 hét.
– Azoknál a *nem cirrhosisos* betegeknél, akiknél a HCV-RNS 4 és 12 hét után sem mutatható ki (eRVR: kiterjesztett rapid vírusválasz), *további* 12 héten át PR kettős kezelés történik. A kezelés teljes időtartama 24 hét.
– Azoknál a betegeknél, akiknél a HCV-RNS 4 hét után kimutatható, *további* 36 héten át PR kettős kezelés történik. A kezelés teljes időtartama 48 hét.

4.3.3.2. PR kettős kezelésre aktuálisan nem reagáló HCV G1 betegek kezelése

- Az eredetileg *naïv*-nak minősülő, PR kettős kezelés alatt álló, de a STOP-PR04 vagy -PR12a alapján a PR kettős kezelésből kieső, aktuálisan nem reagáló betegeket a *naïv*-nak minősülő HCV G1 betegekre vonatkozó PRP hármas kezelési algoritmus szerint kezeljük (vírusválasz-függő kezelés) (lásd 4.3.3.1.2., ill. 2. és 3. ábra).

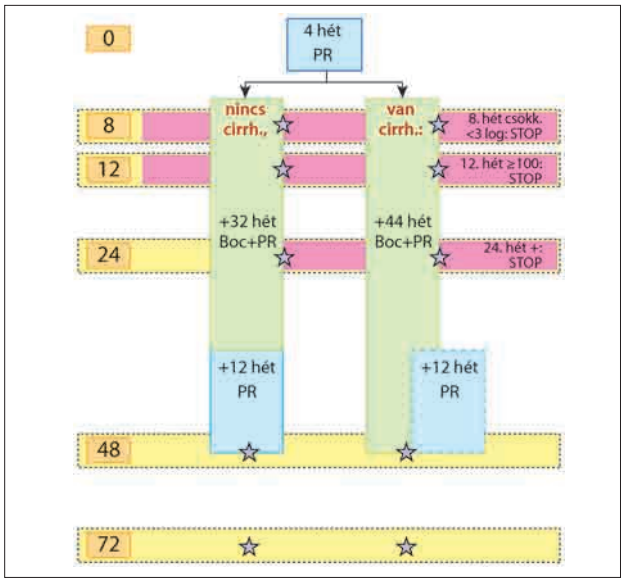
4.3.3.3. Korábban sikertelenül kezelt HCV G1 betegek PRP hármas kezelése

4.3.3.3.1. PR kettős kezelés után relabáló HCV G1 betegek PRP hármas kezelése

- Relabáló HCV G1 betegek *boceprevir*alapú hármas kezelést a *nem reagáló* HCV G1 betegek *boceprevir*alapú hármas kezelésének algoritmusa szerint végezzük (lásd 4.3.3.3.2.1., *4. ábra*).
- Relabáló HCV G1 betegek *telaprevir*alapú hármas kezelést a *naïv-nak minősülő* betegek telapreviralapú hármas kezelésének algoritmusa szerint végezzük (lásd 4.3.3.1.2.2., 3. ábra).

4.3.3.3.2. Korábbi PR kettős kezelésre nem reagáló HCV G1 betegek PRP hármas kezelése

4.3.3.3.2.1. Korábbi PR kettős kezelésre nem reagáló HCV G1 betegek boceprevir alapú hármas kezelése (4. ábra)



4. ábra. Korábban sikertelenül kezelt, hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött (HCV G1) betegek boceprevir**alapú hármas kezelése**

★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja; STOP: kezelésleállítási szabály; +: HCV-RNS detektálható (≥15 IU/ml); –: HCV-RNS nem detektálható (<15 IU/ml); log: HCV-RNS-titer változása $\log_{10}$ értékben kifejezve. Rövidítések: **csökk.:** csökkenés; **PR:** PegIFN + RBV kettős kezelés; **cirrh:** cirrhosis; **Boc:** boceprevir

- **Amennyiben a STOP-B08, STOP-B12 vagy STOP-B24 kritériuma nem áll fenn:**

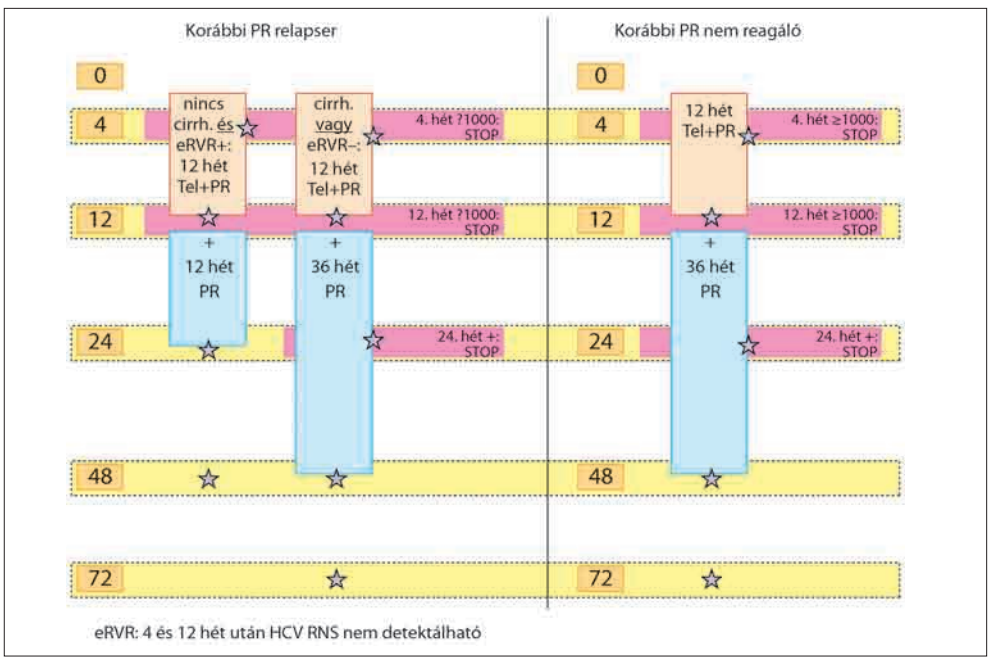
– *Minden cirrhosisos betegnél* a 4 hetes PR *lead-in* kettős kezelés után további 44 hétig *boceprevir*alapú hármas kezelés végzendő. A teljes kezelési időtartam 48 hét.
  ▪ Azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják jól a kezelést, fontolóra lehet venni az utolsó 12 héten a *boceprevir*alapú hármas kezelés helyett csak PR kettős kezelés alkalmazását. A teljes kezelési időtartam 48 hét.
– *Nem cirrhosisos betegeknél* a 4 hetes PR *lead-in* kettős kezelés után további 32 hétig folytatandó a *boceprevir*alapú hármas kezelés, majd további 12 hétig PR kettős kezelés végzendő. A teljes kezelési időtartam 48 hét.

4.3.3.3.2.2. Korábbi PR kettős kezelésre nem reagáló HCV G1 betegek telapreviralapú hármas kezelése (5. ábra)

- **Amennyiben a STOP-T04, STOP-T12 vagy STOP-T24 kritériuma nem áll fenn:**

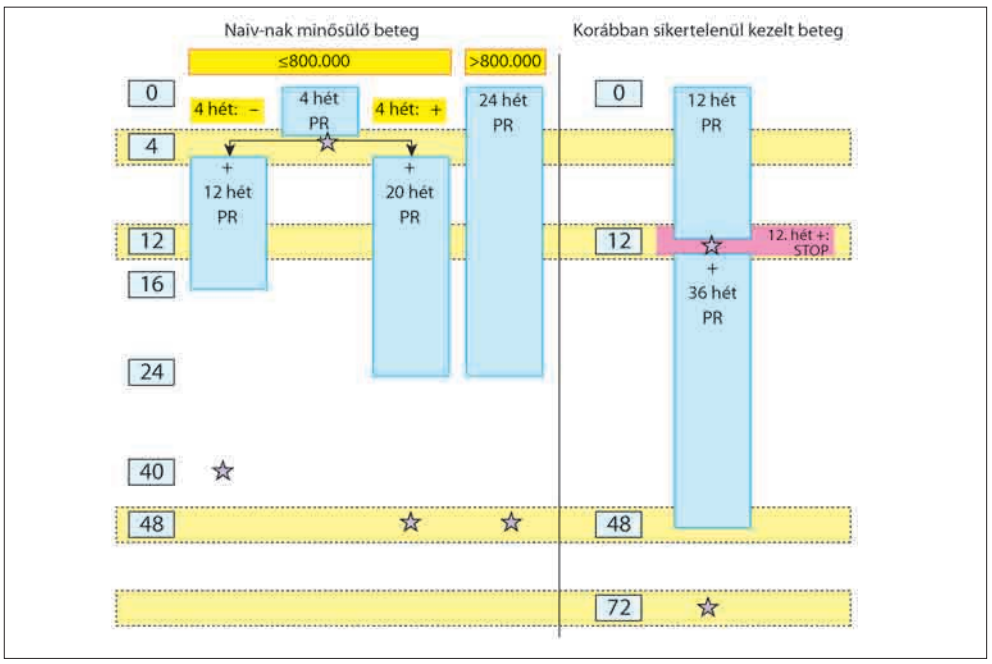
– A korábbi PR kettős kezelés után relabáló betegek, amennyiben cirrhosis nem áll fenn, és eRVR tapasztalható, akkor az első 12 hétben *telaprevir*alapú hármas kezelésben részesülnek, amelyet további 12 héten át PR kettős kezelés követ. A teljes kezelési időtartam 24 hét.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:45 Page 228



5. ábra. Korábban sikertelenül kezelt, hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött (HCV G1) betegek telaprevir**alapú hármas kezelése**

★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja; STOP: kezelésleállítási szabály; +: HCV-RNS detektálható (≥15 IU/ml); –: HCV-RNS nem detektálható (<15 IU/ml); log: HCV-RNS-titer változása log_{10} értékben kifejezve.
Rövidítések: **csökk.:** csökkenés; **PR:** PegIFN + RBV kettős kezelés; **cirrh:** cirrhosis; **Tel:** telaprevir; **eRVR:** kiterjesztett rapid vírusválasz



6. ábra. Hepatitis C 2-es (HCV G2) vagy 3-as (HCV G3) genotípusával fertőzött betegek PR kettős kezelése

★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja; ≤800 000 és >800 000: kiinduló vírustiter IU/ml egységben; STOP: kezelésleállítási szabály; +: HCV-RNS detektálható (≥15 IU/ml); –: HCV-RNS nem detektálható (<15 IU/ml);
Rövidítések: **csökk.:** csökkenés; **PR:** PegIFN + RBV kettős kezelés

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 229

– Minden egyéb beteg az első 12 hétben *telaprevir*-alapú hármas kezelésben részesül, melyet további 36 héten át PR kettős kezelés követ. A teljes kezelési idő-tartam 48 hét.

4.3.4. HCV G2 vagy HCV G3 genotípusú betegek kezelése

- Ismert G2 vagy G3 genotípusú betegeknél *PR kettős kezelés* végzendő *(6. ábra)*.
- A PI-kezelés a G2 vagy G3 genotípusú betegeknél hatástalan, ezért nem javasolt.

4.3.4.1. *Naïv*-nak minősülő G2 vagy G3 genotípusú betegek

- HCV G2 vagy HCV G3 genotípusú *naïv*-nak minősülő betegek kezelésekor a *PR kettős kezelés tartama általában 24 hét* **(1⁺, A)**.
  – Amennyiben a kezelés megkezdését megelőzően végzett PCR-vizsgálat alacsony kiinduló vírusszintet igazolt (HCV-RNS ≤800 000 IU/ml), és a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem mutatható ki, a PR kettős kezelés 16 hétre lerövidíthető **(2⁺, C)**.

4.3.4.2. Korábban sikertelenül kezelt HCV G2 vagy HCV G3 genotípusú betegek

- **A korábban sikertelenül kezelt G2 vagy G3 genotípusú betegeknél *48 hetes ismételt PR kettős kezelés* mérlegelhető.**
  – *Amennyiben nincs teljes korai vírusválasz* (a HCV-RNS 12 hét kezelés után kimutatható) a PR kettős kezelés a 12. heti PCR-lelet kézhezvételekor befejezendő **(STOP-PR12a) (1⁺, B)**.

4.3.5. HCV G4 vagy ismeretlen genotípusú betegek kezelése

- Ismert G4 vagy ismeretlen genotípusú betegeknél *PR kettős kezelés* végzendő *(7. ábra)*.
- PI-kezelés a G4 vagy ismeretlen genotípusú betegeknél nem javasolt.

4.3.5.1. *Naïv*-nak minősülő G4 vagy ismeretlen genotípusú betegek

- HCV G4 vagy ismeretlen genotípusú *naïv*-nak minősülő betegek kezelésekor a *PR kettős kezelés tartama általában 48 hét* **(1⁺, A)**.
  – Alacsony kiinduló HCV-RNS-szint (≤400 000 IU/ml), ***és*** rapid vírusválasz esetén (RVR: a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem mutatható ki), a PR kettős kezelés 24 hét után befejezendő, rekurrencia esetén ismételt kezelés mérlegelhető **(1⁺, B)**.
  – Minden más esetben a PR kettős kezelést az alábbiak szerint végezzük:
    ▪ Amennyiben nincs részleges korai vírusválasz (a HCV-RNS 12 hét kezelés után nem csökken 2-$\log_{10}$ mértékben) a 12. heti PCR lelet kézhezvételekor a kezelés befejezendő **(STOP-PR12b)**.
    ▪ Részleges korai vírusválasz esetén (a HCV-RNS 12 hét kezelés után 2-$\log_{10}$ mértékben csökken, de kimutatható) a PR kettős kezelés további 12 hétig folytatandó.
- Amennyiben a HCV-RNS az összesen 24 hetes PR kettős kezelést követően detektálható, a 24. heti PCR-lelet kézhezvételekor a kezelés befejezendő **(STOP-PR24) (1⁺, B)**.
  ▪ Amennyiben a HCV-RNS az összesen 24 hetes PR kettős kezelést követően nem mutatható ki (lassú vírusválasz), a PR kettős kezelés összesen 72 hétig folytatandó.
  ▪ Teljes korai vírusválasz esetén (cEVR: a HCV-RNS 12 hét kezelés után nem mutatható ki) a PR kettős kezelés összesen 48 hétig folytatandó **(1⁺, B)**.

4.3.5.2. Korábban sikertelenül kezelt G4 vagy ismeretlen genotípusú betegek

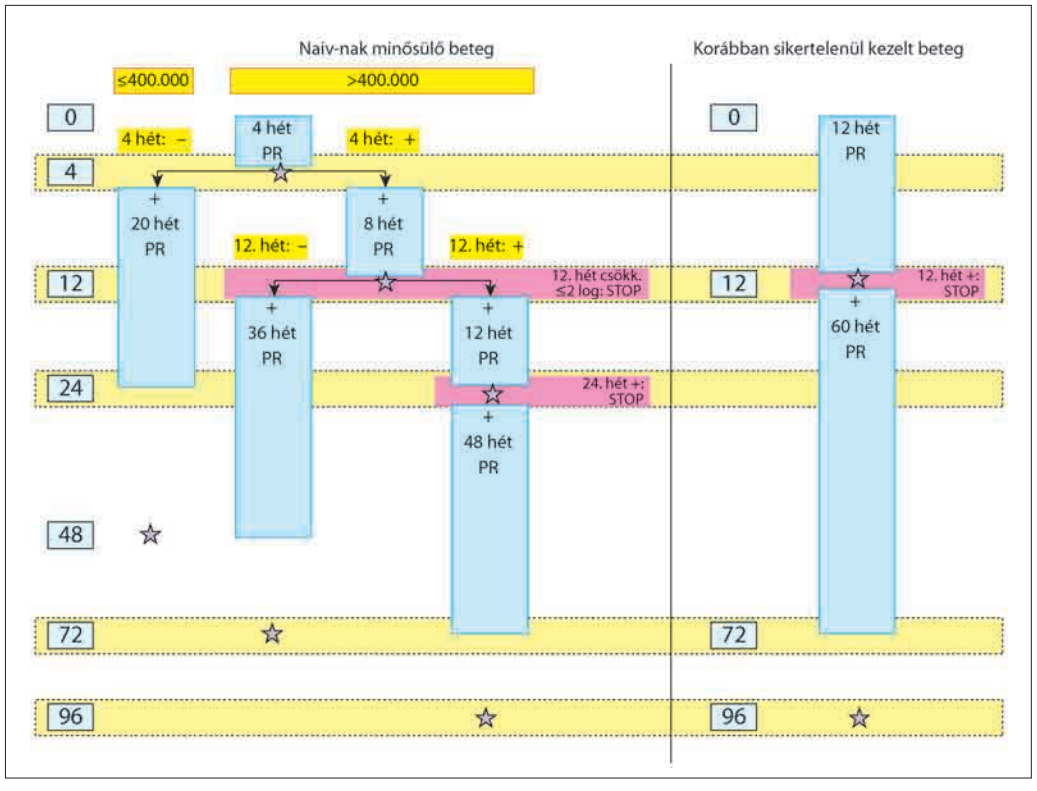
4.3.5.2.1. Relabáló G4 vagy ismeretlen genotípusú beteg újrakezelése

- A korábbi legalább 12 hetes *PegIFN±RBV* kezelést követően relabáló (beleértve a vírusáttörést is) G4 vagy ismeretlen genotípusú betegeknél a beteg újrakezelése – amennyiben az indikáció továbbra is fennáll, és nincs kontraindikáció – *teljes dózisú PR kettős kezeléssel végezhető*.
- A kiinduló vírusszinttől függetlenül *a PR kettős kezelés időtartama 72 hét* **(2⁺, B)**.
- *Amennyiben nincs teljes korai vírusválasz* (a HCV-RNS 12 hét kezelés után detektálható) a PR kettős kezelés a 12. heti PCR lelet kézhezvételekor befejezendő **(STOP-PR12a) (1⁺, B)**.
- Igazoltan IFN-alfa-2 elleni neutralizáló antitestek miatt relabáló betegnél (beleértve a break through jelenséget is) az ilyen antitestek jelenléte esetén is igazoltan hatékony természetes IFN ± RBV teljes dózisú és időtartamú ismételt kezelés végezhető **(2⁺, B)**.

4.3.5.2.2. Nem reagáló G4 vagy ismeretlen genotípusú betegek újrakezelése

- A korábbi legalább 12 hetes PR kettős kezelés során vírusmentességet el nem érő G4 vagy ismeretlen genotípusú betegek újrakezelése – amennyiben az indikáció továbbra is fennáll, és

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 230



7. ábra. Hepatitis C 4-es (G4) vagy ismeretlen genotípusával fertőzött betegek pegilált interferon + ribavirin (PR) kezelésének algoritmusa

★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja; ≤400 000 és >400 000: kiinduló vírustiter IU/ml egységben; STOP: kezelésleállítási szabály; +: HCV-RNS detektálható (≥15 IU/ml); –: HCV-RNS nem detektálható (<15 IU/ml); log: HCV-RNS-titer változása $\log_{10}$ értékben kifejezve. Rövidítések: **csökk.:** csökkenés; **PR:** PegIFN + RBV kettős kezelés

nincs kontraindikáció – *az ismételt kezelés sikerének esélyét növelő alábbi körülmények esetén, teljes dózisú 72 hetes PR kettős kezeléssel végezhető.*

– IL-28B CC polimorfizmus,
– az első kezelés nem a jelenleg elfogadott séma szerint történt (pl. korábbi PegIFN monoterápia, kevésbé hatásos kezelési algoritmus, nem kellő ideig végzett kezelés) **(2^+, B)**;
– az előző kezelés során a kezelés nem kellő effektusát az optimálisnál alacsonyabb bevitt gyógyszerdózis (aluldozírozás, dóziscsökkentés, gyógyszerkihagyás) magyarázta, és ez olyan ok következménye volt, melynek ismétlődésére reálisan nem kell számítani az újabb kezelés során (pl. interkurrens betegség), vagy kivédésére, megelőzésére reális lehetőség van (pl. lehetőség van eritropoetin alkalmazására), vagy
– a kezelés várható hatékonyságát ismerten csökkentő körülmények (pl. obesitas, vastúlterhelés, alkoholfogyasztás, depresszió stb.) korrigálhatók.

- A kiinduló vírusszinttől függetlenül *a PR kettős kezelés időtartama 72 hét* **(2^+, B)**.
- *Amennyiben nincs teljes korai vírusválasz* (a HCV-RNS 12 hét kezelés után kimutatható) a PR kettős kezelés a 12. heti PCR-lelet kézhezvételekor befejezendő **(STOP-PR12a) (1^+, B)**.
- Igazoltan IFN-alfa-2 elleni neutralizáló antitestek miatt nem reagáló betegnél (beleértve a break through jelenséget is) az ilyen antitestek jelenléte esetén is igazoltan hatékony természetes IFN-nel ± RBV-vel teljes dózisú és időtartamú ismételt kezelés végezhető **(2^+, B)**.

4.3.6. Speciális betegcsoportok

4.3.6.1. Vesebetegek

- PR kettős kezelés esetén a kezelési mód megválasztása a szérumkreatinin-szinttől és/vagy a kreatininclearance-től függ.
- PegIFN-alfa-2a + RBV (Copegus) kombinált kezelés – megfelelő monitorozás mellett, dóziscsökkentéssel – beszűkült vesefunkciók esetén is végezhető.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 231

- PegIFN-alfa-2b + RBV (Rebetol) 200 µmol/l feletti kreatinin és/vagy 50 ml/perc alatti kreatininclearance esetén *ellenjavallt*. PegIFN-alfa-2b monoterápia végezhető beszűkült vesefunkció esetén (15–50 ml/perc kreatininclearance) az alkalmazási előiratban rögzített dóziscsökkentéssel.
- Hemodializált betegek kombinált antivirális kezelése csak akkor indokolt, ha a beteg veseranszplantációra is esélyes.
- Hemodializált betegek esetén PegIFN-alfa-2a javasolt 135 µg/hét dózisban **(2, B)**. Nagy körültekintéssel, naponta vagy másnaponta 200 mg RBV (Copegus) adható **(3, C)**.
- A kezelés időtartamát a nem vesebetegekre vonatkozó szabályok határozzák meg **(2, B)**.
- Kettős kombinációra nem gyógyuló HCV G1 betegek esetén hármas kombináció is alkalmazható, bár klinikai tapasztalat még ebben a betegcsoportban nem áll rendelkezésre. A boceprevir vagy a *telaprevir* dóziscsökkentés nélkül adható, mert nem a vesén keresztül választódnak ki **(3, C)**. A PI alkalmazásának módja megegyezik a nem vesebetegeknél leírtakkal.

4.3.6.2. Extrahepaticus manifesztáció (pl. cryoglobulinaemia)

- Amennyiben májérintettség bizonyítható, akkor a kezelés megfelel az előzőekben leírtaknak. A PR kettős kezelés eredménytelensége esetén PRP hármas kezelés végezhető **(1^{++}, A)**.
- Ha a GPT/ALT érték és a szövettan alapján májérintettség nem bizonyítható, IFN-kezelés végezhető **(4, D)**.
- A tünetekkel járó cryoglobulinaemia kezelése általában hosszabb időtartamot vesz igénybe, emiatt az IFN monoterápia hosszabbítható **(1^{+}, B)**.

4.3.6.3. Gyermekek

Hároméves kor felett indokolt esetben gyermekgyógyász és hepatológus együttes javaslata alapján 48 hetes PR kettős kezelés javasolható. Dozírozás az alkalmazási előirat szerint **(2, B)**. 18 éves kor alatt PI alkalmazása tapasztalat hiányában egyelőre nem megengedett.

4.3.6.4. Májtranszplantáltak

- Májtranszplantált betegeknél kialakuló új HCV-fertőzés (vagy rekurrencia) a rejekció lehetőségének kizárását követően korán kezelendő. A kezelés fokozott ellenőrzés mellett történhet, lehetőség szerint a transzplantációt végző intézmény irányítása mellett.
- Proteázgátlók alkalmazásával egyelőre kevés tapasztalattal rendelkezünk, de alkalmazásuk megfelelő elővigyázatossággal, szoros immunszuppresszív gyógy-szerszint-monitorozás mellett nem ellenjavallt.

4.3.6.5. Akut C-hepatitis

- A 8-12. héten a HCV-RNS-vizsgálat pozitivitása esetén 24 hetes PegIFN monoterápia javasolt **(2^{+}, C)**. Nem reagáló vagy relabáló betegnél PRP hármas kezelés végezhető.

4.3.6.6. HIV- és HCV-koinfekció

- Minden genotípus esetén a HIV-koinfekció nélküli kezelési stratégiával, de a cirrhosisosokhoz hasonlóan minden esetben 48 hétig kezelendő (azaz HCV G1 korábban sikertelenül kezelt betegek kezelésében a proteázgátlókat fokozott óvatossággal, a HCV monoinfekció esetének megfelelően alkalmazhatók).
- Aktív retrovirális kezelés, ill. <200/µl CD4 sejtszám esetén fokozott ellenőrzés indokolt a tejsavacidosis, ill. a cytopenia lehetősége miatt **(1, A)**.
- A gyógyszer-kölcsönhatásokra fokozott figyelmet kell fordítani.

4.3.6.7. Pozitív addiktológiai anamnézisű betegek

- Az IFN-kezelés megkezdése előtt a manifeszt pszichiátriai zavar (különös tekintettel a depresszióra és a szorongásos kórképekre) kizárása szükséges.
- Ha kábítószer használatára pozitív az anamnézis, akkor a kombinált antivirális kezelés 3 hónapos – legalább két negatív drogteszttel igazolt – absztinencia után kezdhető meg. Az addiktológus által rendelt fenntartó suboxon- vagy methadonkezelés nem minősül kontraindikációnak.

4.4. Gondozás

A gondozás – szakorvos útmutatása mellett – háziorvosi ellátásban is végezhető. A gondozásra vonatkozó, itt leírt ajánlás a HCV-s betegek specifikus gondozási feladatait jelenti, az okozott krónikus májbetegség általános ellátása során más szakmai útmutatások lehetnek irányadóak. Hepatológiai kontrollvizsgálat a szakellátást végző kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal vagy háziorvos kérésére szakellátást, esetleg intézeti felvételt igénylő állapotromlás (pl. dekompenzálódott májcirrhosis) vagy HCC gyanúja esetén lehet szükséges.

- **A kezelést sikeresen befejező betegek kontrollja:**
  - A hematológiai paraméterek és az egyéb iatrogén mellékhatások rendeződéséig (pl. autoimmun thyreoiditis) – a szakellátást végző kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal javasolt.
  - Gócos májelváltozás (HCC) megjelenésének korai felismerésére évente (cirrhosis esetén félévente) hasi ultrahangvizsgálat javasolt **(2, C)**.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 232

– A tartós vírusválaszt mutató betegeknél a HCV-RNS későbbi követése nem szükséges, relapszus gyanúja esetén (emelkedett GPT/ALT) lehet indokolt újabb HCV-RNS-vizsgálat **(2^{+}, B)**.

- **Sikertelen kezelés utáni kontroll:**
  – 6 havonta májenzimek, vérkép és a máj szintetikus funkcióját ellenőrző laboratóriumi vizsgálatok javasoltak.
  – A fibrosis követésére évenként tranziens elasztográfia vagy más, a korai stádiumok megfelelő differenciálásra is alkalmas, validált nem inavazív fibrosisvizsgáló módszer javasolható.
  – Gócos májelváltozás (HCC) megjelenésének korai felismerésére évente (cirrhosis esetén félévente) hasi ultrahangvizsgálat javasolt **(2, C)**.
  – Amennyiben a tranziens elasztográfia, illetve a hasi UH portalis hipertenzió gyanúját veti fel, nyelőcső-varixok megítélésére gasztroszkópia javasolt. Nyelőcső-varicositas esetén az endoszkópos vizsgálatot évenként ismételni indokolt.
  – Vírusszám-meghatározás csak esetleges ismételt kezelés előtt közvetlenül szükséges.

5. AZ AJÁNLÁS ALKALMAZÁSA

A kezelést végző Hepatitis Centrum hálózat, az Interferon Terápiás Bizottság, a kezelési igények benyújtására és regisztrálására szolgáló informatikai rendszer (ún. HepReg) jelenleg is működik. A centrumlista és a felíró orvosok listája rendszeresen aktualizálandó (a Bizottság előterjesztése alapján a Szakmai Kollégium illetékes Tagozatainak javaslata szerint).

Finanszírozási szempontból országosan rendelkezésre álló keret meghatározása és elkülönítése szükséges a terápiás területen.

Hasonlóképpen szükséges a kezelés követéséhez szükséges molekuláris diagnosztikára rendelkezésre bocsátott keret meghatározása és elkülönítése. A szükséges összeg a terápiára fordított összeg arányában határozható meg.

Szervezési szempontból indokolt az Interferon Terápiás Bizottság működtetésének rendelet szintjén történő megerősítése.

Szükséges továbbá, hogy – amennyiben a rendelkezésre bocsátott keret nem elégséges valamennyi kezelésre jogosult beteg kezelésének folyamatos megkezdéséhez és folytatásához – **a finanszírozó határozza meg a felhasználás módszerét és ütemezését** (javaslat: prioritási index alapján).

