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



LXVII. ÉVFOLYAM

5/2014

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**

A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. JERMENDY GYÖRGY **274** INKRETINTENGELYEN HATÓ TERÁPIA 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉGBEN

DR. ÁBRAHÁM GYÖRGY
DR. LÉGRÁDY PÉTER **283** A TERÁPIAREZISZTENS HYPERTONIA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

DR. TÓTH KÁLMÁN
DR. GÁL ROLAND
DR. TÓTH ANDRÁS **287** A STABIL KOSZORÚÉR-BETEGSÉG KEZELÉSÉNEK MODERN SZEMLÉLETE

DR. KARÁDI ISTVÁN **292** ANTIATHEROGEN LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIA

DR. ZEHER MARGIT **297** A SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN BETEGSÉGEK KLINIKAI ASPEKTUSAI ÉS TERÁPIÁS KIHÍVÁSAI

DR. ALTORJAY ISTVÁN **307** A ZSIGERI VÉRKERINGÉS ZAVARAI

DR. HUNYADY BÉLA
DR. MAKARA MIHÁLY **315** A HEPATITIS C ÚJ, INTERFERON-MENTES KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI

DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. BARABÁS LORÁND
DR. TULASSAY ZSOLT **325** AZ ELHÍZÁS ÉS AZ EMÉSZTŐSZERVI DAGANATOK KAPCSOLATA

DR. MÁRKUS BERNADETT
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. ROSZTÓCZY ANDRÁS
DR. WITTMANN TIBOR
DR. TULASSAY ZSOLT
DR. KALABAY LÁSZLÓ **330** MENNYIRE KÖVETJÜK A GERD KEZELÉSÉRE SZÓLÓ IRÁNYELVEKET A HAZAI ALAPELLÁTÁSBAN?

FÖRDŐS CSABA
DR. NAGY ZOLTÁN
DR. IGAZ PÉTER **335** GENETIKAI ÉS BIOINFORMATIKAI MEGKÖZELÍTÉSEK JELENTŐSÉGE A MELLÉKVESE-DAGANATOK DIAGNÓZISÁBAN

DR. LAKATOS PÉTER **338** GENETIKAI VIZSGÁLATOK ALKALMAZÁSA A DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKOS BETEGEK ELLÁTÁSÁBAN

DR. SCHNEIDER FERENC **343** INFEKTOLÓGIA 2014-BEN – HAZAI ÉS KÜLFÖLDI KITEKINTÉS

DR. TERNÁK GÁBOR
DR. ÉDEL ZSÓFIA
DR. FEISZT ZSÓFIA
DR. SZEKERES JÚLIA
DR. VISEGRÁDY BALÁZS
DR. WITTMANN ISTVÁN **348** AZ ANTIBIOTIKUM-FOGYASZTÁS GLOBÁLIS HATÁSA GYERMEK- ÉS FELNŐTT KORBAN

DR. MASSZI TAMÁS **354** ÚJDONSÁGOK A KRÓNIKUS MYELOPROLIFERATIV BETEGSÉGEK DIAGNÓZISÁBAN ÉS KEZELÉSÉBEN

DR. NAGY ZSOLT GYÖRGY **358** GENETIKA A HEMATOLÓGIÁBAN

DR. DANK MAGDOLNA
DR. SZENTMÁRTONI GYÖNGYVÉR
DR. TŐKÉS TÍMEA **363** GENETIKA AZ ÁLTALÁNOS ONKOLÓGIÁBAN

PROGRAMELŐZETES

366 XV.GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ KONFERENCIA

368 XVI. BUDAPESTI DIABETES SZIMPÓZIUM

A címlapon *Paul Sérusier, The Talisman/Le Talisman, 1888.* Olaj fán, 27 x 21,5 cm. d'Orsay Múzeum, Párizs

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Ábrahám György

A Szegedi Orvostudományi Egyetemen kapott summa cum laude minősítéssel általános orvosi diplomát 1980-ban. 1981 óta munkatársa a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikájának. Belgyógyász, nefrológus szakorvos, 1998 óta a hypertonia gondozás minősített orvosa. 2014-ben licencvizsgát tett hipertonológiából és diabetológiából. 2001-ben az Európai Hypertonia Társaságtól (ESH) európai Clinical Hypertension Specialist minősítést kapott. A Magyar Nephrologiai Társaság és Magyar Hypertonia Társaság vezetőségi tagja. Elnöke az MTA Szegedi Akadémiai Bizottság Hypertonia-Nephrologiai Munkabizottságának. A Szegedi Tudományegyetem Habilitációs Bizottságának titkára. 2008-ban kapott egyetemi tanári kinevezést, és vezeti a klinika Nephrologiai – Hypertonia Centrumát, amely az ESH által regisztrált Hypertension Excellence Center. 2014 óta a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikájának igazgatója, tanszékvezető egyetemi tanár. Fő érdeklődési területe az esszenciális hypertensio patomechanizmusa, különös tekintettel az angiotenzin II hatásaira a humán és experimentális cardiovascularis hypertrophiában; a vérnyomásszabályzás klinikai vonatkozásai, a renovascularis hypertensio, a medulla oblongata compressio kóroki szerepe a terápiarezisztens humán hypertensióban; speciális invazív nem gyógyszeres terápiás lehetőségek a hypertensio kezelésében, a magasvérnyomás-betegség epidemiológiája, a glomerulonephritisek klinikai vonatkozásai. Munkáiról számos előadásban, közleményben és könyvfejezetben számolt be.

Dr. Altorjay István

Belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai onkológus szakorvos. 1996-ban védte meg kandidátusi értekezését, 2014-ben pedig MTA doktori értekezését. 2001 óta a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézete Gasztroenterológiai Tanszékének vezetője, 2012-ben kapta meg a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hetényi Géza-emlékérmét, aktuálisan a Társaság elnöke. Fő érdeklődési területei a tápcsatornai vérzések, a gyulladásos bélbetegségek és a tápcsatornai onkológia.

Dr. Dank Magdolna

Belgyógyász, klinikai onkológus és farmakológus, a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika részlegvezető egyetemi docense. PhD-fokozatát az emlődaganatok prediktív és prognosztikus faktorainak feltérképezésében szerezte, kutatócsoportja jelenleg is e terület vizsgálatait végzi. Hazai és nemzetközi tudományos társaságok aktív tagja.

Fördős Csaba

Fördős Csaba az Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Karának ötödéves biológus hallgatója molekuláris genetika, sejt- és fejlődéstudomány szakirányon. Diplomamunkáját a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dr. Igaz Péter egyetemi docens témavezetésével készíti. Témája és érdeklődési köre a mellékvese-daganatok molekuláris vizsgálata.

Dr. Herszényi László

***1**985-ben végzett a Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 1987 óta a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika munkatársa. PhD fokozatát 1997-ben szerezte, 2010-ben habilitált, 2010 óta az MTA doktora. Belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai onkológus és klinikai farmakológus szakorvos. 2012-ben egészségügyi menedzseri másoddiplomát szerzett a Semmelweis Egyetemen. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság főtitkára, a Magyar Belgyógyász Társaság titkára, a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium tagja, az Európai Nemzeti Gasztroenterológiai Társaságokat egyesítő Bizottság és az Európai Gasztroenterológiai Oktatási Bizottság tagja. Több hazai és nemzetközi szakmai folyóirat szerkesztőbizottságának tagja.*

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. Heténvi 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. Eggenhofer Judit
Dr. Gasztonyi Beáta
Dr. Herszényi László
Dr. Jermendy György
Dr. Kahán Zsuzsa
Dr. Karádi István
Dr. Merkely Béla
Dr. Poór Gyula
Dr. Rácz Károly
Dr. Szalay Ferenc
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 © 2014
Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos 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 írásbeli hozzájárulása szükséges.

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

Dr. Hunyady Béla

1986-ban a Pécsi Orvostudományi Egyetemen szerzett általános orvosi diplomát. Szakképesítései: belgyógyászat, gasztroenterológia, klinikai farmakológia. Az orvostudomány kandidátusa (1994), az MTA doktora (2003), a Pécsi Tudományegyetem egyetemi tanára (2003-tól), a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház főorvosa (2007-től). Korábban kutatóként három évet töltött az Egyesült Államokban, klinikusként az Egyesült Királyságban és az Egyesült Arab Emirátusokban dolgozott. Számos hazai és nemzetközi társaság és szervezet tagja, 2012 és 2014 között a Magyar Gasztroenterológiai Társaság elnöke. Klinikusként emésztőrendszeri betegek ellátásával foglalkozik, beleértve a máj- és epeúti betegségeket, a diagnosztikus és terápiás tápcsatornai endoszkópiát. Orvostanhallgatók és más egészségügyi szakemberek graduális és posztgraduális képzésében 1986 óta vesz részt. Kutatómunkája során korábban elsősorban az emésztőrendszer működésének szabályozásában szerepet játszó mediátorokkal, receptoraikkal foglalkozott; az utóbbi években főként a krónikus vírushepatitises betegek korszerű kezelési stratégiáinak kidolgozásával, az új terápiás elvek hazai bevezetésével foglalkozik. Ezen a téren vesz részt nemzetközi együttműködésekben, klinikai vizsgálatokban és alapkutatásokban. További speciális érdeklődési területéhez tartoznak a gyulladásos bélbetegségek. Tizenkét könyvfejezet, több mint 80 citálható absztrakt szerzője, kumulatív impakt faktora 100 feletti, független idézettsége 350 feletti.

Dr. Jermendy György

A Bajcsy-Zsilinszky Kórház (Budapest) osztályvezető főorvosa, az orvostudomány (MTA) doktora, a Semmelweis Egyetem (Budapest) és a Debreceni Egyetem címzetes egyetemi tanára. A Magyar Belgyógyász Társaság vezetőségének tagja, a Magyar Diabetes Társaság főtitkára (1995−2004), elnöke (2004−2007), majd elnökhelyettese (2007−2012), fővárosi belgyógyász szakfelügyelő főorvos (2005−2012). A Belgyógyászati Szakmai Kollégium tagja (2002−2010), majd a Szakmai Kollégium Belgyógyászat-endokrinológia-diabetes és anyagcsere-betegségek tagozat elnöke (2011−).

Dr. Karádi István

Az MTA levelező tagja, egyetemi tanár, a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikájának tanszékvezető igazgatója, a lipidambulancia vezetője, a lipidológiai grémium elnöke. Tudományos tevékenysége elsősorban az atherosclerosis patogenezisében szerepet játszó primer és szekunder dyslipidaemiák vizsgálatára terjed ki. Alapvető megfigyeléseket tett a genetikailag meghatározott atherogen lipoprotein, az Lp(a) szerkezetére, atherogenitasára és thrombogenitasára vonatkozóan.

Dr. Lakatos Péter

A Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikájának egyetemi tanára. Fő érdeklődési területe a kalcium-anyagcsere, valamint a pajzsmirigy betegségei. Több száz magyar és angol nyelvű közlemény szerzője. A pajzsmirigy vonatkozásában az elsők között vezette be a genetikai vizsgálatokat a pajzsmirigyrák hazai diagnosztikájába.

Dr. Márkus Bernadett

2000-ben szerezte diplomáját a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2012 óta a Családorvosi Tanszék munkatársa. Részt vesz a graduális oktatásban, feladata a központi gyakornokok képzésének szervezése. 2014-ben háziorvostan szakvizsgát tett. Ettől az évtől kezdve a Doktori Iskola hallgatója. Érdeklődési területe a háziorvosok terápiás gyakorlatának felmérése különböző betegségekben, így gasztroenterológiai kórképekben, elhízásban, diabetes mellitusban, valamint az akut fázis reakció klinikai jelentősége.

Dr. Masszi Tamás

Belgyógyász, hematológus szakorvos. Egyetemi tanár, a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belklinika Csontvelő-transzplantációs tanszéki csoportjának vezetője, az Egyesített Szent István és Szent László Kórház Hematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztályának vezető főorvosa. 1983-tól a Semmelweis Egyetem III. Belklinikán Gráf Ferenc professzortól és munkatársaitól tanulta a belgyógyászatot és a hematológiát, 1991-92-ben Párizsban az Hopital St Louis-ban Eliane Gluckman professzortól tanulta a csontvelő-transzplantációt. 1993-ban Kelemen Endre professzor munkatársa volt az Országos Hematológai Intézetben, majd a Szent László Kórházban indított új csontvelő-transzplantációs programot. 2007-től 4 évig a Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság elnöke, 2003-tól 8 évig az Európai Csontvelő-transzplantációs Társaság (EBMT) oktatási vezetője, 2009-től 4 évig az Európai Hematológiai Iskola (ESH) vezetőségének tagja. Szakmai érdeklődésének homlokterében a rosszindulatú vérképzőszervi betegségek gyógyítása áll.

Dr Nagy Zsolt György

1994-óta az I Sz. Belgyógyászati klinika munkatársa. Jelenleg osztályvezető egyetemi adjunktus a klinika hematológiai részlegén. Belgyógyász, endokrinológia és hematológia szakképesítésekkel rendelkezik. PhD tudományos fokozata van. Fő érdeklődési területe a hematológiai malignus betegségek személyre szabott diagnosztikája és kezelése.

Dr. Schneider Ferenc

Orvosi diplomáját 1975-ben kapta a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Végzése óta a szombathelyi Markusovszky Egyetemi Oktatókórházban dolgozik, 1993-tól az Infektológiai Osztály osztályvezető főorvosa. 2009−2014 között a Kórházhigiénés Osztály mb. osztályvezető főorvosi feladatkörét is ellátta. A Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság főtitkára volt 2006−2009 között, majd 2009-től a Társaság elnöke. Vas Megye infektológus szakfőorvosa 1993-tól. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciójának vezetőségi tagja 2012-től. Közleményei vannak és előadásokat tart az enteralis infekciók, a Lyme-kór, a kullancsencephalitis, a tularemia, a leptospirosis, a krónikus vírushepatitis és más infektológiai kórképek témakörében.

Dr. Ternák Gábor

1969-ben szerzett általános orvosi diplomát. Munkáját a Baranya Megyei Kórház Fertőző Osztályán kezdte. 1975. februártól 1978. júliusig Nigériában, majd 1980 novemberétől 1983. februárig Laoszban dolgozott. Három szakvizsgával rendelkezik (belgyógyászat, fertőző betegségek, trópusi betegségek). 1983 szeptemberétől 1996 januárjáig a Tolna Megyei Kórház Infektológiai Osztályának osztályvezető főorvosa. 1990−94 között országgyűlési képviselő. Az Európa Tanácsi delegáció, valamint a Honvédelmi Bizottság tagja. 1991. január 13. és május 29. között részt vett az Öbölháborúban. Utolsó rendfokozata alezredes. A Magyar Köztársaság Csillagrendjének kitüntetettje. 1993. május-június között az Interparlamentáris Unió felkérésére Kambodzsában választási megfigyelő. 1996. januártól a Baranya Megyei Kórház (Pécs) Infektológiai Osztályának osztályvezető főorvosa. Tudományos fokozat: PhD, med. habil. Több orvosi társaságnak, valamint a Magyar Infektológiai Társaságnak, illetve az Infektológiai Szakmai Kollégiumnak tagja, országos infektológus szakfőorvos. Az egyetemen az infektológia tantárgyat oktatja. A PTE ÁOK Infektológiai, Katasztrófa-orvostani és Oxyologiai Intézetének igazgatója, a Klinikai Infektológia és Migráció-egészségügyi Tanszék vezetője. Az Európai Infektológiai Társaságban Magyarország szakmai képviseletét látja el. 2014 őszétől Magyarország nigériai nagykövete. Közlemények száma: 231, ebből könyv: 11, könyvfejezet 84, IF: 159,6, Cit: 2436, Hirsch-index: 21.

Dr. Tóth Kálmán

Egyetemi tanár, az MTA doktora, a PTE KK I. Sz. Belgyógyászati Klinikájának igazgatója. Belgyógyászat, kardiológia és aneszteziológia-intenzív terápiás szakképesítéssel rendelkezik. 1990−1999 között az University of Southern California Élettani és Biofizikai Intézetében (Los Angeles, USA) kutató ösztöndíjas. 1993-ban visiting assistant Professor az University of Toronto Kardiológiai Osztályán (Toronto, Kanada). A Magyar Haemorheologiai Társaság főtitkára, majd elnöke, az International Society for Clinical Hemorheology elnöke volt 2000−2006 között. A Magyar Kardiológusok Társasága főtitkára 2011-től, 2014-től megválasztott elnöke. 2011-től az European Society of Clinical Hemorheology and Microcirculation alelnöke. Az MTA Orvosi Tudományok Osztálya I. Sz. Doktori Bizottság tagja 2012-től, a MAB Orvostudományi Bizottságának tagja. A PTE tudományos, innovációs és pályázati rektorhelyettese. Másfél évtizede vezet PhD programot, amelyben eddig 24 hallgató és egyéni felkészülő szerzett PhD fokozatot. Közleményeinek összesített impakt faktora közel 250, független idézettsége 1000 feletti.

Dr. Zeher Margit

Egyetemi tanár, az MTA doktora. A Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kara Klinikai Immunológia Tanszékének vezetője. Belgyógyász, klinikai immunológus-allergológus és reumatológus szakképesítésekkel rendelkezik. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Klinikai Immunológiai és Allergológiai Tagozatának, valamint a Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaságnak az elnöke. Szakterülete a klinikai immunológia, az autoimmun betegségek.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2014/6. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Dr. Berta Eszter: Gyógyszerkölcsönhatások és a pajzsmirigyhormon-státusz vizsgálata sztatinnal kezelt hyperlipidaemiás betegekben

Dr. Gáspár Barbara: Hyponatraemia előfordulása és okai egy belgyógyászati-endokrinológiai osztály kétéves beteganyagában

Dr. Nagy Zsolt: A perifériás cirkadián órák jelentősége az anyagcserezavarok kialakulásában

Dr. Takács Éva: Diabetes mellitusban előforduló szexuális diszfunkciók komplex szemlélete

Dr. Tóth Miklós: A komputertomográfia és a mágneses magrezonancia vizsgálat szerepe a mellékvesedaganatok diagnosztikájában és követésében. Összefoglalás belgyógyászoknak

Dr. Tőke Judit: Malignus phaeochromocytoma esete − 47 éve tartó kórtörténet

Dr. Zsigmond Ferenc: Testsúlyalapú biológiai kezelés gyulladásos bélbetegségekben

INKRETINTENGELYEN HATÓ TERÁPIA 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉGBEN

Dr. Jermendy György

Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Sz. Belgyógyászati Oktató Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az élettani, kórélettani és gyógyszeripari kutatások eredményeképpen az elmúlt évtizedben a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek számára új terápiás lehetőségként jelentek meg az inkretintengelyen ható készítmények. A hatástani csoporton belül két alcsoportot (GLP-1-mimetikumok, DPP-4-gátlók) különítünk el. Az új készítmények hatékonyságát és biztonságosságát randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok eredményei tárták fel. A legújabb szakmai irányelvek ma már egyértelműen kijelölik az új készítmények helyét a 2-es típusú diabetes kezelési algoritmusában. Az áttekintő közlemény az inkretinhatással kapcsolatos alapvető élettani-kórélettani ismeretek leírása után a GLP-1-mimetikumok és DPP-4-gátlók legfontosabb tulajdonságait, a kezelési rendszerben betöltött helyüket, előnyeiket és a kezelés kockázatát összegzi.***

Kulcsszavak: ***2-es típusú diabetes, antidiabetikus kezelés, inkretinhormonok, GLP-1-mimetikumok, DPP-4-gátlók***

JERMENDY GY: INCRETIN-BASED THERAPY FOR TREATING PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

SUMMARY: ***In the last years, intensive experimental, clinical and pharmacological research resulted in development of incretin-based therapy as a new class of antidiabetic treatment for patients with type 2 diabetes. Recently, the new drugs can be divided into two subgroups, i.e. GLP-1-mimetics and DPP-4-inhibitors. The safety and efficacy of the new antidiabetic drugs were tested in randomized, controlled clinical trials. In addition, the proper place of the GLP-1-mimetics and DPP-4-inhibitors in the treatment approaches are characterized by new treatment guidelines as well. In this article, baseline characteristics of the incretin hormones and clinical experiences with treatment of GLP-1-mimetics and DPP-4-inhibitors are reviewed. Not only the advantages but the safety profile of these new drugs are summarized.***

Keywords: ***type 2 diabetes, antidiabetic treatment, incretin hormones, GLP-1-mimetics, DPP-4-inhibitors***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *274–282.*

A diabetológiai kutatás számos sikerrel büszkélkedhet az elmúlt egy-két évtizedben. Fokozott érdeklődés kíséri azokat a kutatásokat, amelyeknek eredményei a betegek számára terápiás következménnyel járnak.[10, 31] Az 1-es típusú diabetest tekintve ezen a téren az inzulinanalógokat kell említeni: ma már három gyors hatású, két hosszú hatástartamú és három bifázisos inzulinanalóg-készítmény áll a betegek rendelkezésére, de az európai regisztrációt követően hazai bevezetés előtt áll egy újabb, hosszú hatástartamú inzulinanalóg is. A 2-es típusú diabetes terén az elmúlt évtized igazi újdonságát az inkretintengelyen ható készítmények fejlesztése és forgalomba kerülése jelentette. A kutatás rendkívül intenzív és eredményes voltát jelzi, hogy az új hatástani csoporton belül ma már két alcsoportot (GLP-1-mimetikumok, DPP-4-gátlók) különítünk el. Hazánkban az elsőként, társadalombiztosítási támogatással elérhető, inkretintengelyen ható készítmény a sitagliptin volt,

Rövidítések jegyzéke: ADA: American Diabetes Association (Amerikai Diabetes Társaság); BID: bis identical doses (naponta kétszer); DPP-4: dipeptidilpeptidáz-4; EASD: European Association for the Study of Diabetes (Európai Diabetes Társaság); EMA: European Medicines Agency (Európai Gyógyszerügyi Hatóság); FDA: Food and Drug Adminstration (Amerikai Gyógyszerügyi Hatóság); GIP: glukózdependens inzulinotrop polipeptid; GLP-1: glukagonszerű peptid-1; IDF: International Diabetes Federation (Nemzetközi Diabetes Szövetség); QW: quaque weekly (hetente egyszer); WHO: World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)

2008 augusztusában jelentős eseménynek számított piacra kerülése. Igen örvendetes, hogy az inkretintengelyen ható összes készítmény az európai regisztrációt követően rövid időn belül hazánkban is társadalombiztosítási támogatást kapott. Ma már a GLP-1-mimetikumok között három hatóanyag négy készítménye, a DPP-4-gátlók között négy hatóanyag monoterápiás és metforminnal fix kombinációban kiszerelve érhető el, és az európai regisztrációt követően hazai bevezetés előtt áll az ötödik DPP-4-gátló is.

Az inkretintengelyen ható készítményekkel kapcsolatos ismereteket és klinikai tapasztalatokat – köztük a hazaiakét is − számos tanulmány, összefoglalás, metaanalízis ismertette, e témában monográfia is napvilágot látott hazánkban.[8, 9, 17, 20] A jelenlegi áttekintő közlemény az inkretinhatással kapcsolatos alapvető élettani-kórélettani ismeretek leírása után a GLP-1-mimetikumok és DPP-4-gátlók legfontosabb tulajdonságait, előnyeit és a kezelési rendszerben betöltött helyüket, ill. a kezelés kockázatát összegzi.

Inkretinhatás élettani körülmények között

Régi keletű orvosi megfigyelés, hogy azonos mennyiségű glukóz *per os* és intravénás alkalmazása egymástól jelentősen eltérő inzulinelválasztást eredményez: a szájon keresztüli bevitel után kialakuló inzulinelválasztás számottevő mértékben meghaladja az intravénás bevitel utáni értékeket. Kiderült, hogy a jelenség hátterében az inkretinek, a bélnyálkahártya sejtjeiből felszabaduló hormonszerű peptidek állnak. Az inkretinek legfőbb hatásának az étkezést követő inzulinelválasztás fokozása tekinthető.

A humorális inkretinhatásért két hormonszerű peptid, a GLP-1 és a GIP felelős. Mai tudásunk szerint ez a két hormon segíti elő az étkezést követő inzulinelválasztás közel kétharmadát. A GLP-1 inzulinszekréciót stimuláló hatása markánsabb, mint a GIP-é.[9]

A GLP-1 döntően a bélrendszer disztális részében (ileum, colon kezdeti szakasza) termelődik, a nyálkahártya specifikus, ún. L-sejtjeiben. Elválasztásának ingere a táplálékbevitel, döntően annak szénhidráttartalma, aminek következtében az éhomi állapotban megfigyelhető plazmaszint közel háromszorosára emelkedik. A GLP-1-nek két aktív formája ismert, a 31 aminosavból álló GLP-1 (7-37) és az egy aminosavval rövidebb GLP-1 (7-36), az irodalom azonban nem tesz különbséget a két változat között, és GLP-1 elnevezéssel illeti mindkét formát. Fontos körülmény, hogy a GLP-1 glukózdependens módon fejti ki hatását, azaz a plazmaglukóz emelkedésével összefüggésben fokozódik hatása, süllyedésekor pedig csökken. Ezen tulajdonságból adódóan remélhető volt, hogy terápiás alkalmazásakor cukorbetegekben nem kell számítani hypoglykaemia kialakulására. A GLP-1 az inzulinszekréció stimulálásán túlmenően további olyan tulajdonságokkal rendelkezik, amelyek rögtön a terápiás felhasználhatóság felé terelték a figyelmet. Kiderült ugyanis, hogy a GLP-1 az inzulin-bioszintézis minden lépését stimulálja, fokozza az inzulin gén kifejeződését, gátolja a glukagonelválasztást, lassítja a gyomorürülést és csökkenti az étvágyat. E hatástani jellemzőkből adódóan várható volt, hogy 2-es típusú diabetesben a kettős hormonális támadáspont (inzulinszekréció fokozása, glukagonszekréció gátlása) előnyökkel rendelkezik az eddigi hatástani csoportokkal szemben, ill. az étvágycsökkentő hatás testsúlycsökkenésben nyilvánul meg, amelynek előnye kézenfekvő. A GLP-1 igen ígéretes, jelenleg csak állatkísérletes modellekben dokumentált tulajdonsága az, hogy közvetlen hatást is kifejt a pancreas béta-sejtjeire: stimulálja az új béta-sejtek proliferációját, differenciálódását, növeli a béta-sejtek tömegét és élettartamát, csökkenti azok apoptózisát.[9]

A GIP 42 aminosavból áll (1-42), termelődésének döntő helye a proximális vékonybélszakasz (duodenum, jejunum kezdeti része) specifikus, ún. K-sejtjei. Elválasztásának ingere a táplálék szénhidrát- és zsírtartalma, az alapszintű plazmakoncentráció 10–20-szoros növekedése következhet be élettani körülmények között. Legfontosabb hatása a pancreas inzulinszekréciójának glukózdependens stimulálása.

A GLP-1 rendkívül gyorsan metabolizálódik a keringésben, *in vivo* felezési ideje kevesebb, mint 2 perc. A lebontást a DPP-4 enzim végzi. A DPP-4 egy ubiquiter enzim, az oligopeptidáz enzimcsaládba tartozó szerin-proteáz, amely szolúbilis (keringő) és membránhoz kötött formában is előfordul. A DPP-4 a GLP-1 NH_2-terminális részének degradációját okozza (levág 2 aminosavat), a kialakuló GLP-1-reziduum (9-37) már nem rendelkezik az intakt GLP-1 (7-37) tulajdonságaival. A GIP metabolizmusában szintén kiemelt jelentőségű a DPP-4, a degradáció hasonló a GLP-1 esetében megfigyelthez: az NH_2-terminális részének degradációját okozva a kialakuló GIP-reziduum (3-42) már nem rendelkezik az intakt GIP (1-42) tulajdonságaival. A GIP in vivo féléletideje 7 perc körül van.[9]

Inkretinhatás 2-es típusú diabetesben

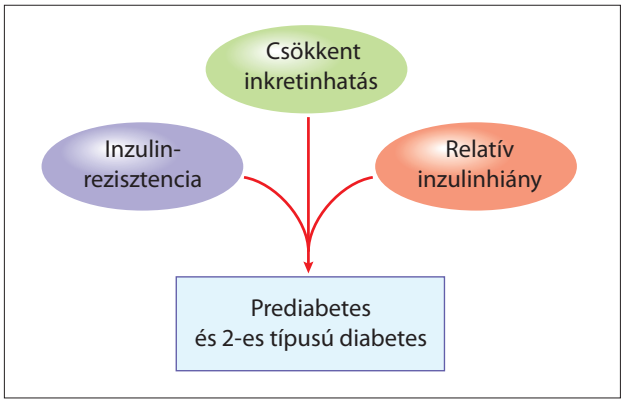
Az inkretinek élettani hatásának megismerése párhuzamosan zajlott a kórélettani körülmények között megfigyelhető tulajdonságok feltárásával. E vonatkozásban értelemszerűen a figyelem a 2-es típusú diabetesre koncentrálódott. Az inkretinhatással kapcsolatos megfigyelések klinikai súlyát jelzi az a tény, hogy az Európai Diabetes Társaság (EASD) 2005. évi kongresszusán a legrangosabb előadást (Claude Bernard emlékelőadást) a szakterület jeles képviselője a GLP-1-ről tartotta.[6]

Rövid időn belül kiderült, hogy 2-es típusú diabetesben az inkretinhatás csaknem teljesen hiányzik, vagy legalábbis igen nagy mértékben csökkent. Jelenleg az adatok döntő többsége arra utal, hogy 2-es típusú diabetesben a GLP-1 szekréciója jelentősen csökkent, a funkció azonban nem károsodott. A GIP vérszintje 2-es típusú diabetesben megtartott (olykor

növekedett), de hatása csökkent, a jelenség okaként receptorszintű működészavar („GIP-rezisztencia”) tételezhető fel.

A 2-es típusú diabetes − a WHO klasszifikációs leírása szerint − a diabetes leggyakoribb formája, amelyet az inzulinelválasztás és az inzulinhatás károsodása jellemez, ezek közül valamelyik kórtani folyamat az adott esetben meghatározó lehet.[32] Az inkretinhatás megismerése nyomán ma már többen[25] úgy gondolják, hogy az előző két fő tényező mellett hasonló jelentőségű az inkretinhatás károsodása is (*1. ábra*).

Az inkretinekkel kapcsolatos gyógyszeripari kutatások azt célozták, hogy olyan készítményt állítsanak elő, amelyek tartós inkretinhatást biztosítanak, azaz megoldják azt a gondot, hogy élettani körülmények között az inkretinhormonok felezési ideje a keringésben csupán néhány percre tehető.



1. ábra. A 2-es típusú diabetes patofiziológiája: az inzulinrezisztencia és csökkenő inzulinszekréció mellett fontos szerepet kap az inkretinhormonok hatásának csökkenése is

Inkretintengelyen ható gyógyszerek a diabetológiai gyakorlatban

Az inkretintengelyen ható gyógyszerek fejlesztésével, forgalomba kerülésével az antihyperglykaemiás szerek új hatástani csoportja jött létre, amelyen belül ma már két alcsoportot különböztetünk meg. A GLP-1-mimetikumok (régebbi néven inkretinmimetikumok) a GLP-1-receptoron fejtik ki a farmakológiai mértékű GLP-1-hatásukat, és jellegzetességük, hogy ellenállnak a GLP-1 gyors inaktiválását végző DPP-4 enzim degradáló hatásának. A másik alcsoportot a DPP-4-gátlók alkotják. Kiderült ugyanis, hogy az inkretinhormonok degradációjáért felelős DPP-4 enzim reverzíbilis gátlása az élettani GLP-1 és GIP időben elhúzódó hatását biztosítja. Ez utóbbi hatástani alcsoportot inkretinérzékenyítőknek, hatásmechanizmusuk alapján DPP-4-gátlóknak, ill. az idetartozó készítmények azonos utótagú elnevezése folytán gliptineknek nevezzük.[17]

GLP-1-mimetikumok

Ebbe a hatástani alcsoportba tartozik a naponta kétszer adandó exenatid (exenatid BID), ill. annak hetente egyszer adandó változata (exenatid QW), a liraglutid és a lixiszenatid. Valamennyi készítményt subcutan kell alkalmazni, glykaemiás hatékonyságuk markáns, testsúlycsökkentő tulajdonságuk is jelentős, önmagukban alkalmazva a hypoglykaemia kockázatát nem növelik.

Exenatid

Az exenatid előállításához az exendin-4 izolálásán és hatásának megismerésén keresztül vezetett az út. Az exendin-4 a *Gila monster (Heloderma suspectum)* nevű, Arizonában honos gyík nyálából kivont polipeptid. Az exendin-4 a GLP-1-receptoron fejti ki hatását (GLP-1-receptor-agonista), de rezisztens a DPP-4 lebontó hatásával szemben, amiből adódóan alkalmazása kapcsán tartós, farmakológiai GLP-1-hatás érhető el. Kiderült, hogy az exendin-4 és a humán GLP-1 aminosavszekvenciája 53%-ban azonos. Az exenatid az exendin-4 szintetikusan előállított változata, GLP-1-agonista hatással rendelkező inkretinmimetikum. Az exenatid BID készítményt naponta kétszer[19], az exenatid QW változatot hetente egyszer kell alkalmazni.[16]

Az exenatid BID készítményt subcutan, napjában kétszer, röviddel az étkezés előtt kell alkalmazni, a szokásos adag 2 x 10 µg. A terápia megkezdésekor, a jobb tolerálhatóság érdekében 1 hónapig 2 x 5 µg adása javasolt, majd a fenntartó 2 x 10 µg adására lehet áttérni, és dózistitrálásra nincs szükség. Az exenatid farmakokinetikai jellemzői az életkortól, nemtől, etnikai hovatartozástól és testsúlytól függetlenül lényegében változatlanok. Az exenatid BID adása ellenjavallt súlyos veseelégtelenség esetén.

Az exenatid QW készítmény hetente egyszer adandó, subcutan. Az elhúzódó hatást az exenatid biodegradábilis polimerhez való kötése biztosítja. Az antidiabetikus hatás teljes kifejlődéséhez 6-7 hét szükséges. A beadás helyén átmenetileg kis papulosus elváltozás észlelhető, amely 4-5 hét alatt eltűnik (miután a biodegradábilis polimer teljesen lebomlik).

Liraglutid

A liraglutidmolekulában a natív GLP-1-hez viszonyítva az alábbi változtatást végezték: a 34. pozícióban lévő lizinmolekulát argininre cserélték, és a 26. pozícióban lévő aminosavhoz egy 16 szénlánchosszúságú zsírsavat (palmitinsav) csatlakoztattak. Ebből adódóan a liraglutid és a természetes GLP-1 aminosavszerkezete csak minimálisan tér el egymástól (a hasonlóság 97%-os). A molekula szerkezetében bekövetkezett változtatások eredményeképpen az egyrészt ellenállóvá vált a DPP-4 okozta degradációnak, másrészt az oldallánc jelenléte miatt a molekula könnyen heptamer for-

mát ölt, aminek következtében felszívódása elhúzódóvá válik a subcutan zsírszövetből. Az oldallánc révén ugyanakkor a molekula a keringésben könnyebben, de reverzíbilisen kötődik az albuminhoz, ami nemcsak a hatástartam további megnyúlását, hanem a DPP-4 elleni védelmet is biztosítja. Összességében véve a natív GLP-1 plazma-féléletidejéhez (2 perc) viszonyítva a liraglutid esetében ez az érték átlag 13 órára nőtt.[30]

A liraglutid plazma-féléletideje 10–15 óra között van. A liraglutid − subcutan bevitel mellett − naponta egyszer alkalmazandó. A kezdő adag napi 0,6 mg, amelyet egy hét múlva 1,2 mg-ra lehet emelni. A maximális napi dózis 1,8 mg. Adható metformin vagy szulfanilurea mellé kettős kombinációban. Az alkalmazási előírás a hármas kombinációt is megengedi (metformin + egy szulfanilurea vagy metformin + pioglitazon mellett alkalmazva).

A mellékhatások között hányinger, hányás jelentkezhet, de a kisebb kezdő dózis alkalmazásával ezek többnyire kiküszöbölhetők. Leírtak néhány pancreatitis esetet, de az oki összefüggés bizonytalan. Jellegzetes potenciális mellékhatásként tartják számon a szérum kalcitoninszintjének emelkedését és pajzsmirigydaganat megjelenését. E téren szisztematikus posztmarketing adatgyűjtés zajlik világszerte, egyelőre aggodalomra okot adó adatokat nem közöltek.

Lixiszenatid

A lixiszenatid az exendin-4-molekula továbbfejlesztett változata, szerkezetileg így az exenatidhoz áll közel. A lixiszenatid és a humán natív GLP-1 aminosav-szekvenciája között 50%-os hasonlóság áll fenn. Az aminosavsorrend és a térbeli struktúra változása következtében a lixiszenatid ellenáll a DPP-4 enzim inaktiváló hatásának. A lixiszenatid specifikusan kötődik a GLP-1-receptorhoz, és farmakológiai mértékű GLP-1-agonista hatást fejt ki.[21]

A lixiszenatid 2-es típusú diabetesben subcutan beadást követően gyorsan felszívódik, a felszívódást nem befolyásolja az alkalmazott adag mennyisége. A keringésben 55%-ban kötődik fehérjékhez. Kisebb peptidekre és aminosavakra történő lebomlást követően a vesén keresztül eliminálódik. A citokróm P450 rendszeren keresztül nem metabolizálódik. Átlagos felezési ideje kb. 3 óra. A viszonylag rövid felezési idő ellenére napjában egyszer alkalmazható, feltehetően − legalábbis részben − a gyomorürülést markánsan csökkentő hatása miatt. A klinikai gyakorlatban a lixiszenatid subcutan adandó, a kezdő napi dózis 1 x 10 µg 14 napon keresztül. A 15. naptól a fenntartó dózis 1 x 20 µg, további dózistitrálásra nincs szükség. A kisebb kezdő dózis a jobb tolerálhatóságot biztosítja (kevésbé gyakran fordul elő gyomor-bél rendszeri mellékhatás). A készítményt a napi első étkezés vagy az esti étkezés előtt kb. 1 órával célszerű beadni. A beadás helye a comb, a hasfal vagy a felkar lehet. Intravénásan vagy intramuscularisan tilos adagolni. Enyhe vesekárosodás esetén (kreatininclearence 50–80 ml/min) nincs szükség adagmódosításra. Közepes fokú vesekárosodásban (kreatininclearance 30–50 ml/min) a lixiszenatid óvatossággal adagolható, 30 ml/min alatt vagy végstádiumú veseelégtelenségben adása nem javasolt. Májkárosodásban nincs szükség dózismódosításra. Súlyos gastroparesisben adása kerülendő.

Az alkalmazási előírás szerint a lixiszenatid a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javasolt, orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel és/vagy bázis inzulinnal kombinálva a megfelelő vércukorszint eléréséhez, ha ezek a gyógyszerek diétával és testmozgással együtt nem biztosítanak megfelelő vércukorszintet. A klinikai gyakorlatban leggyakrabban metforminnal kombinálva használatos, ez esetben a metformin korábbi dózisán nem kell változtatni. A lixiszenatid adható korábbi szulfanilurea-terápia vagy bázis inzulin mellé kiegészítéseként, ez esetben a hypoglykaemia-kockázat növekedésének elkerülése érdekében érdemes mérlegelni a korábbi szulfanilurea vagy bázis inzulin dózisának csökkentését. Éppen a hypoglykaemia fokozott kockázata miatt a lixiszenatid nem adható szulfanilureával és bázis inzulinnak együtt, hármas kombinációban.

DPP-4-gátlók (gliptinek)

A gliptinek a GLP-1 és GIP természetes lebontását végző DPP-4 enzimet reverzíbilisen gátolják, ezáltal közel fiziológiás szintű, tartós GLP-1- és GIP-hatás biztosítható. Glykaemiás hatékonyságuk alatta marad a GLP-1-mimetikumokénak. Testsúlygyarapodást nem okoznak (testsúlysemleges készítmények), önmagukban alkalmazva a hypoglykaemia kockázatát nem növelik. Hazánkban négy készítmény (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin) van forgalomban, valamennyi készítménynek metforminnal való fix kombinációja is elérhető.[22] Az ötödik DPP-4-gátló (alogliptin) az európai regisztrációt követően a hazai bevezetés előtt áll.

A nemzetközi szakértői grémium véleménye szerint a gliptinek – monoterápiás alkalmazás esetén − átlagosan 0,5–0,8%-kal csökkentik a HbA_{1c} értékét. Fontos körülmény, hogy a HbA_{1c}-csökkentő hatás szorosan összefügg a kiindulási HbA_{1c}-értékkel: magas kiindulási érték esetén jelentősebb, alacsonyabb érték esetén szerényebb csökkenés figyelhető meg. Kombinációban (metforminnal) − az előzőeken túlmenően − a hatékonyság összefügg a metformin és a gliptin dózisával is. A glykaemiás hatékonyság tartós.[22]

A gliptinek − glukózdependens hatásmechanizmusukkal összefüggésben − nem növelik a hypoglykaemia kockázatát. Általános vélemény szerint a gliptinek testsúlysemleges készítménynek minősülnek, noha egyes vizsgálatokban testsúlycsökkenést regisztráltak. A gliptinek az orális antidiabetikumok között jó tolerálhatóságukkal is kitűnnek. Számos tanulmány összesítése révén nyert analízis nem talált érdemi mellékha-

tást (egyes vizsgálatokban mindössze a felső légúti hurut gyakoribb előfordulását regisztrálták). Néhány pancreatitis esetet leírtak, de a gyógyszerszedéssel való közvetlen oki összefüggés sohasem volt igazolható. Mindazonáltal e téren intenzív posztmarketing adatgyűjtés zajlik világszerte.

A gliptinek azonos napi adagban alkalmazandók, a hatékonyság optimalizálása érdekében dózistitrálására nincs szükség. Valamennyi gliptin tabletta formájában áll rendelkezésre. A gliptinek jól kombinálhatók metforminnal – ez a leggyakoribb kombinációs alkalmazási forma. A metabolizmus és az elimináció tekintetében az egyes gliptinek különböznek egymástól.

Sitagliptin

Monoterápiában napi 1 x 100 mg dózisban alkalmazandó. Metforminnal fix kombinációban − miután a beteg a metformin miatt naponta kétszer szedi a gyógyszert − a kombináció 50 mg-ot tartalmaz. Az alkalmazási előirat szerint adható kezdő monoterápiaként, vagy kettős kombinációban (metforminnal vagy szulfanilureával vagy pioglitazonnal együtt), de adható hármas kombináció tagjaként is (metformin + szulfanilurea vagy metformin + pioglitazon mellett). Legújabban az inzulinterápia melletti alkalmazási lehetőség is bekerült az előiratba. Miután a legrégebben van a piacon a DPP-4-gátlók között, ezzel a gliptinnel van a legtöbb, kedvező klinikai tapasztalat.[11, 13, 23, 24]

Vildagliptin

A vildagliptinterápia előnye – napi 2 x 50 mg dózisban − elsősorban a metforminnal vagy szulfanilureával vagy pioglitazonnal kezelt 2-es típusú cukorbetegek kezelésében, kettős kombináció tagjaként hasznosítható. Utóbb az alkalmazási előírásba bekerült a monoterápiás alkalmazási lehetőség, az inzulinnal együtt történő adás, ill. hármas orális kombinációban (metformin + szulfanilurea + vildagliptin) történő alkalmazási lehetőség is.[14, 15, 18]

Saxagliptin

Átlagos napi dózisa 1 x 5 mg. A saxagliptinterápia lehetősége az alkalmazási előírás szerint szintén a monoterápiás alkalmazástól a kettős és hármas orális kombináción át az inzulinnal együtt történő adásig terjed. A saxagliptinnel 2013-ban befejeződött a kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat (SAVOR).[28]

Linagliptin

Átlagos adagja napi 1 x 5 mg. Az alkalmazási előírás szerint adható monoterápiában, metforminnal kettős, metforminnal és szulfanilureával hármas kombinációban, ill. adható inzulinterápia mellett is. Jellegzetessége, hogy a vesefunkció beszűkülésekor dóziscsökkentésre nincs szükség, miután döntően nem renalis úton eliminálódik.[5]

Alogliptin

A legújabb, hazánkban még bevezetés előtt álló DPP-4-készítmény. Az alogliptinnel végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat (EXAMINE) 2013-ban befejeződött.[29]

Az inkretintengelyen ható készítmények helye a 2-es típusú diabetes kezelési algoritmusában

Az újonnan felismert 2-es típusú diabetes gyógyszeres kezelésében a metformin az elsőként választandó készítmény.[12] A metformin adagját néhány hét alatt a maximálisan tolerálható dózisig kell emelni. Ha metformin-monoterápiával nem érhető el, ill. nem tartható fenn a megkívánt HbA_{1c}-céltartományon (6,0–8,0%) belül az egyéni kezelési cél (régebben: kezelési célérték <7,0%), akkor kombinációs kezelésre kell áttérni.[7] Kettős kombinációként több hatástani csoport jön szóba, az egyik lehetőséget az inkretintengelyen ható készítmények választása jelenti. A legtöbb készítmény alkalmazási előírása a hármas kombinációban történő alkalmazást is megengedi. Egyre gyűlnek az adatok az inkretintengelyen ható készítményeknek inzulinnal együtt történő adásáról is, több készítmény esetében ez a lehetőség már az alkalmazási előírásban is szerepel.

A választás mérlegelésekor számos körülményre figyelemmel kell lenni. Nyilvánvalóan fontos tényezőnek számít a beteg életkora, diabetesének tartama, társuló betegségeinek jelenléte, életvitele, ill. anyagi teherbíró képessége. A választáskor mérlegre kell tenni az egyes készítmények glykaemiás hatékonyságát. Jelentősége van annak, hogy a választandó gyógyszer hogyan befolyásolja azokat a kórélettani eltéréseket, amelyek a 2-es típusú diabetesre jellemzők (*1. táblázat*). Ha az inkretintengelyen ható készítmények két hatástani alcsoportja között kívánunk választani, akkor a *2. táblázat* adatait érdemes mérlegelni.

Természetesen fontos körülmény az adott készítmény fogyasztói ára és társadalombiztosítási támogatása. A készítmények fogyasztói ára tükrözi azt a tényt, hogy új, innovatív készítményekről van szó, a beteg térítési terhe nagyobb a GLP-1-mimetikumok, mint a DPP-4-gátlók esetében. A hazai társadalombiztosítás csak a kettős, ill. hármas kombinációban történő alkalmazást támogatja, a monoterápiás alkalmazást, ill. az inzulinnal együtt történő adást nem.