Irodalom

Felhasznált hazai szakmai irányelv

1. **Infektológia Szakmai Kollégium:** A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja a C hepatitis antivirális kezeléséről. Egészségügyi Közlöny 2011. 7. szám 1393-401. www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2011/7.pdf

Felhasznált külföldi irányelvek

2. **EASL Clinical Practice Guidelines:** management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; **55:** 245-264. http://www.easl.eu/assets/application/files/4a7bd873f9cccbf_file.pdf
3. **Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al.:** An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011; 5**4:** 1433–44. http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/2011UpdateGenotype1HCVbyAASLD24641.pdf
4. **Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, et al.:** UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 647-62. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2012.04992.x/pdf

Gyógyszer-alkalmazási előiratok

5. Copegus 200 mg filmtabletta. Alkalmazási előirat. http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show_details&item=21420
6. Rebetol 200 mg kemény kapszula. Alkalmazási előirat. http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show_details&item=30546
6. Summary of product characteristics. Incivo.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/ EPAR_-_Product_Information/human/002313/ WC500115529.pdf
7. Summary of product characteristics. Pegintron.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/ WC500039388.pdf
8. Summary of product characteristics. Pegasys.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/ WC500039195.pdf
9. Summary of product characteristics. Victrelis.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/ WC500109786.pdf

Felhasznált tudományos közlemények

10. **Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, and Mole LA:** Predictors of response of U.S. Veterans to treatment for the hepatitis C virus. Hepatology 2007; **27:** 37-47.
11. **Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al.:** Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; **364:** 1207-1217. (RESPOND-2 vizsgálat)
12. **Barreiro P, Vispo E, Labarga P, Soriano V:** Management and Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV Patients. Semin Liver Dis 2012; **32:** 138-46.
13. **Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al.:** Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 vs 72 weeks of peginterferon alfa-2a plus ribavirin. Gastroenterology 2006; **130:** 1086-1097.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 233

14. **Berg T, McHutchison JG, Adda N, et al.:** SVR with telaprevir, peginterferon alfa-2a and ribavirin in HCV patients with well-characterized prior null response, partialresponse, viral breakthrough or relapse after PR. J Hepatol, 2010; **52(S1):** S2 (Abstract 4).
15. **Camma C, Petta S, Enea M, et al.:** Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. Hepatology 2012; **56:** 850-60.
16. **Chhatwal J, Lundberg J, Ferrante S, et al.:** Cost-effectiveness of boceprevir in the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Sweden. J Hepatol 2012; **56(Suppl. 2):** S385-S386. Abstract 989.
17. **Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al.:** Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; **38:** 645-652.
18. **de Ledinghen V, Orsini M, Foucher J, et al.:** Cost-effectiveness of HCV treatment in genotype 1 naïve patients in 2012. J Hepatol 2012; **56(Suppl. 2):** S384-S385. Abstract 984.
19. **Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al.:** Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kD)/ribavirin. J Hepatol 2005; **43:** 425-433.
20. **Ferrante SA, Chhatwal J, Elbasha E, et al:** A US-Based Cost-Effectiveness Analysis of Boceprevir-Based Regimens in Previously Untreated Adult Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1. J Hepatol 2012; **56(Suppl. 2):** S380. Abstract 929.
21. **Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, et al.:** Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; **55:** 69-75.
22. **Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al.:** Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med 2009; **360:** 1839-1850. (PROVE2 vizsgálat)
23. **Hunyady B, Kovács B, Battyáni Z:** A krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés hagyományos pegilált interferon+ribavirin és proteázgátló direkt antivirális hatású szerekkel kiegészített kezelésének mellékhatásai. Orv Hetil 2011; **152:** 1997-2009.
24. **Hunyady B, Makara M, Gervain J, et al.:** Treating naive chronic hepatitis C patients with dual (peginterferon/ribavirin, soc) or triple (soc + protease inhibitor, pi) therapy in hungary. An approach with limited resources. J Hepatol 2012; **56 (Suppl. 2):** S440-S44. Abstract 1118.
25. **Jakobson IM, Brown Jr RS, Freilich B, et al.:** Peginterferon alpha-2b and weight-based or flat dose ribavirin in chronic hepatitis B patients: a randomized trial. Hepatology 2007; **46:** 971-981.
26. **Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al.:** Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med, 2011; **364:** 2405-16. (ADVANCE vizsgálat)
27. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al: Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a (40 kD)/ribavirin therapy Hepatology 2006; 4: 954-60.
28. **Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al:** Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon alfa-2b: a randomized trial. Ann Intern Med 2009; **150:** 528-40.
29. **Kuntzen T, Timm J, Berical A. et al.:** Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. Hepatology 2008; **48:** 1769-1778.
30. **Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al.:** Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet, 2010; **376:** 705-716. (SPRINT-1 vizsgálat)
31. **Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, et al.:** Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2004; **19:** 1159-1172.
32. **Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, et al.:** New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 2012; **156:** 279-90.
33. **Makara M, Horváth G, Gervain J, et al.:** Ajánlás a B-, a C- és a D-vírus hepatitisek diagnosztikájára és antivirális kezelésére. Orvosi Hetilap 2012; **153:** 375-94.
34. **Marcellin P, Forns X, Goeser T, et al.:** Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology, 2011; **140:** 459-468.
35. **McHutchison JG, Manns MP, Patel K, et al.:** Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002; **123:** 1061-69.
36. **McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al.:** Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2009; **360:** 1827-1838. (PROVE1 vizsgálat)
37. **McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al.:** Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med 2009; **361:** 580-593. (IDEAL vizsgálat)
38. **McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al.:** Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Engl J Med 2010; **362:** 1292-1303. (PROVE3 vizsgálat)
39. **Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, et al.:** Retreatment with Telaprevir Combination Therapy in Hepatitis C Patients with Well-Characterized Prior Treatment Response. Hepatology 2011; **54:** 1538-46.
40. **Porto AF, Tormey L, Lim JK:** Management of chronic hepatitis C infection in children. Curr Opin Pediatr 2012; **24:** 113-20.
41. **Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al.:** Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; **364:** 1195-206. (SPRINT-2 vizsgálat)
42. **Poynard T , Colombo M, Bruix J, et al.:** Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. Gastroenterology 2009; **136:** 1618-28.
43. **Romano KP, Ali A, Royer WE. et al.:** Drug resistance against HCV NS3/4A inhibitors is defined by the balance of substrate recognition versus inhibitor binding. Proc Natl Acad Sci USA, 2010; **107:** 20986-91.
44. **Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH. et al.:** Telaprevir in

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 234

combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: Final results of phase 3 ILLUMINATE study. Hepatology, 2010: **52(S1):** 106A (LB-2).

45. **Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, et al.:** Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin and epoetin alpha. Hepatology 2007; **46:** 371-9.
46. **Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, et al.:** Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. Gastroenterology, 2010; **139:** 1602-11.
47. **Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, et al.:** Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: analysis of previously untreated and previous-treatment-failure patients. J Hepatol 2011; **54(Suppl 1):** S194-S195. (EASL 2011, abstract 476)
48. **Sulkowski MS, Reddy R, Afdhal NH, et al.:** Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naive patients who received telaprevir-based regimen in the ADVANCE and ILLUMINATE phase 3 studies. J Hepatol 2011; **54(Suppl 1):** S195. (EASL 2011, abstract 477)
49. **Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, et al.:** Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; **8:** 212-23.
50. **Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al:** Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients with hepatitis C infected with genotype 1 and low viremia J Hepatol 2006; **44:** 97-103.
51. **Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al.:** Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. N Engl J Med 2011; **364:** 2417-28. (REALIZE vizsgálat)
52. **Zhang BH, Yang BH, Tang ZY:** Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2004; **130:** 417-22.
53. **Bortoletti FM, Resti M et al.:** Changing epidemiologic pattern of chronic hepatitis C virus infection in Italian J Pediatr 1998; 133: 378-81.
54. **Alter MJ, D Kruszon-Moran et al.:** The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States N Engl J Med 1999; **341:** 556-62.
55. **Mast EE, Hwang LY, Seto DS et al.:** Risk factors for perinatal transmission of HCV end the natural history of HCV infection aequired in infancy. J Infect Dis 2005; **192:** 1880-9.
56. Hepatitis C virus infection. American Academy of Pediatrics Comittee on infectious Disease. Pediatrics 1998; **101:** 481-5.
57. **Mast EE:** Mother-to-infant hepatitis C virus transmission and breastfeeding. Adv Exp Med Biol 2004; **554:** 211-6.
58. **Mack CL, Gomales-Peralta RP et al.:** NASPHGAN practice guidelines diagnosis and management of Hepatitis C infection in infants, children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; **52:** 501-7.

Levelezési cím: Dr. Hunyady Béla
Kaposi Mór Oktató Kórház, Belgyógyászati Osztály
7400 Kaposvár, Tallián Gy. u. 20–32.
E-mail: bhunyady@yahoo.com

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 235

AJÁNLÁS A HEPATICUS ENCEPHALOPATHIA MEGELŐZÉSÉRE ÉS KEZELÉSÉRE

Dr. Hunyady Béla

Kaposi Mór Oktató Kórház, Belgyógyászati Osztály

A krónikus májbetegségek talaján kialakuló, gyakran évekig tünetmentes májcirrhosis progressziójával súlyos tünetekkel és komplikációkkal járó májelégtelenség, nemritkán májrák alakul ki. A májcirrhosishoz társuló számos súlyos szövődmény közül gyakoriságuk miatt kiemelkedik az ascites, a gastrointestinalis vérzés és a hepaticus encephalopathia (HE). Az ajánlás ez utóbbi kóreredetével, diagnosztikájával, megelőzésével és kezelésével foglalkozik, a közelmúltban megjelent magyar nyelvű összefoglaló alpaján.7

A HE a májcirrhosisban szenvedő betegek több mint 70%-ában (tünetes formában 30–40%-nál) alakul ki a betegség előrehaladtával. Már enyhe formája is jelentősen rontja az életminőséget, mert a kognitív funkciók és a memória károsodása, az alvászavar és a mozgáskoordinációs zavarok az érintettek önálló életvitelét, cselekvőképességét korlátozhatják. Akut májkárosodás esetén a HE jelentkezése rossz prognosztikus jel, legsúlyosabb formája, a májkóma pedig a májbetegség-eredetű halálozás egyik leggyakoribb oka.

Meghatározás

A hepaticus encephalopathia az előrehaladott akut vagy krónikus májbetegség során kialakuló, potenciálisan reverzíbilis, változatos neuropszichiátriai megnyilvánulásokkal és ezek széles klinikai spektrumával járó központi idegrendszeri működészavar.

Kóreredet, patomechanizmus

A központi idegrendszerben a HE-t okozó döntő elváltozás az astrocyták károsodása. A károsodásért felelős mechanizmusok nem minden részletükben ismertek, az ismert kóroki tényezőket az *1. táblázat* foglalja össze.

Általánosságban a patomechanizmusban három fő komponens emelendő ki: 1. Akut vagy krónikus májbetegségben a májsejtek pusztulása miatt csökken a máj méregtelenítő (detoxikáló) képessége. 2. A májparenchyma károsodása portalis hipertenziót, ennek talaján portoszisztémás söntök kialakulását eredményezi, melyeken keresztül a splanchnicus vérvolumen jelentős mennyiségben kerüli el a májat, és éri el a központi idegrendszert detoxikáció nélkül. 3. Egyes precipitáló körülmények között (különösen gastrointestinalis vérzés kapcsán) nő a toxikus anyagok (pl. ammónia) kínálata és/vagy felszívódásuk a tápcsatornából *(2. táblázat)*. Mindezek miatt a májnak a megelőzően még elégséges detoxikáló kapacitása elégtelenné válik.

A patomechanizmusban diagnosztikai jelentősége miatt is kiemelendő az ammónia szerepe – még akkor is, ha a vér ammóniaszintje csak korlátozott mértékben függ össze a HE mértékével. A bélrendszerben *E. coli, Proteus mirabilis* és más coliform baktériumtörzsek ureáz enzime hatására jelentős mennyiségű ammónia keletkezik. Ez a portalis keringéssel jut a májba, ahol az ammónia urea és glutamin szintézisével detoxikálódik. A májbetegséghez társuló dysbacteriosis és/vagy

1. táblázat. A hepaticus encephalopathia patogenetikai faktorai

Endogén neurotoxinok
- ammónia
- merkaptánok, metioninszármazékok
- rövid és középláncú zsírsavak
- fenolok, fenolszármazékok

Aminosav-egyensúly megbomlása
- aromás aminosavak (fenil-alanin, tirozin, metionin, triptofán) arányának növekedése
- elágazó láncú aminosavak (leucin, izoleucin, valin) arányának csökkenése

Neurotranszmitterzavarok
- hamis neurotranszmitterek (octopamin, fenil-etanolamin stb.)
- excitációs neurotranszmitterek (dopamin, noradrenalin) csökkenése
- gátló neurotranszmitterek (szerotonin, gamma-amino-vajsav) felszaporodása

Posztszinaptikus receptor érzékenység változás
- fokozott benzodiazepinreceptor-aktivitás
- pikrotoxin

A vér-agy gát működés megváltozása
- fokozott permeabilitás
- károsodott szubsztráttranszport

Rövidítés: HE = hepaticus encephalopathia

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 236

2. táblázat. A hepaticus encephalopathia precipitáló tényezői

Megnövekedett fehérjekínálat
- túlzott (> 1 g/ttkg/nap) diétás fehérjebevitel
- gastrointestinalis vérzés
- székrekedés

Fokozott fehérjelebomlás
- fertőzések, szepszis
- gyulladásos folyamatok
- stresszállapotok
- műtét

Társuló akut májsejtkárosító hatások
- alkoholfogyasztás
- májkárosító gyógyszerek
- addicionális vírushepatitis
- endotoxinhatás

Központi idegrendszeri hatások
- GABA-kötődést fokozó gyógyszerek (benzodiazepinek, barbiturátok, szedatívumok, trankvillánsok, fenotiazin)

Metabolikus és elektrolitzavarok
- acidózis, laktátacidózis
- azotaemia
- cinkhiány
- hypoglykaemia
- alacsony Na^+, alacsony K^+, alacsony Mg^{++}

Keringési zavarok
- hypovolaemia, hipotenzió, hypoxia
- TIPS-beültetés

Csökkent nitrogénürítés
- ureaciklust gátló diuretikumok
- veseelégtelenség

gastrointestinalis vérzés kapcsán jelentősen nő az ammóniakínálat, csökken a máj detoxikáló kapacitása, és a toxinok jelentős része a söntökön keresztül elkerüli a májat. Új ismeretnek tekinthető, hogy egyes precipitáló faktorok hatására hirtelen progrediáló grade 3-4 súlyosságú HE patomechanizmusában gyulladásos mediátorok játszhatnak fontos szerepet.

Klinikai kórformák, tünetek, osztályozás

A HE jelentkezhet akut májelégtelenség (1. típus), ritkán megelőző májbetegség nélkül, izolált portoszisztémás söntkeringés (pl. vena portae thrombosis) következtében (2. típus), leggyakrabban azonban májcirrhosis következményeként alakul ki (3. típus). Speciális klinikai formának tekinthető az acetil-koenzim-A-hiány, a Wilson-kór és a hepaticus porphyria kapcsán jelentkező HE.

A HE fokozatait, azok jellegzetességeit és tüneteit a *3. táblázat* mutatja be. Az akut májbetegségkor észlelt egyszeri HE epizóddal szemben májcirrhosis esetében általában hullámzó intenzitással tartósan fennáll, és az alapállapothoz képest időszakosan súlyosabb epizódok jelentkeznek. Különösen veszélyes forma a rejtett HE, mert ilyenkor az egyébként beszámíthatónak és kompetensnek tekintett beteg kritikus helyzetben meghozott rossz döntése súlyos következménnyel járhat (pl. közlekedési baleset). A rejtett HE kimutatására az egyszerűbb pszichometriai és memóriatesztek (pl. ún. „number connection test" = számösszekötési teszt), a több időt igénylő EEG-vizsgálat és a legérzékenyebbnek tartható, speciális eszközzel egyszerűen vizsgálható ún. „critical flicker frequency test" (az a fényfelvillanási frekvencia, amelynél a vizsgált folyamatosnak érzékeli a fényfelvillanásokat) alkalmasak, amelyek ésszerű alkalmazása mindenképpen indokoltnak tartható kompenzált májcirrhosisos betegek munkaalkalmasságának és gépjárművezetői alkalmasságának elbírálásakor.

Kezelés

Általános megfontolások

Az alábbiakban ismertetett útmutatatás nem tér ki részleteiben a HE alapját képező májbetegség, a májkóma, az agyoedema és egyéb társbetegségek egyidejű kezelésére, melyek éppúgy fontosak, mint a további májkárosodás („második csapás") megelőzése (hepatotoxikus gyógyszerek kerülése, alkoholabsztinencia, hepatitis-A- és hepatitis-B-vakcináció stb.).

A HE kezelésére nem áll rendelkezésre egységes nemzetközi irányelv. Az enyhe (grade 0-1) HE általában járóbeteg-ellátás keretében kezelendő, a súlyos HE (grade 3-4) intézeti, a legsúlyosabb esetekben (pl. agyoedema, respirációigény) intenzív osztályos ellátás szükséges.

A HE kezelésében a lehetséges modalitások között diétás megszorítások, a precipitáló tényezők megelőzése és kezelése, a toxikus anyagok (különösen ammónia) termelődésének és felszívódásának gátlása, azok eliminálása, valamint a megbomlott aminosav-egyensúly korrigálása ajánlhatók.

A HE tüneteit mutató akut vagy krónikus májbeteg kezelésének megkezdésekor a pszichés zavarok, tudatzavar és/vagy neurológiai tünetek hátterében álló egyéb okok kizárandók – ismert májcirrhosis esetén is. Ehhez neurológiai, pszichiátriai konzílium, képalkotó (koponya-MR, -CT) és laboratóriumi vizsgálatok (metabolikus zavarok, infekciók lehetősége) lehetnek szükségesek.

Diéta

A megelőzésben fontos a megfelelő diéta. Májkómában néhány napig a fehérjebevitel teljes szüneteltetése is elfogadott (fehérjementes infúziók adása), és grade 2-3 HE esetében is szükséges lehet a fehérjebevitel,

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 237

3. táblázat. A hepaticus encephalopathia módosított West–Haven-beosztása, jellemző tünetek és jelek

Fok (grade)	Éberségi szint	Klinikai tünet, jel	EEG
0	Éber	Nincs	Normális
0-<1 (minimális HE)	Éber	Gyakran csak speciális vizsgálatokkal kimutatható (lásd szöveg) Kezdeményezőképesség és koncentráció csökkenése, enyhe memóriazavar előfordulhat Nincs érdemi személyiség- és viselkedésváltozás	Normális, vagy nem típusos minimális eltérések
1	Dezorientáció	Meglassultság, álmatlanság, depresszió, irritabilitás, nyugtalanság, agitáltság, alvási ritmus megváltozása, a logikus gondolkodás és a figyelem csökkenése Flapping tremor megjelenhet	Jelzetten kóros
2	Somnolentia, letargia	Térben és időben tájékozatlan, agresszivitás, bizarr viselkedés Ataxia, flapping tremor van	Meglassult trifázisos hullámok
3	Sopor	Aluszékonyság, dezorientált, nyugtalan, agresszív Fájdalomingerre reagál. Hiperaktív reflexek, Babinski-tünet van	Meglassult trifázisos hullámok
4	Kóma	Ébreszthetetlen. Mély tudatzavar, areflexia, tág pupillák	Delta-aktivitás

különösen az állati eredetű fehérjék bevitelének néhány napig tartó jelentős korlátozására (akár napi 0,4–0,6 g/ttkg-ig). *Új szemlélet szerint ugyanakkor nem célszerű a fehérjebevitel tartós mennyiségi korlátozása,* mert hozzájárulhat a májcirrhosisban rossz prognózist jelentő izomtömegvesztéshez és kóros lesoványodáshoz, valamint az ehhez társuló fertőzések, szepszis, spontán bakteriális peritonitis kialakulásához. Másrészt, az alacsony fehérjebevitel mellett csökken a szérumalbuminszint és a véralvadási faktorok szintézise, amelyek súlyosbíthatják az ascitest és a coagulopathiát. Nem korlátozandó továbbá az esetlegesen szükségessé váló parenteralis albumin- vagy vérkészítménypótlás sem, pl. hepatorenalis szindróma, spontán bakteriális peritonitis, illetve véralvadási zavar, vérzés esetén. Mindenképpen kerülendő azonban a rövid időn belüli túlzott táplálék- és fehérjefogyasztás, és a natív tejtermékek, a tojás és a vörös húsok helyett a fehér húsok (hal, baromfi) fogyasztása ajánlható. Kedvezőnek bizonyult a laktalbuminból (pl. aludttej) és növényi fehérjékből álló laktovegetáriánus diéta.

Kiemelendő a megfelelő kalóriabevitel fontossága. Ennek fő formája májcirrhosisban szenvedőknél a napi 6–8 részre elosztott szénhidrátdús, ω-3-zsírsavakat tartalmazó étrend. Fontos továbbá a megfelelő hidráltsági állapot fenntartása (az ascites és az esetleges veseelégtelenség meglétének/hiányának/mértékének függvényében), valamint az elektrolitok, a nyomelemek és ultranyomelemek, valamint a vitaminok pótlása. A HE egyik gyakori provokáló tényezője az ascites kezelésére használt nagy dózisú diuretikum, amelynek adása szomnolencia vagy súlyosabb encephalopathia esetén szüneteltetendő. Minden krónikus májbeteg esetében teljes alkoholabsztinencia és a májkárosító gyógyszerek kerülése szükséges (beleértve a recept nélkül kapható készítményeket és egyes gyógynövénykivonatokat is).

Fel nem szívódó antibiotikumok

Az elmúlt évek klinikai vizsgálatai igazolták, hogy a fel nem szívódó rifaximin az etiológiától függetlenül hatékony és biztonságos gyógyszer a HE valamennyi formája és fokozata esetén, beleértve a rejtett HE kezelését, és a rekurráló HE megelőzését. A per os alkalmazandó rifaximinnak kevesebb mint 1%-a szívódik fel a gyomor-bél rendszerből, a bélben és a székletben koncentrálódik. Számos aerob és anaerob Gram-pozitív és Gram-negatív baktériummal szemben bakteriosztatikus vagy baktericid hatással rendelkezik. Jelenleg sem genetikus, sem szerzett rezisztencia nem ismert vele szemben. Érdemi mellékhatásról alig számoltak be rifaximinkezelés során. Kettős vak, kontrollált vizsgálatokban grade 0-<1 és grade 2 közötti HE kezelésében a rifaximin szignifikánsan hatékonyabbnak és költséghatékonyabbnak bizonyult a placebónál és a diszacharidkészítményeknél, így a laktulózkezelésnél is. Ezért, valamint biztonságossága és jó tolerálhatósága miatt grade ≤2 HE kezelésére az első választandó szer – és más készítményekkel kiegészítve ennél magasabb fokú HE

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 238

esetén is ajánlható. A portalis hipertenzió csökkentésére végzett transjugularis intrahepaticus portoszisztémás sönt beültetése, és a sebészi portoszisztémás sönt kialakítása nyomán kialakuló vagy progrediáló HE kezelésére és megelőzésére szintén alkalmas, és megfelelő rifaximinprofilaxis mellett grade <2 HE megléte esetén is vállalható lehet a sönt kialakítása – a várható előny (varixvérzés megelőzése, refrakter ascites kontrollja) és a HE-ből adódó kockázat körültekintő mérlegelésével. A rifaximin adagja manifeszt HE kezelésére napi 3 × 400 mg, prevenció céljából és rekurrens HE megelőzésére intermittálva (havonta 1-2 hétig) napi 2-3 × 200-400 mg az ajánlott dózis. Grade 2–4 HE esetén laktulózzal kombinálható.

Fel nem szívódó antibiotikumként korábban kiterjedten használták az aminoglikozidok csoportjába tartozó neomycint. Jelentős ototo- és nephrotoxicitas miatt hazánkban (is) több éve kivonták a forgalomból.

Diszacharidkészítmények

A már kialakult akut vagy krónikus HE kezelésében elterjedten használunk diszacharidkészítményeket (laktulóz, laktitol). Enyhe HE esetén szájon át adhatók, grade 3 és grade 4 HE esetén nasogastricus szondán át vagy beöntésben is alkalmazhatók. Súlyos HE, és különösen ehhez társuló gastrointestinalis vérzés esetén a béltisztítás egyéb módjai is alkalmazhatók, akár nasogastricus szondán át (pl. 1000 ml mannit vagy polietilén-glikol-tartalmú oldat), akár beöntés formájában (pl. 10%-os magnézium-szulfát oldat).

A *laktulóz* (béta-galaktozidofruktóz) és a laktitol (béta-galaktozidoszorbitol) ozmotikus hashajtók. Csökkentik a vastagbél bakteriális flóráját, ezzel a toxikus anyagok termelését, egyúttal csökkentik az azok felszívódására rendelkezésre álló időt. A laktulóz lebomlása során a vastagbélben tejsavvá és ecetsavvá alakul. Ez a béltartalom pH-jának csökkenéséhez vezet, mely részben gátolja a coliform baktériumok szaporodását, másrészt elősegíti a nem ammóniatermelő lactobacillusok kolonizációját. Ugyancsak a savanyú pH eredményezi a keletkező bakteriális eredetű ammónia mérsékeltebb felszívódását. Kellemetlen mellékhatásai (émelygés, hányinger, hányás, hasi diszkomfort) miatt azonban a betegek egy része nehezen tolerálja.

Elterjedtségükhöz mérten a diszacharidok hatékonyságával foglalkozó közlemények eredményei ellentmondóak. Bár néhány végpont vonatkozásában a placebónál hatékonyabbak, nem sikerült igazolni, hogy használatuk megnövelné a várható túlélést. *Ugyanakkor valamennyi ajánlás használatuk mellett szól májelégtelenségben szenvedő betegek gastrointestinalis vérzése esetén.* A laktulóz HE esetén napi 1–5 × 10-30 ml adagban úgy adagolandó, hogy a betegnek napi 2-3 laza székletet biztosítson. Amennyiben szájon át vagy szondán keresztül nem adható, magas beöntésként is alkalmazható (pl. 300 ml laktulóz + 700 ml víz).

Ureaciklus aktiválása

Az emelkedett ammóniaszint csökkentésének egy lehetséges útja az elimináció fokozása. Ennek lehetséges módja az ureaciklus aktiválása. Hazánkban jelenleg az L-ornitin-L-aszpartát készítmény érhető el, amely az ureaciklus fokozása révén csökkenti az ammóniaszintet. Másrészt az L-ornitin-L-aszpartátból a vastagbélben képződő glutamát az ammóniát glutaminná való átalakulás közben megköti. A felszabaduló glutamin egyrészt az ammónia nem toxikus kiválasztási formája, másrészt szintén az ureaciklus aktivátora. Parenteralis és per os készítmény is rendelkezésre áll, napi dózisa 15–20 g. Klinikai vizsgálatokban placebóval szemben szignifikánsan csökkentette az ammóniaszintet és ugyancsak javulást sikerült elérni a mentális státusban krónikus HE esetén.

Elágazó láncú aminosavak

A HE kialakulásában szerepet játszó hamis neurotranszmitterek elsősorban aromás aminosavakból képződnek. Az elágazó láncú aminosavak relatív túlsúlya elméletileg csökkenti a hamis transzmitterek képződését. A klinikai vizsgálatokban is kimutatható kedvező biokémiai hatások ellenére hatékonyságuk ún. „kemény” végpontok alapján nem igazolt, ezért megítélésük és használatuk is ellentmondásos, költséghatékonyságuk kétséges. Parenteralis és per os készítmények is rendelkezésre állnak, de csak egyes speciális esetekben ajánlhatók.

Szisztémásan ható antibiotikumok

Bakteriális fertőzések, spontán bakteriális peritonitis, sepsis esetén korai célzott antibiotikus kezelés szükséges, májelégtelenségben szenvedő betegek gastrointestinalis vérzése esetén pedig preventív szisztémás antibiotikus kezelés indokolt. Ez utóbbi indikációban 5–14 napos ceftriaxon-, ciprofloxacin-, norfloxacin- vagy metronidazolkezelés egyaránt hatásosnak tűnik. Tartós vagy kúraszerű preventív alkalmazásuk ugyanakkor nem ajánlott, részben mellékhatások, részben rezisztencia kialakulásának veszélye miatt (különösen metronidazol esetén). Más szisztémás antibiotikummal szemben rezisztens kórokozó által okozott súlyos fertőzés vagy metronidazollal szemben rezisztens *Clostridium difficile*-fertőzés esetén vancomycin lehet szükséges (utóbbi esetben per os oldatban adandó).

Mesterséges májtámogató kezelés

Az elmúlt években elérhetővé vált az ammóniaszintet a hemodialízishez némiképp hasonló elven és apparátusrendszerrel csökkentő kétféle mesterséges májtámogató kezelés, a MARS (Molekuláris Adszorbens Recirkulációs Szisztéma) és a PROMETHEUS. Mindkét rendszer toxikus anyagokat (például ammóniát) szűr ki a

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 239

rajta átáramoltatott vérből, és a máj kiválasztó működésének támogatásával stabilizálja a májelégtelenségben szenvedő betegek állapotát a májelégtelenség megszűnéséig vagy a májátültetésig. Klinikai vizsgálatokban mindkettő alkalmasnak bizonyult a HE fokának csökkentésére. Jelentős költsége miatt csak centrumokban, elsősorban súlyos akut májelégtelenség esetén javasolható ez a kezelés az akut májtranszplantáció megszervezéséig, vagy a májműködés spontán helyreállásáig rendelkezésre álló időintervallum megnövelésére. *Nem javasolható ugyanakkor olyan esetekben, amikor az időleges májtámogató kezelés mellett sem várható a beteg tartós túlélését biztosító májműködés helyreállása és/vagy nem jön szóba májátültetés.* Kísérleti stádiumban van a májsejtszuszpenzión átáramoltatással történő májpótló kezelés kifejlesztése.

Gondozás

A HE-s betegek gondozása során a májcirrhosisos betegek gondozásának szempontjai érvényesülnek. Ez magában foglalja a hepatitis-A- és hepatitis B-vírusfertőzéseken át nem esettek vakcinálását, a szezonális védőoltások javaslatát, a májműködés félévenkénti ellenőrzését (beleértve a HE objektív skálán történő követését), nyelőcső-varicositas esetén annak endoszkópos követését, a májbetegség progressziója esetén az esetleges májtranszplantáció mérlegelését és az arra történő felkészítést, és a hepatocellularis carcinoma kialakulásának veszélye miatt a máj évenkénti UH-vizsgálatát. Ezektől várható a további komplikációk megelőzése, kialakulásuk esetén korai kezelésük, összességében az életminőség és az életkilátások javulása.

Irodalom

1. **Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C:** Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: Systematic review of randomised trials. BMJ 2004; **328:** 1046-50.
2. **Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al.:** Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. NEJM 2010; **362:** 1071-81.
3. **Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, Uribe M:** Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding – an updated Cochrane review. Aliment Pharmacol Ther. 2011; **34:** 509-18.
4. **Erőss BM, Székely Gy, Nemesánszky E:** A hepaticus encephalopathia kezelésének újabb lehetősége: irodalmi adatok és saját tapasztalatok. LAM 2006; **16:** 552-6.
5. **Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT:** Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology 2002; **35:** 716-21.
6. Hepatic encephalopathy. In: **Kuntz, E and Kuntz, HD (editors):** Hepatology. 3rd Edition. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2008, Chapter 15., pp. 272-92.
7. **Hunyady B:** A hepaticus encephalopathia megelőzésének és kezelésének lehetőségei. LAM 2012; **22:** 345-52.
8. **Ortis M, Carlos J, Cordoba J:** Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. J Hepatol 2005; **42:** S45-53.
9. **Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A, Massa P, Vallerino E, et al.:** Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. Drugs 2010; **70:** 1131-48.
10. **Rademacher S, Oppert M, Jörres A:** Artificial extracorporeal liver support therapy in patients with severe liver failure. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011; **5:** 591-9.
11. **Taneja SK, Dhiman RK:** Prevention and management of bacterial infections in cirrhosis. Int J Hepatol 2011: 784540. doi:10.4061/2011/784540.

Levelezési cím: Dr. Hunyady Béla
Kaposi Mór Oktató Kórház, Belgyógyászati Osztály
7400 Kaposvár, Tallián Gy. u. 20–32.
E-mail: bhunyady@yahoo.com

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 240

ACHLORHYDRIA – A PROTONPUMPAGÁTLÓ-KEZELÉS LEHETSÉGES KOCKÁZATA?