Mind a GLP-1-mimetikumok, mind a DPP-4-gátlók helyét, a választáskor szükséges mérlegelés tényezőit az ADA-EASD 2012-ben megújított állásfoglalása és az MDT 2014-ben kiadott, megújított szakmai irányelve egyértelműen kijelöli, ill. tárgyalja.[7, 1]

1. táblázat. A 2-es típusú diabetes kezelésében használatos gyógyszerek (hatástani csoportok) legjellemzőbb hatása a patofiziológiai relevanciával rendelkező fontosabb eltérésekre

	Metformin	TZD-k	AGI	Szulfanilurea	Glinid	Inzulin	GLP-1-mimetikum	DPP-4-gátló	SGLT-2-gátló
Inzulinhiány	0	0	0	+	+	+	+	+	0
Inzulinrezisztencia	+	+	0	0	0	0	0	0	0
Hepaticus glukóztermelés	↓	↓	0	0	0	↓	↓?	0	0
Glukagontúlsúly	0	0	0	0	0	0	↓	↓	0
Gyomorürülés	0	0	0	0	0	0	↓	0	0
Testsúly	0	↑	0	↑	0	↑	↓	0	↓
Renalis (tubuláris) glukózreabszorpció	0	0	0	0	0	0	0	0	↓
Béta-sejt-tömeg	0	↑*	0	0	0	↑↑	↑*	↑*	0
Béta-sejt-funkció	0	↑*	0	0	0	↑↑	↑*	↑*	0

TZD: tiazolidindion; AGI: alfa-glukozidáz-inhibitor; GLP: glukagonszerű peptid; DPP: dipeptidilpeptidáz; SGLT: nátrium-glukóz kotranszporter
+: javítja/korrigálja; ↓: csökkenti/lassítja/gátolja; ↑: növeli; ↑↑: megóvja; 0: érdemben nem változtatja; * kísérletes diabetesben

2. táblázat. A GLP-1-mimetikumok és a DPP-4-gátlók fontosabb tulajdonságai

	GLP-1-mimetikumok (exenatid, liraglutid, lixiszenatid)	DPP-4-gátlók (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin. alogliptin)
Bevitel módja	parenteralis (sc.)	per os tabletta
Támadáspont	szelektív (GLP-1-receptor)	nem szelektív (ubiquiter DPP-4-enzim)
Dózistitrálás	nincs rá szükség*	nincs rá szükség
Leggyakoribb alkalmazási mód	metforminnal és/vagy szulfonilureával kombinálva	metforminnal és/vagy szulfonilureával kombinálva
Hypoglykaemia kockázata	érdemben nem nő	érdemben nem nő
Hatásért felelős inkretinhormon	GLP-1	GLP-1 és GIP
Hatás	farmakológiai szint GLP-1-hatás	közel fiziológiás, de tartós GLP-1- és GIP-hatás
Inzulinszekréció fokozása**	+++	++
Glukagonszekréció gátlása**	++	++
Gyomorürülés	egyértelműen gátolja	nem gátolja érdemben
Teltségérzet	növeli	nem változtatja
Testsúlycsökkenés	igen	nem
Adása súlyos veseelégtelenségben	kerülendő	dózisredukcióval folytatható, készítménytől függően+
Béta-sejt-megóvó tulajdonság experimentális adatok szerint	igen	igen
Mellékhatás (hányinger, hányás)	igen	nem
Hosszú távú klinikai adat	hiányzik	hiányzik
Kardiovaszkuláris biztonságossági tanulmány (saxagliptin, alogliptin: befejeződött)	zajlik	zajlik

* kisebb bevezető dózist követő periódusban; ** glukózdependens módon; +linagliptin esetében nincs szükség dóziscsökkentésre

Az új készítmények kardiovaszkuláris biztonságossága

Ma már hatósági előírás, hogy az újonnan forgalomba kerülő antidiabetikumokról kardiovaszkuláris biztonságosságot igazoló adatok álljanak rendelkezésre. Ezeket a vizsgálatokat elindították (*3. táblázat*), de értelemszerűen az eredményekre még várni kell, hiszen

3. táblázat. Az inkretintengelyen ható gyógyszerekkel zajló, a kardiovaszkuláris biztonságosságot vizsgáló prospektív, randomizált klinikai tanulmányok jellegzetességei

Tanulmány rövidítése	Tanulmány elnevezése	Kezdési időpont	Aktív ág gyógyszere	Komparátor	Bevont/ tervezett betegek száma	Követés	Kimeneteli esemény	Status
EXSCEL	Exenatide study of cardiovascular event lowering	2011. 06. hó	heti egyszeri exenatid		9500	5 év	összevont CV események	zajlik
LEADER	Liragutide effects and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results	2010. 08. hó	liraglutid		9000	5 év	CV halál, nem végzetes MI, nem végzetes stroke	zajlik
ELIXA	Evaluation of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes after acute coronary syndrome during treatment with AVE0010 (Lixisenatide)	2010	lixiszenatid		6000	4 év	CV nagy események	zajlik
CAROLINA	Cardiovascular safety of linagliptin	2011. 11. hó	linagliptin	glimepirid	kb. 6000	>5 év	első CV nagy esemény	zajlik
CARMELINA	Cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus at high vascular risk	2013. 09. hó	linagliptin		kb. 8300	5 év	CV nagy események	zajlik
EXAMINE	Examination of cardiovascular outcomes: alogliptin vs standard care in patients with type 2 diabetes mellitus and acut coronary syndrome	2009. 09. hó	alogliptin		5380	18 hó	CV nagy esemény	zárult, eredmény 2013. 09. 02.
SAVOR	Saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus	2010. 05. hó	saxagliptin		16 492	Min. 1040 esemény	CV nagy események	zárult, eredmény 2013. 09. 02.
TECOS	Trial evaluating cardio-vascular outcomes with sitagliptin	2008. 12. hó	sitagliptin		kb. 14 000	>4 év	első CV összetett esemény	zajlik

CV: kardiovaszkuláris, MI: szívizominfarktus

az ilyen jellegű vizsgálatok követési ideje általában öt év szokott lenni.[27] Mindenesetre biztató, hogy egyetlen tanulmányt sem kellett eddig leállítani váratlanul és kedvezőtlenül alakuló események miatt. Eddig két vizsgálat (SAVOR: saxagliptin, EXAMINE: alogliptin) zárult, az elsődleges klinikai végpont alakulása alapján mindkét tanulmány igazolta az adott készítmény kardiovaszkuláris biztonságosságát. Megjegyzendő, hogy a SAVOR vizsgálatban váratlanul megfigyelt, hospitalizációt igénylő szívelégtelenség klinikai végpont statisztikailag értékelhető növekedése (a kontrollcsoporthoz viszonyítva) ma még további elemzések tárgyát képezi.

Az inkretintengelyen ható készítmények és a pancreatitis/pancreasdaganat kérdése

A közelmúltban váltak ismertté azoknak az epidemio-

lógiai jellegű, állatkísérletes és humán autopsziás vizsgálatoknak az eredményei, amelyek kétséget ébresztettek e készítmények biztonságosságával kapcsolatban. Elsősorban a sitagliptin és az exenatid került a figyelem középpontjába, miután ezeket a gyógyszereket használják legrégebben − következésképpen a gyógyszer-expozíció ezeknél a szereknél a leghosszabb. Annak lehetősége merült fel, hogy ezeknek a készítményeknek a szedése olyan pancreaselváltozásokkal állhat összefüggésben, amelyek a pancreatitistől a premalignus elváltozásokig terjednek.[4, 26]

A kérdéssel foglalkoztak a nemzetközi tudományos társaságok (ADA: Amerikai Diabetes Társaság, EASD: Európai Diabetes Társaság, IDF: Nemzetközi Diabetes Szövetség),[2] ill. 2014-ben közleményt adtak ki a gyógyszerügyi hatóságok is (FDA: Amerikai Gyógyszerügyi Hatóság, EMA: Európai Gyógyszerügyi Hatóság). A két hatóság álláspontja szerint a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá azt a − szaklapokban és a médiában nagy nyilvánosságot kapó − vélekedést, amely szerint oki összefüggés lenne az inkretintengelyen ható gyógyszerek használata és a pancreatitis/pancreasdaganat kialakulása között. Jelenleg nincs szükség az alkalmazási előírások módosítására. Mindazonáltal a további adatgyűjtés indokolt, a két hatóság közös álláspontja nem jelent végső konklúziót. A betegek kórelőzményében szereplő pancreatitis továbbra is kockázati tényezőt jelent, amit az adott gyógyszer alkalmazási előírásában rögzítetteknek megfelelően kell értékelni. További érdekes fejlemény, hogy a nagy vihart kiváltó, humán autopsziás anyagot feldolgozó közlemény[4] metszeteinek ismételt, más kutatók által történő újraértékelése súlyos metodikai gondokra hívta fel a figyelmet, aminek folytán az eredeti közlemény következtetése nem tekinthető megalapozottnak.[3]

A közleményben szereplő gyógyszerek gyári neve Európában/Magyarországon

GLP-1-mimetikumok:
exenatid BID: Byetta®
exenatid QW: Bydureon®
liraglutid: Victoza®
lixisenatid: Lyxumia®

DPP-4-gátlók:
sitagliptin: Januvia®, Xelevia®
vildagliptin: Galvus®
saxagliptin: Onglyza®
linagliptin: Trajenta®
alogliptin: Vipidia®

DPP-4-gátlók + metformin fix kombinációk:
sitagliptin + metformin: Janumet®, Velmetia®
vildaglitpin + metformin: Eucreas®
saxagliptin + metformin: Komboglyze®
linagliptin + metformin: Jentadueto®
alogliptin + metformin: Vipdomet®

Irodalom

1. **A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegek kezelése és gondozása felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2014** (szerk: Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G, Wittmann I). Diabetologia Hungarica 2014; **22 (Suppl 1):** 2-84.
2. **ADA/EASD/IDF:** Recommendations for clinicians and people with diabetes concerning the use of incretin therapy and pancreatic disease. www.easd.org, letöltés: 2014. 08. 24.
3. **Bonner-Weir S, In't Veld PA, Weir GC:** Reanalysis of study of pancreatic effects of incretin therapy: methodological deficiencies. Diabetes Obes Metab 2014; **16:** 661-666.
4. **Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA:** A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? Diabetes Care 2013; **36:** 2118-2125.
5. **Deeks ED:** Linagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs 2012; **72:** 1793-1824.
6. **Holst JJ:** Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture. Diabetologia 2006; **49:** 253-260.
7. **Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR:** Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; **35:** 1364-1379.
8. **Jermendy Gy, Winkler G:** Inkretinhatáson alapuló antidiabetikus terápia cukorbetegségben. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2009.
9. **Jermendy Gy:** A 2-es típusú diabetes mellitus új terápiás lehetőségei: inkretinmimetikumok és inkretinhatás-fokozó készítmények. LAM 2008; **18:** 761-767.
10. **Jermendy Gy:** A hazai diabetológia fejlődése az elmúlt 20 évben. Orvostovábbképző Szemle 20 éves jubileumi szám, 2013. december, 10-16.
11. **Jermendy Gy:** A metformin + sitagliptin kettős kombináció előnye a 2-es típusú diabetesben szenvedők kezelésében. Metabolizmus 2012; **10:** 82-86.
12. **Jermendy Gy:** A metformin helye a 2-es típusú diabetesben szenvedők vércukorszint-csökkentő terápiájában. LAM 2011; **21:** 705-708.
13. **Jermendy Gy:** A sitagliptin helye a 2-es típusú diabetes kezelésében – tapasztalatok hat évvel a hazai forgalomba kerülés után. Metabolizmus 2014; **12:** 47-52.
14. **Jermendy Gy:** A vildagliptin (Galvus) hatásmechanizmusa és lehetséges helye a 2-es típusú diabetes kezelési algoritmusában. Metabolizmus 2008; **6:** 116-120.
15. **Jermendy Gy:** A vildagliptin kardiovaszkuláris biztonságossága mellett szóló klinikai adatok. Metabolizmus 2013; **11:** 258-262.
16. **Jermendy Gy:** Amikor a kevesebb több – a heti egyszeri exenatid előnyös tulajdonságainak patofiziológiai/farmakológiai háttere és klinikai bizonyítékai. Diabetologia Hungarica 2014; **22:** 91-99.
17. **Jermendy Gy:** Dipeptidilpeptidáz-4-gátlók (gliptinek): az orális antidiabetikumok új hatástani csoportja. Orv Hetil 2011; **152:** 1471-1476.
18. **Jermendy Gy:** Egy tabletta, két hatóanyag, többszörös táma-

dáspont: A metformin + vildagliptin fix kombináció (Eucreas®) hatékonysága és biztonságossága a 2-es típusú diabetes kezelésében. Metabolizmus 2012; **10:** 302-306.
19. **Jermendy Gy:** Exenatid (Byetta®): az inkretinmimetikumok első képviselőjének jellegzetességei és helye a 2-es típusú diabetes terápiájában. Diabetologia Hungarica 2008; **16 (Suppl 4):** 17-25.
20. **Jermendy Gy:** Inkretintengelyen ható gyógyszerek a 2-es típusú diabetes kezelésében. Orv Hetil 2011; **152:** 1931-1940.
21. **Jermendy Gy:** Lixisenatid: új, döntően prandiális hatású GLP-1-receptoragonista készítmény a 2-es típusú diabetes kezelésében. LAM 2013; **23:** 413-419.
22. **Jermendy Gy:** Milyen körülményeket érdemes mérlegelni a DPP-4-gátlóval történő terápia választásakor 2-es típusú diabetesben? Metabolizmus 2013; **11 Suppl D:** 5-8.
23. **Jermendy Gy:** Sitagliptin (Januvia®): az inkretinhatás-fokozók első képviselőjének jellegzetességei és helye a 2-es típusú diabetes terápiájában. Magyar Belorv Arch 2008; **61:** 461-467.
24. **Jermendy Gy:** Sitagliptin a 2-es típusú diabetes kezelésében: a gyógyszerválasztás szempontjai az ADA/EASD legújabb állásfoglalásának tükrében. 2012; Metabolimus **10 Suppl 1:** 1-6.
25. **Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM:** Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. Am J Med 2009; **122:** S37-S50.
26. **Nauck MA:** A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. Diabetes Care 21013; **36:** 2126-2132.
27. **Scheen AJ:** Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: from risk factors to clinical outcomes. Postgrad Med 2013; **125:** 7-20.
28. **Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mozenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators:** Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; **369:** 1317-1326.
29. **White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; the EXAMINE Investigators:** Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; **369:** 1327-1335.
30. **Winkler G, Jermendy Gy:** Liraglutid – az inkretinmimetikumok új képviselője. Diabetologia Hungarica 2010; **18:** 137-145.
31. **Winkler G, Tamás Gy:** Előrehaladás a diabetológiában: az inzulin felfedezése utáni időszak fontosabb tudománytörténeti és klinikai eseményei. Diabetologia Hungarica 2012; **20:** 167-178.
32. **World Health Organization:** Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO consultation. Geneva, 2006.

Levelezési cím: Dr. Jermendy György
Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Sz. Belgyógyászati Oktató Osztály
1106 Budapest, Maglódi út 89–91.
e-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu

A TERÁPIAREZISZTENS HYPERTONIA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Dr. Ábrahám György, Dr. Légrády Péter

Szegedi Tudományegyetem I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Terápiarezisztens hypertoniának nevezzük a magasvérnyomás-betegséget, ha a megfelelően alkalmazott nem gyógyszeres módszerekkel és legalább három különböző hatástani csoportba tartozó, adekvát adagban adott vérnyomáscsökkentővel, amelyek közül az egyik vízhajtó – de nem kötelező jelleggel mineralokortikoidreceptor-antagonista −, a vérnyomást nem sikerül 140/90 Hgmm alá csökkenteni. Gyakoriságáról nincsenek megbízható adataink, mert az egyes adatgyűjtő helyeken alapul vett meghatározás, a vizsgált népesség és a meghatározott célértékek sem egységesek. Ez magyarázza a 2,9 és 43% közötti ingadozást. Jelentőségét az adja, hogy a betegek között a célszervkárosodások, mint például a balkamra-hypertrophia, retinopathia, krónikus vesebetegség, microalbuminuria, diabetes mellitus, alvási apnoe szindróma stb. gyakorisága és a szív-érrendszeri megbetegedések veszélye 2,5–5-szörösére növekszik. Így a terápiarezisztens hypertensio fennállása fontos jelzés a kezelőorvosnak arról, hogy idejében kell fokozott terápiás erőfeszítéseket tennie a célvérnyomás elérésére, a szív-érrendszeri kockázat csökkentésére és a szövődmények elkerülésére.***

Kulcsszavak: ***terápiarezisztens hypertensio, epidemiológia, vérnyomáscsökkentő kezelés, szív-érrendszeri kockázat, eszközös vérnyomáscsökkentés***

ÁBRAHÁM GY, LÉGRÁDY P: THE ACTUALITY OF THE RESISTANT HYPERTENSION

SUMMARY: ***Resistant hypertension is defined as blood pressure that remains above goal <140/90 mmHg in spite of the concurrent use of 3 antihypertensive agents of different classes. Ideally, one of the 3 agents should be a diuretic – not necessarily mineralocorticoid-receptor-antagonist – and all agents should be prescribed at optimal dose amounts. The exact prevalence of resistant hypertension is unknown because of its definition, the differences in the sample population, the different target blood pressure values; this way it is considered between 2.9–43%. The importance of resistant hypertension, that its presence commonly have associated with target organ damage, e.g. left ventricular hypertrophy, retinopathy, microalbuminuria, chronic kidney disease, diabetes mellitus, obstructive sleep apnea, etc. and so the cardiovascular risk might increases to 2.5–5 fold of these patients. The presence of resistant hypertension is considered an important signal for the demand of increased therapeutic effort in order to reach the target blood pressure and so to decrease the possibilities of cardiovascular complications.***

Keywords: ***resistant hypertension, epidemiology, antihypertensive therapy, cardiovascular risk, device based high blood pressure treatment***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *283–286.*

Terápiarezisztens hypertoniának (RHT) nevezzük a magasvérnyomás-betegséget, ha a megfelelően alkalmazott nem gyógyszeres módszerekkel és legalább három különböző hatástani csoportba tartozó, megfelelő adagban adott vérnyomáscsökkentővel, amelyek közül az egyik vízhajtó – de nem kötelező jelleggel mineralokortikoidreceptor-antagonista −, a vérnyomást nem sikerül a célértek, általában 140/90 Hgmm alá csökkenteni.[17] Vannak szigorúbb meghatározások is, amelyek megkövetelik egy negyedik szer, lehetőleg alfa-receptor-blokkoló rendelését is a célvérnyomás eléréséhez, így az olyan betegek, akiknek a vérnyomása csak négy szer kombinálásával éri el a célértéket, szintén terápiarezisztenseknek tekintendők.[14] Az RHT tényleges gyakoriságáról nincsenek megbízható adataink, mert az egyes adatgyűjtő helyeken alapul vett meghatározás, a vizsgált népesség és a célértékek sem egységesek. Családorvosi praxisban a gyakoriság várhatóan a magas vérnyomásos népesség 5%-ánál kisebb, nagy klinikai vizsgálatokban 10–20% körüli, míg hypertonia szakambulanciákon elérheti a 43%-ot is.[5] A Magyar Hypertonia Társaság Hypertonia Regiszterében Kékes és mtsai közlése szerint 2007-ben a nem diabeteses HT populáció 46%-ának, a cukorbeteg HT betegek esetében pedig mindössze 8,5%-ának volt céltartományban a vérnyomása.[9] A valódi RHT jelentőségét az adja, hogy jelzi a sok esetben még szubklinikus célszervkárosodást, mint például balkamra-hypertro-

phia, retinopathia, microalbuminuria stb. A nagy artériák intimamedia megvastagodása 50–100%-kal nagyobb a jól beállított betegekhez képest, de gyakoribb a veseelégtelenség, obstruktív alvási apnoe és a perifériás érbetegség előfordulása is. A cardiovascularis (CV) megbetegedések veszélye 2,5–5-szörösére növekszik.[4]

Az RHT az esetek jó részében azonban nem tekinthető valódi RHT-nak, mert vagy az esetleges szekunder okokat nem sikerült kellő alapossággal kizárni, vagy a kezelést nem tudták az adott beteg személyére optimalizálni, és akkor még nem is tettünk említést az elégtelen beteg-együttműködésből származó − látszólagos − terápiás elégtelenségről. A napi gyakorlatban a leggyakoribb problémák a következők: a technikailag nem megfelelően elvégzett mérésekből származó „álmagas" érték, a fehérköpeny-jelenség vagy a betegek nem megfelelő együttműködése.

A tipikus méréstechnikai hibák: a felkar méretéhez képest túlságosan keskeny, illetve rövid vérnyomásmérő-mandzsetta használata, a mérés előtt javasolt 5 perces pihenés elmulasztása, a hát és alkar megtámasztásának hiánya, valamint a lábak keresztbe tétele és a beszéd a mérés alatt.[13]

A HT másik látszólagos rezisztenciáját okozó ún. fehérköpeny-jelenség akár 20–30% gyakoriságú is lehet. Fennállását biztonsággal 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozással (ABPM) lehet megítélni.[13]

A betegek nem megfelelő terápiás együttműködésének gyakorisága az alapellátásban nagyobb, mint speciális HT ambulanciákon: az előbbiekben akár 50%-ban is előfordulhat, az utóbbiakban csak a betegek 16%-nál, de ez függ a betegek iskolázottságától, munkájától és életkörülményeitől is.[7] Másodlagos rezisztenciáról akkor beszélünk, ha a terápiás elégtelenség valamely háttérben álló − eddig rejtett − tényezővel függ össze, ami lehet kísérőbetegség, gyógyszer-interakció vagy szekunder HT-hoz vezető más ok is (*1. táblázat*).

Sajnos, nemritkán a túlzott alkoholbevitel (több mint napi két pohár bor, két üveg sör, illetve a hétvégi részegség – ún. „binge drinking") emeli a vérnyomást, illetve fokozza annak terápiarezisztenciáját.[1] További ok lehet az obesitas, amelynek patomechanizmusa komplex és nem minden elemében tisztázott, de magába foglalja a fokozott nátrium- és vízvisszaszívást, a szimpatikus idegrendszeri aktivációt és a renin-aldoszteron rendszer aktiválódását is. Az obstruktív alvási apnoe (OSAS) okozta terápiarezisztencia több mechanizmussal is magyarázató, mint például az éjszakai hypoxia okozta szimpatikus idegrendszeri aktiváció áthúzódása a nappali órákra, illetve a fokozott oxidatív stressz és csökkent nitrogén-monoxid-képződés és az emelkedett aldoszteronszint is. Az OSAS a teljes népesség kb. 5%-át érinti, és köztük a HT prevalenciája közel 60%-os.[2] RHT gyanúja esetén tisztázni kell a betegek által szedett más gyógyszereket, ún. gyógyhatású készítményeket, főként a természetgyógyászati szereket és „táplálékkiegészítőket", amelyek önmagukban is vérnyomás-emelkedést okozhatnak (1. táblázat). Legnagyobb jelentősége a nem szteroid gyulladáscsökkentőknek (NSAID) van, és ez igaz a szelektív ciklooxigenáz-2-bénítókra is. A vérnyomásemelő hatás elsősorban a renalis prosztaglandin-E_2 és -I_2-képződés gátlásának eredménye következményes folyadék- és nátriumretencióval, ami idősekben, krónikus vesebetegségben, illetve diabetesben szenvedőkben a legkifejezettebb.[8] RHT gyanúja esetén – főleg miután a látszólagos rezisztencia tisztázódik – mindig gondolni kell esetleges szekunder HT-ra is, ami a kezelésre jól reagáló betegekhez képest gyakrabban fordul elő ilyen esetekben. A szekunder kórokok között az egyik leggyakoribb a primer hyperaldosteronismus, ami a klaszszikus elképzeléssel ellentétben gyakran nem jár feltétlenül hypokalemiával – az ESH adatai szerint csak 9-37% az előfordulása igazolt primer hyperaldosteronismusban.[11] Az RHT szekunder endokrin kórokai között

1. táblázat. A terápiarezisztens hypertonia okai

1. Pszeudorezisztencia
Méréstechnikai hibák
Túl keskeny vagy túl rövid mandzsetta
Pihenés elmulasztása
Fehérköpeny-jelenség
Nem megfelelő beteg-együttműködés
2. Másodlagos rezisztencia
Kísérő betegségek és állapotok
Obesitas
Túlzott alkoholfogyasztás
Krónikus fájdalom
Obstruktív alvási apnoe
Depresszió
Gyógyszerek, gyógyhatású készítmények, mérgezések
Nem szteroid gyulladáscsökkent
Glukokortikoid, anabolikus szteroid
Sympathomimeticumot tartalmazó készítmény
Fogamzásgátló
Sibutramin
Kokain, amfetamin, „crack", „speed"
Eritropoietin
Ciclosporin
Triciklikus antidepresszáns
Ólom, higany
Édesgyökér (glicirrhizinsav), orbáncfű (hyperium perforatum), csikófark (ephedra sinica)
Szekunder hypertonia
Primer hyperaldosteronismus
Krónikus vesebetegség
Arteria renalis szűkület
Phaeochromocytoma
Cushing-kór
Hyperparathyreosis

a phaeochromocytoma ritka. Szűrővizsgálatként legérzékenyebb és legspecifikusabb a 24 órás metanefrin- és normetanefrinürítés mérése a vizeletben, azonban ez viszonylag kevés helyen hozzáférhető és drága. Az adrenalin-, noradrenalinürítés vizsgálata, ennek hiányában a szérumkromogranin, ill. roham alatt 24 órán át gyűjtött vizeletben a vanillin-mandulasav-ürítés vizsgálata is szóba jön, amelynek szenzitivitása azonban nem kielégítő. Az arteria renalisok szűkülete több mint 90%-ban atheroscleroticus eredetű, előfordulása gyakoribb idős, dohányzó férfiakban, diabetesben, hyperlipidaemiában és krónikus vesebetegségben. Gyanú esetén választható képalkotó eljárás a CT-, illetve MR-angiográfia, illetve a veseparenchyma rezisztenciaindexének – Doppler-ultrahang segítségével − meghatározása.[3]

Az RHT hátterében nemritkán a nem megfelelő, emiatt nem kellő eredményességű kezelés áll. A *2. táblázat* a terápia értékelésében nyújt segítséget. Az RHT szuboptimális gyógyszeres kezelésének hátterében leggyakrabban a diuretikumok használatának hiánya vagy azok nem megfelelő adagja, illetve típusa áll. A gyakorlatban így a különböző diuretikumokkal történő terápiás próba sikere lehet az, ami ezt a lehetőséget megerősíti. A diuretikus kezelés maximális hatékonysága ugyanakkor csak a sóbevitel korlátozása mellett várható. Az RHT kezelésében alkalmazott diuretikumok leggyakrabban thiazid típusú szerek, amelyekkel kapcsolatban megjegyzendő, hogy randomizált klinikai vizsgálatban a chlortalidon jobb 24 órás hatékonyságot mutatott, mint a hydrochlorothiazid.[6] A 2013-as ESH ajánlás a gyógyszeres terápia megkezdésére javasolt diuretikumokat nevesíti is: thiazid, chlortalidon és indapamid.[17] A diuretikumok alkalmazása során figyelembe kell venni, hogy 30–45 ml/min/1,73 m^2 GFR-érték alatt a thiazid diuretikumok antihipertenzív hatása jelentősen csökken, és azt kiváltani, illetve kombinálni szükséges kacsdiuretikummal. A szuboptimális gyógyszeres kezelés oka lehet a fentiek mellett a nem megfelelő hatástani csoportú és/vagy adagú kombinált kezelés is. Míg a javasolt kettős kombinációkról számos adattal rendelkezünk, addig a leghatékonyabb három vagy még több gyógyszer kombinációjáról kevés az adat. Kombinációs kezelésnél eltérő hatásmechanizmusú gyógyszereket kell választani, hogy az egyes gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatásával szemben fellépő ellenregulációs mechanizmusokat ki lehessen védeni. Az RHT terápiájának optimalizálásában további segítséget nyújthat az aldoszteronantagonistákkal történő kiegészítő („add-on”) kezelés, amelynek hatékonyságáról (12,5–50 mg spironolacton) több közlemény szól. Ezek alapján úgy tűnik, hogy nemcsak hyperaldosteronismussal szövődött, hanem egyéb eredetű RHT-s betegek esetén is jelentős vérnyomáscsökkenés érhető el aldoszteronantagonista kiegészítő alkalmazásával.[12] A primer, valódi RHT kialakulásában és fenntartásában a fokozott szimpatikus aktivitásnak kulcsszerepe van. Ugyanakkor a már kialakult célszervkárosodások − függetlenül a HT jellegétől − is fokozott szimpatikus aktivitással járnak, ami a HT és a célszervkárosodások további progresszióját okozhatják. A szisztémás vérnyomás szabályozását elsődlegesen az agytörzs, ezen belül is a rostralis ventrolateralis medulla (RVLM) végzi a perifériás baroreceptorokból, illetve a kardiális afferens rostokon keresztül beérkező ingerületek alapján.[10] A HT autonóm szabályozásában a vesék is részt vesznek. Részben generálják, részben pedig fogadják azokat az impulzusokat, amelyek révén szisztémás szimpatikus túlműködést alakíthatnak ki, és tarthatnak fenn.

A klasszikus értelemben nem szekunder, rezisztens HT nem gyógyszeres, nem életmód-változtatáson alapuló – végső soron „eszközös” − befolyásolására is több lehetőség áll rendelkezésre, amelyek mindegyikében közös, hogy valamilyen módon a szimpatikus túlműködést próbálják csökkenteni. A lehetőségeket a *3. táblázat* foglalja össze. A módszerek részletes tárgyalása meghaladja e közlemény kereteit. Hazánkban a renalis denervációval áll rendelkezésre a legtöbb tapasztalat. Jelenleg a módszer szakmai pozicionálása

2. táblázat. A terápiarezisztens hypertonia kezelésének optimalizálásában hatékony módszerek

Szubklinikus hypervolaemiával összefüggő beavatkozások
Konyhasóbevitel csökkentése (cél a <100 mmol/nap Na^+-ürítés)
Thiazid diuretikumok alkalmazása chlortalidon hydrochlorothiazid helyett
Csúcshatású diuretikumok 45 ml/min/1,73 m^2 GFR alatt
Furosemid esetén napi többszöri adagolás
Aldoszteronantagonisták kiegészítő adása (elsősorban obesitas vagy alvási apnoe esetén)
Spironolacton
Amilorid
Különböző hatásmechanizmusú készítmények kombinálása
Direkt értágítók, centrális hatású szerek, hosszú hatású nitrátszármazékok (elsősorban szisztolés hypertonia esetén) alkalmazása
Reggeli és esti adagolás a 24 órás hatástartam biztosítására

3. táblázat. A terápiarezisztens hypertonia eszközös befolyásolásának lehetőségei

Renalis denerváció
Baroreceptor elektromos aktivációja
Iliacalis arteriovenosus fisztula képzés
Glomus caroticum ablációja
Mély agyi stimuláció
Rostralis ventrolateralis medulla dekompressziója
Vezérelt lélegeztetés

történik. Bizonyos, hogy Hypertonia Centrumok és Invazív Kardiológiai Centrumok szoros együttműködésével lehet és kell az alkalmas betegeket kiválasztani, és a beavatkozásokat elvégezni. A szélesebb körű alkalmazás csak ezt követően, a tapasztalatok alapos elemzése után lesz lehetséges. Említenünk érdemes még az agytörzsi dekompresszió módszerét is, amellyel meggyőző hazai tapasztalok is rendelkezésre állnak.

Műtéti megfigyelések kapcsán merült fel annak a lehetősége, még az 1970-es évek végén, hogy a neurovaszkuláris pulzatilis kompresszió (NVPK) az RVLM bal oldalán a szisztémás HT egyik lehetséges etiológiai faktorának tartható. Az NVPK lényege, hogy az arteria cerebelli postero-inferior és/vagy az arteria vertebralis nyomja vagy csak a IX-X. agyidegeket az agytörzsi be-/kilépési zónájuk közelében, vagy csak a RVLM-t a C1 neuronok magasságában, vagy pedig mindkét struktúrát együttesen, a bal oldalon. Az így kiváltott fokozott szimpatikus aktivitás révén az RHT egyik etiológiai faktoraként is szóba jön. Idegsebészeti műtéti beavatkozással – neurovascularis dekompresszió – a bal oldali leszorítás megszüntethető, és több tanulmány megerősítette, hogy ezt követően mind a szisztolés, mind pedig a diasztolés vérnyomás szignifikáns mértékben csökken, csakúgy, mint a gyógyszeres terápia iránti igény, és ez a csökkenés évekig tarthat.[15]

Összefoglalva, valódi RHT diagnózisát csak a szóba jövő látszólagos és/vagy szekunder kóroki tényezők körültekintő kizárása után lehet felállítani. Az alapellátásban dolgozó, a belgyógyászati, kardiológiai, nefrológiai, endokrinológiai, diabetológiai profillal foglalkozó kollégák elkerülhetetlenül találkoznak RHT-ben szenvedő betegekkel. A közleményben taglalt lehetséges okokat és kezelési lehetőséget következetesen értékelve a HT ambulanciára RHT diagnózissal beutalt betegek között a felismert szekunder HT esetek 77%-ánál, a szuboptimális kezelésben részesülők 64%-ánál és összességében a betegek 53%-ánál sikerült a célvérnyomást elérni.[16] Az új, eszközalapú, intervenciós kezelési technológiák további reményt jelenthetnek a valódi RHT betegek számára, de még számos meghatározó kérdés vár megválaszolásra e technikák klinikai alkalmazásával kapcsolatban. Emlékeznünk kell, hogy a valódi RHT fennállása fontos üzenetet küld a kezelőorvosnak arról, hogy idejében kell fokozott terápiás erőfeszítéseket tenni a célvérnyomás elérésére, a CV kockázat csökkentésére és a szövődmények elkerülésére.

Irodalom

1. **Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A:** Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 1999; **33:** 653-657.
2. **Baguet JP, Narkiewicz K, Pépin JL:** Hypertension and obstructive sleep apnoea. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2011; **12:** No. 25.
3. **Balk E, Raman G, Chung M:** Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. Ann Int Med 2006; **145:** 901-912.
4. **Cuspidi C, Macca G, Sampieri L:** High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. J Hypertens 2001; **19:** 2063-2070.
5. **Erdine S, Arslan E, Coca A:** Resistant hypertension. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2011; **12:** No. 15.
6. **Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ:** Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension 2006; **47:** 352-358.
7. **Garg JP, Elliott WJ, Folker A:** Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. Am J Hypertens 2005; **18:** 619-626.
8. **Johnson AG, Nguyen TV, Day RO:** Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. Ann Intern Med 1994; **121:** 289-300.
9. **Kékes E, Schanberg Zs, Kiss I:** Hogyan értékeljük társadalmi szinten a magas vérnyomás kezelését az ″Éljen 140/90 alatt" mozgalom keretében? Hypertonia és Nephrológia 2007; **11:** 232-236.
10. **Levy EI, Clyde B, McLaughlin MR:** Microvascular decompression of the left lateral medulla oblongata for severe refractory neurogenic hypertension. Neurosurgery 1998; **43:** 1-9.
11. **Mantero F, Rossi GP, Rosei EA:** Primary aldosteronism. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2010; **11:** No. 44.
12. **Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA:** Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. Am J Hypertens 2003; **16:** 925-930.
13. **Parati G, Stergiou SG, Asmar R:** European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens 2008; **26:** 1505-1526.
14. **Sarafidis PA, Bakris GL:** Resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2008; **52:** 1749-1757.
15. **Sasaki S, Tanda S, Hatta T:** Neurovascular decompression of the rostral ventrolateral medulla decreases blood pressure and sympathetic nerve activity in patients with refractory hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011; **13:** 818-820.
16. **Tislér A:** Terápiarezisztens hypertonia: differenciáldiagnózis és kezelés. Lege Artis Medicinae 2009; **19:** 753-759.
17. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; **31:** 1281-1357.

Levelezési cím: Dr. Ábrahám György
Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 10.
e-mail: abraham.gyorgy@med.u-szeged.hu

A STABIL KOSZORÚÉR-BETEGSÉG KEZELÉSÉNEK MODERN SZEMLÉLETE

Dr. Tóth Kálmán, Dr. Gál Roland, Dr. Tóth András

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A stabil koszorúér-betegség terápiájának két fontos célja a betegek tüneteinek enyhítése és túlélésük javítása. Az antianginás kezelés részeként rövid hatású nitrát, béta-receptor-blokkoló (vagy nem dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló) és indokolt esetben dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló javasoltak első vonalban. A második terápiás vonalat az ivabradin, a ranolazin, a nicorandil, a hosszú hatású nitrátok, valamint a trimetazidin képezik. A preventív terápia alapja az életmódváltás és a kockázati tényezők kontrollja. Gyógyszeres terápiák közül a sztatinok és a thrombocytaaggregáció-gátlók adása indokolt, függetlenül a korábbi kardiovaszkuláris események meglététől. Az angiotenzinkonvertáló enzim gátlók vagy angiotenzinreceptor-blokkolók a gyakori társbetegségek együttes fennállása esetén ajánlottak. A legújabb revaszkularizációs irányelv alapján számos laesio esetében a percutan coronariaintervenció egyenértékűvé vált a koszorúér-bypassműtéttel, de komplex anatómiai helyzet esetében továbbra is az utóbbi javasolt.***

Kulcsszavak: ***prevenció, gyógyszeres kezelés, revaszkularizáció***

TÓTH K, GÁL R, TÓTH A: MODERN ASPECTS OF THE TREATMENT OF STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

SUMMARY: ***The treatment of stable coronary artery disease has two primary goals: to relieve symptoms and to increase life expectancy. As anti-anginal medication short-acting nitrates, beta-blockers (or non-dihydropyridine calcium channel blockers) and in certain cases dihydropyridine calcium channel blockers are indicated in the first line. In the second line, ivabradine, long-acting nitrates, nicorandil, ranolazine and trimetazidine can be applied. The event prevention strategy includes lifestyle changes and the reduction of risk factors. The drug treatment contains statin and antiplatelet agents regardless of previous acute cardiovascular events. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers are indicated in case of specific comorbidities. According to the latest guideline on revascularization, percutaneous coronary intervention is regarded as equivalent to coronary artery bypass grafting in several lesion subsets, but in complex anatomical conditions the latter is recommended.***

Keywords: ***prevention, medical treatment, revascularization***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *287–291.*

A stabil koszorúér-betegség kezelésének stratégiája hazánkban elsősorban az európai irányelveket követve, az Európai Kardiológusok Társasága (ESC) által közzétett, legújabb multicentrikus klinikai vizsgálatokon alapuló ajánlásokat veszi figyelembe. Az ischaemiás szívbetegség és szövődményei világszerte vezető morbiditási és mortalitási tényezők, amelyek jelentős népegészségügyi és gazdasági terhet jelentenek az iparilag fejlett országokban. A stabil koszorúér-betegség előfordulása a népességben 2–4%-ra te-hető, az életkorral azonban meredeken emelkedik, 65 év felett már 10–14%.[20]

A stabil koszorúér-betegség meghatározása szerint olyan ischaemiás epizódok összessége, melyek a szívizom oxigén kereslet/kínálat arányának átmeneti, reverzíbilis felborulása következtében alakulnak ki. Kiváltó tényezőként többnyire fizikai terhelés és/vagy emocionális (stressz) faktorok szerepelnek. Kialakulásában a döntő szerepet elsősorban az atherosclerosis által létrehozott eltérések játsszák (pl. érkaliber-csök-

Rövidítések: ACEI: angiotenzinkonvertáló enzim inhibitor; ADP: adenozin-difoszfát; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; CABG: koszorúér-bypassműtét; ESC: Európai Kardiológusok Társasága; LAD: bal koszorúér elülső leszálló ága; PCI: percutan coronariaintervenció.

kenés, endotheldiszfunkció), azonban bizonyos esetekben koszorúérspazmus és mikrocirkulációs keringési zavar is állhatnak a háttérben. Klasszikus rizikófaktorai közé tartozik a hypertonia, a diabetes mellitus, a dyslipidaemia, az obesitas, a dohányzás és a terhelő családi anamnézis. Klinikai megjelenési formái közé tartozik az effort angina (koszorúér-szűkület vagy mikrovaszkuláris károsodás), a nyugalmi angina vazospazmus következtében, az ischaemiás cardiomyopathia és az aszimptomatikus forma (igazolható ischaemiával és/vagy balkamra-diszfunkcióval vagy azok anélkül).[20]

Kockázatfelmérés, prognózis

Ha az elvégzett vizsgálatok során stabil coronariabetegség igazolódik, akkor azok eredménye alapján el kell végeznünk az adott beteg esetén fennálló kardiovaszkuláris kockázat felmérését az optimális terápia beállítása és a prognózis becslése céljából. Megkülönböztetünk kis (<1% alatti éves mortalitás), közepes (1–3%) és nagy (>3%) kardiovaszkuláris kockázatú csoportot.

A prognózisbecslést a balkamra-funkció (ejekciós frakció: <35% ; 35–50% ; >50%), a funkcionális képalkotó vizsgálatok által leírt ischaemiás terület nagysága (nincs ischaemia; 1–10%; >10%), az ergometria (ún. Duke-féle járószalag-beosztás), valamint a koszorúér morfológiai eltérései alapján végezzük. Utóbbi esetén kis rizikót jelent a normális koszorúérstátusz (vagy nem szignifikáns plakkok), közepes rizikó az 1 vagy 2 ér betegség – kivétel a bal főtörzs és a bal elülső leszálló ág (LAD) – és nagy rizikót takar a 3 ér betegség, a bal főtörzs vagy a LAD szignifikáns szűkülete.[20]

A stabil koszorúér-betegség terápiája

A stabil koszorúér-betegség terápiájának elsődleges célja a tünetek mérséklése és a prognózis (túlélés) javítása. A kezelés felosztását tekintve beszélhetünk életmód-változtatásról, gyógyszeres terápiáról és revaszkularizációs eljárásokról.

Életmód-változtatás

A megfelelő életmód az ischaemiás szívbetegség primer és szekunder prevenciójának legfontosabb sarokköve. Alapvető pontjai közé tartozik a dohányzás elhagyása, a fennálló hypertonia és cukorbetegség terápiája, amelyek önmagukban javítják a túlélést. A diéta magába foglalja a transz-zsírsavak arányának mérséklését (a teljes energiabevitel kevesebb, mint 1%-a), a sóbevitel csökkentését (max. 5 g/nap), a rendszeres hal-, zöldség- (200 g/nap) és gyümölcsfogyasztást (200 g/nap). Az alkohol mennyiségét nőknél maximum napi 10 g, míg férfiaknál maximum napi 20 g értékben határozták meg. Mind a primer, mind a szekunder prevencióban hetente legalább 150 perc közepes intenzitású fizikai aktivitás javasolt.[17, 20] A testsúlycsökkentés is alapvető fontosságú, a lipidcélértékeket az Európai Atherosclerosis Társaság ajánlása foglalja össze.[19]

Gyógyszeres kezelés

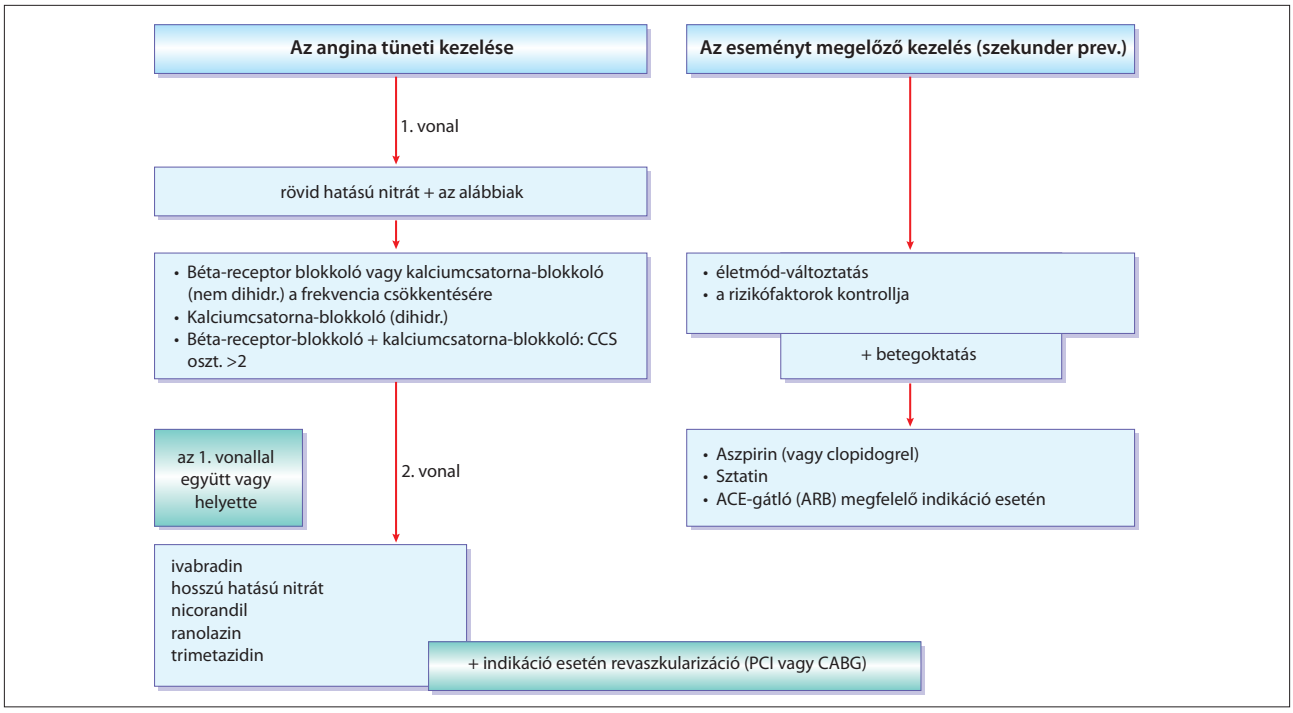
A gyógyszeres terápiát antianginás (antiischaemiás) és a túlélést javító, preventív kezelésre oszthatjuk. A kezelési algoritmust az *1. ábra* foglalja össze.

Antiischaemiás gyógyszeres kezelés

A *nitroglicerintartalmú gyógyszerek* a koszorúerek vazodilatációja útján fejtik ki hatásukat. Leggyakoribb mellékhatásuk a hypotonia és a fejfájás. Akutan jelentkező effort angina esetén elsőként, a tünetek azonnali oldására a rövid hatású sublingualis nitrátkészítmények választandók. A klinikai gyakorlatban a sublingualis *nitroglicerin* (0,3–0,6 mg/puff 5 percenként, max. 1,2 mg) és az *izoszorbit-dinitrát* (5 mg nyelv alá) terjedt el. Emocionális vagy fizikai terhelés előtt preventív céllal is javasoltak. A hosszú hatású nitrátkészítmények a folyamatos hatást hivatottak fenntartani, a stabil angina pectoris profilaxisa a céljuk. A tolarencia kialakulása miatt naponta legalább 8–10 órás szüneteltetésük indokolt. Mivel tartós alkalmazásuk rontja az endothelfunkciót, ezért a jövőben első vonalbeli alkalmazásuk átértékelésre szorul. Ide tartozik az *izoszorbit-dinitrát,* az *izoszorbit-mononitrát,* valamint a *transdermalis nitroglicerin*.[9]

A *béta-receptor-blokkolók* stabil koszorúér-betegségben nemcsak első vonalbeli antianginás szerekként, hanem a prognózist befolyásoló ágensekként is ismertek. Leginkább a *metoprolol,* az *atenolol,* a *bisoprolol,* a *nebivolol* és a *carvedilol* használatosak. Negatív ino- és kronotróp hatásuk révén csökkentik a szív oxigénigényét, másrészt a megnyúlt diasztolés időnek köszönhetően javul a koszorúerek telődése, és így a szív oxigénellátása. A szívfrekvencia kívánatos célértéke stabil coronariabetegségben 60/perc körül van. A béta-receptor-blokkolók mérséklik a beteg tüneteit, javítják terhelhetőségét, nyújtják az anginamentes periódusok hosszát. Elsődleges prevencióban nem, de szekunder prevencióban való alkalmazásukkal vannak adataink a hosszú távú prognózisra gyakorolt pozitív hatásukról. Létezik olyan klinikai vizsgálat, amelyben a posztinfarktusos betegek körében a béta-receptor-blokkoló 30%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris halálozást és az ismételt szívizominfarktus esélyét.[23]

A *kalciumcsatorna-blokkolókat* két nagy csoportra oszthatjuk fel. A dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók az L típusú kalciumcsatornák blokkolása révén főként vaszkuláris hatást (simaizom-relaxáció) fejtenek ki. Effort anginában első vonalbeli szernek minősülnek, akár béta-receptor-blokkolóval kombinálva.[18] A nem dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók (*verapamil, diltiazem*) antianginás hatásukon kívül antiaritmiás hatással is rendelkeznek. Értágító hatásukon kí-



1. ábra. A stabil koszorúér-betegség gyógyszeres kezelésének algoritmusa ([1] alapján saját szerk.)