Dr. Bajor Judit

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A protonpumpagátlók (PPI) hatékony és biztonságos szerek a savfüggő kórképek kezelésében és a prevencióban. Hosszú távú alkalmazásukkal kapcsolatban az utóbbi időben több szövődmény lehetősége is felmerült. Közleményünk a PPI szerek achlorhydriával összefüggő mellékhatásait foglalja össze. A jelenlegi irodalmi adatok arra utalnak, hogy a mellékhatások valós kockázata kismértékű, esetenként vitatott, így nem indokolt, hogy megfelelő javallat esetén mellőzzük ezeket a gyógyszereket. A kezelést mindig a lehető legrövidebb ideig, a legkisebb dózisban alkalmazzuk, így minimálisra csökkenthetjük a kedvezőtlen események számát.***

Kulcsszavak: ***protonpumpagátló, achlorhydria, mellékhatás***

Bajor J.: ACHLORHYDRIA – POSSIBLE RISK OF PROTON PUMP INHIBITORS

SUMMARY: ***Proton pump inhibitors (PPI) are safe and effective drugs in the treatment of acid related disorders. In recent years, concerns have been raised about the safety of long-term PPI therapy. This review focuses on the side effects of PPI associated achlorhydria. According to the current data, the real risk of complications are low, and sometime even questionable, therefore we should not omit this therapy when it's indicated. To minimize the adverse events, the best approach is to use PPIs for the shortest time, with the lowest possible dose.***

Key words: ***proton pump inhibitor, achlorhydria, side effect***

Magy Belorv Arch 2012; ***65:*** *240–248.*

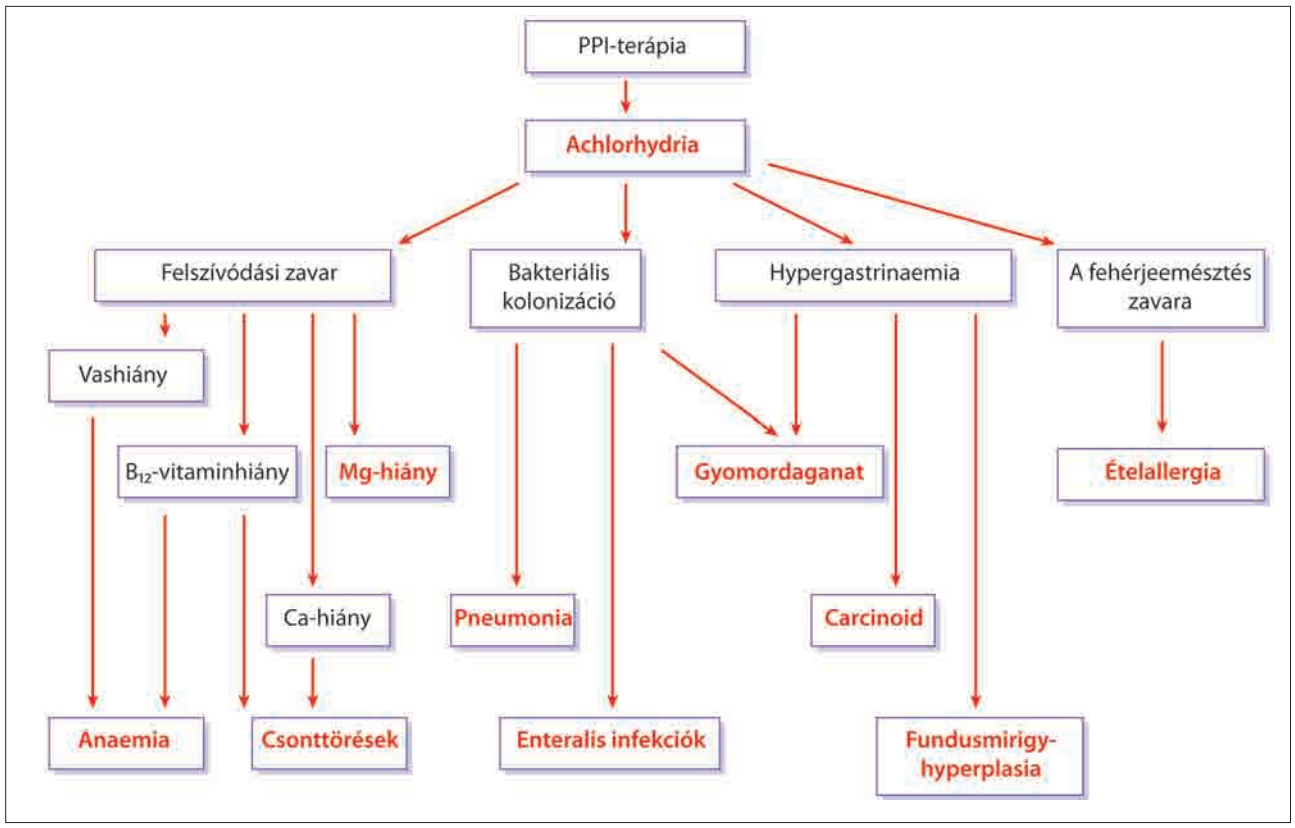
A protonpumpagátlók felfedezése forradalmasította a savfüggő kórképek kezelését. Erőteljes savcsökkentő potenciáljuknak köszönhetően igen hatékonyak a gastrooesophagealis reflux betegség, a peptikus fekélybetegség kezelésében, a Helicobacter pylori (H. pylori) eradicatiójában és az NSAID-, ASA-terápia gastrointestinalis mellékhatásainak kivédésében. Hatékonyságuk, széles körű alkalmazhatóságuk, biztonságosságuk miatt világszerte a leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak, és már recept nélkül is kaphatók. A mellékhatások ritkák és enyhék, kb. 1–3%-ban jelentkeznek, általában a gyógyszercsoport valamennyi tagjára érvényes módon. Ugyanakkor a protonpumpagátlók egyre szélesebb körű elterjedése és a gyakori tartós, akár évtizedekig tartó alkalmazás miatt az esetleges mellékhatásokat nem hagyhatjuk figyelmen kívül. Az utóbbi években számos tanulmány látott napvilágot, amelyek felhívják a figyelmet a lehetséges veszélyekre. A felmerülő negatív hatások szinte mindegyike a protonpumpagátlók fő hatásának tudható be: irreverzíbilisen gátolják a parietalis sejt működését, ezáltal a gyomor savtermelése drámaian csökken. Az így létrejött hypo-, ill. achlorhydria számos következménnyel jár. Savra szükség van az emésztési és felszívódási folyamatokhoz, annak hiánya egyes anyagok (Fe, Ca, Mg, B_{12}-vitamin) malabszorpciójához vezethet. Lehetséges következményként anaemia, ritmuszavar alakulhat ki, ennél azonban komolyabb aggodalmat okoz a csontképzés esetleges zavara, mely a csonttörési kockázatot növeli. Legkomolyabb félelem a daganatos betegségek fokozott kockázatának lehetősége miatt van. A hypo-, ill. anaciditas a szérumgasztrinszint kompenzatórikus emelkedését okozza. A hypergastrinaemia trophicus hatást fejt ki a gyomor-bél rendszer több sejttípusára, így a gyomorpolypusok, gyomorrák, vastagbélrák, carcinoid kialakulásának kockázata nőhet. A gyomorsav barrier szerepéből adódóan a savszekréció csökkentése mellett bizonyos fertőzések gyakoribb előfordulása is várható. Újabban felfedezett összefüggés, hogy a savhiány melletti fehérjeemésztési zavar az ételallergiák létrejöttében is szerepet játszhat. Az *1. ábra* a PPI-terápia okozta achlorhydria lehetséges következményeit foglalja össze.

Felszívódási zavar

Hypomagnesiaemia

A tartós PPI-kezelés egyik ritka következménye a hypomagnesiaemia, ami esetenként súlyos szövődmé-

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 241



1. ábra. A PPI-terápia lehetséges következményei

nyek (tetánia, görcsök, szívritmuszavarok) okozója lehet. Kevés adat áll rendelkezésre, egyelőre főként esetismertetések formájában.[7, 17, 30, 38, 49] Csoporthatásról van szó, a mechanizmus azonban nem tisztázott.[104] A magnézium felszívódása a bélből paracelluláris úton, passzív transzporttal és transzcelluláris úton, aktív transzporttal történik. Felmerült annak a lehetősége, hogy a PPI megváltoztatja a paracelluláris transzportot az intestinalis permeabilitás és a tight junction funkció megváltoztatásával.[72] Más szerzők, tekintettel az orális Mg-pótlás eredményességére, a paracelluláris utat intaktnak gondolják.[7, 38] Valószínűbb, hogy a Mg aktív transzportjáért felelős komplex transzport rendszer működése változik meg a külső protonkínálat és a lokális pH megváltozásával.[7, 38, 47, 49] A Mg-szint a PPI elhagyásával 1-2 hét alatt rendeződik. Ha a PPI nem hagyható el, a Mg pótlása is eredményes.[47, 72] Erre a ritka szövődményre – melyre az FDA is felhívja a figyelmet – elsősorban idős, alultáplált, digitálisz-, diuretikumkezelésben részesülő betegeknél kell gondolni, és akár a Mg-szint rendszeres ellenőrzése is indokolt lehet.[18, 49, 93]

Vashiány

Az étellel bejutó vas 66%-ban nem hem formában van jelen, melynek felszívódását a gyomorsav jelentősen befolyásolja.[104] A sav hatására az ételből szabaddá váló ferri-sók ferro-vassá redukálódnak, ezáltal felszívódásra alkalmassá válnak. Elméletileg tehát a duodenumban zajló vasfelszívódás savhiány esetén csökken, ugyanakkor a klinikai adatok ellentmondásosak.[30, 72, 77] Normális körülmények közt, megfelelő vegyes táplálkozás mellett nem igazolódott, hogy a tartós PPI-terápia vashiányt okozna, ezért nem is indokolt a vasanyagcsere rutinszerű ellenőrzése (72, 84). Egy Zollinger–Ellinson-szindrómás betegeket vizsgáló tanulmányban 6 év tartós PPI-terápia mellett sem találtak vashiányt.[77] Egy másik retrospektív vizsgálatban 98, tartós PPI-terápiában részesülő beteg hematológiai paramétereit hasonlították össze kontroll betegekével.[70] Szignifikáns hemoglobin- és hematokritcsökkenést tapasztaltak legalább 1 évig tartó PPI-terápiát követően. A csökkenés a betegek 20%-ában klinikailag is jelentős volt. A kontroll csoporthoz képest a PPI-szedők ugyan nagyobb arányban részesültek egyidejű ASA-, NSAID-terápiában – amely szintén vezethet anaemiához – a különbség azonban nem volt szignifikáns. A vasfelszívódás csökkenése, mint mellékhatás egyes betegségekben kifejezetten előnyös lehet. Hereditaer haemochromatosisos betegeket vizsgálva kimutatták, hogy a postprandialis vasfelszívódás már 7 napos PPI-terápiát követően csökken, a tartósan PPI-t szedőkben (átlag 3,8 év) pedig szignifikánsan alacsonyabb hematokrit, ferritinszintek mellett kevesebb phlebotomiára volt szükség.[28]

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 242

B_{12}-vitamin-hiány

A B_{12}-vitamin felszívódásához is szükség van gyomorsavra.[47, 72] A sav hatására aktiválódó pepszin az ételből kobalamint szabadít fel, amely ezután az R-proteinhez, majd erről duodenalis enzimek hatására leválva az intrinszik faktorhoz kötődik. Ez a komplex az ileumban szívódik fel. PPI-terápia mellett csökkenhet a B_{12}-vitamin felszívódása, aminek anaemia, idegrendszeri tünetek, fokozott osteoporosisrizikó lehet a következménye.[104] Mivel azonban B_{12}-vitaminból nagy a funkcionális tartalék a szervezetben, a legtöbb egyénben normális étrend mellett nem alakul ki vitaminhiány.[72] Az eddigi retrospektív vizsgálatok adatai ellentmondásosak. Úgy tűnik, hogy B_{12}-vitamin-pótlásra idős, alultáplált betegek esetén, ill. hosszú távú, nagy dózisú PPI-terápia alkalmazásakor lehet szükség.[26, 30, 83, 96] Egy vizsgálatban 60 év feletti, szociális otthonban élő betegek 1 éven túl alkalmazott PPI-terápiáját követően mutattak ki B_{12}-vitamin-hiányt, amelyet 8 héten át orrspray formájában bevitt B_{12}-vitaminnal rendeztek (68). Az eddigi vizsgálatok eredményei azonban nem indokolják tartós PPI-terápia mellett a B_{12}-vitamin-szint rutinszerű ellenőrzését.[11, 72]

Csonttörés

2006-ban Yang és Vestergaard két egymástól független nagy eset-kontrollos vizsgálata hívta fel a figyelmet arra, hogy PPI-terápia mellett nagyobb számban észleltek csonttöréseket (98, 103). 2010 májusában elsősorban erre a két vizsgálatra alapozva fogalmazta meg az FDA állásfoglalását, amely szerint a hosszú távú, nagy dózisú PPI-terápia valószínűleg növeli a csípő- és csigolyatörés kockázatát.[30, 50, 54]

A protonpumpagátlók több lehetséges módon is csökkenthetik a csont erősségét, így növelve a törési kockázatot. A gyomorsav segíti az oldhatatlan kalciumfelszívódását, sav hiányában a Ca-karbonát felszívódása lényegesen csökken.[29, 47, 72] Néhány vizsgálatban, főként idős nőkben, omeprasolkezelés mellett csökkent kalciumfelszívódást tapasztaltak, míg egészséges fiatalokban a tejtermékekben található kalcium felszívódása nem károsodott.[29, 73] A felszívódási zavar mellett a hypoaciditas okozta hypergastrinaemia és következményes szekunder hyperparathyreosis szintén a csontreszorpció irányában hat.[53, 104] A harmadik fontos tényező lehet a felszívódási zavarból eredő B_{12}-vitamin-hiány. A B_{12}-vitamin szükséges az osteoblast megfelelő működéshez, ill. hiánya másodlagos módon homocysteinaemiához vezet. A homocysteinuria a csontképzést valószínűleg a kollagén keresztkötések létrejöttének gátlásával károsítja.[104] A protonpumpagátlók közvetlen módon is hatnak a csontanyagcserére. Protonpumpa (H^+/K^+ ATP-áz) az osteoclastokban is található, ezek „savasítják” a csontmátrixot a csontreszorpció során.[53] A csontreszorpció gátlása a csontturnover akadályoztatása és a microfracturák javításának kiesése miatt vezet a csonterősség csökkenéséhez.[53, 82]

A PPI-terápia és a csonttörési kockázat közötti összefüggés tisztázására számos vizsgálat és metaanalízis történt, amelyek közül egyesek alátámasztják az összefüggést, másokban ezt nem igazolták, vagy csak egyéb rizikófaktor fennállása esetén.[6, 13, 20, 29, 33, 34, 50, 54, 59, 63, 81, 82, 98, 99, 105] Targownik 2008-as eset-kontrollos tanulmánya alapján a 7 évnél tovább szedett PPI megnöveli az osteoporosis és csonttörés kockázatát, majd egy 2010-es vizsgálatban úgy találta, hogy a protonpumpagátlók nem okoznak osteoporosist vagy gyorsult csonttömegvesztést.[81, 82] Véleménye szerint a csonttörési rizikó fokozódásában az osteoporosison kívül más tényezők is szerepet játszhatnak. Kaye 50 év feletti betegek esetén más major rizikófaktor hiányában nem talált fokozott osteoporosiskockázatot PPI-t szedőkben.[33] Gray 2010-ben közölt prospektív analízisében 161 806 postmenopausalis nő eredményét közölte: nem találta fokozottnak a combnyaktörés rizikóját, de az összes törések száma, a csigolya- és kartörés kockázata kissé nőtt.[20] Pouwels minimálisan emelkedett kockázatot észlelt a csípőtörés vonatkozásában, véleménye szerint nincs ok-okozati összefüggés a törés és a PPI-szedés között, és nem javasolja emiatt a PPI elhagyását.[63] Tekintettel a kérdés fontosságára, a témában az elmúlt évben több nagy metaanalízis is született, amelyek konklúziójukban igen óvatosan fogalmaznak, és egyben sürgetik a kontrollált prospektív vizsgálatokat.[13, 40, 59, 105] Valószínűleg mérsékelten emelkedett csonttörési kockázattal kell számolni, főként nagyobb adagok, hosszú távú alkalmazás esetén. Az ok-okozati összefüggés nem egyértelműen bizonyítható, és számos egyéb rizikófaktor (kor, nem dohányzás stb.) szerepe is fontossá válik. H_2-receptor-antagonisták ebből a szempontból biztonságosabbnak tűnnek.[6, 13, 40, 59, 98, 105, 106] A csonttörések megelőzésére a PPI-terápiában részesülők esetén ugyanazok a megfontolások érvényesek, mint e terápia nélkül. Fontos a megfelelő kalciumbevitel biztosítása, elsősorban Ca-citrát és szerves kalcium (tejtermék) formájában, fontos a mozgás és dohányzás elhagyása.[72] A PPI-terápia elhagyása csupán ilyen megfontolásból még idősekben sem indokolt, de érdemes az indikációt felülbírálni. Az osteoporosisszűrés kérdésében az általános ajánlásokat kell figyelembe venni, önmagában a PPI szedése semmiképpen nem jelent szűrési javallatot.[54] Fokozottabb figyelmet kell fordítani azonban az egyéb okból nagyobb csonttörési kockázatának kitett betegekre (coeliakia, gyulladásos bélbetegségek, májcirrhosis, alkoholizmus, krónikus vesebetegség), ha tartós PPI-terápiát állítunk be. A H_2-receptor-blokkoló terápiára váltást, ha az indikáció engedi, egyedi elbírálás alapján érdemes megfontolni.[25, 40, 84]

Fertőzések

Pneumonia

A gyomornedv fontos barrierfunkciót lát el a mikrobák elleni védekezésben, megakadályozza a baktériumok

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 243

kolonizációját. Ennek a védőfunkciónak a kiesésével bizonyos fertőzések kialakulásának kockázata nő.[41, 42, 64] A savhiány mellett kialakuló pneumoniát a mikroaspiráció és pulmonalis kolonizáció következményének tartjuk.[14, 72, 75] A savcsökkentő szerek és a közösségben szerzett pneumonia kockázatának kapcsolatát vizsgáló klinikai tanulmányok adatai ellentmondásosak.[10, 24, 80] Néhány vizsgálatban egyértelmű kockázatnövekedést észleltek,[41, 42, 69] másokban ezt az összefüggést nem sikerült igazolni,[3, 10, 12, 16, 80] vagy csak jelentéktelen mértékben.[24, 57, 66, 67] Az első nagy betegcsoportban végzett adatgyűjtés Laheij és munkatársai nevéhez kötődik.[41, 42] Pneumonia miatt kezelt 5551 beteg gyógyszerelését vizsgálták: savcsökkentő terápia mellett a pneumonia előfordulását 2,34-szer nagyobbnak találták a kontroll csoporténál, a kockázat a PPI-adag növekedésével nőtt. Egy másik, nagy dán vizsgálatban 1,5-szeres kockázatnövekedést észleltek, amely a dózistól független, viszont a terápia időtartama lényegesen befolyásolja: az első héten akár ötszörös lehet, a tartós adás ideje alatt viszont lényegesen csökken.[21] Sarkar és munkatársai adatai szerint a kockázat csak a terápia első 48 órájában jelentős, a későbbiek során csökken és 30 nap után már nem észlelhető.[69] Az ARIADNE vizsgálatban, mely az Astra Zeneca adatbázisát dolgozza fel (31 vizsgálat metaanalízise) az esomeprasolterápia és a pneumoniaelőfordulás viszonylatában nem igazoltak összefüggést.[12] A heterogén adatok és a jól strukturált, kontrollált, placebokontrollos, prospektív vizsgálatok hiánya miatt a metaanalízisek általában úgy foglalnak állást, hogy a kockázat kicsi, de valós,[14, 15, 32, 53, 80] és főként a terápia első heteiben észlelhető. Az adatok értékelésénél problémát jelent, hogy a GERD-ben szenvedő betegekben önmagában is fokozott a mikroaspiráció és légúti szövődmények kockázata, ill. hogy nem konzekvensen ugyanaz a baktériumflóra tenyészthető ki a bronchoalveolaris lavage-zsal nyert mintából, mint a gyomornedvből.[84] Ugyanakkor ismert, hogy a protonpumpagátlók kísérleti körülmények között megváltoztatják az immunsejtek működését, gátolják a neutrophil granulocyta funkciót és az NK-sejt-aktivitást, gátolják az adhéziós molekulák expresszióját.[4, 107] Ezeknek a hatásoknak a klinikai jelentősége egyelőre kérdéses, hiszen a kísérletes körülmények között alkalmazott nagy gyógyszer-koncentráció in vivo sosem valósul meg. Nehezen magyarázható, hogy a pneumonia kockázatának fokozódása a protonpumpagátló kezelés el-ső néhány napjában (leginkább az első 48 órában) észlelhető, ugyanakkor a savszekréció-gátlók maximális terápiás hatásának kifejlődéséhez átlagosan 1 hét szükséges.[104] Az ok-okozati összefüggés ezen az alapon megkérdőjelezhető, mint ahogy az is, hogy idős, számos társbetegségben szenvedő betegek tüdőgyulladása esetén a savszekréció-gátló használata mennyire tekinthető önálló rizikófaktornak, így a legtöbb szerző nem ajánlja emiatt a PPI-felírási szokások megváltoztatását.[14, 18, 47, 72, 80, 95]

Enteralis fertőzések

Az epidemiológiai adatok a *Clostridium difficile*- (C. difficile-) fertőzések számának jelentős emelkedésére hívják fel a figyelmet. Ennek hátterében egyes vélemények szerint az antibiotikumok használatának növekedése mellett a PPI-k széles körű elterjedése állhat.[53] Tény, hogy hypochlorhydria mellett a normális bélflóra megváltozik, a savérzékeny kórokozók (salmonella, enteropatogén *E. coli*, campylobacter, *C. difficile*, *Vibrio cholerae*, listeria, giardia) túlélése nő.[2, 53, 84, 104] A C. difficile vegetatív alakjának túlélése jelentősen savfüggő, így a savtermelés csökkentése kedvez az infekciónak, emellett a hipervirulens törzsek gyakoribbá válása is észlelhető. Az idős kor és az antibiotikum-szedés ezt tovább rontja, a PPI önálló kóroki szerepe nem egyértelmű.[58] Kevés prospektív tanulmány áll rendelkezésre, de a retrospektív vizsgálatok és metaanalízisek alapján úgy tűnik, valósan 2-3-szoros kockázattal kell számolni tartós PPI-terápia mellett, míg a H_2-receptor-blokkolókra vonatkoztatva ez csak kb. 1,5-szeres.[8, 18, 27, 39, 44, 47] A kockázat dózisfüggő, a nagyobb adag fokozott kockázatot jelent.[27] A PPI-terápiának – más rizikófaktorok mellett – valószínűleg szerepe van a C. difficile-infekciók recidívájában is,[35, 45] ezért a PPI elhagyása súlyos, visszatérő enteralis infekció esetén mindenképpen megfontolandó.[72]

Egyéb fertőzések

Májcirrhosisos betegben a PPI alkalmazása körültekintést igényel. A máj kóros működése következtében csökken a metabolizmus, nő a féléletidő, dóziscsökkentésre lehet szükség.[46] Egy retrospektív vizsgálatban PPI-terápia mellett a cirrhosisos betegekben a spontán bakteriális peritonitis gyakoribb előfordulását észlelték (odds: 4,31). A szerzők rámutatnak, hogy a betegek csaknem felében a PPI-terápiának nem volt javallata.[1] A krónikus PPI-terápia idősekben független rizikófaktor a kontaminált vékonybél szindróma kialakulására is (odds: 7,9).[48]

Emésztőszervi daganatok

Fundusmirigy-polypusok

A fundusmirigy-polypusok (FMP) a leggyakoribb polypusok a gyomorban, az átlagnépességben 1,9%-ban fordulnak elő, ugyanakkor familiáris adenomatosus polyposishoz (FAP) igen nagy arányban, kb. 84%-ban társulnak.[5, 37, 72, 78, 84] A polypusok gyakran multiplexek, a fundusban, esetleg a corpusban helyezkednek el. Jelentőségük nem ismert, jóindulatú elváltozásnak tartjuk őket. Szövettanilag a fundusmirigy-kivezetések elzáródásából adódó ballonszerűen tágult mirigyeknek felelnek meg, amelyek a hypergastrinaemia trophicus hatásának következményei.[47, 53] Tartós (1 éven túli) PPI-terápia mellett előfordulásuk 4-szeresre nő (7–

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:55 Page 244

10%), de a PPI elhagyásával visszafejlődnek.[72, 78] Sporadikus esetben a dysplasia kialakulása elenyésző, familiáris adenomatosus polyposisban szenvedő betegben azonban az előfordulás 25–44%-ra tehető.[78, 84] A fundusmirigy-polypusokat jóindulatú elváltozásnak tartjuk, nincs adat, hogy a gyomortumor kockázatát növelnék, ezért nem indokolt endoszkópos követés vagy polypectomia.[19, 37, 47, 72] Kivételt képez a FAP-asszociált FMP. Itt sincs bizonyíték arra, hogy nő a carcinomakockázat, de endoszkópos követés javasolt, és a PPI elhagyása megfontolandó.[72]

Vastagbéldaganat

A PPI-terápia okozta hypergastrinaemia trophicus hatású számos epithelialis sejtre, ezért felmerül a kérdés, nem vezet-e ez emésztőszervi daganatok kialakulásához. Állatkísérletben FAP egereknek omperasolt adva nőtt az adenomasejtek proliferációja, csökkent a túlélés.[100] Egy 1998-ban közölt epidemiológiai vizsgálatban 128 992 önkéntes szérumgasztrinszintjét határozták meg, majd átlag 15,3 év követés után azt tapasztalták, hogy a hypergastrinaemiások közt nagyobb arányban alakult ki vastagbéldaganat (odds: 3,9).[85] Azóta egyetlen vizsgálatban sem igazolták ezt az összefüggést, sőt több népességalapú vizsgálat cáfolta azt.[65, 79, 102] PPI-terápia mellett a vastagbél-adenomák számában, nagyságában, szövettani jellegzetességében sem írtak le változást.[74] A vastagbéldaganat kifejlődése komplex folyamat, és egyelőre nincs hitelt érdemlő bizonyíték arra, hogy a PPI-terápia okozta mérsékelt hypergastrinaemia önmagában hatással lenne rá.[31]

Gyomordaganat

A gyomorrák-előfordulás PPI-terápia melletti növekedését több elméleti megfontolás támogatja. Az achlorhydria következtében kialakuló esetleges bakteriális túlnövés magasabb nitrozamin-koncentrációt eredményez a gyomorban, ez elméletileg nagyobb carcinomakockázatot jelent.[43, 101] A gyomor-pH változása az aerob baktériumok túlnövésének kedvez, ami a gyomorban jelen lévő etanolt acetaldehiddé alakítja, ez szintén lokális karcinogén anyag.[94] Egyes kísérletes adatok arra utalnak, hogy a PPI csökkenti a gyomorban lévő C-vitamin-koncentrációt és annak antioxidáns hatását.[56, 76] A hypergastrinaemia okozta trophicus hatás szintén rákrizikót növelő tényező lehet.[37] A gyomor karcinogén tényezői közül egyértelműen a Helicobacter pylori (H. pylori) áll az első helyen – nem véletlenül nyilvánította a WHO 1994-ben 1. osztályú karcinogénné. A H. pylori-fertőzés mellett alkalmazott PPI-kezelés növelheti a corpusgastritis gyakoriságát és gyorsíthatja a nyálkahártya-atrophia kialakulását, amely atrophia-intestinalis metaplasia szekvencia révén adenocarcinoma kialakulásához vezethet.[19, 25, 37, 86, 97] Egy közelmúltban végzett vizsgálat alátámasztani látszik ezt a feltételezést: H. pylori-pozitív corpusgastritises mongol futóegerekben omeprasolterápia mellett szignifikánsan nagyobb gyomorcarcinoma-előfordulást tapasztaltak.[22] Emberben azonban a mai napig nincs olyan kontrollált vizsgálat, ami bizonyítaná, hogy H. pylori-fertőzött egyénekben tartós PPI-kezelés mellett fokozott lenne a gyomorrák kockázata.[18, 19, 36, 37, 62, 72, 84, 95, 104]

A Maastricht IV. konferencia ajánlása szerint gyomorrákkockázat-csökkentés céljából jelenleg a leghatékonyabb stratégia, ha a hosszú távú PPI-terápia megkezdése előtt H. pylori-eradicatiót végzünk.[51] Az ESGE – a HP-eradicatio mellett – a gyomor praecancerosus állapotainak követését tartja célravezetőnek, így extenzív atrophia (corpus és antrum) és/vagy intestinalis metaplasia esetén 3 évente endoszkópos követést javasol.[9]

Carcinoid

A gyomorcarcinoidok növekvő számát egyes szerzők a protonpumpagátlók széles körű elterjedésével vélik összefüggésbe hozni.[19, 55] A PPI-k okozta hypergastrinaemia proliferatív hatású az enterochromaffin sejtekre (ECL), krónikus PPI-szedők 10–30%-ában (főként a H. pylori-fertőzöttekben és nőkben) fokális ECL-hyperplasia alakul ki. Nagy riadalmat keltett, amikor nőstény patkányokban omeprasolterápia mellett ECL-hyperplasia és carcinoid kialakulását észlelték,[23] de ezt azóta más speciesben, így emberben sem tapasztalták. Ennek magyarázatául szolgálhat, hogy a patkánygyomorban az ECL-sejtek aránya jóval magasabb, mint más fajokban, mint ahogy a PPI-kezelés okozta hypergastrinaemia is (emberben általában csak enyhe és a kezelés első hónapjaiban jelentkező gasztrinszint-emelkedés észlelhető).[43] Tény, hogy emberben nem írták le soha carcinoid kialalkulását hosszú távú PPI-terápia következményeként.[19, 47, 72] Az eddigi adatok arra utalnak, hogy a tartós hypergastrinaemia és ECL-sejt-hyperplasia önmagában nem vezet carcinoidhoz, csak ha egyéb – elsősorban genetikai – tényezők (pl. gastritis, atrophia, MEN1, ZES, anaemia perniciosa) is jelen vannak.[31] Bizonyítékok hiányában egyelőre az a javaslat, hogy a PPI-kezelést carcinoid kialakulásakor javasolt leállítani, megelőzési célzattal azonban nem.[53]

Ételallergia

Ha egy ételfehérje a károsodott gyomoremésztés miatt nem bomlik le, IgE-mediált ételallergia alakulhat ki.[53, 60, 61, 87, 88, 89] Számos potenciális antigén, ami normális körülmények közt a gyomorban megemésztődik, antigénné válik, ha a gyomor-pH emelkedik. Az ételallergének 2 típusát különböztetjük meg: az egyik csoportba az ún. direkt szenzitizáló, valódi (komplett) antigének tartoznak, melyek az emésztésnek ellenállnak (pl. tehéntej, szezámmag). A másik csoport a nem szenzitizáló, inkomplett antigének csoportja, melyek általában haptének, sav jelenlétében a gyomorban lebomlanak, elvesztik allergizáló képességüket (pl. zöld-

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:56 Page 245

ségek, gyümölcsök, hal). Mivel a gyomor fehérjebontó enzime, a pepszin csak sav jelenlétében aktív, nem meglepő, hogy savszekréció-gátlók adása mellett az ételfehérjék normális esetben degradálódó B-sejt-epitópjai megmaradhatnak. A savcsökkentő szerek és ételallergiák kialakulása közötti összefüggésre elsőként egy bécsi munkacsoport hívta fel a figyelmet.[60, 71, 87, 88, 89, 90, 91] In vitro igazolták, hogy a gyomor-pH kismértékű emelkedése is drámai hatással van a fő halantigén, a parvalbumin emésztésére, és ezáltal IgE-kötő és hisztaminfelszabadító kapacitására.[91] Humán vizsgálatban azt tapasztalták, hogy 3 hónapig alkalmazott savszekréció-gátlás mellett fogyasztott mogyoróallergén 15%-ban specifikus IgE antitestek megjelenését, bőrreaktivitást és a betegek kis hányadában manifeszt ételallergia kialakulását idézi elő.[71, 87] Egy másik, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban halfehérje-allergiában szenvedő betegekben deszenzibilizációt végeztek. Azok a betegek, akiknél a halfehérjét előzetesen gyomornedvvel kezelték, 10–30-szor nagyobb allergéndózist toleráltak.[92]

Nemcsak ételalkotórészek, hanem gyógyszerek is válhatnak allergénné sav hiányában: haptén típusú antigének, mint például a diclofenac, a gyomorban albuminhoz kötődnek, ha az emésztés elmarad, hiperszenzitív reakció jöhet létre.[61] Mivel a PPI-terápia egyik fontos indikációja a NSAID-ok gastrointestinalis hatásainak kivédése, tehát a két szer együttes adása gyakori, fontos lehet ennek az összefüggésnek az ismerete. Tartós PPI-terápia mellett érdemes étrendi tanácsokkal is ellátni a beteget, hogy az új szenzitizációt elkerüljük. Elsősorban az erős antigenitású ételek (pl. mogyoró) kerülése tanácsolható ilyen megfontolásból.[71, 89]

Összefoglaló megjegyzések

A protonpumpagátlók hatékony és biztonságos szerek a savfüggő kórképek kezelésében és a prevencióban. Az esetleges mellékhatások, nemkívánatos szövődmények ismerete azonban fontos, hogy a hosszú távú terápiával kapcsolatos félelmeket eloszlassuk. A jelenleg rendelkezésre álló adatok nem indokolják, hogy megfelelő indikáció esetén mellőzzük ezeket a gyógyszereket, ugyanakkor a gyógyszer elhagyása esetenként súlyos, akár életveszélyes szövődmények kialakulásához vezethet. Fontos kiemelni, hogy a kezelést mindig megfelelő indikációval, a lehető legrövidebb ideig, a legkisebb dózisban alkalmazzuk, így minimálisra csökkenthetjük a kedvezőtlen események számát.[25] Idős, alultáplált, társbetegségekkel rendelkező beteg esetén gondoljunk a vitaminok, ásványi anyagok pótlására. Ismétlődő enteralis infekciók, antibiotikus terápia, külföldi utazás esetén, ha lehet, csökkentsük a dózist, hagyjuk ki a gyógyszert, vagy alkalmazzunk pre- és szimbiotikumokat. Újonnan megjelenő ételallergia esetén gondoljunk a PPI szerepére. A gyomornyálkahártya-atrophia (metaplasia, gyomorrák) megelőzésére jelenleg a leghatékonyabb stratégia, ha a PPI-terápia megkezdése előtt H. pylori-eradicatiót végzünk. Ahhoz, hogy a protonpumpagátlók alkalmazásának esetleges szövődményeivel kapcsolatban egyértelmű véleményt nyilváníthassunk, további prospektív, kontrollált vizsgálatok szükségesek.