Rövidítések: CCS = angina pectoris súlyosságának osztályozása a Kanadai Kardiovaszkuláris Társaság szerint

vül negatív inotróp és negatív kronotróp aktivitásuk miatt alkalmazásuk fokozott elővigyázatosságot (vezetési zavarok, bradycardia) igényel, béta-receptor-blokkolókkal való kombinációjuk általában ellenjavallt.[15]

A *szelektív I_f-csatona-blokkoló ivabradin* a sinuscsomó-aktivitás gátlásán keresztül fejti ki a kizárólag szívfrekvenciát csökkentő hatását. Stabil koszorúér-betegségben akkor alkalmazható, ha a beteg sinusritmusa mellett a célfrekvencia béta-receptor-blokkolóval nem érhető el, vagy alkalmazása ellenjavallt.[16] A BEAUTIFUL klinikai vizsgálatban 70/perc feletti nyugalmi frekvencia esetén az *ivabradin* csökkentette a kardiovaszkuláris halálozást, valamint szívelégtelenség és szívizominfarktus miatti kórházi felvételek számát.[6] A 2014-ben közzétett legújabb tanulmányban (SIGNIfY vizsgálat) azonban a szívelégtelenséggel nem járó, stabil koszorúér-betegségben szenvedő betegek körében a standard terápia mellett alkalmazott *ivabradin* nem javította a hosszú távú kimenetelt.[7]

A *trimetazidin* a *szívizom szénhidrát-anyagcseréjének javítása* révén fejti ki antiischaemiás hatását.[22] A prognózisra gyakorolt hatásáról nagy klinikai vizsgálat hiányában még nincsenek biztos információink. Ugyancsak a szénhidrát-anyagcserére fejti ki hatását a *ranolazin*, ami növeli a terhelési toleranciát, és ritkítja az anginás epizódokat. A QT-időt nyújtó hatása miatt azonban csak fokozott odafigyeléssel adható. A *nicorandil* az ATP-szenzitív káliumcsatornák stimulálása révén tágítja a koszorúereket. Kedvező hatásaként említhető plakkstabilizáló hatása.[10, 12, 14]

Eseményt megelőző (prevenciós) kezelés

A prevenciós kezelés célja az atheroscleroticus plakk progressziójának megállítása és stabilizálása, valamint a trombotikus események megakadályozása, ezáltal az akut kardiovaszkuláris események megelőzésével a betegek túlélésének növelése.[20]

A *thrombocytaaggregáció-gátlók* a koszorúértrombus kialakulását hivatottak meggátolni. Fontos azonban kiemelni a fokozott vérzésveszélyt (elsősorban gyomor-bél rendszeri és koponyaűri), amely nem megfelelő alkalmazásuk esetén viszonylag gyakori mellékhatás. Rutinszerűen thrombocytaaggregációs vizsgálatot a kezelés hatékonyságának megítélésére nem javasolt végezni (III/A).[17]

Az irreverzíbilis COX-1-gátló *acetilszalicilsav* kardioprotektív (75–150 mg/nap) adagban kellő hatékonyságú a trombózis megelőzésében. Kis dózisú aszpirin rendszeres adása kontraindikáció hiányában javasolt minden stabil koszorúérbetegnek (I/A).[1, 11]

A tienopiridinek az ADP (adenozin-difoszfát) P2Y12 receptorának irreverzíbilis blokkolásán keresztül akadályozzák meg a vérlemezkék összecsapzódását. Stabil koszorúér-betegségben bizonyított hatása egyelőre a *clopidogrel*nek van. Klinikai vizsgálatokban a *clopidogrel* tartós alkalmazása hatékonyabbnak bizonyult az *acetilszalicilsav*nál az akut coronariaesemények megelőzésében, azonban a vérzéses szövődmények is gyakrabban jelentkeztek. Ezért biztonsági profil alapján a *clopidogrel* mint második vonalbeli

szer (pl. *acetilszalicilsav*-intolarencia esetén) jön szóba (I/B). Az új típusú ADP-receptor-antagonista *prasugrel* és *ticagrelor* hatékonysága már bizonyított akut coronaria szindrómában, azonban stabil koszorúér-betegségben ez idáig még nem állnak rendelkezésre nagy klinikai vizsgálatok.[3]

Az *acetilszalicilsav* és *clopidogrel* kombinációs terápiának stabil koszorúér-betegekben csak a percutan coronariaintervenciót (PCI) követő időszakban van egyelőre létjogosultsága.[17] Egy 2006-ban publikált klinikai vizsgálatban a kardiovaszkuláris betegségben szenvedőknek az *acetilszalicilsav* mellé adott *clopidogrel* nem csökkentette szignifikánsan a kardiovaszkuláris események számát, azonban a vérzéses kockázatot fokozta.[2]

A koleszterinszintet csökkentő *sztatinok* megállítják az atheroscleroticus plakkok progresszióját és stabilizálják azokat, ezért első vonalbeli terápiaként javasoltak minden stabil coronariabetegségben szenvedőnek (I/A). Az LDL-koleszterin célértéke nagyon nagy rizikó esetén 1,8 mmol/l. Ha ez nem lehetséges, akkor a kezdeti szint legalább 50%-kal történő csökkentése javasolt. A korszerű terápiában az *atorvasztatin* és a *rozuvasztatin* használatosak.[4, 19]

A *renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlói* közül az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE-) inhibitorok és az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) használatosak. Hypertoniában, szívelégtelenségben, diabetes mellitusban, krónikus vesebetegségben, valamint stabil coronariabetegségben csökkentik a kardiovaszkuláris események számát, így növelik a túlélést. Az ACE-gátlók létjogosultságát kemény végpontú vizsgálatok támasztják alá, ezáltal első vonalbeli szernek számítanak stabil ischaemiás szívbetegségben a fent említett valamely társbetegséggel való együttes fennállásuk esetén (I/A). Kalciumcsatorna-blokkolóval (*amlodipin*) történő kombinációjuk számos vizsgálatban igazolta a prognózisra gyakorolt kedvező hatásukat. ACE-gátló ARB-vel történő együttes adása nem jár további előnyökkel (halálos és nem halálos kardiovaszkuláris események), ellenben a vesefunkció jelentős romlását vonja maga után, ezért nem javasolt. Az ACE-gátlók kontraindikációja esetén ARB-vel helyettesíthetők. A mineralokortikoidreceptor-antagonisták diabeteses vagy szívelégtelenségben szenvedő (EF <40%) posztinfarktusos betegeknek javasoltak ACE-gátló és béta-receptor-blokkoló mellé.[5, 8, 13, 20]

Revaszkularizációs kezelés

A revaszkularizációs eljárások, megfelelő alkalmazás esetén, javítják a betegek életminőségét és túlélését egyaránt. Az ESC 2014-es revaszkularizációs ajánlása alapján a beavatkozások indokoltak:

- a bal főtörzs 50% feletti szűkülete (I/A),
- a proximális LAD 50% feletti szűkülete (I/A),
- a bal kamra 10% feletti ischaemiás területe (I/B),
- 2 vagy 3 ér 50% feletti szűkülete és csökkent balkamra-funkció (EF<40%) együttes fennállása (I/B),
- bármely ér 50% feletti szűkülete, gyógyszeres terápiára nem reagáló limitáló angina esetén.[21]

A SYNTAX klinikai vizsgálat eredményei és az új gyógyszerkibocsátó sztentekkel végzett kutatások alapján több módosítás történt a korábbi ajánláshoz képest. Számos laesio esetében a PCI egyenértékűvé vált a CABG-vel, de komplex anatómiai helyzet fennállásakor továbbra is a CABG javasolt.[21]

Kezelési stratégia

Az antianginás kezelés részeként első vonalban mellkasi panasz fennállása esetén rövid hatású nitrátot (I/B) érdemes adni. Emellett a tünetek mérséklésére és a frekvencia csökkentésére béta-receptor-blokkoló (vagy nem dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló) és indokolt esetben (CCS II. osztálynál súlyosabb panaszok) dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló javasolt első vonalban (I/A). A második terápiás vonalat az *ivabradin* (IIa/B), a *ranolazin* (IIa/B), a *nicorandil* (IIa/B), a hosszú hatású nitrát (IIa/B) és a *trimetazidin* (IIb/B) képezik, amelyek adott esetben (kontraindikáció a fentiekre) első vonalbeli szerré is előléphetnek (I/C).[20]

A preventív terápia alapját az életmódváltás és a rizikófaktorok kontrollja jelenti. Emellett minden stabil koszorúér-betegségben szenvedőnek indokolt sztatinok (I/A) és thrombocytaaggregáció-gátlók (I/A) adása függetlenül attól, hogy volt-e már kardiovaszkuláris eseménye. Az ACE-gátlók (vagy az ARB) ugyanezen indikáció mellett a már említett társbetegségek valamelyikével való együttes fennállás esetén adandók (I/A).[20]

A kezelési tervet alapvetően a kockázatfelmérés alapján állítjuk fel. Kis kockázatú betegek esetén az optimális gyógyszeres kezelés (tünetmentesség) elérése a cél, amely az esetek többségében sikeresen kivitelezhető. Közepes rizikó esetén a súlyos társbetegségek (szívelégtelenség, diabetes mellitus stb.) jelenléte befolyásolja a döntésünket. Nagy kockázatú beteg esetén az optimális gyógyszeres kezelés mellett javasolt a koronarográfia elvégzése, majd lehetőség szerint, megfelelő indikáció esetén a revaszkularizáció.[20]

Megbeszélés

A stabil koszorúér-betegség terápiájának szemlélete folyamatosan fejlődik. Továbbra is elsődleges az életmód és a rizikófaktorok befolyásolása. A gyógyszeres kezelés tekintetében a thrombocytaaggregáció-gátlók, sztatinok, béta-receptor-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók, ACE-gátlók/ARB továbbra is a terápiás fegyvertár részét képezik, de az új európai ajánlásban az angina jobb kezelése érdekében új gyógyszerek is megjelentek. A revaszkularizációs eljárásokat illetően a PCI számos tekintetben egyenrangúvá vált a CABG-vel.

Irodalom

1. **Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R:** Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; **324:** 71-86.
2. **Bhatt DL, Fox KA, HackeW, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR,Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ:** Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Eng J Med 2006; **354:** 1706-1717.
3. **CAPRIE Steering Committee:** A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; **348:** 1329-1339.
4. **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R:** Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; **376:** 1670-1681.
5. **Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S:** Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. Lancet 2006; **368:** 581-588.
6. **Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R:** Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2008; **372:** 817-821.
7. **Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J, Tendera M, Ferrari R:** Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. New Eng J Med 2014; **371:** 1091-1099.
8. **Fox KM:** Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; **362:** 782-788.
9. **Henderson RA, O'Flynn N:** Management of stable angina: summary of NICE guidance. Heart 2012; **98:** 500-507.
10. **IONA Study Group:** Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002; **359:** 1269-1275.
11. **Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R:** Double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet 1992; **340:** 1421-1425.
12. **Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR:** Evaluation of Ranolazine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. Results fromthe TERISA randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol 2013; **61:** 2038-45.
13. **Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S:** Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008; **372:** 547-553.
14. **Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, McCabe CH, Braunwald E:** Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. Circulation 2009; **119:** 2032-2039.
15. **Steffensen R, Grande P, Pedersen F, Haunso S:** Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. Int J Cardiol 1993; **40:** 143-153.
16. **Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K:** Efficacy of ivabradine, a new selectiveI (f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; **26:** 2529-2536.
17. **The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts:** European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J 2012; **33:** 1635-1701.
18. **The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology:** Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J 2006; **27:** 1341-1381.
19. **The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS):** ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; **32:** 1769-1818.
20. **The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology:** 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013; **34:** 2949-3003.
21. **The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS):** 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2014; DOI:10.1093/eurheartj/ehu278.
22. **Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nagren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J:** Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 2008; **118:** 1250-1258.
23. **Yusuf S, Wittes J, Friedman L:** Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. JAMA 1988; **260:** 2088-2093.

Levelezési cím: Dr. Tóth Kálmán
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
7624 Pécs, Ifjúság út 13.
Telefon: +36 72 536-000, 32636-os mellék
e-mail: toth.kalman@pte.hu

ANTIATHEROGEN LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIA

Dr. Karádi István

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, III. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az atherosclerosis folyamatát meghatározza a subintimalis térben képződő plakkok száma és nagysága. A plakkok által képzett szűkületek a szövetek ischaemiás károsodásához vezetnek. A vulnerábilis plakkok rupturája áll az akut klinikai kórképek, mint akut coronaria szindróma, stroke, illetve kritikus végtagischaemia hátterében. A kvantitatív és kvalitatív lipoprotein-abnormalitások döntő szerepet játszanak az atherosclerosis progressziójában. Mérsékelt vagy intenzív antilipidaemiás kezelés csökkenti az atherosclerosis mértékét és minimalizálja a klinikai szövődmények valószínűségét. A sztatinok felfedezése és széles körű klinikai alkalmazása monoterápiában vagy ezetimibbel, illetve fibrátokkal való kombinációban robbanásszerűen csökkentette a súlyos klinikai kórképek létrejöttét és kimenetelét. A legfontosabb terápiás célok közé az LDL-koleszterin 50%-os mérséklése, illetve az LDL-koleszterin-célértékek elérése tartozik. Ismertetésre kerülnek új antilipidaemiás kezelési lehetőségek, mint a PCSK-9 elleni antitestek, illetve a messenger RNS antiszenz oligonukleotid mipomersen is.***

Kulcsszavak: ***atherosclerosis, antilipidaemiás kezelés, kardiovaszkuláris kockázat, LDL-koleszterin-célértékek***

KARÁDI I: ANTILIPIDEMIC THERAPY AGAINST THE ATHEROSCLEROSIS

SUMMARY: ***The atherosclerotic process is determined by the increasing number and size of plaques arising from the subintimal space. The stenoses caused by the atherosclerosis lead to ischemic tissue damages. The rupture of vulnerable plaque are followed by acute clinical events as acute coronary syndrome, stroke or critical limb ischemia, respectively. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities play a crucial role in the progression of atherosclerosis. Moderate or intensive antilipidemic therapy decreases the atherosclerotic process and diminishes the risk of clinical complications. The discovery and clinical utilization of statins in monotherapy or combinations with ezetimibe or fibrates have improved abruptly the clinical outcomes of atherosclerotic diseases. The most important therapeutic goals are the decrease of LDL-cholesterol by 50% and the achievement of LDL-cholesterol target values. New antilipidemic therapies, as PCSK-9 antibodies and messenger RNA antisense oligonukleotide mipomersen are discussed.***

Keywords: ***atherosclerosis, antilipidemic therapy, cardiovascular risk, LDL-cholesterol target values***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *292–296.*

A szív- és érrendszeri betegségek legfontosabb patogenetikai folyamata az atherosclerosis. A klasszikus virchowi degeneratív és gyulladásos elmélet számos új szemponttal gazdagodott. Az érelmeszesedés során zajló plakk-képződés és ezt követő artérialumen-beszűkülés, valamint következményes ischaemia mellett az akut klinikai kórképekért felelős plakkruptura jelensége került az elmúlt évtizedben a tudományos érdeklődés előterébe.

Az atherosclerosis kezdeti fázisát az endothelsejtek aktivációja jellemzi, ennek során mononukleáris sejtek infiltrálják az intimát és LDL-depozitumok keletkeznek. A modifikált LDL-molekulák a macrophagokban akkumulálódnak habos sejteket (foam cells) képezve, majd szétesésüket követően létrejön az atherosclerroticus plakk nekrotikus lipidmagja (lipid core), amely nagymértékben befolyásolja a plakk rupturára való hajlamát. A folyamatot e mellett az apoptózis, a simaizomsejtek migrációja és az extracelluláris mátrix felszaporodása jellemzi. A fennálló gyulladásos folyamat megvékonyítja a plakk kötőszövetes fedőrétegét, az ún. fibrózus sapkát („fibrous cap”), amely váratlanul megrepedve lehetővé teszi trombotikus szöveti tényezők érintkezését a vér alakos elemeivel és alvadási faktoraival, amely nagy gyorsasággal vérrögképződést kiváltva az artériát elzáró trombózishoz vezethet. Az akut coronaria szindróma, az akut ischaemiás stroke, illetve a kritikus végtagischaemia eseteinek jelentős részében a plakkruptura felelős az akut klinikai kórkép kialakulásáért.[13]

A plakkok kialakulásában, növekedésében, valamint sérülékennyé válásában a lipiddepozitumok mellett számos sejtes elemnek (simaizomsejtek, macrophagok, fibrocyták), gyulladásos tényezőknek (citoki-

neknek, toll-like receptoroknak), fertőző ágenseknek (cytomegalovirus (CMV), Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, herpes simplex vírus 1-es és 2-es típusa, hepatitis A vírus és bizonyos periodontalis patogének) van komoly szerepük. A legkorszerűbb technikák egyike, a komputerizált coronariaarteriográfia specifikus jelek alapján (asztalkendőgyűrű, „napkin-ring sign") nagy találati valószínűséggel képes a vulnerábilis plakkot felismerni. A technológia kidolgozásában magyar kutatók is jelentős szerepet vállaltak.[11]

Lipoproteinek és atherosclerosis

A dyslipidaemiák különböző formái eltérő mértékben hatnak a kardiovaszkuláris kockázatra, illetve az egyéb rizikótényezőkkel együtt hatva, egymást erősítve határozzák meg egy adott egyén kardiovaszkuláris rizikóhelyzetét. A lipoproteinek összetétele, lipid- és apolipoprotein-tartalmuk fiziológiástól eltérő jellege jelentősen befolyásolja a szív-érrendszeri kockázatot. A szérumkoleszterin-szint és a relatív kardiovaszkuláris kockázat közötti összefüggéseket epidemiológiai módszerekkel egyértelműen igazolták. Klag és munkatársai 1993-ban közölt vizsgálati adatai szerint a fiatalkorban észlelt szérumkoleszterin-szint erősen befolyásolja a kardiovaszkuláris megbetegedések incidenciáját. Több mint 1000 fiatal férfi (korátlag 22 év) kardiovaszkuláris megbetegedéseinek jelentkezési arányát követték évtizedeken keresztül (27–42 évig, medián 30,5 év), és megfigyelték a fiatalkorban észlelt szérumkoleszterinszint összefüggését a kardiovaszkuláris betegségek incidenciájával és az összmortalitással. Az egyéb rizikófaktorok (kor, testtömegindex, fizikai aktivitás, kávéfogyasztás, dohányzás, diabetes, hypertonia) figyelembevételével, illetve illesztésével végzett vizsgálat eredménye szerint a kiindulási szérumkoleszterin-érték 0,9 mmol/l-es különbsége (a 25-ös és 75-ös percentilértékkel rendelkezők közül az utóbbiak csoportjában) a kardiovaszkuláris betegségek esélyét 1,72-szeresen, a coronariabetegség esélyét 2,02-szeresen, a kardiovaszkuláris halálozást 2,02-szeresen fokozta.[9] A 2006-ban közölt Coronary Artery Risk Development in Young Adults vizsgálat 1985 és 2001 között vizsgálta a kezdetben 18–30 évesek kiindulási koleszterinszintjét és azt 15 évvel később a koszorúerek komputertomográfiával meghatározott kalciumtartalmával hasonlította össze, és szignifikáns összefüggést mutatott ki e két paraméter között.[15]

Természetesen a szérumkoleszterin-szint mellett egyéb lipidösszetevők is befolyásolják a kardiovaszkuláris kockázatot. Ennek köszönhetően a hyperlipidaemiák, illetve dyslipidaemiák nagy, valamint kis kockázatú csoportokra oszthatók. A mindennapi klinikai gyakorlatban jelenleg is a fenotípusokon alapuló Fredrickson-felosztást alkalmazzuk, mert a terápiás indikációk megválasztásánál ez a leginkább áttekinthető osztályozás (*1. táblázat*).

Nagy kardiovaszkuláris kockázattal járó dyslipidaemiák

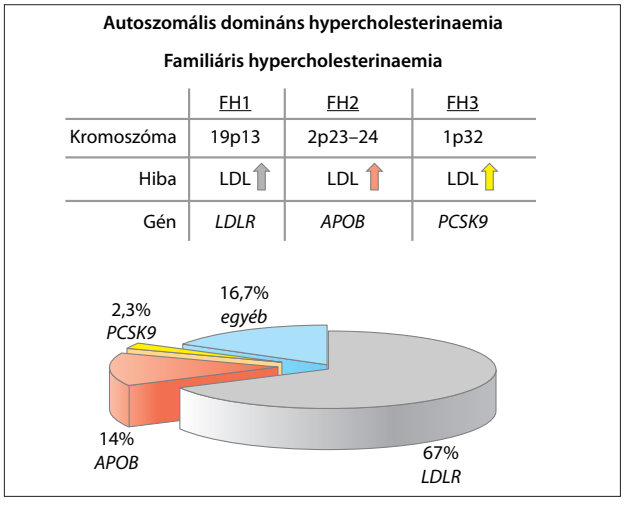
IIa típusú hyperlipoproteinaemiák

A legsúlyosabb és életkorban legkorábban jelentkező kardiovaszkuláris betegségek a IIa fenotípushoz tartozó familiáris hypercholesterinaemiában (FH) szenvedő betegek esetében figyelhetők meg.[5] A betegség lényege, hogy az LDL- (low density lipoprotein) receptorok génjének mutációja miatt a sejtek felszínén kifejeződő receptorok száma mintegy a felére csökken. Emiatt az LDL-molekulák eliminációja károsodik, és keringési idejük megnövekszik. Mindemellett intracellulárisan a koleszterinszintézis növekedése figyelhető meg, ezáltal extracellulárisan és intracellulárisan is hypercholesterinaemia keletkezik. A homozigóták 20 éves koruk körül már súlyos érbetegségben szenvednek, de már 2 éves korban is megfigyeltek szívizominfarktust. A heterozigóták szérumkoleszterin-szintje 9–16 mmol/l közötti, és férfiakban már 40 éves kor alatt, nőkben 50 éves kor előtt gravis ischaemiás szívbetegség alakulhat

1. táblázat. Hyperlipoproteinaemiák Fredrickson-szerinti felosztása és a lipoprotein-lipidek kóros változásai

Típus	Lipideltérés	Patomechanizmus
I. típus	Chylomicronaemia	Genetikai lipázelégtelenség
IIa típus	LDL-szaporulat	a) Az LDL-receptor mutációja
		b) Az apoB100 mutációja
		c) Fokozott apoB100-szintézis
		d) PCSK-9 polimorfizmus
IIb típus	VLDL- és LDL-szaporulat	Fokozott apoB100-termelés
III. típus	Remnantszaporulat	ApoE2/E2 genotípus + szekunder tényezők
IV. típus	VLDL-szaporulat	Különböző genetikai okok miatt fokozott VLDL-képződés és csökkent -elimináció
V. típus	VLDL- és chylomicronszaporulat különböző genetikai okok miatt	Fokozott VLDL-szintézis és csökkent chylomicron- és VLDL-elimináció

ki. A familiáris hypercholesterinaemia olyan súlyos állapot, hogy a legújabb európai ajánlások a betegség nagyon korai és agresszív antilipidaemiás kezelését ajánlják, és gyakorlatilag a többi atheroscleroticus érbetegség antilipidaemiás kezelési ajánlásaitól elkülönítve tárgyalják a rizikóhelyzet extrém súlyossága miatt. Az európai népességben 1 : 500 az előfordulási aránya, de egyes felmérések ennél gyakoribb (1 : 200) előfordulási rátát mutattak. Hasonló az anyagcserehelyzet az ugyancsak IIa fenotípusban jelentkező defektív apoB szindrómában, mert a familiáris hypercholesterinaemia LDL-receptor-defektusához hasonló, súlyos kardiovaszkuláris rizikóhelyzet áll fenn. Legújabban egy intracelluláris szignál protein, a PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin kexin-9) genetikai polimorfizmusát is felelőssé teszik a familiáris hypercholesterinaemia formájában jelentkező klinikai képért (*1. ábra*).



1. ábra. A familiáris hypercholesterinaemia jelenleg ismert genetikai okai

A poligénes típusú egyéb hypercholesterinaemiák mérsékeltebb szérumkoleszterinszint-emelkedéssel járnak, ennek megfelelően kevésbé súlyos atherosclerosisrizikó észlelhető. Terápiájukban nagy dózisú sztatin, illetve sztatin + ezetimib terápia ajánlott. Egyes esetekben ioncserélő gyantákat, esetleg LDL-aferézist is alkalmaznak.