Irodalom

1. **Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, Saeian K:** Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. Am J Gastroenterol 2009; **104:** 1130-1134.
2. **Bavishi C, Dupont HL:** Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. Aliment Pharmacol Ther 2011; **34:** 1269-1281.
3. **Beaulieu M, Williamson D, Sirios C, Lahaine J:** Do proton pump inhibitors increase the risk for nosocomial pneumonia in a medical intensive care unit? J Crit Care 2008; **23:** 513-518.
4. **Capodicasa E, de Bellis F, Pelli MA:** Effect of lansoprazole on human leukocyte function. Immunopharmacol Immunotoxicol 1999; **21:** 357–77.
5. **Choudhry U, Boyce HW, Coppola D:** Proton pump inhibitor-associated polyps: a retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristic, Am J Clin Pathol 1998; **110:** 615-621.
6. **Corley DA, Kubo AK, Zhao W, Quesenberry C:** Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. Gastroenterology 2010; **139:** 93-101.
7. **Cundy T, Mackay J:** Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. Curr Opin Gastroenterol 2011; **27:** 180-185.
8. **Desphanade A, Pant C, Pasupuleti, V, Rolston DD, Jein A, Desphanade N, Thota P, Sferra TJ, Hernandez AV:** Association between proton pump therapy and Clostridium difficile infection in meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011 okt 20 (Epub).
9. **Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, Preeira C, Pimentes-Nunes P, Correia R, Ensari A, Dumonceau JM, Machado JC, Macedo G, Malfertheiner P, Matyisak-Budnik T, Megraud F, Miki K, O'Morain C, Peek RM, Ponchon T, Ristimaki A, Rembacken B, Carneiro F, Kuipers EJ:** Management of precancerous conditions and lesions int he stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy 2012; **44:** 74-94.
10. **Dublin S, Walker RL, Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Jackson LA:** Use of proton pump inhibitors and H2 blokkers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; **19:** 792-802.
11. **den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverijn JH, Assendelft WJ, Gussekloo J:** Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. Aliment Pharmacol Ther 2008; **27:** 491–497.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:56 Page 246

12. **Estborn L, Joelson S:** Occurence of community-acquired respiratory tract infection in patients receiving esomeprasole: retrospective analysis of adverse events in 31 trials. Drug Saf 2008; **31:** 627-636.
13. **Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS:** Use of acid-supresive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. Ann Fam Med 2011; **9:** 257-267.
14. **Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS:** Use of acid-supressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011; **183:** 310-321.
15. **Fohl AL, Regal RE:** Proton pump inhibitor-associated pneumonia: not a breath of fresh air? W J Gastrointest Pharmacol Ther 2011; **2:** 17-26.
16. **Gau JT, Acharya U, Khan S, Heh V, Mody L, Kao TC:** Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. BMC Geriatrics 2010; **10:** 45-52.
17. **Gau JT, Yang YX, Chen R, Kao TC:** Uses of proton pump inhibitors and hypomagnesemia. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012; **21:** 553-559.
18. **Gill JM, Player, MS Metz, DC:** Balancing the risk and benefits of proton pump inhibitors. Ann Fam Med 2011; **9:** 200-202.
19. **Graham DY, Genta RM:** Long term proton pump inhibitor use and gastrointestinal cancer. Curr Gastroenterol Rep 2008; **10:** 543-547.
20. **Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, Chen Z:** Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women. Arch Intern Med 2010; **170:** 765-771.
21. **Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J:** Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2007; **167:** 950-955.
22. **Hagiwara T, Mukaisho K, Nakayama T, Sugihara H, Hattori T:** Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corus gastritis and promotes adenocarcinoma development in Mongolian gerbils infected with Helicobacter pylori. Gut 2011; **60:** 624-630.
23. **Havu N:** Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. Digestion 1986; **35 (Suppl 1):** 42-55.
24. **Hermos JA, Young MM, Fonda JR, Gagnon Dr, Flore LD, Lawler EV:** Risk of community-acquired pneumonia in veteran patients to whom proton pump inhibitors were dispensed. Clin Infect Dis 2012; **54:** 33-42.
25. **Herszényi L, Varga MZs, Tulassay Zs:** A savgátlás valós helyzete. Magy Belorv Arch 2012; **65:** 127-132.
26. **Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J:** Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2008; **27:** 1110–1121.
27. **Howell MD, Novack V, Grgurich P, Souillard D, Novack L, Pencina M, Talmor D:** Iatrogenic gastric acid supression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection, Arch Intern Med 2010; **170:** 784-790.
28. **Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A:** Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. Gut 2007; **56:** 1291–1295.
29. **Insogna KL:** The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism, Am J Gastroenterol 2009; **104:** S2-S4.
30. **Ito T, Jensen RT:** Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. Curr Gastroenterol Rep 2010; **12:** 448-457.
31. **Jensen RT:** Consequences of long-term proton pump blockade: insights from studies of patients with gastrinomas. Pharmacol Toxicol 2006; **98:** 4-19.
32. **Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M:** Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. Aliment Pharmacol Ther 2010; **31:** 1165-1177.
33. **Kaye JA, Jick H:** Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. Pharmacotherapy 2008; **28:** 951-959.
34. **Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT:** Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. BMJ 2012; jan 30. **344:** e372.
35. **Kim YG, Graham DY, Jang BI:** Proton pump inhibitor use and recurrent Clostridium difficile-associated disease. J Clin Gastroenterol 2012; 46: 397-400.
36. **Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, Lloyd D, Havu N, Frame MH, Roman J, Walan A:** Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. Gastroenterology 2000; **118:** 661-669.
37. **Kuipers EJ:** Proton pump inhibitors and gastric neoplasia, Gut 2006; **55:** 1217-1221.
38. **Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB:** Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors – a review. The Neth Journal of Medicine 2009; **67:** 169-172.
39. **Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK:** Risk of Clostridium difficile infection with acid supressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012; ápr. 24 (Epub).
40. **Kwok CS, Yeong KY, Loke YK:** Meta-analysis: risk of fractures with acid-supressing medication. Bone 2011; **48:** 768-776.
41. **Laheij RJF, van Ijzendoorn MC, Janssen MJR, Jansen JBMB:** Gastric acid-supressive therapy and community-acquired respiratory infections. Aliment Pharmacol Ther 2003; **18:** 847-851.
42. **Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassig RJ, Dieleman J, Sticker BHS, Jansen JBMJ:** Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-supressive drugs. JAMA 2004; **292:** 1955-1960.
43. **Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH:** Review article: potencial gastrointestinal effect of long-term acid supression with proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2000; **14:** 651-668.
44. **Leonard J, Marshall JK, Moayedi P:** Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid supression. Am J Gastroenterol 2007; **102:** 2047-2056.
45. **Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA:** Proton pump inhibitors and the risk for recurrent Clostridium difficile infection. Arch Intern Med 2010; **170:** 772-778.
46. **Lodato F, Azzaroli F, Di Girolamo M, Feletti V, Cecinato P, Lisotti A, Festi D, Roda E, Mazzella G:** Proton pump inhibitors in cirrhosis: Tradition or evidence based practice? World J Gastroenterol 2008; **14:** 2980-2985.

47. **Lodato F, Azzaroli F, Turco L, Mazzella N, Buonofiglioli F, Zoli M, Mazzella G:** Adverse effects of proton pump inhibitors. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; **24:** 193-201.
48. **Lombardo, L, Foti, M, Ruggia, O, Chiecchio A:** Increased incidence of small intestinal bacterial overgrow during proton pump inhibitor therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; **8:** 504-508.
49. **Mackay JD, Bladon PT:** Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. Q J Med 2010; **103:** 387-395.
50. **Madanick RD:** Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? Clev Clin J Med 2011; **78:** 39-49.
51. **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon J, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ:** Managament of Helicobacter pylori infection-the Masstricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012; **61:** 646-664.
52. **Marcuard SP, Albenz L, Khazaine PG:** Omeprasole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). Ann Intern Med 1994; **120:** 211-215.
53. **McCarthy DM:** Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. Curr Opin Gastroenterol 2010; **26:** 624-631.
54. **Metz DC:** Examining the potential relationship between proton pump inhibitor use and the risk of bone fracture. Gastroenterol Hepatol 2011; **7:** 831-834.
55. **Modlin IM, Lye KD, Kidd M:** A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer 2003; **97:** 934-959.
56. **Mowat C, Carswell A, Wirz A, McColl KE:** Omeprasole and dietary nitrate independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice. Gastroenterology 1999; **116:** 813-822.
57. **Myles PR, Hubbard RB, McKeever TM, Pogson Z, Smith CJ, Gibson JE:** Risk of community-acquired pneumonia and the use of statins, ace inhibitors and gastric acid supressants: a population-based case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009; **18:** 269-275.
58. **Naggie S, Miller BA, Zuzak KB, Pence BW, Mayo AJ, Nicholson BP, Kutty PK, McDonald LC, Woods CW:** A case-control study of community-associated Clostridium difficile infection: no role for proton pump inhibitors. Am J Med 2011; **124:** 276.e1-e7.
59. **Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K:** Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analyisis of observational sudies. Am J Gastroenterol 2011; **106:** 1209-1218.
60. **Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E:** Anti-acid medication as a risk factor for food allergy. Allergy 2011; **66:** 469-477.
61. **Pickard C, Sampson AP:** Does acid suppression increase the risk of drug allergies? Clin Experiment Allergy 2001; **40:** 362-364.
62. **Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JL, Thomsen RW, Sorensen HT, Olsen JH, Friis S:** Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. Br J Cancer 2009; **100:** 1503-1507.
63. **Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, Cooper C, Veldt BJ, Leufkens HG, de Boer A, van Staa T, deVries F:** Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. Osteoporos Int 2011; **22:** 903-910.
64. **Restrepo MI, Mortensen EM, Anzueto A:** Common medications that increase the risk for developing community-acquired pneumonia. Curr Opin Infect Dis 2010; **23:** 145-151.
65. **Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sorensen HT:** Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. Gastroenterology, 2007; **133:** 755-760.
66. **Rodriquez LA, Ruiqomez A, Wallander MA, Johansson S:** Acid-supressive drugs and community-acquired pneumonia. Epidemiology 2009; **20:** 800-806.
67. **Roughead EE, Ramsay E, Pratt NL, Ryan P, Gilbert AL:** Proton pump inhibitors and the risk of antibiotic use and hospitalisation for pneumonia. MJA 2009; **190:** 114-116.
68. **Rozgony NR, Fang C, Kuczmarski MF, Bob H:** Vitamin B (12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? J Nutr Elder 2010; **29:** 87–99.
69. **Sarkar M, Henessy S, Yang YX:** Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. Ann Intern Med 2008; **149:** 391.
70. **Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H:** Association between proton pump inhibitor use and anaemia: a retrospective study. Dig Dis Sci 2011; **56:** 2349-2353.
71. **Schöll I, Untersmayr E, Bakos N, Roth-Walter F, Gleiss A, Boltz-Nitulescu G, Schneider O, Jensen-Jarolim E:** Antiulcer drugs promote oral sensitisation and hypersensitivity to hazelnut allergens in BALB/c mice and humans. Am J Clin Nutr 2005; **81:** 154-160.
72. **Sheen E, Triadafilopoulos G:** Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. Dig Dis Sci 2011; **56:** 931-950.
73. **Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Vojtko D, Saltzman JR, Pedrosa M, Sepe TE, Russel RR:** Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zink from food in humans. J Am Coll Nutr 1995; **14:** 364-368.
74. **Sigh M, Dhindsa G, Friedland S, Triadafilopoulos G:** Long-term use of proton pump inhibitors does not affect the frequency, growth, or histologic characteristics of colon adenomas. Aliment Pharmacol Ther 2007; **26:** 1051-1061.
75. **Simms HH, de Maria E, Mc Donald L, Peterson D, Robinson A, Burchard KW:** Role of gastric colonization in the development of pneumonia in critically ill trauma patients: results of a retrospective randomized trial. J Trauma 1991; **31:** 531–536.
76. **Sobala GM, Pignatelli B, Schorah CJ, Bartsch H, Sanderson M, Dixon MF, Shires S, Axon AT:** Levels of nitrite, nitrate, N-nitroso compounds, ascorbic acid and total bile acids in gastric juice of patients with and without precancerosus conditions of the stomach. Carcinogenesis 1991; **12:** 193-198.
77. **Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, Serrano J, Yu F, Gibril F, Jensen T:** Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. Aliment Pharmacol Ther 1998; **12:** 83–98.
78. **Stolte M, Vieth M, Ebert MPA:** High-grade dysplasia in sporadic fundic gland polyps: clinically relevant or not? Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; **15:** 1153-1156.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:56 Page 248

79. **van Soest EM, van Rossum LG, Dieleman JP, van Oijen MG, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ:** Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. Am J Gastroenterol 2008; **103:** 966-973.
80. **Sultan N, Nazareno J, Gregor J:** Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: a systematic review and meta-analisis of clinical trials. Can J Gastroenterol 2008; **22:** 761-766.
81. **Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD:** Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ 2008; **179:** 319-326.
82. **Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD:** Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. Gastroenterology 2010; **138:** 896-904.
83. **Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT:** Effect of long-term gastric acid supressive therapy on serum vitamin levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Am J Med 1998; **104:** 422-430.
84. **Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H:** Safety of long-term use of proton pump inhibitors. W J Gastroenterol 2010; **16:** 2323-2330.
85. **Thorburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, Vogelman JH, Orentreich N, Parsonnet J:** Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. Gastroenterology 1998; **115:** 275-280.
86. **Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ:** Helicobacter pylori infection and development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; **345:** 784-789.
87. **Untersmayr E, Bakos N, Schöll I, Kundi M, Roth-Walter F, Szalai K, Riemer AB, Ankersmit HJ, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, Jensen-Jarolim E:** Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. FASEB 2005; **19:** 656-658.
88. **Untersmayr E, Jensen-Jarolim E:** The effect of gastric digestion on food allergy. Curr Opin Allergy Immunol 2006; **6:** 214-219.
89. **Untersmayr E, Jensen-Jarolim E:** The role of protein digestibility and antacids on food allergy. J Allergy Clin Immunol 2008; **121:** 1301-1310.
90. **Untersmayr E, Poulsen LK, Platzer MH, Pedersen MH, Boltz-Nitulescu G, Per Stal Skov, Jensen-Jarolim E:** The effects of gastric digestion on codfish allergenicity. J Allergy Clin Immunol 2005; **115:** 377-382.
91. **Untersmayr E, Schöll I, Swoboda I, Beil, WJ, Förster-Waldl E, Walter F, Riemer A, Kraml G, Kinaciyan T, Spitzauer S, Boltz-Nitulescu G, Scheiner O, Jensen-Jarolim E:** Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: a fish allergy model in Balb/c mice. J Allergy Clin immunol 2003; **112:** 616-23.
92. **Untersmayr E, Vestergaard H, Malling HJ, Bjerremann Jensen L, Plazten MH, Boltz-Nitulescu, Scheiner O, Stahl Skov P, Jensen-Jarolim E, Poulsen LK:** Incomplete digestion of codfish represents a risk factor for anaphylaxis in patients with allergy, J Allergy Clin Immunol, 2007, **119:** 711-717.
93. **US Food and Drug Administration:** FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of proton pump inhibotor drugs (PPIs). http://fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm. Accessed Apr 4, 2011.
94. **Vakevainen S, Tillonen J, Salaspuro M, Jousimies-somer H, Nuutinen H, Farkilla M:** Hypochlorhydria induced by proton pump inhibitor leads to intragastric microbal production of acetaldehyde from ethanol. Aliment Pharmacol Ther 2000; **14:** 1511-1518.
95. **Vakil N:** Prescribing proton pump inhibitors. Its time to pause and rethink? Drugs 2012; **72:** 437-445.
96. **Valuck RJ, Ruscin JM:** A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. J Clin Epidemiol 2004; **57:** 422–428.
97. **Vanella L, Lahner E, Annibale B:** Risk for gastric neoplasias with chronic atrophic gastritis: a critical reapprasial. W J Gastroenterol 2012; **18:** 1279-1285.
98. **Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L:** Proton pump inhibitors, histamin H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. Calcif Tissue Int 2006; **79:** 76-83.
99. **deVries F, Cooper AL, Cockle SM, van Staa TP, Cooper C:** Fracture risk in patients receiving acid-supressant medication alone and in combination with bisphosphonates. Osteoporos Int 2009; **20:** 1989-1998.
100. **Watson SA, Smith AM:** Hypergastrinemia promotes adenoma progression in the APC (Min+/-) mouse model of familial adenomatosus polyposis. Cancer Res 2001; **61:** 625-631.
101. **Williams C, McColl KEL:** Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther 2006; **23:** 3-10.
102. **Yang YX, Henessy S, Propert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD:** Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. Gastroenterology 2007; **133:** 748-754.
103. **Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC:** Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006; **296:** 2947-2953.
104. **Yang YX, Metz DC:** Safety of proton pump inhibitor exposure. Gastroenterology 2010; **139:** 115-1127.
105. **Ye X, Liu H, Wu C, Qin Y, Zang J, Gao Q, Zhang X, He J:** Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; **23:** 794-801.
106. **Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E, Bauer DC:** Acid-supressive medication and risk of bone loss and fracture in older adults. Calcif Tissue Int 2008; **83:** 251-259.
107. **Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, Parschalk B, Daxbock F, Graninger W:** Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bacterial activity. Crit Care Med 2002; **30:** 1118–22.

Levelezési cím: Dr. Bajor Judit
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
7623 Pécs, Rákóczi u. 2.
E-mail: bajor.judit@freemail.hu

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:56 Page 249

A TOLL-LIKE RECEPTOR RENDSZER AKTIVÁLÁSA NUKLEINSAV-ANALÓGOKKAL GYULLADÁSOS ÉS DAGANATOS BETEGSÉGEK TERÁPIÁJÁBAN

Dr. Fűri István,[(1)] Dr. Sipos Ferenc,[(1)] Dr. Spisák Sándor,[(2)] Dr. Kalmár Alexandra,[(1)] Dr. Patai Árpád V.,[(1)] Dr. Molnár Béla,[(1, 2)] Dr. Tulassay Zsolt[(1, 2)]

(1) Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(2) Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A Toll-like receptorok olyan specifikus motívumokat ismernek fel, amelyek gyakran megtalálhatók a baktériumokban, a gombákban, az egysejtűekben és a vírusokban. A Toll-like receptor 9-et olyan bakteriális és vírusos DNS, immunglobulin-DNS immunokomplexek és szintetikus oligodeoxinukleotid szekvenciák aktiválhatják, amelyek metilálatlan citozin-guanin dinukleotid (CpG) szekvenciákat tartalmaznak. A CpG-t tartalmazó DNS-ek három osztályra oszthatók aszerint, hogy milyen mértékben befolyásolják az antigénspecifikus humorális és celluláris immunitást és milyen mértékben termelnek I. osztályú interferonokat és proinflammatoricus (interleukin 6, interleukin 10) citokineket. A Toll-like receptor 9 aktiválása új terápiás célpontot jelenthet a daganatellenes terápiában és különböző gyulladásos betegségekben. Daganetellenes terápiában való használata rendkívül sokrétű, magába foglalja a vastagbél-, a hasnyálmirigy-, az ösztrogénpozitív emlő-, az androgénrezisztens prosztata-, a nagysejtes tüdőrákokat, valamint különböző lymphomákat és a melanomát. Új típusú terápiás lehetőséget jelenthet adjuvánsként való használatuk hepatitis B- és C-vírus-fertőzésekben is. A Toll-like receptor 9 antagonisták terápiás alkalmazását vizsgálják még szisztémás autoimmun betegségekben, DNS által közvetített szepszisben és más, krónikus gyulladásos folyamatokban is.***
Eddig tapasztalt mellékhatásprofiljuk kedvező: a lokális gyulladásos eltérések és a környező lymphaticus szövetek enyhe hyperplasiája jellemzi.

Kulcsszavak: ***TLR-jelrendszer, TLR9, gyulladásos citokinek, CpG szigetek, TLR2, TLR4, plazmacitoid dentritikus sejtek, B-sejtek, T-lymphocyták, colitis ulcerosa, Crohn-betegség, hepatitis***

Fűri I, Sipos F, Spisák S, Kalmár A, Patai ÁV, Molnár B, Tulassay Zs: THE ACTIVATION OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN THE THERAPY OF INFLAMMATORY AND NEOPLASTIC DISEASES

ABSTRACT: ***Toll-like receptors recognize specific motifs, which are frequently presented in bacteria, fungi, prokaryotes and viruses. Toll-like receptor 9 could be activated by bacterial or viral DNA, imunoglobulin-DNA complexes and synthetic ODN sequences., which contain cytosin-guanine dinucleotide. The cytosin-guanine dinucleotids, which contains DNA can be divided into three classes according to their influence on the antigen-specific humoral and cellular immunity and their extent to which they produce produce I Class interferons and proinflammatory (interleukin 6 and interleukin 10) cytokines. The Toll-like receptor 9 activation can represent a new therapeutic target for anticancer therapy and various inflammatory diseases. The anticancer therapy using Toll-like receptor 9 agonists is extremely diverse and includes colon and rectal tumors, pancreatic tumors, estrogen-positive breast tumors, androgen-positive prostate tumors, non-small-cell lung tumors, lymphomas and melanoma. Great potential as an adjuvant therapy would be helpful to use in hepatitis B and C virus indications. Toll-like receptor 9 antagonists could have potential therapeutic use, in systemic autoimmune diseases, DNA-mediated sepsis and other chronic inflammation.***
Side effects are not significant, local inflammation in the surrounding lymphatic tissues characterized by mild hyperplasia.

Key words: ***Toll-like receptor system, TLR9, proinflammatory cytokines, CpG islands, TLR2, TLR4, pDCs, B-cells, T-lymphocytes, colitis ulcerosa, Crohn disease, hepatitis***

Magy Belorv Arch 2012; ***65:*** *249–255.*

A DNS immunstimuláns hatásának felfedezése dr. William Coley New York-i sebész nevéhez fűződik, aki különböző élő és hőkezelt baktériumokat használt különféle tumorok kezelésére.[38] Régóta ismert, hogy a mikrobiális anyagok többféle immunstimuláns összetevőt tartalmaznak. 1980-ban Tokunaga és mtsai a bakteriá-

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:56 Page 250

lis DNS-t azonosították a Coley-féle lizátum fő összetevőjeként.[31] Az 1990-es évek elején kimutatták, hogy a bakteriális DNS immunrendszert stimuláló hatása elérhető rövid szintetikus oligodeoxinukleotidok (ODN) alkalmazásával is.[34,35] 2000-ben igazolták, hogy a DNS immunstimuláló hatásáért felelős receptor a Toll-like receptorok (TLR-ek) családjába tartozik. TLR9 k.o. egerek létrehozásával bizonyossá vált, hogy a CpG DNS adásakor jelentkező immunválasz elsősorban a TLR9 receptorok közvetítésével megy végbe.[6]

A Toll-like receptorok általános jellemzése és ligandjaik

A TLR-ek elsődlegesen mikrobiális sejtfalösszetevőket ismernek fel. A TLR1, -2, -4, -5, -6 a sejtek felszínén, míg a TLR3, -7, -8, -9 endoszomálisan helyezkednek el.[4, 16–18]

A TLR-ek olyan specifikus motívumokat kötnek meg, amelyek baktériumokban, gombákban, egysejtűekben és vírusokban gyakran fordulnak elő. Lipideket és lipopeptideket (TLR1, -2, -4, -6), bakteriális flagellint (TLR5) és nukelinsavakat (TLR3, -7, -8, -9) ismernek fel. A TLR3 vírusokból származó kettős szálú RNS-t (dsRNS), a TLR7 és -8 egyszálú RNS-t is megköt, a TLR7-et pedig ezen kívül még az imidazokinolinok is aktiválhatják. A TLR9-et olyan bakteriális és virális DNS, immunglobulin-DNS immunokomplexek és szintetikus ODN szekvenciák aktiválják, amelyek metilálatlan CpG szekvenciákat tartalmaznak.[1, 10]

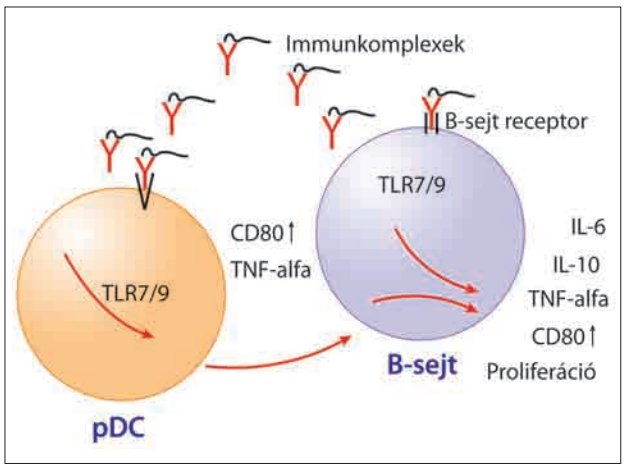
A TLR-ek 1-es típusú transzmembrán glikoproteinek, amelyek szerkezetét az extracellulárisan elhelyezkedő leucinban gazdag ismétlődések és a Toll/IL-1-receptor (TIR) jelátviteli domének jellemzik.