IIb (familiáris kevert) típusú hyperlipoproteinaemia

Ez a lipideltérés jelentős atherosclerosis kockázattal jár, az infarktust elszenvedett betegek mintegy 20%-a ide tartozik. Lényege a máj fokozott apolipoprotein B100 termelése, amelynek hátterében genetikai okok tárhatók fel [intracelluláris szignál protein, az upstream stimulatory factor-1 (USF-1) genetikai szerepét igazolták]. A fokozott apoB100 szintézis eredményeképpen nagyobb mennyiségű VLDL, illetve ennek további következményeként több LDL kerül a keringésbe. Jelentős hypercholesterinaemia, illetve mérsékeltebb hypertriglyceridaemia jellemzi a lipidprofilt. A betegek egy részében a metabolikus szindrómára jellemző egyéb rizikófaktorok halmozódása figyelhető meg.[6] Kombinált antilipidaemiás terápia (sztatin + fibrát vagy omega-3-zsírsav) alkalmazandó.

Atherogen dyslipidaemia
(IV. típusú hyperlipoproteinaemia atherogen formája)

A metabolikus szindrómában leggyakrabban megfigyelhető lipidkonstelláció.[2] Fokozott VLDL-termelődés eredményeképpen hypertriglyceridaemia és csökkent HDL-koleszterin-szint jellemzi. Feltehetően az inzulinrezisztenciával összefüggésben a májból kiáramló, magas trigliceridtartalmú VLDL-1-molekulák átalakulása során az LDL trigliceridben és proteinben dússá válik, és úgynevezett kicsi és sűrű (small and dense) LDL-molekulák szaporodnak fel. Ez az LDL-frakció 1,7 mmol/l-es trigliceridszint felett detektálható, fokozottan érzékeny az oxidatív stresszre és a fiziológiás LDL-receptorokhoz való kötődése csökkent. Ennek következtében aspecifikus macrophagreceptorokon keresztül eliminálódik, és hozzájárul a plakk-képződésben döntő szerepet játszó habos sejtek fokozott képződéséhez. Terápiájában a fibrátok, omega-3-zsírsavak monoterápiában, illetve sztatinokkal, nikotinsavkészítményekkel való kombinációi ajánlottak.

III. típusú hyperlipoproteinaemia

A chylomicron remnantok felszaporodásához vezető, nagy kardiovaszkuláris kockázattal járó állapot.[3] Bár a lipideltérés genetikai alapja (az apolipoprotein E2/E2 genotípus) viszonylag gyakori (mintegy 1 : 100) a népességben, a III. típus ritkán figyelhető meg, mert egyéb genetikai és környezeti faktorok (pl. obesitas, hypothyreosis, diabetes) szükségesek a klinikai kifejeződéséhez. Súlyos, korai atherosclerosissal járhat, jellemző a coronariák megbetegedése mellett a perifériás erek elmeszesedése is. A koleszterin és triglicerid arány a szérumban (mmol/l-ben kifejezve) közelíti az 1 : 1 arányt. Ez azért jön létre, mert a nagy mennyiségben és lassan eliminálódó chylomicron remnantokban is ez a koleszterin/triglicerid arány figyelhető meg. Amennyiben éhomi állapotban több alkalommal a betegben ezt az arányt észleljük, felmerülhet a III. típus gyanúja. Terápiájában a fibrátok kitűnően alkalmazhatók, ezért – bár ritkán fordul elő és kerül diagnosztizálásra – felismerése döntő lehet a beteg sorsa szempontjából.

Mérsékelt kardiovaszkuláris kockázattal járó hyperlipoproteinaemiák

I. típusú hyperlipoproteinaemia

A chylomicronok extrém felszaporodásával járó, autoszomális recesszív módon öröklődő hyperlipaemia. A

lipoproteinlipáz szintézisének, illetve aktivációjának genetikai hibája áll a betegség hátterében.[7] A vérben keringő chylomicronok extrém hypertriglyceridaemiát (akár 100 mmol/l) okoznak, de a szérumkoleszterin-szint nem haladja meg a 6,5 mmol/l-t. Ez a chylomicronok 1-2%-os koleszterintartalmával magyarázható. A betegségre a visszatérő pancreatitisek, eruptiv xanthomák (a chylomicronokkal zsúfolt macrophagok a bőrben akkumulálódnak, mert a monocyta-macrophag rendszer a csontvelőben, májban és lépben már képtelen tárolni a lipiddel zsúfolt sejteket) jellemzik a betegséget. Az atherogen lipoproteinek (LDL, VLDL, remnantok) mennyisége jelentősen csökken, ezért a kardiovaszkuláris rizikó nem fokozott. Amennyiben a visszatérő pancreatitisek pancreatogen diabeteshez vezetnek, a kardiovaszkuláris kockázat ennek megfelelően változhat. Terápiája nem megoldott, napi 10–20 grammra csökkentett neutrális zsír bevitel enyhítheti a klinikai képet, de ezt a heroikus diétát kevesen képesek tartani.

IV. típusú hyperlipoproteinaemia

Olyan esetekben, amikor mérsékelt hypertriglyceridaemia figyelhető meg a metabolikus szindrómára jellemző egyéb rizikótényezők fennállása, illetve csökkent HDL-koleszterin-szint nélkül, a kardiovaszkuláris rizikó is csökkent mértékű. Az esetek egy részében familiáris, illetve sporadikus hypertriglyceridaemia diagnosztizálható. A szérumtriglicerid-szintet számtalan genetikai és környezeti tényező befolyásolja. Az enyhe hypertriglyceridaemiák egy részében a VLDL-molekulák fokozott trigliceridtartalmán kívül egyéb eltérés nem figyelhető meg.[12] Ezek az esetek fibrátok, illetve omega-3-zsírsavak adagolására jól reagálnak, a triglicerid szint fiziológiás szintre mérséklődik. Terá-piájában fibrátok, omega-3-zsírsavak alkalmazhatók.

V. típusú hyperlipoproteinaemia

Csökkent lipoproteinlipáz-aktivitással járó fokozott chylomicronképződés és fokozott VLDL-szintézis jellemzi ezt az állapotot. Gyakran figyelhető meg pancreatitis jelentkezése, de számolnunk kell fokozott kardiovaszkuláris rizikóval is. Igen sok szekunder tényező (alkoholfogyasztás, diabetes mellitus, nephropathiák, táplálkozási anomáliák) befolyásolhatják a hyperlipoproteinaemia mértékét. A szekunder okok pontos tisztázását követően fibrátok, omega-3-zsírsavak, nikotinsav-készítmények, illetve sztatinokkal történő kombinációjuk alkalmazható a terápiában.

Terápiás lipoprotein-lipid-célértékek a kardiovaszkuláris rizikóhelyzet függvényében

Az egyes primer hyperlipoproteinaemiák pontos diagnózisa mellett rendkívül fontos az antilipidaemiás kezelés mértékének és az alkalmazott gyógyszer(ek) csoportjának pontos meghatározása. Az európai ajánlások és a Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlásai elsősorban a kockázati státusztól függő lipoprotein-lipid-célértékeket tekintik a legfontosabb irányadó indikátoroknak.[8, 10] Ezzel szemben az egyesült államokbeli kardiológiai társaság és kardiológiai kollégium ajánlása elsősorban a sztatinterápia erősségére, a szérum-LDL-koleszterin-szint mértékére, valamint a legfontosabb kockázatot jelentő háttérbetegségre alapozza a kezelést. Az ACC/AHA (Amerikai Kardiológiai Kollégium és Kardiológiai Társaság) 2013-as ajánlása a sztatinterápia elsődlegességét hangsúlyozza, és négy csoportot különböztet meg a terápia indikációja szempontjából.[1]

- Manifeszt atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegség (ASCVD: ACS, MI, stabil vagy instabil angina, coronaria- vagy más artériás revaszkularizáció, stroke, TIA, atheroscleroticus eredetű perifériás artériás betegség), NYHA II-IV. szívelégtelenség vagy veseelégtelenség hemodialízis nélkül.
- Primer hypercholesterinaemia (LDL-C ≥4,9 mmol/l).
- 40–75 év közötti diabeteses betegek 1,8–4,9 mmol/l közötti LDL-C-szinttel, manifeszt atheroscleroticus CV betegség nélkül.
- 40–75 év közötti, atheroscleroticus CV betegségben vagy diabetesben nem szenvedők, akik LDL-C-szintje 1,8-4,9 mmol/l közötti, és 10 éves ASCVD-kockázata ≥7,5%.

A sztatinkezelés hatásossága szempontjából intenzív, mérsékelten intenzív és kis intenzitású csoportokat különböztet meg. Intenzívnek tekinti a 40–80 mg atorvastatin és a 20–40 mg rosuvastatin alkalmazását. A 10–20 mg atorvastatin, az 5–10 mg rosuvastatin, a 20–40 mg simvastatin és a 80 mg fluvastatin retard hatású készítményét (extended release, XL) tekinti mérsékelt intenzitásúnak. Hetvenöt éves kor felettiekben, valamint csökkent tolerancia (sztatinérzékenység, myopathia, máj- vagy vesebetegség) esetén mérsékelt intenzitású kezelést javasol.

Új, klinikai alkalmazás előtt álló antilipidaemiás gyógyszerek

A familiáris hypercholesterinaemia egyes típusaiban egy intracelluláris szabályozó protein, a PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin kexin 9) – genetikailag meghatározott – fokozott működése az LDL-receptorok számának és aktivitásának csökkenését eredményezi. A protein a plazmába szekretálódik, és az LDL-receptorhoz kötődik. Az LDL-molekula, a receptor és a hozzá kötődő PCSK-9-molekula együtt internalizálódik, és a PCSK-9 elősegíti az LDL-receptor lebontását ahelyett, hogy ismét a felszínre jutva további LDL-molekulákat kötne meg, és juttatna a sejt belsejébe, csökkentve a plazma teljes koleszterin- és LDL-koleszterin-szintjét. Igazolt, hogy olyan egyénekben, akik

csökkent PCSK-9-aktivitással rendelkeznek, csökkent koleszterin- és LDL-koleszterin-szint, illetve az atherosclerosis hiánya detektálható.

A plazmába, illetve a sejtek felszínére kerülő PCSK-9 ellen termelt monoklonális antitest klinikai alkalmazásával az LDL-receptorok aktivitását, illetve számát növelhetjük. Az antitest 2–4 hetente parenteralisan adagolva a koleszterinszintet akár 40–60%-kal csökkentheti. Forradalmian új hatás az eddig nehezen befolyásolható lipoprotein(a)-csökkentő effektusa. Jelenleg két antitest, az evolocumab (Amgen), illetve az alirocumab (Sanofi/Regeneron) klinikai tesztelése folyik.[4]

Egy antiszenz oligonukleotid, a mipomersen ugyancsak klinikai alkalmazásra került. A mintegy 20 nukleotidból álló oligonukleotid az apolipoprotein B-100-at kódoló messenger RNS komplementer szakaszához kötődik a májsejtekben. A ribonukleáz H lebontja az mRNS jelölt szakaszát anélkül, hogy az antiszenz oligonukleotid degradálódna. Így ismételt kötődése következik be, gátolva az apoprotein B-100 szintézisét. Ennek következménye a VLDL, illetve az LDL szintézisének jelentős csökkenése, következményes szérumkoleszterin- és LDL-koleszterin-szint-csökkenéssel. A mipomersen hatásosan csökkentette a szérumkoleszterin-, LDL-koleszterin- és a lipoprotein(a)-szintet, és alkalmas az igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú, gravis hypercholesterinaemiás betegek – köztük a homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedők − atherosclerosisrizikójának mérséklésére.[14]

Irodalom

1. ACC/AHA 2013. Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Published online November 12, 2013 Circulation.
2. **Beltran-Sanchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S:** Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. J Am Coll Cardiol 2013; **62:** 697-703.
3. **Blom DJ, O'Neill FH, Marais AD:** Screening for dysbetalipoproteinemia by plasma cholesterol and apolipoprotein B concentrations. Clin Chemist 2005; **51:** 904-907.
4. **Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA, DESCARTES Investigators:** A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. N Engl J Med 2014; **370:** 1809-1819.
5. **Brice P, Burton H, Edwards CW, Humphries SE, Aitman TJ:** Familial hypercholesterolaemia: a pressing issue for European health care. Atherosclerosis 2013; **231:** 223-226.
6. **Carr MC, Brunzell JD:** Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. J Clin Endocrinol Metab 2004; **89:** 2601–2607.
7. **Demant T, Gaw A, Watts GF, Durrington P, Buckley B, Imrie CW, Wilson C, Packard CJ, Shepherd J:** Metabolism of apoB-100-containing lipoproteins in familial hyperchylomicronemia. J Lipid Research 1993; **34:** 147-156.
8. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; **32:** 1769-1818.
9. **Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, Levine DM:** Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. N Engl J Med 1993; **328:** 313-8.
10. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (V). 2011 Nov. 25. Metabolizmus Suppl 2012/1
11. **Maurovich-Horvat P, Schlett CL, Alkadhi H, Nakano M, Otsuka F, Stolzmann P, Scheffel H, Ferencik M, Kriegel MF, Seifarth H, Virmani R, Hoffmann U:** The napkin-ring sign indicates advanced atherosclerotic lesions in coronary CT angiography. Jacc: Cardiovascular Imaging 2012; **5:** 1243-1252.
12. **Sparks JD, Sparks CE, Adeli K:** Selective hepatic insulin resistance, VLDL overproduction, and hypertriglyceridemia. Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology 2012; **32:** 2104-2112.
13. **Thim T, Hagensen MK, Bentzon JF, Falk E:** From vulnerable plaque to atherothrombosis. J Intern Med 2008; **263:** 506-516.
14. **Thomas GS, Cromwell WC, Ali S, Chin W, Flaim JD, Davidson M:** Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2013; **62:** 2178-2184.
15. **Yan LL, Liu K, Daviglus ML, Colangelo LA, Kiefe CI, Sidney S, Matthews KA, Greenland P:** Education, 15-year risk factor progression, and coronary artery calcium in young adulthood and early middle age: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. JAMA 2006; **295:** 1793-1800.

Levelezési cím: Dr. Karádi István
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi, Kar III. Számú Belgyógyászati Klinika
1125 Budapest, XII. Kútvölgyi út 4.
e-mail: karist@kut.sote.hu

A SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN BETEGSÉGEK KLINIKAI ASPEKTUSAI ÉS TERÁPIÁS KIHÍVÁSAI

Dr. Zeher Margit

Debreceni Egyetem ÁOK Klinikai Immunológia Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A szisztémás autoimmun kórképek heterogén betegségcsoportot jelentenek, amelyek genetikailag fogékony egyedekben külső és belső provokáló tényezők hatására alakulnak ki. A csoportba tartozó betegségek több formája ritka (szisztémás lupus erythematosus, kevert kötőszöveti betegség, szisztémás sclerosis, dermato/polymyositis, vasculitisek), míg más formák (rheumatoid arthritis, Sjögren-szindróma) a felnőtt lakosság 0,5–1%-át is érinthetik, és jelentős morbiditással és mortalitással járnak. A betegségek kórismézése ma is nagy kihívást jelent annak ellenére, hogy újabb osztályozási kritériumok láttak napvilágot. A legfontosabb feladat a korai jelek felfedezése, még a nem differenciált autoimmun stádiumban való felismerés és a szükséges kezelés elindítása. Az egyes betegségek szervi megnyilvánulásai hasonlóak lehetnek (Raynaud-jelenség, polyarthritis, myalgia), mégis elengedhetetlen a kórkép pontos meghatározása, mert a klinikai lefolyás, a kezelési eljárások, valamint a betegségek prognózisa eltérő. A közleményben részletesen foglalkozik a szerző néhány diagnosztikai dilemmával, az autoimmun szerológia interpretációjával, a legjelentősebb mortalitási tényezőkkel, valamint a hagyományos és innovatív kezelési eljárások egyes kérdéseivel.***

Kulcsszavak: ***autoimmun betegségek, autoantitestek, mortalitási tényezők, innovatív terápiák***

ZEHER M: CLINICAL ASPECTS AND THERAPEUTIC CHALLENGES OF THE SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASE

SUMMARY: ***Systemic autoimmune diseases are a heterogeneous group of disorders that develop in genetically susceptible individuals due to external and internal provoking factors. Some forms are rare (systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, systemic sclerosis, dermatomyositis/polymyositis, vasculitis), while other forms (rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome) affect 0.5-1% of the adult population, and are associated with significant morbidity and mortality. Despite the recently published classification criteria, the diagnosis of these diseases is still a major challenge. The most important task is the discovery of early signs, even in the undifferentiated autoimmune stage in order to start the necessary treatment as soon as possible. The organ manifestations of certain diseases may be similar (Raynaud's phenomenon, polyarthritis, myalgia) but the exact definition is essential, because the clinical course, the treatment modalities and the prognosis are different. In the paper, the author reviews certain diagnostic dilemmas, the interpretation of autoimmune serology, the most significant mortality factors, as well as some issues of traditional and innovative management practices.***

Keywords: ***autoimmune diseases, autoantibodies, mortality factors, innovative therapies***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *297–306.*

Az autoimmun betegségeket klasszikusan két csoportba soroljuk, úgymint szervspecifikus, például Hashimoto-thyreoiditis (HT) és a több szervet érintő szisztémás [szisztémás lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), Sjögren-szindróma (Ss), szisztémás sclerosis (Ssc), kevert kötőszöveti betegség (mixed connective tissue disease, MCTD), dermato/polymyositis (DM/PM), vasculitisek] kórképek. Ma az autoimmun kórképek száma már meghaladja a százat, és egyes képviselőik a sejtspecifikus csoportba sorolhatók, például immunthrombopenia (ITP), autoimmun haemolyticus anaemia (AIHA).

A szisztémás autoimmun kórképek heterogén betegségcsoportot jelentenek, és jelentős morbiditással és mortalitással járnak. A betegségek megjelenése lehet klasszikus, amikor a több jelen lévő jellegzetes klinikai tünet és immunszerológiai teszt pozitivitása alapján a diagnózis megállapítása a gyakorlott szakember számára egyszerű. A betegségeknek számos hasonló tünete van, mint a polyarthralgia/arthritis, myalgia, tüdő-, vese-, központi és perifériás idegrendszeri tünetek, amelyek közül egy-egy jelenléte még nem határozza meg az adott kórképet.

Irodalmi adatok szerint a betegségek közel felében a diagnózis csak a követési idő első 12 hónapjában állítható fel[1] vagy éveket is késhet.[40] Ez a tény már ön-

magában is rávilágít arra, hogy a szisztémás kórképekre jellemző klinikai tünetek és immunszerológiai pozitivitások meglétekor a betegek követése, gondozásba vétele indokolt. Az adott diagnózis kimondásához még nem elégséges klinikai tünetek és szerológiai eltérések esetén nem differenciált autoimmun betegségről (collagenosisról) (NDC) beszélünk. Az NDC stádiumban lévő betegek jelentős részében a követési idő első 5 évében definitív kórkép fejlődik ki, kis részük tünetei megszűnnek, mások évekig NDC stádiumban maradnak[6, 23, 36] Ritkábban egy betegben két különböző szisztémás kórkép is kifejlődik, amely állapotot helyesen a két betegség társulásának kell nevezni. Időnként az irodalomban ez a fogalom keveredik az úgynevezett overlap (átfedő) kórkép kifejezéssel. Ez utóbbiról akkor beszélhetünk, ha a klinikai megjelenés több betegség tünetéből áll, de egyik kórkép sem definitív.

A szisztémás autoimmun betegségek krónikus lefolyásúak, különböző hosszúságú előfázissal (NDC), amely nagy lelki terhet ró a betegre. A sokéves speciális tapasztalat segíthet a diagnózis felállításában, az immunszerológiai pozitivitások klinikai környezetben való értékelésében és a hatékony kezelés megválasztásában.

A napjainkban több betegség vonatkozásában revideált/kidolgozott klasszifikációs kritériumok (SLE, Ss, Ssc, vasculitis stb.) is a minél korábbi felismerést célozzák meg.

A jellegzetes klinikai tünetek összehasonlítása az egyes kórképekben

A szisztémás autoimmun kórképek diagnózisának felállításához elengedhetetlen az adott betegségre specifikus tünet/tünetek jelenléte, de természetüknél fogva ez sok esetben mégis kihívást jelenthet. A korai tünetek gyakran az egyes szervi károsodásra jellemzőek, és klinikailag nem különböznek. Ezek közé sorolható a láz, a testsúly csökkenése, a sokízületi fájdalom, izomgyengeség, a fejfájás, a rossz közérzet és a fáradtság. Más típusú kezdeti tünet, mint a Raynaud-szindróma korai jele lehet szisztémás autoimmun kórképeknek, például az Ssc közel 90%-ban ezzel indul, de primer formája is van, amely nem fejlődik tovább egyéb kórképpé. Az egyes kórképekben jellemző klinikai tüneteket az *1. táblázat* mutatja be.

Látható, hogy a mozgásszervek érintettsége miatt gyakori a polyarthralgia/arthritis és az izmok gyengesége, azonban a tünetek súlyossága már valószínűbb diagnózis irányába terelheti a figyelmet. A mucocutan tünetek a példaként felsorolt betegségekben gyakoriak, és közöttük számos specifikus az adott kórképre.

A pillangóerythema lupusra, a heliotrop rash dermatomyositisre, a súlyos xerostomia Ss-ra, míg a sclerodactylia az Ssc-re a legjellemzőbb. A cardiovascularis betegségek közül a savós hártyák érintettségét leginkább lupusban látjuk, a jobb szívfél érintettsége primer vagy szekunder pulmonalis hypertonia miatt elsősorban Ssc-ben fordul elő, de szintén itt a leggyakoribbak a ritmuszavarok, ahogy gyulladásos myopathiában is. Ma már ismert, hogy szisztémás autoimmun betegségekben a nem kontrollált gyulladásos folyamat korai atherosclerosishoz vezet. Mindezek megmagyarázhatják a fiatal életkorban jelentkező akut szívizom- és cerebrovascularis történéseket.

A tüdőszövet szinte minden szisztémás autoimmun kórképben érintett, de az elváltozás súlyossága változó. Az interstitialis tüdőbetegség különböző formái szinte mindegyik kórképben megjelenhetnek. A tüdőmanifesztációk legszélesebb spektrumát lupusban látjuk. Sjögren-szindrómában a leggyakoribb a lymphoproliferativ betegségek kialakulása, amely a tüdőt is érintheti. A tüdőben zajló gyulladásos folyamatok késői szövődménye a fibrosis kialakulása, amelyre leggyakrabban Ssc-ben és dermatomyositisben kell számítani.

A gyomor-bél rendszeri tünetek közül az oesophagusdiszfunkció, motilitási zavar szinte minden kórképben lehetséges, legjellemzőbb Ssc-ben és dermatomyositisben. Lupusos betegekben súlyos klinikai tünetekkel járó mesenterialis vasculitisről is beszámoltak.

Az autoimmun patogenezisű vesemanifesztációk glomerularis típusa jellemzően lupusban, az interstitialis vesebetegségek Sjögren-szindrómában a leggyakoribbak. A gyulladásos myopathiákban nem jellemző a vese megbetegedése, míg Ssc-ben a vasculopathia miatt akár vesekrízis is kialakulhat.

A központi idegrendszer érintettsége a lupus egyik legsúlyosabb szervi manifesztációja, a prognózis meghatározó eleme. Sjögren-szindrómában sokkal gyakoribbak a perifériás neuropathiák, ezek közül a leggyakoribb a vékonyrost-neuropathia, míg Ssc-ben és DM/PM-ben nagyon ritkán fordulnak elő.

A vérképző rendszeri tünetek közül az alacsony fehérvérsejtszám, azon belül is a lymphocyták abszolút számának csökkenése az SLE nagyon jellegzetes tünete, míg a Sjögren-szindrómás betegek kb. 10%-ában figyelhetjük meg. Lupus betegség kezdődhet autoimmun haemolyticus anaemiával, Sjögren-szindrómában a gyulladás miatt kialakult normocytás normochrom formát látjuk, Ssc-ben inkább másodlagosan, a bélben kialakult óriás diverticulumokból történő vérvesztés következménye.

Mindezekből láthatjuk, hogy a klinikai tünetek ráirányíthatják figyelmünket a lehetséges kórképre, és segíthetik a diagnózist akkor is, ha a tünetek hasonlóak az egyes betegségekben.