Elsőként a TLR4-et azonosították. A TLR-ek családjában ma 12 egérben azonosított és 10 humán receptort ismerünk, amelyeket a fent említett ligandok aktiválnak.[23, 29]

A TLR jelátviteli útvonal

A TLR-ek által kiváltott jelátviteli kaszkád összeköti a veleszületett immunválaszt az adaptív immunválasszal. Tekintettel arra, hogy a daganatos sejtek elkerülik az immunrendszer szabályozó szerepét, a TLR-ek aktiválása terápiás célpont lehet a daganatellenes terápiában. A TLR9-agonisták citotoxikus hatásúak, ami lehetővé teszi a daganatos sejtek regresszióját, szabályozhatják a tumoros progressziót. A TLR-ek kórokozó-asszociált molekuláris mintázatokat (PAMP) ismernek fel, és ezen kívül endogén ligandokra, az ún. veszélyasszociált molekuláris mintázatokra (DAMP) is reagálnak.[6]

Az éretlen dendritikus sejtek és a macrophagok aktivációja révén mind a bakteriális DNS, mind a CpG ODN-ek a veleszületett és az adaptív immunválasz kiváltására képesek. A TLR9 CpG DNS-sel való aktiválása gyulladásos citokineket szabadít fel, és az MHC II. osztályú antigének expresszióját segíti elő. A plazmocitoid dendritikus sejtek I. típusú interferonokat (IFN-α) indukálnak, amelyek a B-sejtekben gyulladásos citokinek (IL-6, IL-10, TNF-α) termelődését segítik elő *(1. ábra)*.[15]



1. ábra. A TLR9 aktivációja pDC- és B-sejteken[15]

A TLR9 aktiválása bonyolult, soklépcsős folyamat. Az első lépés az immunstimuláns DNS-szekvenciák felismerése és megkötése. A DNS-szekvencia felvétele a legkevésbé ismert lépések egyike, ami nagyban függ a DNS szerkezetétől. Egyszálú DNS-t sok sejt képes bejuttatni az endoszomálisan elhelyezkedő receptorig, a kettős szálú DNS bejutását pedig nagyban segíti a kationaktív lipidbe való csomagolásuk. Häcker és mtsai fluoreszcein izotiocianáttal jelölt CpG ODN-ek alkalmazásával bebizonyították, hogy a DNS-szekvenciák sejtbe juttatása nem specifikus endocitózissal történik. Az endocitózis nem specifikus, mivel a CpG-szekvenciákkal nem rendelkező ODN-ek is bejutnak így az endoszómába. Azt is igazolták, hogy a CpG ODN-nel való APC-aktiválás kompetitíven gátolható non-CpG

Rövidítések: ACCA: antichitobiozod antitest; ALCA: antilaminaribiozid antitest; AMCA: antimannobiozid antitest; ASCA: anti-Saccharomyces cerevisiae antitest; APC: antigénprezentáló sejt; CpG: citozin-guanin dinukleotid; DAMP: veszélyasszociált molekuláris mintázatok; DNS: dezoxiribonukleinsav; dsRNS: kettős szálú rinonukleinsav; EGFR: epidermalis növekedési faktor receptor; HBV: hepatitis B-vírus; HCV: hepatitis C-vírus; IFN-α: interferon α; IL-1: interleukin 1; IL-6: interleukin 6; Il-10: interleukin 10; IMO: immunomoduláns oligonukleotid; IRAK1: interleukinreceptor-1-asszociált kináz 1; k.o.: génkiütés; LRR: leucinban gazdag ismétlődések; MAPK: mitogénaktivált proteinkináz; MMP: mátrix metalloproteináz; mRNS: hírvivő RNS; Myd88: myeloid differenciációs faktor 88; NFκB: nukláris faktor κB; ODN: oligodeoxinukleotidok; Omp: külső membránprotein; PAMP: kórokozó-asszociált molekuláris mintázatok; pDC: plazmocitoid dentritikus sejt; Th: helper T-sejt; TLR: Toll-like receptor; TNF-α: tumornekrózis faktor-α; TRAF6: tumornekrózis faktor receptor asszociált faktor 6

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:56 Page 251

szekvenciákkal, és olyan ágensekkel gátolható, amelyek a sejt intracelluláris pH-ját szabályozzák (pl. chloroquin, bafilomycin A).[5]

A nem specifikus endocitózissal történő bejutás és a savas környezetben való érés után a különböző szignálmolekulák által közvetített jelátviteli útvonalakon keresztül citokinválasz érhető el. Ez a citokinválasz szintén egy bonyolult intracelluláris kaszkádot foglal magába, amelyben részt vesznek a Myd88, a TRAF6, az IRAK1-4 fehérjék és az NFκB (transzkripciót reguláló faktor), amely végső soron gyulladásos citokinválaszt és interferonképződést eredményez.[37]

A CpG oligodeoxinukleotidok osztályozása

A nem metilált szintetikus CpG ODN-ek immunstimuláns hatását több fajnál, többek között in vivo humán és egér szervezetben, valamint in vitro sejtvonalakon is bizonyították.[11, 12]

Számos vizsgálatban kimutatták, hogy a CpG ODN szekvenciák hatékonyan alkalmazhatók immunmodulánsként. A CpG DNS-szekvenciák három fő osztályát különböztetjük meg in vitro aktivitásuk és kémiai összetételük alapján. Nem teljesen világos, hogy ezek a különbségek hogyan és milyen módon jelentkeznek immunmodulánsként történő alkalmazásuk során.

Liu és mtsai igazolták, hogy a három különböző CpG DNS-osztály képviselői különbözőképpen befolyásolják az antigénspecifikus humorális és a celluláris immunitást. Kísérletükben jelentős különbségeket mutattak a különböző CpG-osztályok által kiváltott citokin- és interferontermelésben.[20]

Az A osztályú ODN-ek legmarkánsabban a pDC sejteket aktiválják, és ennek köszönhetően legnagyobb mennyiségben I. típusú interferonok termelését okozzák. A B-sejteket alig aktiválják, és így a B-sejt-specifikus citokinek (IL-6, IL-10) is nagyon kis mennyiségben termelődnek a hatásukra. Az A osztályt szerkezetileg palindrómaszekvenciát alkotó foszfodiészter CpG-szekvenciák jellemzik, amelyek végén G-gazdag foszfortioát-szekvenciák helyezkednek el. A B és C osztályú ODN-ekben a foszfodiészter kötéseket foszfortioát kötések váltják. A C osztály fő jellemzője, hogy stimuláns hexamer CpG motívumot tartalmaz GC-ben gazdag palindromszekvenciákkal összekötve: ez a struktúra biztosítja leginkább a B-sejt-aktivációt (IL-6, IL-10 citokin felszabadulás), ugyanakkor minimális az I. osztályú interferon termelés. A három osztály nem mutat szembetűnő különbséget az IL-12-termelésben.[20, 32, 14]

A TLR-agonisták és -antagonisták terápiás alkalmazása

A TLR-ek terápiás célpontként történő alkalmazása daganatos, allergiás és vírusos megbetegedések esetében jöhet szóba. Minden egyes kórfolyamatban más jellegű immunmoduláns hatásuk dominál. Speciálisan az allergiás megbetegedéseknél (pl. asthma), vagy a gyulladásos bélbetegségekben fontos a T-lymphocytákra gyakorolt hatásuk. A TLR-agonisták daganatos betegségekben való alkalmazása szélesebb körű immunválaszt eredményez, ami magába foglalja a veleszületett immunitás (elsődlegesen a pDC sejtek, monocyták és a macrohpagok) aktivációját, a Th1-függő immunitás indukcióját és az apoptózis indukcióját TLR-pozitív tumorok esetében.[11]

A TLR-agonisták adjuváns terápiás alkalmazása daganatos betegségekben

2011-ben Rosa és mtsai bebizonyították az immunmoduláns oligonukleotid-cetuximab kombináció tumorellenes hatását K-ras mutációt hordozó vastagbél- és hasnyálmirigyrák modelleken. A hatás valószínűleg a MAPK-foszforiláció megváltozásán alapul, és ennek következményeként szerkezetbeli/működésbeli kapcsolatváltozás jön létre a TLR9 és az EGFR között. Rosa és mtsai olyan szintetikus immunmoduláns (IMO) oligonukleotidszekvenciákat használtak, amelyeknek szabad az 5‘ vége. A dimer szerkezetű CpG DNS-ek a 3‘-3‘ végüknél glicerin vagy 2’-deoxi-7-deazaguanozin kötőlánccal voltak összekötve.

Az EGFR-rezisztens vastagbél-, tüdő- és hasnyálmirigyrákban kritikus szerepet játszik a K-ras gén mutációja, aminek hatására aktiválódik a Ras/MAPK útvonal, és ez az EGFR-gátlókkal szembeni rezisztenciát okozhat. Ennek hatására a panitumumab- és a cetuximabalapú terápia csak a vad típusú metasztatikus végbéltumorokra korlátozódik.

Az IMO-k in vitro kísérletekben (GEO, SW48, LS174T sejteken) és in vivo egér xenograft modellen is képesek voltak visszaállítani az EGFR-gátlók iránti érzékenységet, amely valószínűsíthetően a MAPK-foszforiláció megváltozott működésének következménye. A humán GEO vastagbél tumorsejtek kivételével összefüggést találtak a K-ras-mutációs állapot és az EGFR-gátlókra való terápiás válasz között. Bár a GEO vastagbélsejteknél megfigyelhető volt kis mennyiségben K-Ras-mutáció (Gly12Ser), mégis mérhető érzékenységet mutattak az EGFR-gátló terápiára. Ez bizonyítja, hogy a különböző K-ras-mutációk megléte esetén a tumorok különbözőképpen reagálnak az EGFR-gátló terápiára.[2, 28, 36]

TLR9-agonistát ösztrogénreceptor-pozitív emlőrákos sejtvonalakon is teszteltek. Ösztrogén-TLR9 kombinációt bejuttatva jelentős mértékű ösztrogénreceptor által közvetített transzaktivációcsökkenést tapasztaltak.[25]

A TLR9-agonisták terápiás használata nem korlátozódik a vastagbél- és a hasnyálmirigytumorokra, számos egyéb tumortípusban folynak klinikai vizsgálatok (pl. melanoma, lymphomák, nagysejtes tüdőrákok, vesetumorok, androgénrezisztens prosztatarákok) *(1. táblázat)*.[3, 8, 27, 30]

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:56 Page 252

1. táblázat. A TLR9-agonisták terápiás használata daganatos betegségekben

Tumortípus	Hasnyálmirigy-tumor	Vastagbéltumor	Emlőtumor	Lymphoma	Melanóma	Nagysejtes tüdőtumor	Vesetumor	Prosztata-tumor
Vizsgálat fázisa/ sejtvonaltípus	AsPC1/GLT	GEO, SW48, LS174T	T47D, MCF7	I./II. fázisú vizsgálat	I. fázisú vizsgálat	I. fázisú vizsgálat	I./II. fázisú vizsgálat	Xenograft (PC3) TRAMP C1
Használt ágens	IMO	IMO	IMO	PF-3512676	PF-3512676	PF-3512676	PF-3512676	IMO

A TLR9-agonisták terápiás alkalmazása vírusos (HBV, HCV) betegségekben és egyéb indikációkban

A TLR-agonisták használatát vírusos megbetegedésekben is tesztelik. Úgy tűnik, hogy a TLR9 biológiai szerepének aktivizálása beindíthatja az antivirális intracelluláris immunitást. Egér- és más állatmodellen végzett kísérletek alátámasztják, hogy a B osztályú CpG ODN-ek intravénás, inhalációs vagy orális bejuttatása védelmet nyújthat számos vírusos, bakteriális vagy parazita-fertőzés ellen.[13]

A TLR9-agonisták négy fő szempontja fertőző betegségek esetén:

- a specifikus ellenanyagot termelő B-sejtek stimulálása,
- a B-sejtek apoptózisának gátlása,
- az IgG-termelés fokozása,
- a pDC sejtek erőteljes aktiválása és differenciájának elősegítése, a Th1-függő immunitás fokozása, a citotoxikus T-lymphocyták működésének elősegítése.

E négy pont jelentősen segíti a baktérium- és vírusellenes immunitás fokozását. A jelenleg folyó állatkísérletes vizsgálatokat az *2. táblázat* szemlélteti.

A TLR9-agonisták terápiás és profilaktikus alkalmazásával kapcsolatos, különböző bakteriális, virális és parazitás fertőzésekkel szembeni pozitív hatást mutattak ki állatkísérletekben.

A heveny fertőző megbetegedésekben a TLR9 aktiválása nem hatékony terápiás opció, de a krónikus vírusos fertőzések esetében nagy szerephez juthat. A hepatitis B-vírus-pozitív egereknél jelentősen csökkentette a vírus jelenlétét in vivo. Mivel a májsejtekben általában nincsenek jelen TLR9-ek, ezért ez a vírusellenes hatás közvetett úton következik be. Az I. típusú IFN-receptor k.o. egerekben a HBV jelenlétét nem csökkentette, amiből arra következtettek, hogy a vírusellenes hatás a pDC sejtek által közvetített I. típusú IFN-nak köszönhető.[9]

Ib fázisú vak, randomizált, kontrollált vizsgálat során 74 krónikus HCV-fertőzött betegben tesztelték a C osztályú TLR9-agonistákat. A betegek a bevonást megelőző 24 héten keresztül standard terápiát (pegilált IFN-t és ribavirint) kaptak, vírusnegatívak lettek, de 6 hónapon belül visszaestek a krónikus HCV-fertőzésbe. A betegek azon csoportja, akik a 12. héten CpG DNS-pegilált IFN-ribavirin kombinációt kaptak, 50%-ban (7/14) vírusnegatívak lettek, szemben azokkal, akik a pegilált IFN-ribavirin kombinációt kapták csak.[22]

A TLR-ek szerepe gyulladásos bélbetegségekben

Régóta ismert, hogy a gyulladásos bélbetegségben szenvedőkben olyan antitestek mutathatók ki, amelyek a mikrobiális epitópok vagy bizonyos saját antigének ellen irányulnak (pl. anti-Saccharomyces cerevisiae antitest, külső membrán porin ellananyag, pseudomonas fluoreszcens ellenanyag, pancreas-ellenanyagok, bakteriális flagellin ellenanyag, ACCA, ALCA, AMCA stb.).

Az antigének felismerésében fontos szerepet játszanak a PAMP és a DAMP receptorok, amelyek közül ki-

2. táblázat. A TLR9-agonisták terápiás használata bakteriális és vírusos fertőzésekben[13]

Baktériumok	Paraziták	Vírusok
Listeria monocytogenes	Leishmania major	Respirációs syncytialis vírus
Mycobacterium avium	Plasmodium yoelli	Herpes simplex vírus
Mycobacterium tuberculosis	Toxoplasma gondii	Influenza
Helicobacter pylori	Cryptococcus neoformans	Orthopoxvírus
Bacillus anthracis	Cryptosporidium parvum	

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:56 Page 253

emelten fontosak a NOD-CARD rendszer (főleg a NOD2 receptor Crohn-betegségben) és a TLR-ek. Ezek a receptorok felismerik a fent említett antigéneket és a mikrobák epitópjait, ezáltal immunválaszt váltanak ki. Ennek következtében az epithelialis TLR-ek, a PAMP és DAMP rendszer fokozott aktivációja alakul ki, és az egyén genetikai polimorfizmusával együtt elősegítik a Treg és a Th1/Th17 lymphocyták számbeli és működésbeli eltéréseit, gyulladásos citokinek (IFNγ, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23) szabadulnak fel, és végső soron kialakul a gyulladásos bélbetegség.

Henckaerts és mtsai 1163 gyulladásos bélbetegségben szenvedő beteg vizsgálatával összefüggést talált az immunreceptorok különböző polimorfizmusai és az egyének által termelt ellenanyagok között.

A CARD15-mutációt hordozó Crohn-betegek gyakrabban voltak ASCA-pozitívak, mint ALCA–pozitívak a CARD-mutáció nélküli betegekkel szemben. Azokban a betegekben, akik legalább egy allélon CARD4 gén T/GG mutációt hordoztak, növekedett az ASCA-pozitivitás, és ez tovább nőtt egy másik allélon jelen lévő mutáció esetén. A CARD8-mutáns betegekben nem volt ASCA-pozitivitás kimutatható.

A TLR4 D299G-variánsánál, amely G/G mutációt hordoz, jelentősen kevesebbszer mutatkozott ACCA-pozitivitás, mint az A/A mutáns variánsnál. A TLR2 P631H C/C mutáns változatának hordozása jelentősen gyakrabban járt együtt Omp-pozitivitással, mint az A/A mutáció jelenléte.

A colitis ulcerosában szenvedőkben a CARD4-mutáció megléte csökkentette az Omp-pozitivitást, sőt a TLR4-mutáns D299G-variánsánál is csökkent az Omp-pozitivitás attól függően, hogy egy vagy két allélen volt megfigyelhető a mutáció.

Ezekből az adatokból is kitűnik, hogy a különböző antigéneket és baktériumepitópokat felismerő receptorok mutációjával járó polimorfizmusok jelentős szerepet töltenek be a gyulladásos vastagbélbetegségek patogenezisében.

DSS- és hapténindukált colitises egérmodellben Rachmilewitz és mtsai immunstimuláns DNS-szekvenciák használatával bizonyították az IL-6, IL-12, IFN és MMP-k expressziójának csökkenését. Az immunstimuláns DNS-szekvencia hatására csökkent a betegség aktivitási indexe. Ezekből az adatokból valószínűsíthető, hogy a vastagbélben folyamatosan jelen lévő baktériumokból származó DNS, amely gazdag nem metilált CpG-szekvenciákban, élettani körülmények között befolyásolja a gyulladásos citokinek felszabadulását, és ezáltal a gyulladásos bélbetegségek lefolyását, ami a későbbiekben terápiás eszközként szolgálhat.

A TLR-9-en keresztül immunmoduláns hatású kappaproct (DIMS 0150) 3. klinikai fázisban levő hatóanyag, amely a szteroidrezisztens colitis ulcerosa terápiájában lehet hatásos. A klinikai vizsgálatban a betegek 71%-a remissziót ért el a 12. hét után.[7, 26, 39]

A TLR9-agonisták terápiás használatának biztonságossága in vivo

Liu és mtsai a B osztályba tartozó CpG 684 toxicitását vizsgálták in vivo egérmodellen. Az egerek 28 napon keresztül 5, 20 és 150 μg CpG684-et kaptak. Érdemi növekedésbeli eltérés nem találtak, a vizelet- és csontvelővizsgálat sem mutatott eltérést. A monocyták számának növekedése 20 és 150 μg-nyi dózisnál jelentkezett. Mikroszkóposan mindegyik dózisnál helyi kötőszöveti gyulladás jelentkezett. 150 μg-nyi dózisnál ágyéki nyirokcsomó-megnagyobbodást észleltek, a nőstény egerekben növekedett a perifériás lymphocyták, valamint a szérum globulin-, glükóz-, alkalikus foszfatáz és káliumszintje. Mindkét nemben megfigyelték a szérum albumin- és összefehérjeszintjének csökkenését.[19]

A TLR9-antagonisták terápiás használata

Az autoimmun betegségek kezelésének új típusú lehetőségét a TLR9-antagonisták, gátló oligonukelotideok (INH-ODNs) jelenthetik. Érdekes módon az INH-ODN-ek is rendelkeznek TLR9- és TLR7-antagonista hatással, de ez a hatásuk szekvenciafüggő. Az INH-ODN-ek a TLR9 ligandjainak kompetitív antagonistái. Potenciális terápiás alkalmazásuk szisztémás autoimmun betegségekben (pl. SLE), szepszisben és egyéb krónikus gyulladásokban jöhet szóba, ahol a TLR7 vagy a TLR9 aktivációja vagy esetleg mindkét receptor túlzott együttes aktivációja jelenik meg.[21]

Következtetés

Amióta ismert a TLR-ek immunmoduláns hatása, azóta sok kutatás irányul ezen ágensek biológiai, immunológiai és terápiás célokra való felhasználására. A legtöbb kutatócsoport a TLR9 agonistáival és antagonistáival foglalkozik, mivel terápiás alkalmazásuk széles, nem egy betegségcsoportra korlátozódik.

A TLR9 központi szerepet játszik a veleszületett és az adaptív immunitásban. A CpG ODN-ek terápiás hatása bonyolult jelátviteli rendszeren keresztül jelentkezik, magába foglalja a proinflamatoricus citokinek szintézisét, az I. osztályú interferonok termelését és ezáltal szignifikáns pDC- és T-sejt-aktivációt. A TLR9-agonisták három különböző osztályát különböztetjük meg, amelyeket aszerint osztályoztak, hogy milyen mértékben termelnek I. osztályú interferonokat és proinflammatoricus citokineket. A TLR9 aktiválása új alternatívát jelent az antibakteriális, vírusellenes, gyulladásos és daganatos betegségek kezelésében. Klinikai vizsgálatokban bizonyítottan jelentős hatást mutat adjuvánsként krónikus HBV- és HCV-fertőzésben. Gyulladásos kórképekben jelentős a szabályozó T-sejtek aktivációja, és ezen patológiai folyamatokhoz túlzott Th2 immunválasz jelentkezik, aminek a visszaállításában és normalizálásában terápiás szerephez jutnak a TLR9-

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:56 Page 254

agonisták. Tumoros betegségekben, specifikusan colorectalis és pancreastumorban in vivo egérmodellben, valamint tumorsejtvonalakon képes volt visszaállítani a K-Ras mutáció (Gly12Ser) által okozott EGFR-gátló terápiával szembeni rezisztenciát. Hatásukat tesztelik ösztrogénreceptor-pozitív emlőtumorok, androgénrezisztens prosztatarák, melanoma, lymphomák, nagysejtes tüdőtumorok és vesetumorok kezelésében is. A TLR9-agonisták mellékhatásai nem számottevők, leggyakrabban lokális gyulladásra és a nyirokszövet hyperplasiájára korlátozódnak.

Irodalom

1. **Akira S, Hemmi H:** Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. Immunol Lett 2003; **85:** 85–95.
2. **Bardelli A, Siena S:** Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. J Clin Oncol 2010; **28:** 1254-61.
3. **Brody JD, Ai WZ, Czerwinski DK, Torchia JA, Levy M, Advani RH, Kim YH, Hoppe RT, Knox SJ, Shin LK, Wapnir I, Tibshirani RJ, Levy R:** In situ vaccination with a TLR9 agonist induces systemic lymphoma regression: a phase I/II study. J Clin Oncol 2010; **28:** 4324-32.
4. **Espevik T, Latz E, Lien E, Monks B, Golenbock DT:** Cell distributions and functions of Toll-like receptor 4 studied by fluorescent gene constructs. Scand J Infect Dis 2003; **35:** 660–664.
5. **Häcker H, Mischak H, Miethke T, Liptay S, Schmid R, Sparwasser T, Heeg K, Lipford GB, Wagner H:** CpG-DNA-specific activation of antigen-presenting cells requires stress kinase activity and is preceded by non-specific endocytosis and endosomal maturation. Embo J 1998; **17:** 6230–6240.
6. **Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, Matsumoto M, Hoshino K, Wagner H, Takeda K, Akira S:** A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. Nature 2000; **408:** 740–745.
7. **Henckaerts L, Pierik M, Joosens M, Ferrante M, Rutgeerts P, Vermeire S:** Mutations in pattern recognition receptor genes modulate seroreactivity to microbial antigens in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2007; **56:** 1536–1542.
8. **Hofmann MA, Kors C, Audring H, Walden P, Sterry W, Trefzer U:** Phase 1 evaluation of intralesionally injected TLR9-agonist PF-3512676 in patients with basal cell carcinoma or metastatic melanoma. J Immunother 2008; **31:** 520-7.
9. **Isogawa M, Robek MD, Furuichi Y, Chisari FV:** Toll-like receptor signaling inhibits hepatitis B virus replication in vivo. J Virol 2005; **79:** 7269–7272.
10. **Kanzler H, Barrat FJ, Hessel EM, Coffman RL:** Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. Nat Med 2007; **13:** 552–559.
11. **Klinman DM:** Immunotherapeutic use of CpG oligodeoxynucleotides. Nat Rev Immunol 2004; **4:** 1–10.
12. **Krieg AM:** Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. Nat Rev Drug Discov 2006; **5:** 471–84.
13. **Krieg AM:** Antiinfective Applications of Toll-like Receptor 9 Agonists. Proc Am Thorac Soc 2007; **4:** 289-94.
14. **Krug A, Rothenfusser S, Hornung V, Jahrsdörfer B, Blackwell S, Ballas ZK, Endres S, Krieg AM, Hartmann G:** Identification of CpG oligonucleotide sequences with high induction of IFN-alpha/beta in plasmacytoid dendritic cells. Eur J immunol 2001; **31:** 2154-63.
15. **Lamphier MS, Sirois CM, Verma A, Golenbock DT, Latz E:** TLR9 and the Recognition of Self and Non-Self Nucleic Acids. Ann NY Acad Sci 2006; **1082:** 31-43.
16. **Latz E, Schoenemeyer A, Visintin A, Fitzgerald KA, Monks BG, Knetter CF, Lien E, Nilsen NJ, Espevik T, Golenbock DT:** TLR9 signals after translocating from the ER to CpG DNA in the lysosome. Nat Immunol 2004; **5:** 190–198.
17. **Latz E, Visintin A, Espevik T, Golenbock DT:** Mechanisms of TLR9 activation. J Endotoxin Res 2004; **10:** 406–412.
18. **Leifer CA, Kennedy MN, Mazzoni A, Lee C, Kruhlak MJ, Segal DM:** TLR9 is localized in the endoplasmic reticulum prior to stimulation. J Immunol 2004; **173:** 1179–1183.
19. **Liu L, Shen L, Liu X, Yu Y, Li Y, Wang L, He C, Sun J, Li B:** A safety study of a B-class CpG ODN in Sprague-Dawley rats. J Appl Toxicol 2011; DOI: 10.1002/jat.1683.
20. **Liu Y, Luo X, Yang C, Yu S, Xu H:** Three CpG oligodeoxynucleotide classes differentially enhance antigen-specific humoral and cellular immune responses in mice. Vaccine; 2011; **29:** 5778-84.
21. **Matesic D, Lenert A, Lenert P:** Modulating Toll-like Receptor 7 and 9 Responses as Therapy for Allergy and Autoimmunity. Curr Allergy Asthma Rep 2011; DOI: 10.1007/s11882-011-0233-4.
22. **McHutchison JG, Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Shiffman M, Afdhal NH, Jacobson IM, Muir A, Al-Adhami M, Morris ML, Lekstrom-Himes JA, Efler SM, Davis HL:** Phase 1B, randomized, double-blind, dose-escalation trial of CPG 10101 in patients with chronic hepatitis C virus. Hepatology, 2007; **46:** 1341-1349.
23. **O'Neill LA:** The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress. Immunol Rev 2008; **226:** 10-18.
24. **Pinto A, Morello S, Sorrentino R:** Lung cancer and Toll-like receptors. Cancer Immunol Immunother 2011; **60:** 1211–1220.
25. **Qiu J, Wang X, Guo X, Zhao C, Wu X, Zhang Y:** Toll-like receptor 9 agonist inhibits ER·-mediated transactivation by activating NF-κB in breast cancer cell lines. Oncol Rep 2009; **22:** 935-41.
26. **Rachmilewitz D, Karmeli F, Takabayashi K, Hayashi T, Leider-Trejo L, Lee J, Leoni LM, Raz E:** Immunostimulatory DNA Ameliorates Experimental and Spontaneous Murine Colitis. Gastroenterology 2002; **122:** 1428-1441.
27. **Rayburn ER, Wang W, Zhang Z, Li M, Zhang R, Wang H:** Experimental therapy of prostate cancer with an immunomodulatory oligonucleotide: effects on tumor growth, apoptosis, proliferation, and potentiation of chemotherapy. Prostate 2006; **66:** 1653-63.
28. **Rosa R, Melisi D, Damiano V, Bianco R, Garofalo S, Gelardi T, Agrawal S, Di Nicolantonio F, Scarpa A, Bardelli A, Tortora G:** Toll-like receptor 9 agonist IMO cooperates with cetuximab in K-ras mutant colorectal and pancreatic cancers. Clin Cancer Res 2011; **17:** 6531-41.
29. **Takeuchi O, Akira S:** Pattern recognition receptors and inflammation. Cell 2010; **140:** 805-820.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:56 Page 255

30. **Thompson JA, Kuzel T, Drucker BJ, Urba WJ, Bukowski RM:** Safety and efficacy of PF-3512676 for the treatment of stage IV renal cell carcinoma: an open-label, multicenter phase I/II study Clin Genitourin Cancer 2009; **7:** E58-65.
31. **Tokunaga T, Yamamoto H, Shimada S, Tokunaga T, Yamamoto H, Shimada S, Abe H, Fukuda T, Fujisawa Y, Furutani Y, Yano O, Kataoka T, Sudo T:** Antitumor activity of deoxyribonucleic acid fraction from Mycobacterium bovis BCG. I. Isolation, physicochemical characterization, and antitumor activity. J Natl Cancer Inst 1984; **72:** 955–962.
32. **Vollmer J, Weeratna R, Payette P, Jurk M, Schetter C, Laucht M, Wader T, Tluk S, Liu M, Davis HL, Krieg AM:** Characterization of three CpG oligodeoxynucleotide classes with distinct immunostimulatory activities. Eur J Immunol 2004; **34:** 251–62.
33. **Yamada K, Nakao M, Fukuyama C, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Ohki E, Hashimoto J, Tamura T:** Phase I study of TLR9 agonist PF-3512676 in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Cancer Sci 2010; **101:** 188-95.
34. **Yamamoto S, Yamamoto T, Shimada S, Kuramoto E, Yano O, Kataoka T, Tokunaga T:** DNA from bacteria, but not from vertebrates, induces interferons, activates natural killer cells and inhibits tumor growth. Microbiol Immunol 1992; **36:** 983–897.
35. **Yamamoto T, Yamamoto S, Kataoka T, Komuro K, Kohase M, Tokunaga T:** Synthetic oligonucleotides with certain palindromes stimulate interferon production of human peripheral blood lymphocytes in vitro. Jpn J Cancer Res 1994; **85:** 775–779.
36. **Yu D, Kandimalla ER, Bhagat L, Tang JY, Cong Y, Tang J, Agrawal S:** 'Immunomers'-novel 3'-3'-linked CpG oligodeoxyribonucleotides as potent immunomodulatory agents. Nucleic Acids Res 2002; **30:** 4460-9.
37. **Zhu J, Mohan C:** Toll-like receptor signaling pathways--therapeutic opportunities. Mediators Inflamm 2010; DOI: 10.1155/2010/781235.
38. **Wiemann B, Starnes CO:** Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. Pharmacol Ther 1994; **64:** 529–564.
39. http://www.indexpharmab.com/pdf/collect_study_2011.pdf

Levelezési cím: Dr. Fűri István
Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: furiistvan88@gmail.com

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:56 Page 256

A HORIZONTÁLIS GÉNÁTVITEL SZEREPE A TUMORKÉPZŐDÉSBEN

Dr. Valcz Gábor,[(1)*] Dr. Patai Árpád V.,[(2)*] Kalmár Alexandra,[(2)] Dr. Sipos Ferenc,[(2)] Dr. Molnár Béla,[(1, 2)] Dr. Tulassay Zsolt[(1, 2)]

(1) Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest
(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A tumor kóros mikrokönyezetét felépítő sejtek közti információcserében részt vehetnek élő vagy elhalt sejtekből származó DNS-szekvenciák. Ezek a molekulák vezikulumokba csomagolva, fagocitózis után a recipiens sejtbe juthatnak, ahol a genomba épülve fejthetik ki hatásukat. A donor DNS recipiens genomba épülésének (horizontális géntranszfer/HGT) másik formája a magfúzióval járó hibridképzés, amely során a két sejt teljes genetikai állománya keveredhet. A környezeti sejtekbe jutott idegen DNS kifejeződhet onkogének termelésében, gyógyszer-rezisztencia, valamint fokozott szaporodási és áttétképző tulajdonságok megjelenésében.***

Kulcsszavak: ***horizontális génátvitel, mikrovezikulum, sejtfúzió***

Valcz G, Patai ÁV, Kalmar A, Sipos F, Molnar B, Tulassay Zs: THE ROLE OF HORIZONTAL GENE TRANSFER IN CARCINOGENESIS

SUMMARY: ***Stromal cells forming abnormal tumor microenvironment can communicate via DNA sequences originating from living or dead cells. These molecules wrapped in vesicles can enter the recipient cell via phagocytosis, where they can take effect via inserting in the genome of the recipient cell. Insertion into the host genome of DNA from donor cell (horizontal gene transfer/HGT) can also occur via nuclear fusion (tumor cell hybridization), when the DNA content of the two cells can fuse. The donor DNA inserted into the recipient genome can change the phenotype of the host cell including oncogene expression, drug resistance, increased proliferation and metastatic capacity.***

Key words: ***horizontal gene transfer, microvesicles, cell fusion***

Magy Belorv Arch, 2012; ***65:*** *256–260.*

Az egyes szerveket felépítő sejtek nem egymástól elkülönülten, hanem egy belső környezetben (milieu intérieur), kétirányú kapcsolatot fenntartva működnek. Az információáramlás közvetlen sejt-sejt kapcsolaton (juxtakrin), illetve a szomszédos sejtekből származó jelátvivő molekulákon és sejtmembránon vagy a citoplazmában található jelfogókon (receptorokon) keresztül valósul meg (parakrin, exokrin vagy endokrin módon).[17, 18, 47] A 80-as években merőben új és merész feltételezésnek számított, hogy az ismert szabályozó molekulák (pl. növekedési hormonok, gyulladásos mediátorok) mellett a DNS is részt vesz a sejtek közti információcserében, oly módon, hogy a donor sejt örökítőanyaga a felvevő sejt genetikai állományába épül, és megváltoztatja annak tulajdonságait (horizontális géntranszfer, HGT).[19, 23] A tumorképződés szempontjából új megközelítésnek számított, hogy a genetikai változások nem szaporodás (szülő-utódsejt kapcsolat, vertikális génátvitel), hanem HGT útján kerül az utódsejtbe, ami vélhetően gyorsabb terjedést, növekedést tesz lehetővé. A HGT másik formája a sejtfúzió, amelynek során a sejtmembránok összeolvadása után a sejtmagok is egyesülhetnek, így a keletkezett sejtek a normális genetikai állomány dupláját hordozzák.[42] Tanulmányunkban összefoglaltunk néhány érdekes tényt e ritka, de a rákfejlődés szempontjából fontos eseményekről.

A vezikuláris transzporton alapuló horizontális génátvitel szerepe a rákos folyamatokban

A sejtek közötti információáramlás a szabályozó molekulák intercelluláris térbe történő szekréciójával, sejt-sejt adhézióval, valamint kettős lipidmembránnal körülvett vezikulumok révén történhet.[40] A vezikulumok biológiailag aktív információcsomagot (pl. DNS, mRNS, miRNS, szabályozó molekulák, lipidek) szál-

* Ezek a szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá ehhez a munkához.

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:56 Page 257

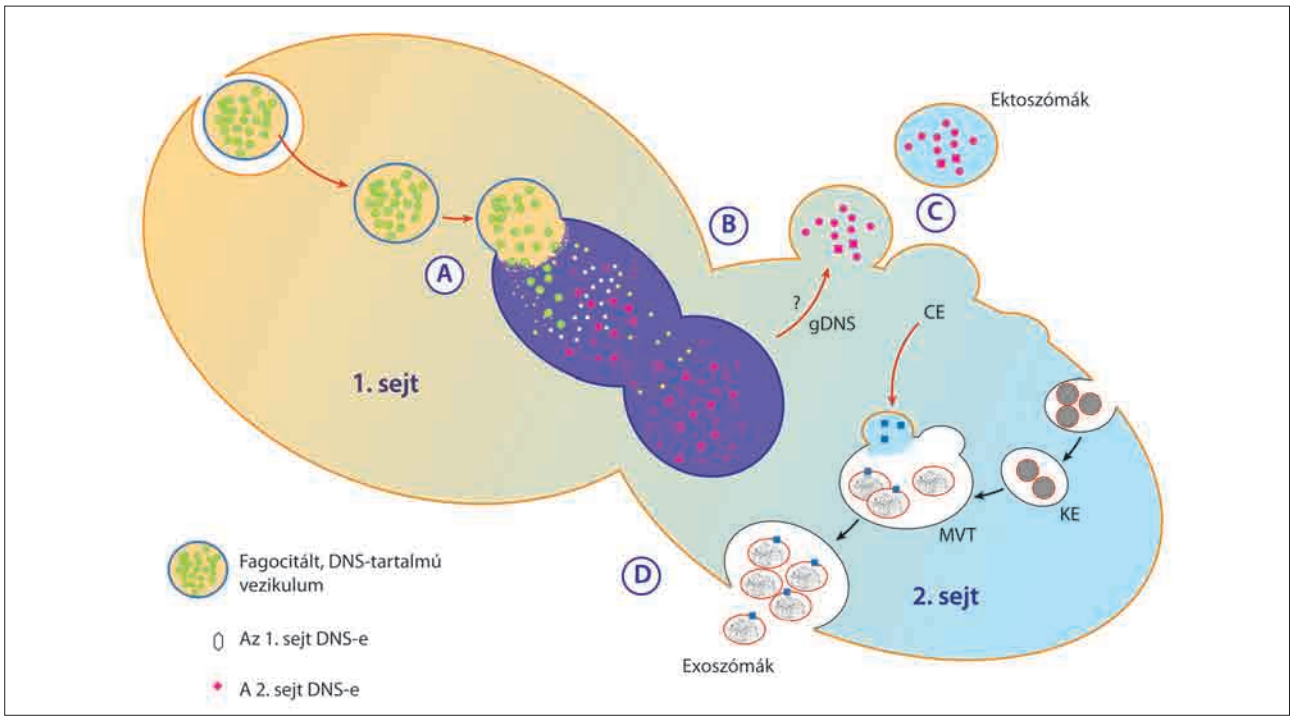
líthatnak.[27] Méretük alapján megkülönböztetünk mikrovezikulumokat (ezen belül exoszómákat/30–100 nm, illetve ektoszómákat/100 nm–1 μm) és a sejthalál során keletkezett, ugyancsak membránnal fedett apoptotikus testeket (0,5–2 μm).[23, 33, 42, 44]

A vezikulumokba csomagolt sejten kívüli DNS (skDNS) a fagocitózist/endocitózist követően beépülhet a recipiens sejt genomjába, és átíródó genetika információtartalma révén megváltoztatja annak tulajdonságait *(1. ábra A)*. Ezt a folyamatot horizontális génátvitelnek (horizontal gene transfer, HGT) nevezzük.[46] A tumor kialakulása és fejlődése során, a HGT révén a rákos donorsejtekből származó génszakaszok (onkogének, gyógyszer-rezisztencia gének) a helyi környezeti vagy a véráramon keresztül távoli szervben található sejtek genomjába épülve újraprogramozhatják azokat („genometasztázis hipotézis").[22, 46]

A vezikulumok sejtközi térbe jutásának legalább három mechanizmusát ismerjük: 1. apoptotikus testek keletkezése a pusztuló sejtekben; 2. a sejtfelszín bimbószerű kitüremkedéseinek leválása *(1. ábra C)* (ektoszómák esetében); 3. a sejtplazmából közös membránnal fedett multivezikuláris testek (MVT) exocitózisa (exoszómák esetében) *(1. ábra D)*.[27] Jóllehet, a legtöbb *in vitro* kísérletben a HGT közvetítői az apoptotikus testek, a mikrovezikulumok (főként az endoszómák) esetében is kimutattak genomiális DNS-tartalmat, így feltételezhetően ezeknek is szerepe lehet a genetikai információ cseréjében.[3, 5, 14]

A programozott sejthalál során az örökítő anyag egyes endonukleázok (pl. kaszpáz-aktivált DNáz/CAD) hatására feldarabolódik, és a sejtmag egyes részeivel együtt membránnal fedett vezikulumként a sejtközötti térbe kerül.[24, 46, 50] Irodalmi adatok alapján rákos mikrokörnyezetben az skDNS-kibocsátás aktív módon is történhet.[48] Daganatos megbetegedésekben a sejtekből a perifériás vérbe kerülő, (részben) vezikulumokban található skDNS az egészséges emberek plazmájában mért szinthez (1,8–36 ng/ml) képest többszörösére emelkedhet, valamint minőségi (pl. mutáció, metiláció) eltérései is kimutathatóak.[8, 15, 16, 43]

A vezikulumok sejten belüli kialakulásának több részfolyamatát (pl. aktin újraszerveződés, a kalcium- és a lipidanyagcsere megváltozása) és egyes szabályozóit (pl. DRF3, Arf6, Src, MLCK) is leírták, ugyanakkor számos kérdés megválaszolatlan maradt a témában.[27, 36, 39] A vezikulumképzésben egy második sejt is részt vehet, amely endocitálja, majd kettős lipidrétegbe



1. ábra. A horizontális génátvitel formái és a vezikulumképzés

A fagocitált vezikulum a sejtmaghoz vándorol, majd a kiszabadult DNS a recipiens sejt genomjába épül (A). A HGT másik formája a sejtfúzió, mely során a hibridsejtek képződése közben a sejtmagok összeolvadnak, a két sejt teljes genetikai állománya keveredhet (B). A bimbózással keletkező ektoszómák szintén részt vehetnek a genomiális DNS (gDNS) sejtek közötti szállításában, bár ez a folyamat részleteiben nem ismert (C). Bár az exoszómák általánosságban nem szállítanak DNS-t, a korai endoszóma- (KE-) multivezikuláris test (MVT-) képzés exocitózis útvonalon végbemenő exoszómaképződés ugyancsak szerepet játszhat a rákos folyamatok terjedésben. Az endocitózissal felvett onkogén anyagok kiegészülve a sejt citoplazmafehérjéivel (CF) exocitózissal az intercelluláris térbe kerülnek (D)

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:56 Page 258

csomagolja a felvett sejtrészeket, amit exocitózis követ (endoszóma-MVT–képzés, exocitózis útvonal) (*1. ábra D)*.[27, 33] A vezikulumok fokozott termelése és felvétele figyelhető meg rákos környezetben, befolyásolva ezzel az immunszuppressziót, a tumorképződést és az áttétképzést.[6, 40, 45, 51] A mikrovezikulumok a rákos folyamatokban egyes onkogén hatású molekulákat (pl. HER2, EGFRvIII, K-ras, Met, Akt) tartalmazhatnak, amelyek megváltoztathatják a recipiens sejt életfolyamatait.[2, 27]

A recipiens sejt általi endocitózis/fagocitózis legalább részben receptor (pl. P-szelektin és ligandja, a PSGL1) által irányított folyamat, a vezikulum tartalma a lizoszomális megemésztést elkerülve jut a plazmába.[1, 2, 20, 46]

A DNS sejten belüli transzportjában részt vehetnek egyes fehérjék, mint a cathelicidin (LL-37), amely stabil komplexet alkotva az örökítő anyaggal, a magba szállítja azt.[4] A DNS felvétele egészséges sejtekben is megtörténhet, de a genomba történő beépüléshez és a sejt újraprogramozásához az egyes hibajavító mechanizmusok, mint a p53 és a p16 ARF kiesése szükséges.[5, 14, 21, 25] A p53/p21$^{CIP1/WAF1}$ jelátviteli út hibás működésének következtében a HGT közvetítette onkogének (pl. c-myc, H-ras^{v12}) megjelennek a recipiens sejtek genetikai állományában.[5] A p16 tumorszuppresszor kiesése vastagbélrákos páciensek plazmájával kezelt (humán) K-ras onkogén beépülését okozta NIH-3T3 p16-deficiens, egérembrióból származó fibroblastokba.[21] Ezek a fibroblastok K-ras mutáns rákos plazma hatására nagy malignitású, hámszerű sejtekké alakultak át (mesenhymalis-epithelialis átalakulás, MET).[21, 41]

A HGT gyógyszer-rezisztencia géneket is közvetíthet: *de la Taille és mtsai (1999)* neomycin- (LNCaP$^{bcl-2/neo-r}$) és hygromycin- (LNCaP^{hygr-r}) rezisztens rákos prosztatasejteket vizsgáltak közös kultúrában *in vitro*. A hygromycinrezisztens sejtek elölése után a megmaradt sejtek egy kis hányada mindkét antibiotikumra rezisztenciát mutatott, belőlük a hygromycinrezisztenciáért felelős gén kimutatható volt.[11]

A vezikulumokon keresztül végbemenő HGT szerepet játszhat a tumor kialakulásában oly módon, hogy mutációk átvitelével fokozottan, szabályozatlanul osztódó sejteket hoz létre.[7, 46] Ezek az úgynevezett rákos őssejtek (cancer stem cells, CSCs) gyakrabban alakulhatnak ki az alább tárgyalt, sejtfúzióval történő HGT útján.[7, 9, 12]

A sejtfúzióval végbemenő HGT szerepe a rákos folyamatokban

A sejtfúzió egy ritka, többlépcsős (sejtfelismerés, adhézió, membránfúzió, sejtalkotók áthelyeződése), szigorúan szabályozott folyamat, amely megjelenik a megtermékenyítés, az egyedfejlődés (pl. a placenta kialakulása, csont- és izomképzés) során.[28, 46] Ugyancsak fellelhető a gyógyulási folyamatokban (pl. hám-, ideg- és izomsejtek regenerációja), amelynek alapja, hogy bizonyos őssejtek a hibás testi sejtekkel (pl. dystrophinhiányos izomsejtek) fúzionálva helyreállítják azok működését.[28] A genetikai állomány keveredése csak az egymagvú (synkaryon) sejtek kialakulásakor megy végbe *(1. ábra B)*, a két- (heterokaryon) vagy sokmagvú óriássejtek (syncytium) esetében az egyesülő sejtek DNS-állománya a magokkal együtt szeparált marad. A fúzionált sejtek ötvözhetik az elődsejtek tulajdonságait, sőt új tulajdonságokra tehetnek szert azáltal, hogy elcsendesített gének aktiválódnak.[49] *Pereira és mtsai (2008)* humán macrophagok egér embrionális őssejtekkel (embryonic stem cell/ESC) való hibridizációja után a humán sejtek pluripotens stádiumba való visszadifferenciálódását (Oct4 humán ESC marker termelése) figyelték meg.[35] Ez a visszadifferenciálódási folyamat (újraprogramozódás) összefügghet egyes jelátviteli utak és szabályozók (pl.Wnt/β-catenin, MAPK/ERK, PI3K/Akt, Nanog, Oct4) egyidejű fokozott működésével.[28, 29] Egyes hipotézisek szerint a regenerációs folyamatok során keletkezett hibridek fokozott osztódási hajlamúak, ami a genetikai állomány sérülése (pl. aneuploidia, kromoszómahiány, heterozigótaság elvesztése) révén szabályozatlanná válik, így CSC megjelenéshez vezethet.[7, 9] A rákos (ős)sejtek egyéb sejtekkel (másik rákos sejt, normális testi sejt, normális őssejt) képzett hibridjei bizonyos tulajdonságaikban (pl. szaporodási tulajdonságok, a sejthalál gátlása, gyógyszerrezisztencia kialakulása) eltérhetnek a normális sejtektől.[7, 28, 34]

A tumorfejlődés során megváltozott hám-stroma interakciókban is jelentős szerepe lehet a sejtfúziónak. A kóros mikrokörnyezet kialakítása és áttétképzés szempontjából elsődleges folyamat a rákos sejtek önálló mozgásra képes, stromális sejtekké alakulása. Ebben a folyamatban elsődleges szerepe lehet a rákos sejt fúziójának hámsejttekkel, illetve stromális sejtekkel, pl. macrophagokkal és lymphocytákkal.[13, 26, 37] Ez utóbbi esetben a hibrideket a megtartott immunsejt tulajdonságok révén a védekezőrendszer nem ismeri fel („wolf in sheep's clothing modell").[13, 37] A megtartott immunvédelem és a fokozott mozgékonyság révén még a gyenge áttétképző tulajdonságokat mutató rákos (pl. Cloudnam S91 egér melanoma) sejtek metasztatizáló képessége is nagymértékben megnő.[38] Az áttétképzés gyakoriságát tovább növelheti a nagy fúziós képességű, tumorhoz kapcsolt macrophagok (tumor-associated macrophages, TAM) megjelenése a mikrokörnyezetben.[7] Ez a fúzióra alkalmas környezet kemotaktikus ingerként hathat a keringő (pl. csontvelő, vagy zsírszöveti eredetű) őssejtekre, amelyek a fúzió után, genetikai újraprogramozás révén rákos őssejtekké válhatnak.[7] Az áttétképzés vonatkozásában fontos szempont, hogy ezekre a hibridsejtekre az immunsejtek kemotaktikus ingerei hatnak, amely (legalább részben) szervspecifikus vándorlást biztosíthat. A myeloma-macrophag hibridek inkább a tüdőben, míg a myelomasejtek B-lymphocytákkal alkotott hibridjei inkább a lépben és a májban képeznek áttétet.[10]

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:56 Page 259

Valószínűsíthetően a sejtfúziós folyamatoknak nagy szerepük van új (a szülősejtekre nem jellemző) hatóanyagokkal szembeni gyógyszer-rezisztencia kialakításában.[30, 31] Egér csontvelői őssejtek egér emlőrákos (67NR-Hyg) sejtekkel alkotott hibridjei számos kemoterápiás szer (pl. 17-DMAG, doxorubicin, etoposid, paclitaxel) elleni nagyfokú rezisztenciát mutattak.[32] Jóllehet, az ATP binding cassette (ABC) multidrug transporter és egyes apoptózishoz köthető fehérjék (pl. Bcl-2, citokróm p450) hibás működésének szerepe lehet a gyógyszer-rezisztencia kialakulásában, valószínűsíthetően más, aneuploidiából eredő mechanizmusok is befolyásolják azt.[12]

Összefoglalva, a horizontális géntranszferrel a sejtbe került idegen DNS-szakaszoknak a tumornövekedésben, az áttétképzésben és a gyógyszer-rezisztencia kialakításában bizonyítottan szerepük van. Jóllehet, ezt a folyamatot a tudomány mai állása szerint ritkának tekintjük, ez feltételezhetően az *in vitro* modellek tökéletlenségének, és a nehéz *in vivo* detektálhatóságnak tudható be. A HGT nagy valószínűséggel fontosabb szerepet játszik a rák kórfejlődésében, mint azt ma gondoljuk, amelynek igazolása további kísérletek feladata lesz.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak Sinkovics József professzor úrnak (St. Joseph's Hospital Cancer Institute, Tampa, Florida, USA) a kézirat alapos átolvasásáért, javaslataiért és szakmai színvonalának emeléséért.

Irodalom

1. **Adams DH, McIntosh AA:** Studies on the cytosolic DNA of chick embryo fibroblasts and its uptake by recipient cultured cells. Int J Biochem 1985; **17:** 1041-1051.
2. **Al-Nedawi K, Meehan B, Rak J:** Microvesicles: messengers and mediators of tumor progression. Cell Cycle 2009; **8:** 2014-2018.
3. **Balaj L, Lessard R, Dai L, Cho YJ, Pomeroy SL, Breakefield XO, Skog J:** Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences. Nat Commun 2011; **2:** 180.
4. **Belting M, Wittrup A:** Nanotubes, exosomes, and nucleic acid-binding peptides provide novel mechanisms of intercellular communication in eukaryotic cells: implications in health and disease. J Cell Biol 2008; **183:** 1187-1191.
5. **Bergsmedh A, Szeles A, Spetz AL, Holmgren L:** Loss of the p21(Cip1/Waf1) cyclin kinase inhibitor results in propagation of horizontally transferred DNA. Cancer Res 2002; **62:** 575–579.
6. **Bjerknes R, Bjerkvig R, Laerum OD:** Phagocytic capacity of normal and malignant rat glial cells in culture, J Natl Cancer Inst 1987; **78:** 279-288.
7. **Bjerkvig R, Tysnes BB, Aboody KS, Najbauer J, Terzis AJ:** Opinion: the origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights. Nat Rev Cancer 2005; **5:** 899-904.
8. **Board RE, Wardley AM, Dixon JM, Armstrong AC, Howell S, Renshaw L, Donald E, Greystoke A, Ranson M, Hughes A, Dive C:** Detection of PIK3CA mutations in circulating free DNA in patients with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; **120:** 461-467.
9. **Bu Y, Cao D:** The origin of cancer stem cells. Front Biosci 2012; **4:** 819-830.
10. **De Baetselier P, Roos E, Brys L, Remels L, Gobert M, Dekegel D, Segal S, Feldman M:** Nonmetastatic tumor cells acquire metastatic properties following somatic hybridization with normal cells. Cancer Metastasis Rev 1984; **3:** 5-24.
11. **de la Taille A, Chen MW, Burchardt M, Chopin DK, Buttyan R:** Apoptotic conversion: evidence for exchange of genetic information between prostate cancer cells mediated by apoptosis. Cancer Res 1999; **59:** 5461-5463.
12. **Dittmar T, Schwitalla S, Seidel J, Haverkampf S, Reith G, Meyer-Staeckling S, Brandt BH, Niggemann B, Zänker KS:** Characterization of hybrid cells derived from spontaneous fusion events between breast epithelial cells exhibiting stem-like characteristics and breast cancer cells. Clin Exp Metastasis 2011; **28:** 75-90.
13. **Duelli D, Lazebnik Y:** Cell fusion: a hidden enemy? Cancer Cell 2003; **3:** 445-448.
14. **Ehnfors J, Kost-Alimova M, Persson, NL, Bergsmedh A, Castro J, Levchenko-Tegnebratt T, Yang L, Panaretakis T, Holmgren L:** Horizontal transfer of tumor DNA to endothelial cells in vivo. Cell Death Differ 2009; **16:** 749-757.
15. **Ellinger J, Müller SC, Stadler, TC, Jung A, von Ruecker A, Bastian PJ:** The role of cell-free circulating DNA in the diagnosis and prognosis of prostate cancer. Urol Oncol 2011; **29:** 124-129.
16. **Fleischhacker M, Schmidt B:** Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer--a survey.Biochim Biophys Acta 2007; **1775:** 181-232.
17. **Fonyó A:** Az orvosi élettan tankönyve. Medicina, 2003; 77-103.
18. **Frenyó VL, Rudas P:** Az állatorvosi élettan alapjai. Springer Hungarica 1995; 364-368.
19. **Gahan PB:** Circulating DNA: intracellular and intraorgan messenger? Ann NY Acad Sci 2006; **1075:** 21–33.
20. **Gahan PB, Stroun M:** The virtosome-a novel cytosolic informative entity and intercellular messenger. Cell Biochem Funct 2010; **28:** 529-538.
21. **García-Olmo DC, Domínguez C, García-Arranz M, Anker P, Stroun M, García-Verdugo JM, García-Olmo D:** Cell-free nucleic acids circulating in the plasma of colorectal cancer patients induce the oncogenic transformation of susceptible cultured cells. Cancer Res 2010; **70:** 560-567.
22. **García-Olmo D, García-Olmo DC:** Functionality of circulating DNA: the hypothesis of genometastasis. Ann N Y Acad Sci 2001; **945:** 265-275.
23. **Goldenberg DM, Zagzag D, Heselmeyer-Haddad K M, Berroa Garcia LY, Ried T, Loo M, Chang CH, Gold DV:** Horizontal transmission and retention of malignancy, as well as functional human genes, after spontaneous fusion of human glioblastoma and hamster host cells In Vivo. Int J Cancer 2011; **131:** 49-58.
24. **Higuchi Y:** Chromosomal DNA fragmentation in apoptosis and

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:56 Page 260

necrosis induced by oxidative stress. Biochem Pharmacol 2003; **66:** 1527-1535.
25. **Holmgren L:** Horizontal gene transfer: you are what you eat. Biochem Biophys Res Commun 2010; **396:** 147-151.
26. **Jacobsen BM, Harrell JC, Jedlicka P, Borges VF, Varella-Garcia M, Horwitz KB:** Spontaneous fusion with, and transformation of mouse stroma by, malignant human breast cancer epithelium. Cancer Res 2006; **66:** 8274-8279.
27. **Lee TH, D'Asti E, Magnus N, Al-Nedawi K, Meehan B, Rak J:** Microvesicles as mediators of intercellular communication in cancer – the emerging science of cellular 'debris'. Semin Immunopathol 2011; **33:** 455-467.
28. **Lluis F, Cosma MP:** Cell-fusion-mediated somatic-cell reprogramming: a mechanism for tissue regeneration. J Cell Physiol 2010; **223:** 6-13.
29. **Lluis F, Cosma MP:** Somatic cell reprogramming control: signaling pathway modulation versus transcription factor activities. Cell Cycle 2009; **8:** 1138-1144.
30. **Lu X, Kang Y:** Cell fusion as a hidden force in tumor progression. Cancer Res 2009; **69:** 8536-8539.
31. **Miller FR, Mohamed AN, McEachern D:** Production of a more aggressive tumor cell variant by spontaneous fusion of two mouse tumor subpopulations. Cancer Res 1989; **49:** 4316–4321.
32. **Nagler C, Hardt C, Zänker KS, Dittmar T:** Co-cultivation of murine BMDCs with 67NR mouse mammary carcinoma cells give rise to highly drug resistant cells. Cancer Cell Int 2011; **11:** 21.
33. **Pap E, Pállinger E, Falus A:** The role of membrane vesicles in tumorigenesis. Crit Rev Oncol Hematol 2011; **79:** 213-223.
34. **Pawelek JM:** Tumour-cell fusion as a source of myeloid traits in cancer. Lancet Oncol 2005; **6:** 988-993.
35. **Pereira CF, Terranova R, Ryan NK, Santos J, Morris KJ, Cui W, Merkenschlager M, Fisher AG:** Heterokaryon-based reprogramming of human B lymphocytes for pluripotency requires Oct4 but not Sox2. PLoS Genet 2008; **4:** e1000170.
36. **Piccin A, Murphy WG, Smith OP:** Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. Blood Rev 2007; **21:** 157-171.
37. **Powell AE, Anderson EC, Davies PS, Silk AD, Pelz C, Impey S, Wong MH:** Fusion between Intestinal epithelial cells and macrophages in a cancer context results in nuclear reprogramming. Cancer Res 2011; **71:** 1497-1505.
38. **Rachkovsky M, Sodi S, Chakraborty A, Avissar Y, Bolognia J, McNiff JM, Platt J, Bermudes D, Pawelek J:** Melanoma x macrophage hybrids with enhanced metastatic potential. Clin Exp Metastasis 1998; **16:** 299-312.
39. **Rak J:** Microparticles in cancer. Semin Thromb Hemost 2010; **36:** 888-906.
40. **Ratajczak J, Wysoczynski M, Hayek F, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak MZ:** Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication. Leukemia 2006; **20:** 1487-1495.
41. **Serrano-Heras G, Domínguez-Berzosa C, Collantes E, Guadalajara H, García-Olmo D, García-Olmo DC:** NIH-3T3 fibroblasts cultured with plasma from colorectal cancer patients generate poorly differentiated carcinomas in mice. Cancer Lett 2012; **316:** 85-90.
42. **Sinkovics JG:** Horizontal gene transfers with or without cell fusions in all categories of the living matter. Adv Exp Med Biol 2011; **714:** 5-89.
43. **Spindler KL, Pallisgaard N, Vogelius I, Jakobsen A:** Quantitative cell-free DNA, KRAS, and BRAF mutations in plasma from patients with metastatic colorectal cancer during treatment with cetuximab and irinotecan. Clin Cancer Res 2012; **18:** 1177-1185.
44. **Stolzing A, Grune T:** Neuronal apoptotic bodies: phagocytosis and degradation by primary microglial cells. FASEB J 2004; **18:** 743-745.
45. **Stroun M, Maurice P, Vasioukhin, V, Lyautey J, Lederrey C, Lefort F, Rossier A, Chen XQ, Anker P:** The origin and mechanism of circulating DNA. Ann N Y Acad Sci 2000; **906:** 161-168.
46. **Tysnes BB, Bjerkvig R:** Cancer initiation and progression: involvement of stem cells and the microenvironment. Biochim Biophys Acta 2007; **1775:** 283-297.
47. **Vlassov AV, Magdaleno S, Setterquist R, Conrad R:** Exosomes: Current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials. Biochim Biophys Acta 2012; **1820:** 940-948.
48. **Vlassov VV, Laktionov PP, Rykova EY:** Extracellular nucleic acids. Bioessays 2007; **29:** 654-667.
49. **Yamanaka S, Blau HM:** Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. Nature 2010; **465:** 704-712.
50. **Yan B, Wang H, Li F, Li CY:** Regulation of mammalian horizontal gene transfer by apoptotic DNA fragmentation. Br J Cancer 2006; **95:** 1696-1700.
51. **Yang C, Robbins PD:** The roles of tumor-derived exosomes in cancer pathogenesis. Clin Dev Immunol 2011; **2011:** 842-849.

Levelezési cím: Dr. Valcz Gábor
Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: valczg@yahoo.com

Levelezési cím: Dr. Patai Árpád V.
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: arpad.patai@gmail.com

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:58 Page 261

TUMORNEKRÓZIS FAKTOR ELLENI ANTITEST ÁLTAL KIVÁLTOTT SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS METASZTATIKUS CROHN-BETEGSÉGBEN. MI AZ ANTI-TNF ANTITEST SZEREPE?

Dr. Bálint Anita[(1)], Dr. Farkas Klaudia[(1)], Dr. Nagy Ferenc[(1)], Dr. Kovács László[(2)], Dr. Wittmann Tibor[(1)], Dr. Molnár Tamás[(1)]

(1) Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged
(2) Szegedi Tudományegyetem, Reumatológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A biológiai terápiák feltehetően szerepet játszanak különböző autoimmun betegségek kialakulásában. Munkánkban egy 27 éves, infliximabkezelésben részesülő nőbeteg esetét mutatjuk be, akiben gyógyszerindukált szisztémás lupus erythematosus (SLE) alakult ki. Az anti-TNF-α-kezelésben részesülő, immunmediált gyulladásos betegségben szenvedő betegekben kialakuló paradox gyulladás felveti annak lehetőségét, hogy a TNF gátlásával egy eddig ismeretlen gyulladásos útvonal aktiválódik. Betegünkben feltehetően keresztreakció alakult ki az antiinfliximab antitestek és az autoantitestek között, ami az anti-TNF-α által indukált immunbetegség kialakulásához vezetett.***

KULCSSZAVAK: ***Crohn-betegség, infliximab, TNF-α-antagonista-indukált lupus erythematosus, autoantitestek, keresztreakció***

Bálint A, Farkas K, Nagy F, Kovács L, Wittmann T, Molnár T: ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR-α INDUCED SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN A PATIENT WITH METASTATIC CROHN'S DISEASE – WHAT IS THE ROLE OF ANTI-TNF ANTIBODY?