A szisztémás vasculitisek klinikopatológiai tulajdonságainak összehasonlítása

A szisztémás vasculitiseket a betegségek nagyon heterogén csoportja alkotja. Rendszerbe foglalásuk, osztályozásuk napjainkban is igazi kihívást jelent, és a besorolt kórképek száma szaporodik. A legutóbbi klasszifikációs kritériumrendszer egyik legfontosabb megállapítása, hogy a polyarteritis nodosát (PAN) leválasztot-

1. táblázat. Jellegzetes klinikai tünetek összehasonlítása az egyes kórképekben

	Sjögren-szindróma	Szisztémás lupus erythematosus	Idiopathiás gyulladásos myopathiák	Szisztémás sclerosis
Általános tünetek (láz, fáradtság, fogyás)	Fáradtság (súlyos)	Gyakori	Gyakori, főleg fáradtság láz nélkül	Nem jellegzetes első tünetek
Arthritis/arthralgia	Gyakori, nem erozív	Gyakori, típusosan nem erozív	Polyarticularis és enyhe erozív és deformáló anti-Jo-1 pozitivitással	Arthralgia gyakori, synovitis ritka
Izomtünetek	Myalgia	Myalgia, myositis (1–4%)	Kifejezett gyengeség, néha fájdalom	Myalgia, diffúz atrophia, myositis (ritka)
Mucocutan tünetek	Szárazság, szájüregi fertőzések, hypergammaglobulinaemiás purpura	Pillangóerythema és discoid erythematodes, fényérzékenység, szájnyálkahártya-fekély	Dermatomyositisben Gottron-papulák, heliotrop rash, V-tünet	Bőrfibrosis, sclerodactylia, calcinosis, teleangiectasia
Raynaud-szindróma	Igen	Igen (kb. 20%-ban)	Igen	Gyakori, súlyos
Sicca szindróma	Kifejezett a szemben és a szájban	10–20%-ban	<10%-ban	Ritkábban
Cardiovascularis betegségek	Ritka	Pericarditis, akcelerált atherosclerosis, Libman–Sacks-endocarditis	Arrhythmiák, billentyűbetegségek és ischaemia	Jobbszívfél-elégtelenség, szekunder pulmonalis hypertonia
Pulmonalis tünetek	Interstitialis tüdőbetegség, krónikus köhögés, lymphoproliferativ betegségek	Serosistis, pulmonalis embolia, interstitialis tüdőbetegség, pulmonalis hypertonia, shrinking lung	Száraz köhögés, légzőizomgyengeség, interstitialis tüdőbetegség, pulmonalis hypertonia	Interstitialis tüdőbetegség és pulmonalis hypertonia (10–50%), tüdőfibrosis
Gastrointestinalis tünetek	Dysphagia	Mesenterialis vasculitis	Leggyakrabban dysphagia, gastrooesophagealis reflux	Nyelőcső-működési zavar, gastrooesophagealis reflux, hasmenés
Renalis tünetek	Interstitialis lymphocytás nephritis, distalis tubularis acidosis és interstitialis cystitis	30–50%-ban glomerulonephritis	Nagyon ritka	Renalis krízis (diffúz szisztémás sclerosis), gyakoribb az enyhe működészavar
Neurológiai tünetek	KIR, PIR, autonóm idegi diszfunkció (Adie-pupilla, orthostaticus intolerancia)	Fejfájás, hangulatzavar, kognitív betegségek (20–30%) egyéb más súlyos és ritka	KIR nagyon ritka	Nagyon ritka, cranialis neuropathiák
Hematológiai tünetek	Csökkent fvs, anaemia (<10%)	Gyakori csökkent fvs-, thr-szám, Hgb	Nagyon ritka	Anaemia másodlagosan gastrointestinalis vérvesztés miatt

KIR: központi idegrendszer; PIR: perifériás idegrendszer; fvs: fehérvérsejt; thr: thrombocyta; Hgb: hemoglobin

ta az ANCA-asszociált formákról.[18, 37] A klinikopatológiai jellegzetességeket ezen két csoport, valamint az óriássejtes vasculitis tárgyalásán keresztül mutatom be (*2. táblázat*). Látható, hogy jellemző módon az óriássejtes vasculitis a nagy, a PAN a közepes vagy kis ereket, míg az ANCA-asszociáltak az arteriolákat, venulákat, néha az artériákat és vénákat érintik. Granulomás gyulladással a PAN kivételével mindegyik csoportban találkozunk, míg az anti-neutrofil-citoplazmatikus antitest (ANCA) csak a granulomatosis polyangitisben (GPA, Wegener-granulomatosis), mikroszkópos polyangitisben (MPA) és az eosinophil granulomatosis polyangitisben (EGPA, Churg–Strauss) fordul elő. Ezek a betegségek dominálóan a tüdőben és a vesében manifesztálódnak (tüdő-vese szindrómák). Az orrmelléküreget destruáló gyulladás a WG-re jellemző, ami lokalizált formában, a szemüregben is megjelenhet. MPA-ban, PAN-ban a felső légutak megkíméltek, míg EGPA-ban orrpolypusok, rhinitis allergia/asthma jelentkezik. Glomerulonephritis tüneteit az ANCA-csoport tagjai mutatják, míg renalis hypertonia PAN-ban alakulhat ki. Mesenterialis thrombosis, vérzés PAN-

2. táblázat. A szisztémás vasculitisek klinikopatológiai tulajdonságainak összehasonlítása

	Polyarteritis nodosa	Mikroszkópos polyangitis	Granulomatosis polyangitisszel	Eosinophil granulomatosis polyangitisszel	Óriássejtes arteritis
Predomináns értípus	Musculáris artériák	Arteriolák, vanulák. Néha artériák, vénák	Arteriolák, vanulák. Néha artériák, vénák	Arteriolák, vanulák. Néha artériák, vénák	Nagy
Granulomás gyulladás	Nincs	Nincs	Igen	Igen	Igen
ANCA-pozitivitás	Nincs	75% (p-ANCA/ antimieloperoxidáz)	80–90% (c-ANCA/ antiproteináz-3	50% (p-ANCA/ antimieloperoxidáz)	Nincs
Felső légúti tünetek	Nincs	Gyakran hiányzik vagy enyhe	Sinusitis, epistaxis, nasalis septumperforatio, nyeregorr-deformitás, orrnyálkahártya-pörkösödés és subglotticus stenosis		
Tüdő	Nincs	Alveolaris vérzés	Nodusok, infiltrátumok vagy üregek, vérköpés	Asthma, infiltrátumok vagy üregek, vérköpés	Nincs
Glomerulonephritis	Nincs	Igen	Igen	Igen	Nincs
Renalis hypertensio	Igen	Nincs	Nincs	Nincs	Nincs
Gastrointestinalis	Igen	Igen	Nincs	Igen (eosinophil gastroenteritis); fájdalom, hasmenés és vérzés	Nincs
Szív	Igen (coronaria érintettség	Ritka (CHF)	Igen (valvularis infarktus)	Igen (eosinophil myocardialis infiltráció, cardiomyopathia)	Ritka (coronaria érintettség, ISZB, krónikus szívelég-telenség)
Bőr	Nodusok, livedo reticularis	Igen	Igen	Igen (fájdalmas csomók)	Nincs
Mononeuritis multiplex	Gyakori	Gyakori	Esetenként	Gyakori	Igen
Szem	Igen (scleritis)	Igen (enyhe)	Igen (retrobulbaris granuloma)	Ritka (scleritis és uveitis)	Igen (neuritis optica)
Meghatározó/ megkülönböztető tünetek	ANCA-negatív testicularis érintettség, fájdal-mas bőrkiütések	Nincs granulomás gyulladás	Destruáló felső légúti betegség, granulomás gyulladás	Asthma, allergia, eosinophilia, granulo-matosis eosinophil sejtes infiltrátumok	Vakság, fejfájás, fejbőrfájdalom, állkapocs-claudicatio, gyakran társul polymyalgia rheumaticával

CHF: krónikus szívelégtelenség

ban, mikroszkópos polyangitisben és EGPA-ban lehet. Az arteria coronaria vasculitise PAN-ban a legjellemzőbb, míg cardiomyopathiát EGPA, valvularis infarktust Wegener-granulomatosis okozhat. Az ANCA-csoport bőrtünetei leggyakrabban fájdalmas csomók formájában jelentkeznek, livedo reticularis esetén gondolni kell PAN-ra. A kis és közepes ereket érintő vasculitisek jellemzően mononeuritis multiplexszel járnak, mert károsítják az idegeket tápláló ereket. A szemtünetek közül a legjellegzetesebb az óriássejtes arteritisben jelentkező neuronitis optica és a GPA lokalizált formájában kialakuló retrobulbaris granuloma. A megkülönböztető tünetek megléte a diagnózis szempontjából nagyon lényeges, így például a testicularis gyulladás PAN-ra, a perifériás eosinophilia EGPA-ra hívhatja fel a figyelmet. Az olyan késői jel, mint a nyeregorr kialakulása a GPA-ra jellemző, de általában már a betegség lefolyása során látjuk.

Az autoantitestek szerepe a diagnózisban

A szisztémás autoimmun betegségek diagnosztikájának szerves része a különböző autoantitestek meghatározása. A betegségek előfázisában körültekintően kell értékelni az autoantitest-pozitivitásokat. Ismerni kell az adott autoantitest specificitását, szenzitivitását, és mindig a meglé-

vő klinikai tünettel együtt kell a jelentőségét megítélni. Számos autoantitest bizonyos klinikai alcsoportokra jellegzetes, míg mások prognosztikai jelentőségűek. A *3. táblázatban* látható, hogy SLE-ben leggyakrabban anti-

3. táblázat. Autoantitestek előfordulása autoimmun kórképekben

	Antitest-gyakoriság (%)	Fő klinikai tünetek és társulások
SLE		
Anti-Ds-DNS	70–80	Vese, bőr
Antinukleoszóma	60–90	Vese, bőr
Anti-Smith	10–30	Vese
Anti-Small nuclear ribonucleoproteins	15–25	Raynaud-szindróma, duzzadt ujjak, myositis
Anti-(spliceosomes, U1-RNP, 70 kD, A, C)		
Anti-N-metil-D-aszpartát-receptor	33–50	KIR lupus
Antifoszfolipidek (kardiolipin, β2 GP1, antiprotrombin	20–30	Thrombosis, vetélés, szívbillentyű-diszfunkció, livedo reticularis
Anti-α-aktinin	20	Vese
Antiriboszóma P0, P1, P2	4–12	Máj, KIR (psychosis)
Anti-C1q	40–50	Vese, összefüggés a betegség aktivitásával
SLE és Sjögren-szindróma*		
Anti-Ro/SSA	30–40 75–90*	SLE: Vese, bőr, fotoszenzitivitás, szívblokk, neonatalis lupus, sicca szindróma, SCLE, leukopenia Sjögren-szindróma: interstitialis nephritis, fokozott kockázat NHL-re
Anti-La/SSA	15–20 65–80*	SLE: Vese, bőr, fotoszenzitivitás, szívblokk, neonatalis lupus, sicca szindróma, SCLE, leukopenia Sjögren-szindróma: interstitialis nephritis, fokozott kockázat NHL-re
Anti-α-fodrin	30 46–100*	Sicca szindróma
Idiopathiás gyulladásos myopathia		
Anti-Jo-1, Pl-7, Pl-12, OJ, EJ	20–30	Antiszintetáz szindróma
Anti-Signal recognition particle	2–8	Necrotizáló myopathia
Anti-Mi-2	8–12 IIM, 15–20 DM	DM és IIM
Anti-TRIM33 (TIF1γ)	10–30 DM	DM, tumorok
Anti PM/scl	12–16	DM/szisztémás sclerosis overlap
Anti-Ku	1–7	IIM, SLE, SSc
Anti-CADM-140/anti-MDA5 antitest (anti-melanoma-differenciáció-asszociált gén 5)	Ritka	Amyopathiás dermatomyositis (53%) interstitialis tüdőbetegséggel
Szisztémás sclerosis		
Anticentromer	15–40	Limitálr SSc, pulmonalis hypertensio
Anti-Scl-70/topoizomeráz	10–40	dcSSc, pulmonalis fibrosis
Anti-RNS-polimeráz III	5–25	dcSSc, renalis krízis, pulmonalis hypertensio
Antitestek betegségspecificitás nélkül		
Rheumatoid faktor	30–40 90–95 10–20	SLE Sjögren-szindróma Myositis
Antitestek proteoszóma alegységek ellen	40–60 50–60 40	IIM SLE Sjögren-szindróma

KIR: központi idegrendszer; SCLE: szubakut cutan lupus erythematosus, NHL:non-Hodgkin-lymphoma; IIM: idiopathiás gyulladásos myopathiák; DM: dermatomyositis; dcSSc: diffúz cutan szisztémás sclerosis

ds-DNS-pozitivitás fordul elő, és jellemző, hogy a vese és a bőr érintettségével járó formákban látjuk.

Nagy tanulmányok igazolták, hogy az autoantitestek megjelenése a betegségek kialakulását évekkel megelőzi.[3, 11, 20] Lupusban és Sjögren-betegségben egyaránt kimutatható az anti-Ro/SSA és az anti-La/SSB autoantitest, és jelenléte szoros kapcsolatot mutat a congenitalisan kialakuló szívblokkal.[20, 39] Ez azt jelenti, hogy autoantitest-pozitív, de klinikailag tünetmentes anya terhessége során a magzatnál nagy a rizikó a szívblokk megjelenésére. Az idiopathiás gyulladásos myopathiákban rohamosan nő a betegség egyes alcsoportjaira jellemző autoantitestek száma (3. táblázat). A myositisspecifikus antitestek segítenek a diagnózis megállapításában, meghatározzák az adott fenotípust, a szükséges kezelést és prognózist.

Az anti-Jo1 antitest a PM/DM-es betegek kb. 20–30%-ában kimutatható, és jellemző a klasszikus antiszintetáz szindróma kialakulása, amelynek tünetei: láz (80%), tüdőfibrosis (70%), a mechanikus kéz, a kis és nagy ízületi nem erozív polyarthritis, a Raynaud-jelenség (60%) és az izomgyulladás. A dermatomyositis speciális alcsoportja az amyopathiás forma, ahol a jellemző bőrtünetek kialakulnak, de az izombiopszia nem igazol gyulladást. A diagnózisban segít az anti-CADM-140 antitest, amely a betegek kb. 50%-ában pozitív.

Azoknak a Raynaud-jelenséget mutató betegeknek, akiknek kapillármikroszkópos eltérése van, anticentromer vagy anti-Scl-70 antitesttel együtt hatvanszoros az esélyük arra, hogy Ssc alakuljon ki. Kimutatták, hogy 15 éves követési idő alatt ebben a csoportban a betegek kb. 80%-ában szisztémás sclerosis fejlődött ki.[21]

Az egyik leggyakrabban vizsgált autoantitest a rheumatoid faktor, azonban ez nem betegségspecifikus, így a diagnózist kevésbé támogatja, átmeneti pozitivitásának nincs klinikai jelentősége.

A betegségek meghatározása és az osztályozás

A szisztémás autoimmun betegségek heterogenitása, kialakulásuk sajátosságai és a betegségek növekvő száma klasszifikációs kritériumok kidolgozását tették szükségessé. Annak ellenére, hogy a klasszifikációs kritériumok nagy részét diagnosztikai célra is használjuk, fontos, hogy a diagnosztikai kritériumtól megkülönböztessük. A diagnosztikai kritériumok teljesülése biztosan megmondja a betegség jelenlétét. A klasszifikációs kritériumok olyan nómenklatúrarendszerek, amelyek elősegítik a klinikai vizsgálatokba történő homogén betegbeválasztást, teljesülésük a betegség meglétét jelenti.[37]

Ezzel szemben a klinikai gyakorlatban az egyes betegségek részleges tüneteinek meglétekor is van lehetőség felismerésükre. Az elmúlt években több betegségcsoportban is új osztályozási kritériumokat dolgoztak ki. Példaként az SLE 1997-es és 2012-es osztályozását mutatom be és hasonlítom össze.[14, 25] A *4. táblázatban* látható a két rendszer, amelyekből szembetűnő, hogy bővült a bevont bőrtünetek száma, meghatározták, hogy több mint két ízület gyulladása jelenti az elégséges tünetet. Részletesebb lett a neurológiai tünetek leírása, a veseérintettségre pontosabb információt adó vizelet-összfehérje/kreatinin hányados került bevezetésre, valamint a mikroszkópos haematuriát is klasszifikálták. Változtak az immunszerológiai eltérések, bekerült az alacsony komplementszint, kimaradt a tévesen pozitív szifiliszszerológiai teszt. A korábbi osztályozást használva a 11 kritériumból négy teljesülésekor mondhattuk ki a betegséget, az új már megköveteli, hogy a négy kritériumból egy klinikai legyen. Azt is fontos kiemelni, hogy biopsziával igazolt lupus nephritis esetén elegendő az antinukleáris antitest vagy a duplaszálú DNS elleni antitest pozitivitás megléte. A két osztályozási rendszert összehasonlítva megállapítható, hogy az elsőnek jobb a specificitása, míg a másodiknál magasabb a szenzitivitás. Ezt úgy is értelmezhetjük, hogy az új kritériumok használatával a betegséget korábbi fázisban vagy kevesebb tünet meglétekor is igazolhatjuk. További példákat lehetne még felhozni a Sjögren-szindróma[26] vagy a szisztémás sclerosis[12, 19] vonatkozásában, és megállapíthatjuk, hogy az egyik legfontosabb cél az egyes kórképek minél korábbi felismerése.

Az új osztályozási kritériumok a klinikus szemszögéből nézve némileg átértékelhetik a nem differenciált autoimmun szindróma stádium definícióját, de klinikai jelentőségét továbbra is hangsúlyozni kell.

Az idiopathiás gyulladásos myopathiák vonatkozásában hatalmas fejlődés van a betegségcsoportra jellemző autoantitestek felszaporodásának értékelésében. Egyre növekszik azon bizonyítékok száma, amelyek alapján megállapítható, hogy a myositisspecifikus antitestek speciális alcsoportokat határoznak meg, és ezen alcsoportok klinikai jellegzetességei, prognózisa nagyon eltérő lehet.[34]

A szisztémás autoimmun kórképek lefolyása

Az elmúlt néhány évtizedben a szisztémás autoimmun betegségek mortalitási mutatói jelentősen javultak. Több betegségcsoportban a mi klinikánknak is nagyon jó eredményei vannak.[8, 15, 28, 30] A szakirodalom ezt általában a korai diagnózissal, az enyhébb esetek felismerésével, az immunmoduláns kezelési lehetőségek és a szupportív terápiás eljárások bővülésével magyarázza, amivel mi is egyetértünk. Mindössze egy nagyon fontos tényezővel szeretném még ezt a felsorolást kiegészíteni, a rendszeres ellenőrzés vagy gondozás fontosságával. Számos fejlett országban az ilyen betegségek teljes ellátására – különös tekintettel a ritka formákra – nemzeti referenciacentrumokat hoznak létre. A centrumokból származó adatok bizonyítják, hogy a „centrumhatás" jelentősen hozzájárul a mortalitási adatok javulásához. Napjainkra a legjellemzőbb mortalitási tényezők megváltoztak. Leggyakrabban cardiovascularis események, daganatok, fertőzések és az immunmoduláns kezelés mellékhatásai jelentik a fő morbiditási és

4. táblázat. A szisztémás lupus erythematosus klasszifikációs kritériumainak összehasonlítása[14, 25]

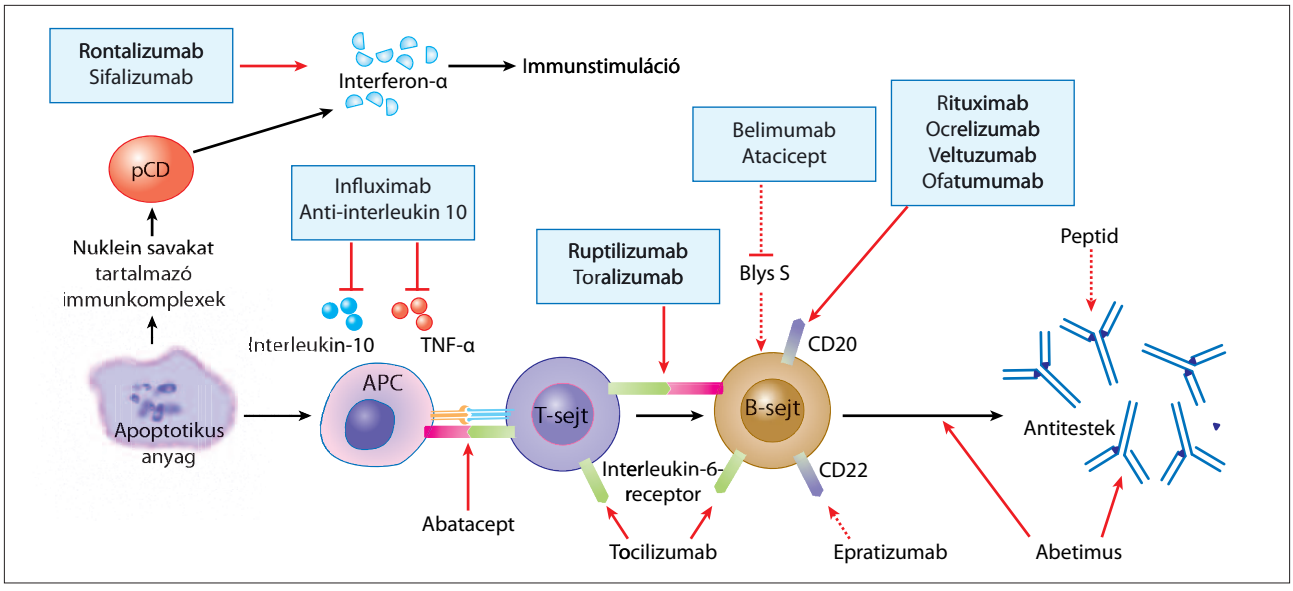
ACR 1997-es klasszifikációs kritériumok		SLICC klasszifikációs kritériumok	
1. Pillangóerythema	9. Hematológiai eltérések	**Klinikai kritériumok**	– Haemolyticus anaemia
2. Discoid lupus	a) leukopenia (fvs ≤4,0 G/l	– Akut bőrtünetek (pillangóerythema, TEN, foto-szenzitív maculopapulosus bőrtünetek)	– Leukopenia (fvs <4 G/l vagy lymphopenia (ly ≤1 G/l)
3. Fotoszenzitivitás	b) lymphopenia (ly ≤1,5 G/l)		– Thrombocytopenia (thr ≤100 G/l)
4. Nyálkahártyafekély	c) thrombocytopenia (thr ≤100 G/l)		
5. Arthritis	d) autoimmun haemolyticus anaemia	– Krónikus bőrtünetek (DLE, lupus panniculitis stb.)	**Immunológiai kritériumok**
6. Veseérintettség	10. Immunológiai eltérések		– ANA
a) proteinuria >0,5 g	a) anti-dsDNS-pozitivitás	– Nyálkahártya-fekélyek (szájban vagy orrban)	– Anti-DNS
b) cilinderek az üledékben	b) anti-Sm-pozitivitás		– Anti-SM
7. Serositis	c) antifoszfolipid AT pozitivitás	– Alopecia (diffúz)	– APA-pozitivitás
a) pleuritis	1. IgG/IgM antikardiolipin	– Synovitis (több, mint két ízület érintettsége)	*LA
b) pericarditis	2. lupusz antikoaguláns		*antikardiolipin
8. Neuropszichiátriai szövődmények	3. álpozitív szifiliszszerológiai teszt	– Serositis	*Anti-béta2-GPI
a) epilepszia	11. Antinukleáris antitest (ANA)	– Veseérintettség (vizelet-össz-fehérje/kreat >500 mg/24 óra vagy vvt-k	– Alacsony komplementszintek
b) pszichózis			– Direkt Coombs-pozitivitás
		Neurológiai tünetek (epilepszia, psychosis, mononeuritis multiplex, myelitis, perifériás vagy centrális neuropathia, akut konfúzus állapot)	
		4 kritérium: 1 klinikai és 1 immunológiai vagy biopsziával igazolt lupus nephritis + ANA/anti-dsDNS antitest	
Szenzitivitás	83%	97%	
Specificitás	96%	84%	
	Korai diagnózis vs. NDC		

TEN: toxikus epidermalis nekrolízis; DLE: diffúz cutan lupus erythematosus

mortalitási tényezőket. Ismert, hogy az atherosclerosticus szív-érrendszeri események gyulladásos folyamatok miatt alakulnak ki.[13] Az 1970-es években közölték, hogy SLE-ben korai mortalitási tényezők a cardiovascularis betegségek,[32] és ez a kockázat, valamint a thromboemboliás szövődmények gyakorisága napjainkra sem csökkent.[4, 7] A 35–44 év közötti SLE-s nőbetegekben az akut szívizom-infarktus kockázata 52-szeres a korban és nemben egyező kontrollcsoportéhoz képest. Egyéb betegségekben, mint Ssc, MCTD, DM/PM a szívizom fibroticus átalakulása, a bal kamra diasztolés funkciózavara vagy pulmonalis hypertonia növelik a cardiovascularis események gyakoriságát. Egy nagy svéd tanulmányban 336 479, különböző immunmediált betegségben szenvedő és hospitalizációra szoruló beteg szív-érrendszeri eseményeit dolgozták fel.[41] Nagyon nagy kockázatot találtak az SLE, Ssc, a DM/PM és a polyarteritis nodosa vonatkozásában, míg más tanulmányok endothelialis diszfunkcióról és szubklinikai atherosclerosisról számolnak be.[22, 27, 29, 35] A daganatok rizikójának növekedéséről a legtöbb adat a non-Hodgkin-lymphoma (NHL) vonatkozásában ismert.[5, 9, 10, 16, 33]

A szabályozott immuntolerancia zavara elősegíti a lymphoproliferativ betegségek megjelenését, ugyanakkor a dermatomyositis tumorhoz társult formájában a daganat teremthet alapot az autoimmun kórkép kialakulásához. A szisztémás autoimmun kórképek közül a Sjögren-szindrómában a leggyakoribb az NHL, a betegek 3–5%-át érintheti.[15, 31] A DM-es betegek kb. 15%-ában alakul ki daganat, amelyek általában az autoimmun betegség előtt vagy után egy évvel jelentkeznek. Ez a tény nyomatékosan felhívja a figyelmet arra, hogy ilyen esetekben kötelező a tumor keresése.