ABSTRACT: ***Biological therapies are supposed to trigger the development of autoimmune diseases. We report a case of a 27-year old woman presenting with drug induced systemic lupus erythematosus (SLE) associated with infliximab therapy. The development of paradoxical inflammation in immune-mediated inflammatory dieases patients treated with anti TNF-α suggest that an unknown inflammatory pathway may be provoked by inhibiting TNF-α. We suppose that in our case a cross reactivity between anti-infliximab antibodies and autoantibodies may lead to the development of TNF-induced immune disease.***

Key words: ***Crohn's disease, infliximab, TNF-α antagonist-induced lupus-like syndrome, autoantibodies, cross reactivity***

Magy Belorv Arch, 2012; ***65:*** *261–263.*

A gyógyszer által kiváltott lupus erythematosus ritkán társul Crohn-betegséggel, bár a biológiai kezelésben részesülő betegek fogékonyabbak az ehhez hasonló adverz reakciók kialakulására.[21] A TNF-alfa-blokkolók elterjedt használatával nő az autoimmun betegségek, főleg a lupus erythematosus, a vasculitisek, az interstitialis tüdőbetegségek gyakorisága.[15] A TNF-gátló kezelés feltehetően fokozza az autoimmun betegségek kialakulását, hiszen a kezelés aktiválhatja a humorális immunitást: a TNF-α neutralizációja következtében megjelenő citotoxikus T-lymphocyták gátlása során antitestek képződnek.[6, 19] A biológiai szerek ellen termelt antitestek által kiváltott allergiás reakció vagy hatásvesztés szintén szerepet játszhat ezekben a szövődményekben. Noha autoantitestek gyakran képződnek infliximabkezelés során, a gyógyszerindukált lupus erythematosus ritka kórkép.[17] A Mayo Klinikán végzett, 500 Crohn-beteget bevonó tanulmányban mindössze három betegben alakult ki gyógyszerindukált lupus a kezelés során.[3] Magyarországon az infliximab törzskönyvezésére 2001-ben került sor közepesen súlyos és súlyos Crohn-betegség kezelésében. Közleményünkben egy 27 éves nőbeteg esetét mutatjuk be, akiben az infliximabkezelés során szisztémás lupus erythematosus (SLE) alakult ki. Centrumunkban az elmúlt 10 évben, a több mint 230 biológiai kezelésben részesülő beteg közül az ismertetett eset az egyetlen, akiben anti-TNF-α-indukált SLE alakult ki.

Esetismertetés

A fiatal nő Crohn-betegségére 2007-ben, 22 éves korában derült fény, amikor láz, hasmenés, aphthosus stomatitis és fájdalmas, sebészi beavatkozást igénylő praeauricularis csomó megjelenésekor kez-

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:58 Page 262

dődött a kivizsgálás. Az ileokolonoszkópia aphthoid fekélyeket igazolt az ileumban, a jobb colonfélben és a colon transversumban. A mesalazin- és a kortikoszteroidkezelés megkezdése után tünetei fokozatosan javultak. Két évvel később betegsége perianalis tályoggal szövődve fellángolt. A mesalazinkezelést hatástalanság miatt leállítottuk, azathioprinkezelés bevezetése és a tályog drenálása után gyorsan remisszió alakult ki, azonban 2010 januárjában egy 2 × 1 cm-es, váladékozó praeauricularis és egy perianalis sipoly alakult ki, ezek miatt infliximabkezelést indítottunk *(1. ábra)*. A praeauricularis sipoly szövettani vizsgálata epitheloid histiocytákat és masszív mononukleáris infiltrációt mutatott. A betegségaktivitással szinkrón megjelenő praeauricularis sipoly metasztatikus Crohn-betegséget vetett fel. Sikeres indukciót követően a 8 hetente 5 mg/kg dózisban alkalmazott infliximabkezelés hatására a praeauricularis sipoly remisszióba került, és a perianalis sipoly váladékozása is jelentősen csökkent *(2. ábra)*. Az egyéves biológiai terápia végére az ujjak, a csukló, a könyök, a térd és a boka duzzanata jelentkezett, és a beteg járása is nehézkessé vált. Bár béltünetei ekkor még mindig remisszióban voltak, a perianalis sipoly ismét váladékozni kezdett. Fizikális vizsgálat során a beteg vállai, kéz- és lábujjai, térdei duzzadtak és érzékenyek voltak. A laboratóriumi vizsgálatok emelkedett C-reaktív protein szintet (24,5 mg/l), fokozott süllyedést (66 mm/óra), a szérumban antinukláris antitest (ANA) pozitivitást és jelentősen emelkedett anti-Sjögren-szindróma A és B antitest (181 U/ml és >200 U/ml) szintet mutattak. Az anti-(ds)DNS, antiribonukláris protein/anti-Smith antitest és az antihiszton antitestek szintén pozitívak voltak, a C3- és C4-szintek a normális tartományban voltak. Az antikardiolipin antitest (IgG, IgM, IgA) és az anti-béta-2-glikoprotein-1 (IgG, IgM, IgA) negatív volt. Az urea- és kreatininszintek a normáltartományban voltak. A farmakokinetikai vizsgálatok alacsony infliximab szérumszintet (2,75 ng/ml) és magas infliximab elleni antitest (ATI) szintet (ATI 3194 ng/ml) igazoltak. A klinikai tünetek, az autoimmun és farmakokinetikai vizsgálatok alapján a panaszok hátterében infliximabindukált SLE lehetősége merült fel. Az infliximab leállítását követően alacsony dózisú orális metilprednizolon- (8 mg/nap) kezelést indítottunk, ezt követően a beteg tünetei két hónap alatt teljesen megszűntek, tápcsatornai tünetei azatioprin monoterápia mellett tartósan remisszióban maradtak. A metilprednizolon adagját fokozatosan csökkentve, a kezelés 4 hónap múlva állt le. A váladékozó perianalis sipoly miatt 2012 januárjában setonbehelyezés történt.



1. ábra. Praeauricularis sipoly az infliximabkezelést megelőzően



2. ábra. Zárt praeauricularis sipoly az infliximabkezelést követően

Megbeszélés

A metasztatikus Crohn-betegségben látható bőrtüneteket többnyire a fekélyes gyulladás jellemzi. A bőrtünetek gyakran a Crohn-betegség diagnózisa előtt is megjelennek, és rendszerint egyidejű aktivitást mutatnak a betegség klasszikus tüneteivel. Metasztatikus Crohn-betegség legfontosabb szövettani leletei a granulomák; a Langerhans-óriássejtek gyakran epitheloid histiocytákkal és lymphoplasmocytás infiltrációval együtt jelennek meg.[9] A bőrmanifesztációkból vett biopszia szövettani vizsgálata Crohn-betegségre jellemző, el nem sajtosodó granulomákat mutat.[2] Betegünkben a praeauricularis sipoly és a béltünetek egyidejű fennállása metasztatikus Crohn-betegség gyanúját vetette fel, bár a metasztatikus Crohn-betegség ritkán érinti az arcot.[8, 13] Az infliximabkezelés hatékonysága nemcsak metasztatikus Crohn-betegségben bizonyított, hanem úgy tűnik, hogy ezek közül is a bőr- és nyálkahártya-megnyilvánulások kezelésében a leghatékonyabb.[11]

Az elmúlt két évtizedben az anti-TNF-alfa jelentősen elterjedt az immunmediált betegségek kezelésében, egyre gyakoribb használatával azonban többféle, az anti-TNF-alfa-kezelés által okozott mellékhatással is szembesülünk. Biológiai terápiában részesülő, immunmediált gyulladásos betegségben szenvedő betegeknél paradox gyulladásos reakció is felléphet, ilyenkor olyan betegségek is kialakulhatnak a kezelés hatására, amelyek kezelésében egyébként az anti-TNF bizonyítottan hatékony. Fiorino és munkatársai közleményekben 18, anti-TNF-α-kezelésben részesülő gyulladásos bélbetegségben szenvedő egyénben kialakuló psoriasis esetét foglalja össze.[7] A betegek többségében a psoriasisos elváltozások megszűntek a biológiai kezelés leállításával. Az anti-TNF-α-kezelésben részesülő, immunmediált gyulladásos betegségben szenvedő betegekben kialakuló paradox gyulladás felveti annak lehe-tőségét, hogy a TNF gátlásával egy eddig ismeretlen gyulladásos útvonal aktiválódik. Fiorino és mtsai feltételezése szerint az alfa-interferon fontos szerepet játszhat az anti-TNF-α által indukált psoriasis kialakulásában. Ebben a ritka állapotban megfontolandó a biológiai terápia felfüggesztése, vagy egy másik TNF-α-ellenes hatóanyagra történő váltás.

A gyógyszerindukált lupus erythematosus diagnosztikus kritériumai közé tartozik az (i) egy vagy több lu-

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:58 Page 263

pusszal összefüggő tünet, (ii) a gyógyszerindukált lupust kiváltó készítmény alkalmazása a betegben, (iii) lupus hiánya a kórtörténetben és (iv) a tünetek megszű-nése a kiváltó gyógyszer felfüggesztésével (20). Esetünkben az arthritis, az autoimmun vizsgálatok során igazolt dsDNS-ellenes antitest és az ANA-pozitivitás (három tünet, amely kompatibilis SLE-vel), a lupust provokáló infliximabkezelés, az SLE hiánya a kórtörténetben és az a tény, hogy tünetei megszűntek az anti-TNF-α-kezelés leállítása után, infliximab által kiváltott SLE-t igazolt.

Az infliximabkezelés immunogenitása mellett infliximab elleni antitestek kialakulásához is vezethet.[1] A vérben mérhető terápiás infliximabszint jobb remissziós arányra és endoszkópos gyógyulásra utal (16), míg ATI-pozitív betegek esetén csökkenhet az infliximabra adott válasz mértéke és adverz reakciók alakulhatnak ki.[14] Infliximabbal kezelt betegekben bizonyos esetekben autoantitestek is kialakulhatnak, beleértve az ANA és anti-dsDNS antitesteket, amelyek kimutathatók SLE-ben.[12] Az infliximabkezelést megelőzően már ANA-pozitív betegek fogékonyabbak a dsDNS antitestek képzésére és gyógyszerindukált lupusra.[12] A dsDNS 100%-ban pozitív TNF-α-antagonista által indukált lupusszerű szindrómában.[4] A TNF-alfa-indukált lupusszerű szindróma (TAILS) fogalma először Williams és Cohen közleményében jelent meg.[20] Kialakulására többféle feltételezés van: az anti-TNF-α apoptosisban játszott szerepét, a B-lymphocyták aktivációján keresztül a megnövekedett autoantitesttermelést és végül a citotoxikus T-lymphocyták gátlását is feltételezik.[4] Betegünkben az ATI és az autoantitestek egyaránt kimutathatók voltak. Egy nemrég közölt tanulmány eredményei psoriasisban kialakult autoantitestek szerepét sugallják az infliximabkezelés során észlelt ATI kialakulásában, és így a szer hatékonyságának csökkenésében.[10] Korábban kimutatták, hogy az immunrendszer mikrobiális aktivációja fokozhatja az autoantitestek képződését.[5, 18] Zhang és Reichlin tanulmányukban kimutatták, hogy a lupusos betegekből származó anti-dsDNS antitestek reagálnak a Burkholderia fungorum sejtlizátumával.[22] Ez megerősíti azt a feltételezést, miszerint az SLE-s betegekben kimutatható anti-dsDNS antitest pozitivitás kialakulhat molekuláris mimikri, azaz keresztreakció révén is. Véleményünk szerint az általunk bemutatott esetben az ATI és autoantitestek közti keresztreakció szerepet játszhat az anti-TNF-α által indukálta immunbetegség kialakulásában.

Irodalom

1. **Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche, D'Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P:** Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med. 2003; **348:** 601–608.
2. **Chuah JH, Kim DS, Allen C, Hollis L:** Metastatic Crohn's disease of the ear. International Journal of Otolaryngology, 2009; Epub ahead of print.
3. **Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WJ, Scherleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ:** The Safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo Clinic experience in 500 patients. Gastroenterology, 2004; **126:** 19-31.
4. **Costa MF, Said NR, Zimmermann B:** Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. Semin Arthritis Rheum. 2008; **37:** 381-387.
5. **El-Roiey A, Sela O, Isenberg DA Feldman R, Colaco BC, Kennedy RC, Shoenfeld Y:** The sera of patients with Klebsiella infections contain a common anti- DNA idiotype (16/6) Id and anti-polynucleotide activity. Clinical & Experimental Immunology, 1987; **67:** 507–515.
6. **Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapää- Dahlgvist S:** Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. Ann Rheum Dis, 2005; **64:** 403–407.
7. **Fiorino G, Allez M, Malesci A, Danese S:** Review article: anti TNF-α induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther, 2009; **29:** 921-927.
8. **Graham DB, Jager DL, Borum ML:** Metastatic Crohn's disease of the face. Dig Dis Sci, 2006; **51:** 2062-2063.
9. **Guest GD, Fink RLW:** Metastatic Crohn's disease. Case report of an unusual variant and review of the literature. Dis Colon Rectum, 2000; **43:** 1764-1766.
10. **Hoffmann JH, Hartmann M, Enk AH, Hadaschik EN:** Autoantibodies in psoriasis as predictors for loss of response and anti-infliximab antibody induction. Br. J Dermatol, 2011; **165:** 1355-1358.
11. **Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O:** The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. Rheumatol Int, 2005; **25:** 406-410.
12. **Klapman JB, Ene-Stroescu D, Becker MA Hanauer SB:** A lupus-like syndrome associated with infliximab therapy. In-flamm Bowel Dis, 2003; **9:** 176-178.
13. **McCallum DI, Gray WM:** Metastatic Crohn's disease. Br. J Dermatol, 1976; **95:** 551-554.
14. **Pariente B, de Chambrun GP, Krzysiek R Desroches M, Louis G, De Cassan C, Baudry C, Gornet JM, Desreumaux P, Emilie D, Colombel JF, Allez M:** Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis, epub ahead of print.
15. **Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, Cuadrado MJ, Khamashta MA:** Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. Analysis of 233 cases. Medicine, 2007; **86:** 242–251.
16. **Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR:** Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab therapy in acute ulcerative colitis. Gut 2010; **59:** 49–54.
17. **Siroy A, Wasman J:** Metastatic Crohn's disease: a rare cutaneous entity. Arch Pathol Lab Med, 2012; **136:** 329-332.
18. **Unni KK, Holley KE, McDuffie FC and Titus JL:** „Comparative study of NZB mice under germ-free and conventional conditions", Journal of Rheumatology, 1975; **2:** 36–44.
19. **Via CS, Shustov A, Rus V, Lang T, Nguven P, Finkelman MD:** In vivo neutralization of TNF-alpha promotes humoral autoimmunity by preventing the induction of CTL. J Immunol, 2001; **167:** 6821–6826.
20. **Williams VL and Cohen PR:** TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. International Journal of Dermatology 2011; **50:** 619–625.
21. **Zella GC, Weinblatt ME, Winter HS:** Drug-induced lupus associated with infliximab and adalimumab in an adolescent with Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009; **49:** 355-358.
22. **Zhang W, Reichlin M:** A possible link between infection with Burkholderia bacteria and systemic lupus erythematosus based on epitope mimicry. Clinical and Developmental Immunology, 2008; epub ahead of print.

Levelezési cím: Dr. Molnár Tamás
Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged Korányi fasor 8–10.
Tel.: +36-62-545186, Fax.: +36-62-545185
E-mail: molnar.tamas@med.u-szeged.hu

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:58 Page 264

PROKINETIKUMOK

Dr. Eggenhofer Judit

GYEMSZI-Országos Gyógyszerészeri Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A gyomor-bél rendszer motilitási zavarainak terápiájában jelentős helyet foglalnak el az ún. prokinetikumok. A közlemény e gyógyszercsoport képviselőit ismerteti, kiemelve az egyes csoportok, ezen belül az egyes molekulák hatásmechanizmusát.***

Kulcsszavak: ***IBS, prokinetikumok, kolinerg, dopaminerg, szerotonerg vegyületek***

Eggenhofer J: PROKINETICS

SUMMARY: ***The so-called prokinetics have an important place in the treatment of gastrointestinal motility disorders. The author introduces these medicines, especially the mechanism of action of these molecules.***

Key words: ***IBS, prokinetics, cholinerg, dopaminerg, serotonerg compounds***

Magy Belorv Arch 2012; ***65:*** *264–269.*

A gyomor-bél rendszer motilitási zavara számos emésztőrendszeri betegségben, pl. gastrooesophagealis reflux betegség (GERD), funkcionális dyspepsia, gastroparesis, irritábilis bél szindróma (IBS) szerepet játszik. A károsodott motilitás okozhatja a kórképek vezető tüneteinek, így a diarrhoea, az obstipatio, a hasi fájdalom, a görcsök, a puffadás és a postprandialis teltségérzés kialakulását.

A motilitási zavarokat befolyásoló ún. prokinetikumok egyik jelentős terápiás területe az irritábilis bél szindróma, az IBS. A kórképet 1892-ben W. Osler ismerte fel és írta le, illetve nevezte el *„mucous colitis”*-nek.

A gyomor-bél rendszer motilitását a simaizomzatára ható gátló és serkentő idegi impulzusok, a hormonális és a mechanikus faktorok összehangolt tevékenysége szabályozza.

A motilitás idegi irányítása összetett, bonyolult folyamat, amelyben a vegetatív idegrendszer, azon belül a paraszimpatikus, a szimpatikus és enteralis idegrendszer játszik szerepet, így a két legfontosabb neurotranszmitter, a szimpatikus idegrendszerben a noradrenalin, a paraszimpatikus idegrendszerben az acetil-kolin.[19] Két másik neurotranszmitter is részt vesz a motilitás irányításában, a dopamin és a szerotonin. Új megközelítést jelenthetnek a GC-C-receptor-agonisták.

Vegetatív idegrendszerre ható vegyületek

Szimpatikus idegrendszer

Noradrenalin

A ***szimpatikus*** **idegrendszer** posztszinaptikus neurotranszmittere a noradrenalin. A gyomor-bél rendszer motilitásában általában gátló szerepet játszik. A gyomor-bél rendszerben farmakológiai hatásukból adódóan a béta-receptor-agonisták csökkentik a szekréciót és az izomtónust, míg a béta-receptor-antagonisták ellentétes hatással rendelkezve fokozzák a szekréciót és az izomtónust.[20]

DDP225

A DDP225 jelzésű vegyület noradrenalin re-uptake gátló és szerotonin-5-HT_3-receptor-antagonista. E két farmakológiai hatás együttes megjelenése egy vegyületben egyedülálló, és így új lehetőséget nyújthat az IBS kezelésében. Előnynek tekinthető még az is, hogy orálisan alkalmazható. Bár farmakológiai hatásai gyengék, de a jelenleg folyamatban lévő klinikai vizsgálatai azt mutatják, hogy a DDP225 hatásos és jól tolerálható hatóanyag lehet az IBS terápiájában.[7]

Paraszimpatikus idegrendszer

Acetil-kolin

A paraszimpatikus idegrendszerben – mind pre-, mind posztszinaptikusan – a neurotranszmitter az acetil-kolin.

A gyomor-bél rendszer motilitásának szabályozásában a paraszimpatikus idegrendszer posztszinaptikus, kolinerg idegvégződéseiből felszabaduló acetil-kolin központi szerepet játszik. Hatása általában serkentő. A posztszinaptikus muszkarinreceptorokon fokozza a gyomor-bél rendszer motilitását és a hólyag kontrakcióját. Ha a spontán stimuláció nem kielégítő, vagy terápiás beavatkozás válik szükségessé, abban az esetben

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:58 Page 265

az acetil-kolin gyógyszerként, terápiás céllal is alkalmazható lehetne. Mivel azonban a kolinészteráz enzim gyorsan inaktiválja, hatása rövid és csak átmeneti, ami megakadályozza terápiás alkalmazhatóságát.

Bethanechol

A bethanechol paraszimpatomimetikus, azaz kolinerg típusú kolin-karbamát. Szintetikus észter. Kémiai szerkezetében és farmakológiai tulajdonságaiban az acetil-kolinnal rokon. A posztszinaptikus idegvégződéseknél található muszkarinreceptorok szelektív stimulálója. In vitro vizsgálatok szerint a muszkarinreceptorok M_3-altípusán nem hat. Az acetil-kolintól eltérően a kolinészteráz enzim nem hidrolizálja, vagyis nem inaktiválja, így hatása tartós. Terápiás adagban a preszinaptikus nikotin receptorokon nem, vagy csak igen enyhe hatást fejt ki. Stimulálja a gyomor motilitását, növeli a gyomor tónusát és helyreállítja a károsodott ritmikus perisztaltikát.

Orálisan vagy subcutan kerül alkalmazásra. Orálisan adva a muszkarin hatás általában 30 percen, subcutan adást követően 5–15 percen belül jelentkezik. A maximális hatás kialakulásához orális adást követően mintegy 60–90 perc, subcutan alkalmazás esetén 15–30 perc szükséges.[2, 3]

Bár, mint az a leírtakból látható, a bethanechol farmakológiai tulajdonságaiban, hatásaiban a gyomor-bél rendszer prokinetikuma, terápiás indikációjában azonban csak a hólyagizomzatra kifejtett hatás szerepel.

Dopaminerg vegyületek

Dopamin

A szimpatikus idegrendszer neurotranszmitterének, a noradrenalinnak bioszintézisében a dopamin prekurzor. A dopamint a dopamin-béta-hidroxiláz enzim a bioszintézis következő lépéseként dopává alakítja. Ennek a bontó enzimnek a hiányában a bioszintézis nem folytatódik, és ekkor a dopamin neurotranszmitter szerepet tölt be. A gyomor-bél rendszer motilitásának szabályozásában jelentős szerepet játszik.

Dopaminreceptor-antagonisták

Prokinetikumként történő alkalmazhatóságuk ötlete arra épült, hogy a dopamin a gyomor- és a bélnyálkahártyában jelen van, és ott jelentős gátló hatást vált ki.

Domperidon[15]

A domperidon antiemetikus hatással rendelkező szelektív dopaminantagonista. Hatását a D_1- és a D_2-dopamin-receptorokon fejti ki. A vér-agy gáton csak kismértékben jut át. Az állatkísérletekben mért alacsony központi idegrendszeri koncentráció valószínűsíti, hogy hatását túlnyomóan a periférián elhelyezkedő dopaminreceptorokon fejti ki. Hányáscsillapító tulajdonsága a gyomor motilitására gyakorolt perifériás és a vér-agy gáton kívül eső kemoreceptor trigger zóna (area postrema) dopaminreceptoraira gyakorolt gátló hatásával magyarázható. Ez utóbbi hatása gyenge, így központi idegrendszeri mellékhatásai is elhanyagolhatók. Humán vizsgálatok szerint az orálisan adott domperidon fokozza a csökkent oesophagealis nyomást és az antroduodenalis motilitást, továbbá gyorsítja a gyomor kiürülését. A gyomorszekréciót nem befolyásolja.

Terápiás javallataiban émelygés és hányás, epigastrialis teltségérzet, felső hasi diszkomfort érzés és a gyomortartalom regurgitációja esetén a tünetek enyhítése szerepel.

Metoklopramid

Kémiai szerkezetében a később említésre kerülő szerotonin 5-HT_4-agonistákhoz hasonlóan benzamidszármazék.

Centrális támadáspontú dopaminantagonista. A dopaminreceptorok altípusai közül az enteralis D_2-receptorok blokkolásával fejti ki hatását.[10, 22]

A már az előzőekben említett dopaminantagonista prokinetikumtól, a domperidontól eltérően dopaminantagonista hatása nem szelektív. Rendelkezik perifériás kolinerg hatással is, valamint kötődik mind az 5-HT_3-, mind az 5-HT_4-szerotonin-receptorokhoz. Ez utóbbi tulajdonsága szélesíti és kedvezően befolyásolja terápiás hatását.

Farmakológiai hatásai közül kiemelendő az antiemetikus és a gyomorkiürülést és a vékonybélpasszást felgyorsító hatás.

Hatásmechanizmusa összetett. Átjut a vér-agy gáton. Antiemetikus hatását az agytörzsben (a hányásközpont kemoreceptor trigger zónájában) centrális támadásponton keresztül, feltehetően a dopaminerg neuronok ingerküszöbének emelésével fejti ki.

A motilitásra kifejtett hatásában is megjelenik a központi idegrendszeri irányítás, ugyanakkor a posztszinaptikus kolinerg receptorok aktiválásával és valószínűleg a gyomor-bél rendszer dopaminerg receptorainak gátlásával a perifériás hatásmechanizmus játszik szerepet.

Fő farmakológiai hatására és a vér-agy gáton való átjutására vezethető vissza más központi idegrendszeri melléhatása mellett a legjellegzetesebb mellékhatása, az extrapiramidalis tünetek megjelenése.

Terápiás javallatai közül kiemelendő: felnőtteknél a gyomor-bél rendszer felső szakaszának motilitászavarai; különböző eredetű émelygés, hányinger, hányás diabeteses gastroparesis.

A forgalomban lévő Cerucal filmtabletta gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazása nem ajánlott. Alkalmazása újszülöttek esetében kontraindikált.

A terhesség első három hónapjában és szoptatás ideje alatt kellő tapasztalat hiányában adása nem javallt. A terhesség második és harmadik trimeszterében

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:58 Page 266

csak pontos diagnózis esetében, nagyon indokolt esetben adható.[4]

Levosulpirid

Benzamidszármazék. Szelektív dopamin-D_2-receptor-antagonista, ugyanakkor a szerotonin 5-HT_4-receptorokhoz is kötődik. Ez utóbbi farmakológiai tulajdonsága szélesíti prokinetikus hatását. Hatását perifériásan, és átjutva a vér-agy gáton centrálisan is kifejti. Indikációs területe kettős: atípusus neuroleptikum és prokinetikum. Gastrointestinalis terápiás területe: dyspepsia, GERD és IBS.

Itoprid

Benzamidszármazék. Prokinetikum. Dopamin-D_2-receptor-antagonista és kolinészterázgátló. Nem hat a cardiovascularis rendszerre. Prekilnikai és klinikai vizsgálatai megerősítették, hogy a szintén benzamid szerkezetű cizapridtől és mozapridtől eltérően nem nyújtja meg a QT-szakaszt. Eltérően a cizapridtól, nem kötődik a szerotonin-5-HT_4-receptorokhoz, ezért mentes a cardialis mellékhatásoktól, amely hatásosabb és biztonságosabb prokinetikummá teszi.[11]

Az OGYI-hoz két gyógyszercég is bejelentette bevezetési szándékát itoprid hatóanyagot tartalmazó készítményére vonatkozóan, azonban ezt mindkét gyógyszercég indoklás nélkül visszavonta.

Szerotonerg vegyületek

Szerotonin

Az 5-hidroxitriptamin 1951-ben történt szintézisét követően vált ismertté, hogy a gyomornyálkahártyában található, a simaizmot stimuláló enteraminnak nevezett anyag és a szerotonin azonos szerkezetű vegyület, azaz mindkettő 5-hidroxitriptamin (5-HT).[12, 10] Korábban a véralvadás folyamatában a véralvadékból felszabaduló érszűkítő hatású anyagot nevezték szerotoninnak. A szerotonin 90%-a az emésztőrendszer nyálkahártyájában elhelyezkedő enterochromaffin sejtekben található. Bioszintézisét követően ATP-vel képzett komplexben vesiculákban tárolódik, és mechanikai, illetve idegi stimulusra adott válaszként szabadul fel. A felszabadult szerotonin a sejtmembránon elhelyezkedő receptorain – rövidítve az 5-HT-receptorokon – megkötődve fejti ki hatását. A rendkívül változatos receptor rendszerében hét csoportot azonosítottak, melyeken belül további 14 altípus található.[9, 10, 19]

A gyomor-bél rendszerben simaizom-kontrakciót vált ki, emeli a tónust és fokozza a perisztaltikát. Ez a hatása részben közvetlenül a simaizom szerotoninreceptorain keresztül, részben az enteralis idegrendszer sejtjeinek stimulálásával váltódik ki. A szekréciót csak kismértékben befolyásolja. Hatása itt általában gátló jellegű.

Jelentős fiziológiai szerepet tölt be azáltal, hogy lokális hormonként kontrollálja a gyomor-bél rendszer motilitását. Erre épült az a gondolat, hogy a szerotonin hatásának receptorrendszerén keresztül történő befolyásolása terápiás lehetőséget nyújthat a gyomor-bél rendszer motilitászavarainak kezelésében.

Ma már számos olyan motilitásra ható szer – törzskönyvezett készítmény vagy klinikai vizsgálati szer – ismert, amely az 5-HT-receptorokon, ezek közül is elsősorban az 5-HT_3-, illetve 5-HT_4-receptorokon kötődve fejti ki hatását.[9]

A szerotoninreceptor rendszeren ható, motilitást befolyásoló vegyületek, hatóanyagok részben az 5-HT_3-receptor antagonistái, részben az 5HT_4-receptor agonistái.[19] Ismertek szelektív vegyületek, de olyanok is, amelyek kettős hatással rendelkeznek, azaz 5-HT3_3-receptor-antagonisták, de ugyanakkor 5HT_4-receptor-agonista hatással is rendelkeznek.

Szelektív szerotonin-5-HT_3-receptor-antagonisták

Antagonista hatásuk abból ered, hogy az 5-HT_3-receptorokhoz kötődve gátolják a szerotoninnak receptorához történő kötődését, és ott a szerotoninra jellemző farmakológiai hatást nem váltanak ki (kompetitív antagonizmus).

Bevezetésként meg kell említeni, hogy az 5-HT_3-receptor-antagonisták az ún. szetronok – bár hatásmechanizmusuk azonos, azaz 5-HT_3-receptorok gátlásával akadályozzák meg a szerotonin receptorkötődését – indikációjuk szerint két csoportba sorolhatóak.

Az *egyik csoportot* azok a készítmények alkotják, amelyeknek indikációs területe citosztatikus kemoterápia és sugárkezelés okozta hányinger, hányás megelőzése és kezelése (pl. ondanszetron, graniszetron, tropiszetron, ramoszetron). Ezekben a kórképekben hatásuk azzal magyarázható, hogy mind a kemoterápia, mind a sugárkezelés a fiziológiásnál lényegesen magasabb szintre emeli a vékonybél szerotoninszintjét, és ez a magas szerotoninszint az 5-HT_3-receptorokat tartalmazó afferens vagusrostok aktiválásával hányásreflexet vált ki. Logikus és sikeres elgondolás volt tehát az 5-HT_3-receptorokat gátló vegyületek antiemetikus készítményekké történő kifejlesztése.

A *másik csoportba* az irritábilis bél szindróma kezelésére szánt készítmények sorolhatók. Ezt a csoportot két szetron, az aloszetron és a cilanszetron alkotja. Természetesen ezek a vegyületek is rendelkeznek antiemetikus hatással.

Aloszetron

Kémiai szerkezetében indolszármazék. Jelentős és erős szelektivitással rendelkező 5-HT_3-antagonista.[6, 14]

A szetronok első és legrészletesebben vizsgált tagja. Számos vizsgálatát elsősorban nem a tudományos érdeklődés, hanem a körülötte kialakult „vészhelyzet” tette szükségessé.

Több ezer beteg bevonásával végzett klinikai vizs-

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:58 Page 267

gálatok eredményei alapján elfogadott indikációjává vált a diarrhoeával kísért irritábilis bél szindróma.

Érdekes és máig nem tisztázott az a tulajdonsága, hogy csak nők kezelésében hatásos. A terápiás hatás nembeli különbözősége sem hormonális, sem farmakokinetikai okokkal nem magyarázható.

Első törzskönyvezése 1998-ban volt. Nem sokkal később azonban, 2000 novemberében a gyógyszercég a készítményt önként visszavonta az amerikai piacról, mivel a forgalmazása alatti két évben számos súlyos, több esetben fatális kimenetelű mellékhatás, elsősorban súlyos obstipatio és ischaemiás colitis jelentkezett. Ezt követően 2002-ben az FDA jóváhagyásával, súlyos szigorításokkal ismét bevezetésre került.

Jelenleg csak nők kezelésére engedélyezett, és náluk is csak abban az esetben, ha az IBS vezető tünete a diar-rhoea, ha kizárható a gyomor-bél rendszer anatómiai vagy biokémiai eltérése, és ha az előzőekben már alkalmazott szokásos kezelés sikertelen volt. Szigorú előírásokat vezettek be a gyógyszert felíró orvosok és a betegek számára.[1]

Cilanszetron

Kémiai szerkezetében imidazol-pirido-karbazol. A béltranzitot kedvezően befolyásoló tulajdonságai miatt elsősorban a diarrhoeával kísért irritábilis bél szindróma kezelésében kerül alkalmazásra, de természetesen antiemetikus hatással is rendelkezik.[21]

Nemzetközi vizsgálatok sora – ezek egy részében hazai klinikusok is részt vettek – igazolta, hogy a cilanszetron az aloszetronhoz hasonlóan sikeresen alkalmazható az előzőekben már említett indikációban. Kedvezően befolyásolta az irritábilis bél szindróma vezető tüneteit, a hasi fájdalmat, diszkomfortot és hasmenést.

Azonban 2000-ben egyik III. fázisú vizsgálatában egy esetben ischaemiás colitis gyanúja merült fel, ezért a vizsgálatok szponzora – szem előtt tartva az FDA aloszetronra vonatkozó intézkedését – gyógyszerbiztonsági okokból a folyamatban lévő vizsgálatokat leállította, illetve akkor új vizsgálatot már nem indított.

Az érintett gyógyszercég 2005-ben nem kapott az FDA-tól jóváhagyást készítményére, illetve a gyógyszerhatóság további klinikai vizsgálatok végzését írta elő.

Ezt követően az aloszetron és a cilanszetron közötti hasonlóságot és különbséget értékelve lehetőséget láttak arra, hogy további, elsősorban a vegyület biztonságos alkalmazhatóságát tanulmányozó klinikai vizsgálatot indítsanak. A vonatkozó szakirodalom számos klinikai vizsgálatról számol be, amelyeknek feladata a cilanszetron terápiás helyének meghatározása.

Ramoszetron

Az *antiemetikumként elfogadott* ramoszetron állatkísérletekben gyorsította a gyomor ürülését, azonban úgy tűnik, hogy ez a hatása független az 5-HT-receptorokra kifejtett agonista vagy antagonista hatásoktól.[19,17] Az IBS indikációban klinikai vizsgálatai folyamatban annak.

DDP225

A DDP225 jelzésű vegyület szerotonin-5-HT_3-receptor-antagonista hatása mellett noradrenalin re-uptake gátló hatással is rendelkezik. Rövid ismertetésére már a szimpatikus idegrendszerre ható anyagoknál sor került.

Szelektív szerotonin-5-HT_4-receptor-agonisták

Agonista hatásuk abból ered, hogy az 5-HT_4-receptorokhoz kötődve gátolják a szerotoninnak receptorához történő kötődését, de szemben az antagonistákkal, képesek a szerotoninhoz hasonló hatást kiváltani.

Prukaloprid

Dihidro-benzofurán-karboxamid szerkezetű vegyület. Szelektív, jelentős affinitással rendelkező szerotonin-5-HT_4-receptor-agonista. Prokinetikus hatása feltehetően szerotoninreceptor-affinitásával magyarázható. Patkányokban nagy dózisokban hyperprolactinaemiát okozott, ami azt jelzi, hogy D_2-receptor-antagonista hatással is rendelkezik.

Kutyákban végzett állatkísérletekben a szerotonin 5-HT_4-receptor stimulálásán keresztül megváltoztatja a vastagbél motilitását: stimulálja a vastagbél proximalis szakaszának motilitását, fokozza a gastroduodenalis motilitást, és felgyorsítja az elhúzódó gyomorürülést. Kettős vak klinikai vizsgálatokban a QT-szakaszt érintő mellékhatások és a kamrai ritmuszavarok előfordulási gyakorisága csekély, a placebónál megfigyelthez volt hasonló.[18]

A prukaloprid Resolor néven centrális törzskönyvi eljárással törzskönyvezésre került. (Bár az említett törzskönyvi eljárással nálunk is bejegyzésre került, de a forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszercég nálunk a készítményt nem forgalmazza.)

Mozaprid

A gyomor-bél rendszeri motilitási zavarok kezelésére kifejlesztett vegyület. Szerotonin-5-HT_4-receptor-agonista. Az *M_1-nek jelzett főmetabolitja* 5-HT_4 -receptor-agonista hatása mellett kismértékű 5-HT_3-receptor-antagonista hatással is rendelkezik. Tehát az M_1-metabolit hordozza a cizapridnak a szerotonerg receptorokra kifejtett hatásait. Receptor hatásaiban abban is eltér a cizapridtól, hogy nem kötődik a D_2-dopamin-receptorokhoz, tehát dopaminantagonista hatása nincs.

A mozaprid érdekes sajátossága, hogy hatása a gyomor-bél rendszer egyes szakaszain eltérő. A cizapridhoz hasonlóan GERD esetén csökkenti a refluxot, elősegíti a gyomorürülést egészséges önkéntesekben és diabeteses betegekben, de prokinetikus hatása a vastagbélben lényegesen enyhébb.[9] A klinikai megfigyelések, valamint a célzott *in vivo* és *in vitro* vizsgálatok eredményei alapján megállapítható, hogy a mozaprid a felső gyomor-bél szakaszt szelektíven stimulálja. Ez a

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:58 Page 268

szelektivitás feltehetően az 5-HT_4-receptorok gyomor-bél rendszeri heterogenitásából ered.

A már említett *M_1-metabolit* farmakológiai hatása állatkísérletekben vizsgálva az anyavegyületénél kétszer gyengébb.

Klinikai – GERD, funkcionális dyspepsia – vizsgálatai során csak gyenge terápiás hatást mutatott, ezért sikeres prokinetikummá nem válhatott, csak a receptorrendszer kutatásában vált jelentős molekulává.

Tegaszerod

Karbazimidamid származék. Receptor hatása szelektívnek tekinthető, mivel az 5-HT_3- és D_2-receptorokhoz gyakorlatilag nem kötődik.[23]

Bevezetésekor az 5-HT_4-receptor-agonistákból álló gyógyszercsoport sikeres képviselőjének tűnt, bár alkalmazhatósága már akkor is csak számtalan szigorítással történhetett.

A Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) humán gyógyszerek értékelését végző bizottsága, a CHMP a rendelkezésére álló adatok mérlegelését követően azonban 2005. december 14-én úgy döntött, hogy a tegaszerod haszon/kockázat aránya a megadott javallat tekintetében kedvezőtlen. Erre hivatkozva az Európai Parlament és a Tanács a vonatkozó rendelet alapján a készítmény forgalomba hozatali engedélyét – szóhasználatukat alkalmazva – megtagadta.

Parciális szerotonin-5-HT_3-receptor-agonista

DDP733 (pumosetrag)

A DDP733 jelzésű vegyület az egyetlen ismert parciális szerotonin-5-HT_3-receptor-agonista molekula. Orálisan aktív, azonban a gyomor-bél rendszerből csak kismértékben szívódik fel. A folyamatban lévő klinikai vizsgálatainak eredménye szerint hatásos, biztonságos és jól tolerálható molekula.[8]

Szerotonin-5-HT_4-agonisták és 5-HT_3-antagonisták

Mint az már az előzőekben említésre került, a szerotoninreceptorokon ható vegyületek között olyanok is találhatók, amelyek 5-HT_4-receptor-agonista és 5-HT_3-receptor-antagonista hatással is rendelkeznek.

A gyógyszercsoport meghatározó tagja a sok sikert és sok vihart megért cizaprid.

Cizaprid

Benzamidszármazék. Elsősorban 5-HT_4-receptor-agonista, de *in vitro* vizsgálatokban 5-HT_3-receptor–antagonista, és kimutatható igen kis mértékű D_2-receptor-antagonista hatása is. Bár az egyes receptorokon kifejtett hatások erősségében jelentős az eltérés, azonban farmakológiai karaktere mégis a metoklopramidéhoz közel áll. Meg kell említeni, hogy metabolizmusában a CYP3A4 enzim jelentős szerepet játszik, amely a gyógyszer-interakciók szempontjából nem hagyható figyelmen kívül.

A ’90-es évek végén egyre több szakirodalmi közlés, WHO-összeállítás látott napvilágot a cizaprid okozta, sok esetben súlyos cardialis mellékhatásokra vonatkozóan. 2000 áprilisában a forgalmazó gyógyszercég – az FDA-val történt konzultációt követően – orvosok részére figyelmeztető levelet (Dear Healthcare Professional Letter) tett közzé, amelyben közölte, hogy 2000. július 14-ével a készítmény forgalmazását felfüggeszti, illetve, hogy ezt követően csak az ún. „investigational limited access” program keretében kerülhet alkalmazásra. A levél pontosan részletezi, hogy melyek az így történő adás feltételei.

Természetesen felmerült az a kérdés, hogy mivel magyarázható a cizaprid cardialis mellékhatása? Irodalmi adatok szerint a molekula Vaughan–Williams-osztályozás szerint az antiarrhythmicumok III. osztályába sorolható. Az ide tartozó szerek legjellemzőbb hatása a szívizomsejtekben a repolarizációs idő és az EKG-n a QT-távolság megnyújtása.

Az OGYI Coordinax néven törzskönyvezte a cizapridot, de már a törzskönyvből törlésre került.

Nor-cizaprid

A cizaprid főmetabolitja. In vitro vizsgálatokban a (+)-nor-cizaprid, a cizapridhoz hasonlóan 5-HT_4-receptor-agonista/5-HT_3-receptor-antagonista hatást mutatott. Ez utóbbi hatása az anyavegyület ezen hatásánál jelentősebb.

A vegyület gyógyszer-kifejlesztési vizsgálataiban – ismerve a cisaprid körüli gondokat – a cardiovascularis biztonsági vizsgálatok játszottak döntő szerepet. Ezek a tesztek azt mutatták, hogy ugyan a nor-cizaprid sem mentes a QT-távolságra kifejtett veszélyes hatástól, de a hatás klinikailag nem releváns, mivel a gyomor-bél rendszer motilitását befolyásoló, azaz a terápiás és a kedvezőtlen elektrofiziológiai hatásokat, azaz a mellékhatásokat kiváltó dózisok nagysága jelentősen eltér. Tehát abban a dózistartományban, ahol a kedvező farmakológiai hatás jelentkezik, nem mutatható ki QT-távolságot megnyújtó hatás. A gyógyszercég azonban röviddel a klinikai vizsgálatok megkezdése után a folyamatban lévő összes vizsgálatát azonnali hatállyal felfüggesztette, mivel a preklinikai és korai klinikai vizsgálatok kedvező eredményei ellenére a vizsgálatok során a szív- és érrendszeri mellékhatások gyakorisága – a gondos betegbeválasztás ellenére – megemelkedett.

Renzaprid

Benzamidszármazék. A szerotoninreceptor rendszerben az 5-HT_4-receptor-agonista/5-HT_3-receptor-antagonista hatásokon túl gátolja az 5-HT_{2B}-receptorokat is, és affinitása jelentős az 5-HT_{2A}- és az 5-HT_{2C}-receptorokhoz. Gastroduodenalis prokinetikum. Klinikai vizsgálatainak

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:58 Page 269

eredményei megerősítik terápiás hatásosságát, tolerálhatóságát és biztonságos alkalmazhatóságát IBS kezelésében olyan esetekben, ahol a vezető tünet a székrekedés.

Cinitaprid

Benzamidszármazék. Az 5-HT_4-receptor-agonista és 5-HT_3-receptor-antagonista hatással is rendelkező prokinetikumok csoportjába tartozó vegyület. Dopamin-D_2-receptor-gátló hatással is rendelkezik. Bár in vitro vizsgálatokban a humán plazmakoncentrációnál lényegesen magasabb koncentrációban a cardialis repolarizációt megnyújtotta, az in vivo állatkísérletes és a humán vizsgálatok eredményei szerint a vegyület mentes a cardialis mellékhatásoktól. Spanyolországban és Mexikóban forgalomban lévő gyógyszer.

GC-C-receptor-agonisták

A GC-C, a guanilát cikláz-C a hőstabil endotoxinok kulcsenzime. A bélrendszer egészében megtalálható. Felelős az akut szekretorikus diarrhoea kialakulásáért. Az enzim aktiválódásának hatására fokozódik a kloridionok és a víz béllumenbe történő kiválasztódása, amit a bélmozgás felgyorsulása kísér. A GC-C-receptor-agonisták emelik az enzim hatását, azaz kedvezően befolyásolhatják a IBS-C vezető tüneteit, ezért közvetett prokinetikumoknak tekinthetők.

Linaclotid

Orálisan alkalmazható GC-C-receptor-agonista. Klinikai vizsgálatai eredményei alapján az IBS-C terápiájának sikeres gyógyszere lehet. Az FDA további vizsgálat végzésétől eltekintve befogadta a készítményt. A vizsgálatok eredményeinek FDA által történő értékelése folyamatban van.[13]

Plecanatid

A linaclotidehoz hasonlóan orálisan alkalmazható GC-C-receptor-agonista. Jelenleg II. és III. fázisú klinikai vizsgálatai folynak olyan betegek bevonásával, akiknél az IBS vezető tünete a székrekedés. Az előzetes eredmények biztatóak.[16]

A népesség mintegy 10–20%-át, ennek mintegy kétharmadban nőket érintő IBS kórkép gyógyszeres befolyásolására számos hatásmechanizmusú molekula ismert. Ide sorolhatók a szimpatikus és a paraszimpatikus idegrendszeren keresztül ható vegyületek, valamint a dopaminerg és a „legnépesebb" csoportot jelentő szerotonerg molekulák. A választék széles, de mindmáig olyan hatóanyag, amelyik kellően hatásos, jól tolerálható és biztonságos, azaz ahol az előny/kockázat (benefit/risk) arány kedvező, még nem ismert. Mindez azt jelenti, hogy a további kutatások feladata lehet, hogy a már ismert hatásmechanizmusokkal vagy még ideálisabb megközelítéssel új hatásmechanizmusok alkalmazásával kerüljenek kifejlesztésre új, már elfogadható benefit/risk aránnyal rendelkező hatóanyagok.

Irodalom

1. Alosetron. Drugdex Drug Evaluations
2. Bethanechol: en.wikipedia.org/wiki/Bethanechol
3. Bethanechol: Official FDA information www.drugs.com/pro/bethanechol.html
4. Cerucal filmtabletta: Hivatalos alkalmazási előírás www.ogyi.hu gyógyszerinformáció gyógyszer adatbázis
5. Cinitapride: en.wikipedia.org/wiki/Cilansetron_
6. **Clemens CHM, Samsom M, van Berge Henegouwen GP, Fabr M, Smout AJPM:** Effect of alosetron on left colinic motility in non-constipated patients with irritable bowel syndrome and healthy volunteers. Aliment Pharmacol Ther 2002; **16:** 993-1002.
7. DDP225: Drug Information www.drugs.com/clinical trials/dynogen-presents
8. DDP733: Drug Information www.drugs.com/clinical trials/dynogen-presents
9. **Eggenhofer J:** Emésztő rendszer – kóros motilítás – szerotonin. Eur J Gastroenterol Hepatol (magyar nyelvű kiadás) 2004; **3:** 81-84.
10. **Fürst Zs:** Farmakológia 680. Medicina (2001)
11. Itopride: en.wikipedia.org/wiki/Itopride
12. **Katzung B:** Basic and Clinical Pharmacology 137. Lange (Sixth Edition)
13. Linaclotide: Irritable Bowel Syndrome About.com
14. **Lembo A. et al:** Alosetron in Irritable Bowel Syndrome. Strategies for its Use in a Common Gastrointestinal Disorders. Drugs 2003; **63:** 1895-1905.
15. Motilium: Hivatalos alkalmazási előírás előírás. www.ogyi.hu gyógyszerinformáció gyógyszer adatbázis
16. Plecanatide: About.com Irritable Bowel Syndrome
17. **Rabasseda X:** Ramosetron, a 5-HT3 Receptor Antagonist for the Control of Nausea and Vomiting. Drugs of Today 2002; **38:** 75-89.
18. Resolor 1 mg filmtabletta: Hivatalos alkalmazási előírás (www.ema.europa.eu)
19. **Shaat NM Whorwell PS:** 5-HT and the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Perspective. Drugs of Today 2001; 37: 437-440.
20. Sleisenger and Fordtrans: Gastrointestinal and Liver Disease 144. Saunder Elsevier (2006)
21. **Stanghellini V, Stanghellini V, De Ponti F, De Giorgio R, Barbara G, Tosetti C, Corinaldesi R:** New Developments in the Treatment of Functional Dyspepsia. Drugs 2003; **9:** 869-882.
22. **Tonini, M. Cipollina L. Poluzzi E:** Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. Aliment Pharmacol Ther 2004; **19:** 379-390.
23. **Zelmac (tegaserod):** Basic Prescribing Information

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
GYEMSZI-OGYI
1054 Budapest, Zrínyi utca 3.
E-mail: eggenhofer.judit@ogyi.hu

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:58 Page 270

PROFESSZOR DR. TAMÁS GYULA (1941–2012)



A magyar belgyógyászatot és a hazai és nemzetközi diabetológiát súlyos veszteség érte, 2012. augusztus 10-én, hosszan tartó, súlyos betegség következtében elhunyt dr. Tamás Gyula egyetemi tanár, aki 1965-től haláláig a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa volt. Orvosi pályafutását a legkiválóbbak közül valóként kezdte. Kiemelkedő tudása és szervezőkészsége gyorsan szakterülete vezető személyiségévé emelte. Iskolateremtő tevékenysége olyan maradandó értéket hozott létre a diabetológiában, amely évtizedekre meghatározta és meghatározza a hazai cukorbeteg-ellátás irányát és minőségét.

Dr. Tamás Gyula 1965-ben „Sub Auspiciis Rei Publicae Popularis" kitüntetéssel szerzett általános orvosi diplomát a Budapesti (későbbi Semmelweis) Orvostudományi Egyetemen. A belgyógyász szakképesítés megszerzését követően, 1970-től az I. Sz. Belgyógyászati Klinika diabetes munkacsoportjának és diabetes ambulanciájának vezetője volt nyugdíjba vonulásáig. 1974-75-ben Alexander von Humboldt ösztöndíjasként az Ulmi Egyetem Endokrin és Anyagcsere Klinikáján töltött egy évet. 1976-ban védte meg az „Inzulin ellenanyagok és az inzulin hatását csökkentő szöveti tényezők vizsgálata és klinikai jelentősége diabetes mellitusban" c. kandidátusi értekezését. 1991-ben egyetemi tanári kinevezést kapott. 1997-től haláláig a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikája keretén belül működő Diabetes Gondozási Nemzeti Központ társigazgatója volt. Jelentős szerepet vállalt a hazai és nemzetközi tudományos közéletben. A Magyar Diabetes Társaságnak 1972 és 1984 között főtitkára, majd 1984 és 1991 között ügyvezető alelnöke volt. A Nemzetközi Diabetes Társaság (International Diabetes Federation – IDF) Európai Régiójának vezetőségi tagjaként tevékenykedett éveken keresztül, 1993-ban az EASD (European Association for the Study of Diabetes) Terhességi Munkacsoportjának elnöki tisztségét is ellátta.

A Magyar Diabetes Társaság Magyar Imre- és Pro Diabetologia-díjjal ismerte el munkásságát, a Semmelweis Egyetem Kiváló Diákköri Nevelője kitüntetést két alkalommal kapta meg, több európai diabetes társaság tiszteletbeli tagjává választotta. Életműve elismeréseként a Semmelweis Egyetem felterjesztésére Batthyány-Strattmann László-díjat kapott.

Az életrajzi adatok jól tükrözik a nagy ívű orvosi pályafutást, de az iskolateremtő munkásséghoz szükséges személyes tulajdonságok, értékek ismertetése is része kell, hogy legyen ennek a megemlékezésnek.

1965-ben egy kiemelkedő tudású, kiváló szellemi képességekkel rendelkező fiatalember kezdte el működését az I. Sz. Belgyógyászati Klinikán. E képességek mellett elhivatottsága, kiváló szervezőképessége is gyorsan kiderült. Alig 30 évesen vezetői feladatot kapott. A lehetőséggel élve, megszervezte a klinikán az ambuláns diabetológiai ellátást. 1976-ban, az országban elsőként, olyan diabetes intenzív terápiás részleget hozott létre, ahol a legkorszerűbb elvek alapján történt a diabeteses krízisállapotok ellátása. Az általa vezetett munkacsoport tagjai sorra tudományos minősítést szereztek, és speciális szakterületeiken az ország vezető szakembereivé váltak. Az ulmi ösztöndíjas tanulmányutat követően munkássága a cukorbetegségben elérhető normoglykaemia felé irányult. Modellként a diabeteses terhesség szolgált, amelynek kezelésében, gondozásában munkacsoportjával világszínvonalú eredményeket ért el. Számos olyan – részben új – kezelési elvet dolgozott ki, amelyek a diabetes normoglykaemiára törekvő kezelését tették lehetővé. Aktív orvosi pályafutásának utolsó éveiben, elsősorban az előzetesen gesztácós diabetesben szenvedő asszonyok utánvizsgálata képezte tudományos és betegellátó érdeklődését.

Mindezeknek a meghatározó jelentőségű, a betegellátást közvetlenül befolyásoló tudományos eredmények elérését olyan erős, meghatározó személyiségvonások tették lehetővé, amelyekkel dr. Tamás Gyula rendelkezett. A betegellátásban és a tudományos tevékenységben a saját magával szemben támasztott maximalista igényeket munkatársaival kapcsolatban is érvényesítette. Nem ismert megalkuvást a betegellátás igazolt elveinek érvényesítésében. Őszintén, a konfliktushelyzeteket nem kerülve kritizált, ritkán dicsért, de aki megtapasztalhatta elégedettségét, az biztos lehetett abban, hogy jó úton jár a szakmában. Mindenki tudta, hogy a vele való munka szakmai szempontból a fejlő-

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:58 Page 271

dését szolgálja. Munkacsoportja az 1980-as évek második felében volt csúcspontján, majd sok munkatárs más munkahelyeken, többen külföldön folytatták pályafutásukat egyetemi tanárként, főorvosként. Aktív életének utolsó évtizedét a progrediáló betegség jelentősen beárnyékolta. Ennek ellenére csodálatra méltó akaraterővel küzdött a nehézségekkel, mindvégig aktívan részt vett a járóbeteg-ellátásban, amíg tehette az osztályos betegellátásban is. Élete végéig jelentős oktatói aktivitást fejtett ki számos továbbképző tanfolyam, rendezvény szervezőjeként, moderátoraként, előadójaként. A klinika fiatal orvosai számára a diabetológia területén rendszeres továbbképzést tartott. Ennek eredményeként újból kezdett felépülni a diabetológiai munkacsoport, nagyon jelentős, nemzetközileg is számon tartott tudományos aktivitással.

Keveseknek adatott megismerni Tamás Gyula professzor kedves, barátságos, kimagasló intelligenciájú, szórakoztató egyéniségét. Mindezek mellett azonban személyiségét leginkább a mély humánum jellemezte. Az orvoslásnak azzal a részével foglalkozott, ahol legjobban tetten érhető az eredményességben az emberszeretet. Fiatal családok százai közvetlenül Tamás Gyula személyes szaktudásának köszönhetik, hogy egészséges gyermek felnevelésének öröme töltheti ki életüket. További fiatal diabeteses nők ezrei az ő, normoglykaemiára törekvő kezelési elveinek követésével tapasztalhatták meg a gyermekáldás örömét. Nyilván ő maga is tisztában volt érdemeivel, de erről soha nem beszélt. A Tamás Gyula személyiségét kétségen felül jellemző mély humánum és a kimagasló eredményesség okozta jogos megelégedettség formális megnyilvánulásának hiánya nem is környezete, hanem sokkal inkább saját maga számára teremtett nehézségeket.

Nem kétséges, hogy Tamás Gyula professzor maradandó értéket alkotott pályafutása során. A kiváló általános belgyógyász a cukorbetegek ellátása területén iskolát teremtett. Szép számú kolléga tartja magát a „Tamás iskola” tanítványának és követőjének. Az ő feladatuk és a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika munkatársainak kötelessége az, hogy ezt a szellemiséget életben tartsa és folytassa.

Dr. Szathmári Miklós
Dr. Tabák Ádám

Tördelt MBA 2012 4 11/29/12 10:58 Page 272

IN MEMORIAM ISKUM MIKLÓS



Ismét eltávozott egy mester, egy olyan mester, aki a belgyógyászatot és a kardiológiát egyaránt magas színvonalon művelte, aki a betegeket alázattal gyógyította és aki az őt választó orvosoknak következetesen átadta saját tudását. Egy mester, aki állandóan képezte magát és aki ezt elvárta környezetétől is.

Dr. Iskum Miklóstól tanultam meg a belgyógyászat és a kardiológia alapjait, valamivel több mint másfél évtizeden keresztül fűzött hozzá a mindennapi munka, megemlékezésem ezért nem nélkülözheti a tanítvány szubjektív érzéseit, gondolatait.

Dr. Iskum Miklós 1931. január 7-én született. Rákospalotán a Wagner Gimnáziumban, majd Újpesten a Könyves Kálmán Gimnáziumban tanult, itt érettségizett 1949-ben. A Budapesti Orvostudományi Egyetemen 1956-ban kapta meg diplomáját, első állását pedig az Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján. Közben a kor szokásainak megfelelően behívták katonának, ám gyorsan le is szerelték, hiszen – ne felejtsük, 1956-ot írtak ekkor – laktanyája körül addig álltak a csőre töltött orosz tankok, amíg az alakulat java részét szélnek nem eresztették.

I. Sz. Belgyógyászati Klinika: főnöke az iskolateremtő Magyar Imre professzor, mentora, sorsát egyengető jó barátja Solti Ferenc professzor, munkatársai európai hírnevű hematológusok, gasztroenterológusok, endokrinológusok, diabetológusok, elméleti kutatók, orvosi matematikusok. Jönnek a szakvizsgák, a belgyógyászat, a kardiológia, majd a tanulmányút Svédországban a Karolinskán. A Klinikán elkezdődik a kardiológiai-angiológiai kutatás, megnyílik a „coronariaörző". Az Orvosi Hetilapban egyre több a közös közlemény, a Solti Ferenc-Iskum Miklós páros egyre ismertebb és elismertebb a hazai szívgyógyászok között, egyre több a jó barát. Azután 1977-ben jön a kandidatúra. És jön közben a három gyerek: Miklós, Leila és Flóra.

1977. egy másik szempontból is jelentős év lesz, hiszen Újpesten a Károlyi Kórházban betöltetlen egy belgyógyász osztályvezetői állás, amelyet dr. Iskum Miklós sikeresen pályázott meg. Gyerekkori vágya teljesül: szülőhelyén gyógyíthatja a betegeket. A II. Sz. Belgyógyászati Osztály állapota nem sokban tér el az országos átlagtól, a világháború után párszor ugyan kifestették, de a vérnyomásmérőkön, az oszcillométeren és a fecskendősterilizálókon még ott van a háború előtti német, angol, hellyel-közzel magyar beszállító neve. Eltelik 3 év, és a II. Sz. Belgyógyászati Osztályon már megkezdik a kerékpár-ergometriás, később az echokardiográfiás és Holter-EKG-s vizsgálatokat, és megnyílik a coronariaörző.

Ekkor már én is az osztályon dolgozom, azon az osztályon, amelyiken édesapám is „könyvezett". Ott dolgozom friss diplomával a zsebemben, és látom azt, hogy dr. Iskum Miklós mindennap megküzd azért, hogy elegendő számú nővér kerüljön a betegek mellé, hogy a tábori körülményekből egyre inkább korszerűen felszerelt osztály alakuljon ki. Látom azt is, hogy az új főorvos mellett négyen vagyunk, mind szakvizsga nélküli segédorvos, ám a hívó szóra két nagy tudású belgyógyász érkezik. Az évek telnek, és miközben tudtuk-láttuk, hogy az egész kórház a Kardiológiát figyeli, a szomszéd osztályok dolgozói már hozzánk küldik a hozzátartozóikat.

Dr. Iskum Miklós minden beteget-osztályt érintő kérdésben meghallgatott minket, együtt mérlegeltünk, azután – döntött. Döntéséért minden felelősséget ő vállalt, de elvárta mindnyájunktól annak képviseletét. Mindig az egyenes beszéd híve volt, nem tűrte a háttérben sugdosókat, a problémákat azonnal rendezte, megoldotta. Mindezt úgy, hogy nem volt párttag, az osztály is valahogy kimaradt a pártéletből, ha visszagondolok, mindenféle napi politikából is. Mindehhez az erőt talán szobája egyetlen díszéből, egy míves Szent György képből nyerte.

Minden évben meghívta összes munkatársát „birtokára" a Ráckevei Duna mellé. Ekkor nem főnök volt, hanem vendéglátó, humoros, társasági ember, aki együtt sütögetett velünk, koccintott egészségünkre, idézetre idézettel válaszolt. A Kórházban büszkék voltunk arra, hogy vele dolgozunk, a Duna partján pedig örültünk ennek.

A Tanár Úr 1996-ban vonult nyugdíjba, bár konzultációkra rendszeresen visszahívták még éveken keresztül. 2009-ben Rákospalota díszpolgárává vatták, 2012. július 15-én pedig szíve egy küzdelmes éjszaka után megszűnt dobogni.

Dr. Nagy Viktor