A szisztémás autoimmun betegségek akut, súlyos tüneteinek kezelésére a kortikoszteroidok alkalmasak, amelyek kb. 60 évvel ezelőtti bevezetése mérföldkövet jelentett a terápiában. Hosszú távú alkalmazásuk azonban sok esetben súlyos mellékhatásokat okoz. A dózis csökkentésére alkalmasak azok a betegséglefolyást módosító szerek (azathiporin, methotrexat, leflunomid, chloroquin, hydroxychloroquin, cyclophosphamid,



1. ábra. Célzott terápiás lehetőségek SLE-ben[24]

pDC: plasmocytoid dendritikus sejt; BLys: B-lymphocyta-stimulátor; TNFα: tumornecrosis faktor-α; APC: antigénprezentáló sejt

mycophenolat-mofetil), amelyek hatásukat 3–6 hét alatt fejtik ki.[2, 17, 38] A betegségek patogenezisének jobb megismerése lehetővé tette a célzott terápiák kifejlesztését, amelyek a B-sejtek működésének befolyásolásával gátolják a kóros autoantitestek képződését (rituximab, ocrelizumab, veltuzumab, ofatumumab, epratuzumab, belimumab, atacicept) vagy alternatív biológiai útvonalakat befolyásolnak (rontalizumab, sifalimumab, anti-IL-10, tocilizumab stb.). Az *1. ábrán* azokat a lehetséges támadáspontokon ható készítményeket mutatom be, amelyek elméletileg hatásosak lehetnek az SLE kezelésében.[24] 2011-ben fogadta el az USA Food and Drug Administration (FDA) az első biológiai szert, a belimumabot a lupus kezelésére, hazánkban 2013-ban törzskönyvezték, de sajnos a mai napig nem sikerült a finanszírozási támogatásba befogadtatni. A biológiai készítmények a rheumatoid arthritis kezelését forradalmi módon megváltoztatták, és valóban sikertörténetnek számítanak. Az egyéb szisztémás kórképek vonatkozásában lényeges a „lemaradás", hiányoznak a nagy klinikai vizsgálatok annak ellenére, hogy pilot vizsgálatokban a rituximab több kórképben is hatásosnak mutatkozott.

Megbeszélés

A szisztémás autoimmun kórképek heterogén betegségcsoportot jelentenek, az adott kórképen belül is számos alcsoportot különböztethetünk meg. Az egyes szervekben zajló krónikus autoimmun gyulladás a működés károsodásához, végstádiumú szervi elégtelenséghez vezet. A betegségek korai kezdetét akkor tudnánk pontosan meghatározni, ha ismernénk a megfelelő biológiai markereket. Ezek hiányában hangsúlyozottan fontos, hogy a lehető legkorábbi stádiumban kerüljön felismerésre az adott kórkép. A szisztémás autoimmun kórképeknek jellemzően előfázisuk van, amelyben már felfedezhetők klinikai jelek és immunszerológiai eltérések. A betegségek korai felismerése érdekében több kórképnél bevezettek olyan kritériumrendszereket, amelyek már a nagyon korai felismerést segítik elő. Mindezek ellenére a kórképek diagnosztizálása ma is kihívást jelenthet, és nagy gyakorlatot, speciális laboratóriumi hátteret igényel. A jobb diagnosztikai lehetőségek, az enyhébb esetek korai felismerése és a betegek rendszeres gondozása a túlélést jelentősen javította, a haláloki tényezők megváltozását eredményezte. A 2010-es években bevezetett biológiai kezelési eljárások a rheumatoid arthritisnél átütő sikert hoztak, de a többi kórképnél még alig van hazánkban lehetőség alkalmazásukra. A szisztémás autoimmun kórképeket komplexitásuknál fogva autoimmun centrumokban szükséges kezelni és gondozni.

Irodalom

1. **Alarcon GS, Williams GV, Singer JZ, Steen VD, Clegg DO, Paulus HE, Billingsley LM, Luggen ME, Polisson RP, Willkens RF:** Early undifferentiated connective tissue disease. I. Early clinical manifestation in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of well established connective tissue disease. J Rheumatol 1991; **18:** 1332–1339
2. **Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sanchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D, Aspreva Lupus Management Study Group:** Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2009; **20:** 1103– 1112.

3. **Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB:** Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003; **349:** 1526–1533.
4. **Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, Urowitz M, Fortin PR, Petri M, Barr S, Gordon C, Bae SC, Isenberg D, Zoma A, Aranow C, Dooley MA, Nived O, Sturfelt G, Steinsson K, Alarcon G, Senecal JL, Zummer M, Hanly J, Ensworth S, Pope J, Edworthy S, Rahman A, Sibley J, El-Gabalawy H, McCarthy T, St Pierre Y, Clarke A, Ramsey-Goldman R:** Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2006; **54:** 2550–2557.
5. **Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Rajan R, Boivin JF, Joseph L, Lachance S, Cournoyer D, Zoma A, Manzi S, Ginzler E, Urowitz M, Gladman D, Fortin PR, Edworthy S, Barr S, Gordon C, Bae SC, Sibley J, Steinsson K, Nived O, Sturfelt G, St Pierre Y, Clarke A:** Non-Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2005; **64:** 1507–1509.
6. **Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, Szucs G, Danko K, Szegedi G:** Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undiff erentiated connective tissue disease (UCTD). Clin Exp Rheumatol 2003; **21:** 313–320.
7. **Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejia JC, Aydintug AO, Chwalinska-Sadowska H, de Ramon E, Fernandez-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Hughes GR, European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus:** Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. Medicine (Baltimore) 2003; **82:** 299–308.
8. **Dankó K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi Gy:** Long-Term Survival of Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathies According to Clinical Features. A Longitudinal Study of 162 Cases. Medicine 2004; **83:** 35-42.
9. **Dias C, Isenberg DA:** Susceptibility of patients with rheumatic diseases to B-cell non-Hodgkin lym phoma. Nat Rev Rheumatol 2011; **7:** 360–368.
10. **Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martinez-Maza O, Turner J, Hjalgrim H, Vineis P, Seniori Costantini A, Bracci PM, Holly EA, Willett E, Spinelli JJ, La Vecchia C, Zheng T, Becker N, De Sanjose S, Chiu BC, Dal Maso L, Cocco P, Maynadie M, Foretova L, Staines A, Brennan P, Davis S, Severson R, Cerhan JR, Breen EC, Birmann B, Grulich AE, Cozen W:** Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. Blood 2008; **111:** 4029– 4038.
11. **Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, Hallmans G, Wadell G, Rantapää-Dahlqvist S:** Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. Arthritis Res Ther 2011; **13:** R30.
12. **Fransen J, Johnson SR, van den Hoogen F, Baron M, Allanore Y, Carreira PE, Czirjak L, Denton CP, Distler O, Furst DE, Gabrielli A, Herrick A, Inanc M, Kahaleh B, Kowal-Bielecka O, Medsger TA Jr, Mueller-Ladner U, Riemekasten G, Sierakowski S, Valentini G, Veale D, Vonk MC, Walker U, Chung L, Clements PJ, Collier DH, Csuka ME, Jimenez S, Merkel PA, Seibold JR, Silver R, Steen V, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Pope JE, Khanna D:** Items for developing revised classification criteria in systemic sclerosis: results of a consensus exercise. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; **64:** 351–357.
13. **Hansson GK , Hermansson A:** The immune system in atherosclerosis. Nat Immunol 2011; **12:** 204–212.
14. **Hochberg MC:** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997; **40:** 1725.
15. **Horváth IF, Szántó A, Papp G, Zeher M:** Clinical course, prognosis and cause of death in primary Sjögren's syndrome. J Immunol Research 2014: 647507. doi: 10.1155/2014/647507. Epub 2014 May
16. **Horváth IF, Szodoray P, Zeher M:** Diffuse large B-cell lymphoma as a sequela of Sjögren's syndrome: A case report. Open Autoimmunity Journal 2009; **1:** 45-49.
17. **Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Cauli A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R:** The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. Ann Rheum Dis 2010; **69:** 61–64.
18. **Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA:** 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; **65:** 1-11.
19. **Johnson SR, Fransen J, Khanna D, Baron M, van den Hoogen F, Medsger TA Jr, Peschken CA, Carreira PE, Riemekasten G, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Pope JE:** Validation of potential classification criteria for systemic sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; **64:** 358–367.
20. **Julkunen H, Eronen M:** Long-term outcome of mothers of children with isolated heart block in Finland. Arthritis Rheum 2001; **44:** 647–652.
21. **Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, Goulet JR, Rich E, Grodzicky T, Raymond Y, Senecal JL:** Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2008; **58:** 3902–3912.
22. **Laczik R, Soltesz P, Szodoray P, Szekanecz Z, Kerekes G, Paragh G, Rajnavölgyi E, Abel G, Szegedi G, Bodolay E:** Impaired endothelial function in patients with undifferentiated connective tissue disease: a follow-up study. Rheumatology (Oxford). 2014 Jun 10. pii: keu236. [Epub ahead of print]
23. **Mosca M, Tani C, Talarico R, Bombardieri S:** Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): simplified systemic autoimmune diseases. Autoimmun Rev 2011; **10:** 256–258.
24. **Murphy G, Lisnevskaia L, Isenberg D:** Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. Lancet. 2013; **382:** 809-818.
25. **Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT,**

Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sanchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG Jr, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G Jr, Magder LS: Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism 2012; **64:** 2677–2686.

26. **Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiodt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y, Dong Y, Greenspan D, Heidenreich AM, Helin P, Kirkham B, Kitagawa K, Larkin G, Li M, Lietman T, Lindegaard J, McNamara N, Sack K, Shirlaw P, Sugai S, Vollenweider C, Whitcher J, Wu A, Zhang S, Zhang W, Greenspan J, Daniels T, Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups:** American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; **64:** 475–487.
27. **Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, Jara LJ, Abu-Shakra M, Meroni PL, Sherer Y:** Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. Circulation 2005; **112:** 3337–3347.
28. **Szodoray P, Hajas A, Kardos L, Dezso B, Soos G, Zold E, Vegh J, Csipo I, Nakken B, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E:** Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. Lupus 2012; **21:** 1412-1422.
29. **Szucs G, Tímár O, Szekanecz Z, Dér H, Kerekes G, Szamosi S, Shoenfeld Y, Szegedi G, Soltész P:** Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis-relevance for prevention of vascular complications. Rheumatology (Oxford) 2007; **46:** 759-762.
30. **Tarr T, Kiss E, Szegedi Gy, Zeher M:** Rövid és hosszú távú túlélés, valamint a halálokok elemzése szisztémás lupus erythematosusban. LAM 2011; **21:** 185-191.
31. **Tzioufas AG, Voulgarelis M:** Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007; **21:** 989–1010.
32. **Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA:** The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am J Med 1976; **60:** 221-225.
33. **Váróczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi Gy, Illés Á:** Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases-a descriptive epidemiological study. Rheumat Intern 2002; **22:** 233-237.
34. **Vincze M, Danko K:** Idiopathic inflammatory myopathies. Best Pract Res Clin Rheumatol 2012; **26:** 25–45.
35. **Vincze M, Dér H, Kerekes G, Szodoray P, Zeher M, Dankó K, Soltész P:** Decreased flow-mediated dilatation with increased arterial stiffness and thickness as early signs of atherosclerosis in polymyositis and dermatomyositis patients. Clin Rheumatol. 2014 Mar 12. Clin Rheumatol. [Epub ahead of print] PMID: 24615538.
36. **Williams HJ, Alarcon GS, Joks R, Steen VD, Bulpitt K, Clegg DO, Ziminski CM, Luggen ME, St Clair EW, Willkens RF, Yarboro C, Morgan JG, Egger MJ, Ward JR:** Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. J Rheumatol 1999; **26:** 816–825.
37. **Zeher M:** Vasculitis 2013 – Milyen változást hozott a 2012-es Chapel Hill-i Konszenzuskonferencia? Orvosi Hetilap 2013; **154:** 1571-1579.
38. **Zeher M, Doria A, Lan J, Aroca G, Jayne D, Boletis I, Hiepe F, Prestele H, Bernhardt P, Amoura Z:** Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. Lupus 2011; **20:** 1484-1493.
39. **Zeher M, Gyimesi E, Csipő I, Sipka S, Szegedi Gy:** Anti-Ro/SS-A és antiLa/SS-B autoantitestek és klinikai jelentőségük. Orvosképzés 1991; **66:** 112-123.
40. **Zeher M, Szegedi Gy:** Miért késik a primer Sjögren-szindróma felismerése? LAM 1992; **2:** 610-616.
41. **Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K:** Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. PLoS One 2012; **7:** e33442.

Levelezési cím: Dr. Zeher Margit
Debreceni Egyetem ÁOK Klinikai Immunológia Tanszék
4032 Debrecen, Móricz Zs. u. 22.
e-mail: zeher@iiibel.dote.hu

A ZSIGERI VÉRKERINGÉS ZAVARAI

Dr. Altorjay István

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A zsigeri vérellátás zavarai között a súlyos, életet veszélyeztető akut kórképtől a ritkábban felismert, tartósan fennálló enyhébb hasi panaszokig széles a paletta. A szerző a legfontosabb kóroktani és diagnosztikai szempontok áttekintése mellett főleg az utóbbi évtizedben teret nyert újabb terápiás – endovaszkuláris – eljárások vázlatos ismertetésére törekedett, amelyek hatékonysága avatott kezekben gyakran eléri, sőt meg is haladja a tradicionális nyitott sebészi megoldások eredményességét. Algoritmust ismertet a mesenterialis keringési zavarok ellátásához, valamint röviden áttekintést ad a vena portae trombózisáról és a Budd−Chiari-szindrómáról is.***

Kulcsszavak: ***akut mesenterialis ischaemia, arteria mesenterica superior elzáródása, endovaszkuláris rekanalizációs eljárások, krónikus mesenterialis ischaemia, ischaemiás colitis, vena portae trombózis, Budd−Chiari-szindróma***

ALTORJAY I: DISTURBANCES OF VISCERAL CIRCULATION

SUMMARY: ***The range of the disturbances of visceral circulation is wide and heterogenous: acute, severe, life threatening abdominal catastrophy and chronic, milder abdominal complains also belong in this circle. The author emphasized after the description of the most important pathogenetic and diagnostic aspects, to deal with the newest methods and technics of the endovascular revascularization, introduced in the last decade, whose efficacy is often even better than the tradicional surgical management. An algorythm is also given to the modern treatment of visceral circulatory disturbances, and a short review is delivered about portal vein thrombosis and Budd–Chiari syndrome as well.***

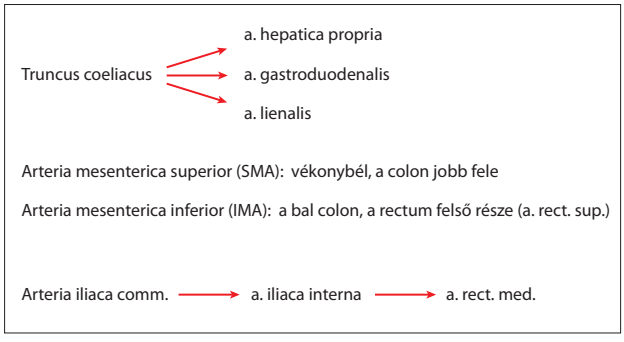
Keywords: ***acute mesenteric ischaemia, occlusion of superior mesenteric artery, endovascular methods for revascularization, chronic intestinal ischaemia, ischaemic colitis, thrombosis of the portal vein, Budd-Chiari syndrome***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *307–314.*

A zsigeri vérellátás zavarai témaköréhez tartozó – esetenként rendkívül súlyos, olykor halálos kimenetelű − kórképeket a klinikai gyakorlatban az előfordulási gyakoriságukhoz képest lényegesen ritkábban diagnosztizáljuk. Annak, hogy sokszor késve gondolunk ezekre a kórképekre, több oka van, például az idősebb korosztályokhoz tartozó betegek esetén a klinikai tünetek alattomosabb, rejtőzködőbb megjelenése, az elkülönítő diagnosztika buktatói, a kevés, jellegzetes diagnosztikus kritérium és a képalkotó módszerek elhúzódó alkalmazása és nem mindig kellően specifikus lelete.

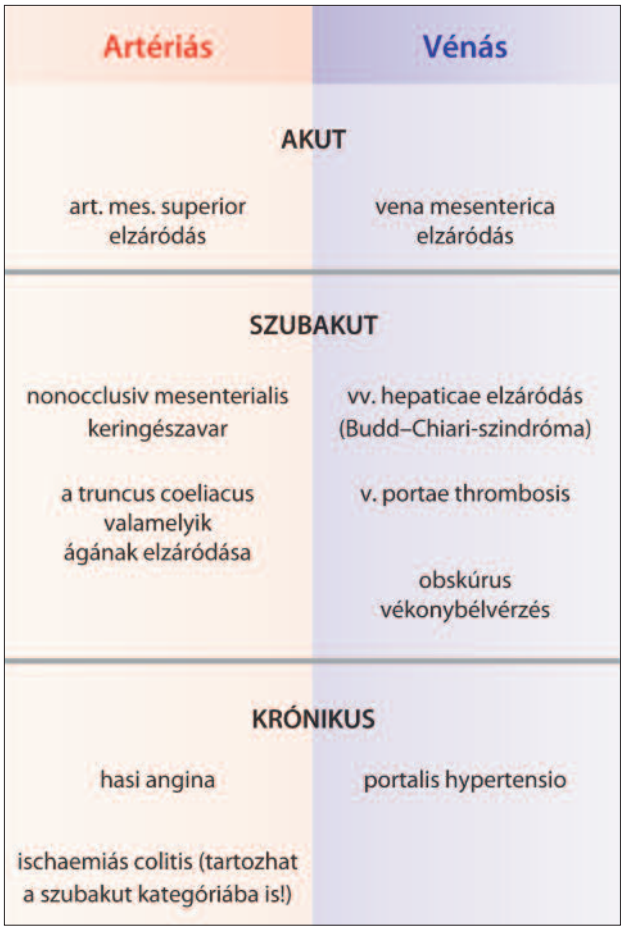
A zsigerek vérellátásának artériás oldalán három fontos ér található, a truncus coeliacus, az arteria mesenterica superior és az arteria mesenterica inferior (*1. ábra*). A vénás oldalon a zsigeri vénás rendszer a vena portaen át halad a májba, innen a vv. hepaticae útján a vena cava inferiorba.

A zsigeri vérellátás bőséges étkezés utáni időszakban a legnagyobb, míg nyugalomban vagy éhezés idején akár felére is csökkenhet a vérátáramlás.



1. ábra. A zsigerek artériás rendszere és ez egyes artériák ellátási területe

A szív-érrendszeri betegségben szenvedők 40%-ában érintett a zsigeri érhálózat.[13, 17] Az akut kórházi felvételek 1–3 ezrelékében szerepel okként mesenterialis ischaemia,[32] ennek kb. fele az ischaemiás colitis. Az ischaemiás colitis incidenciája 10-45/100 000/év,



2. ábra. A zsigeri vérellátás zavarait okozó legfontosabb kórképek

nőkben 2-szer gyakoribb, 65 év fölött 119/100 000/év. Az ischaemiás colitis mortalitása a legkedvezőbb: 7,7%.[22]

A zsigeri vérellátás zavarait okozó legfontosabb kórképeket a *2. ábra* foglalja össze.

A fenti kórképek további elemzéséhez négy pontban kell az információkat, tennivalókat összegezni: 1. kóroki tényezők, 2. klinikai tünetek, 3. diagnosztikus lehetőségek, 4. teendők.

Az akut artériás keringési zavar hátterében pitvarfibrilláció vagy reumás szívbetegségben kialakult billentyűhiba következtében létrejövő embolizáció állhat leggyakrabban, ilyenkor a rög általában az SMA elágazódásától 3–8 cm-re akad el. A másik lehetőség az artériás trombózis kialakulása előrehaladott érelmeszesedés talaján. Ez rendszerint disztálisabb, kisebb artériaágak elágazódásánál szokott bekövetkezni.

Az inkább szubakut jellegű, ún. nem elzáródásos mesenterialis keringési zavar (NOMI) hátterében akut vérnyomásesés, ritmuszavar, időskor, szívelégtelenség, dehidráció, digitáliszintoxikáció, tompa hasi trauma, endotoxaemia, perifériás érbetegség, megelőző szív- és érműtét, krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), diabetes mellitus, hypertensio stb. állhat.

A vena mesenterica trombózisának kialakulását általában fertőzés előzheti meg a portalis keringés területén, de thrombophilia, paraneoplasia, retroperitonealis tumorok, orális antikoncipiens gyógyszer szedése is állhat a háttérben. A főbb klinikai kórformák vázlatos áttekintése az *1. táblázatban* található.

A patomechanizmus lényege: akut keringéselzáródást követően az érintett bélszakaszon hypoxia, majd ischaemiás károsodás (a mucosa felől indulva és terjedve a mélyebb rétegek felé), ebből infarktus alakulhat ki, később gangraena, perforáció, súlyosabb esetben gyorsan progrediáló peritonitis, szisztémás gyulladásos válasz szindróma (SIRS), szeptikus shock és végül akár az esetek 50–60%-ában halál.

Az akut artériás elzáródás (apoplexia abdominalis) klinikai képe akut hasi katasztrófának felel meg, intenzív köldök körüli fájdalom jelentkezik, ami fokozatosan diffúzzá válik, de viszonylag később alakul ki az izomvédekezés, ekkorra már kifejezett hányinger, hányás is tapasztalható. A fizikális leletre ebben a fázisban a kifejezett meteorismus, paralyticus ileusra utaló hallgatózási lelet, hypotensio jellemző. Később hasmenés léphet föl, ami akár véres is lehet, ez rossz prognosztikus jelnek tartható, mert már bélelhalásra utal. A betegvizsgálat során észlelt tünetekből levonható diagnosztikus és prognosztikus információkat a *2. táblázatban* foglaltuk össze.

A diagnózis felállításában segíthetnek a laboratóri-

1. táblázat. Az intestinalis ischaemia legfontosabb klinikai formái

Állapot	Kórok	Klinikai kép	Teendő
Mesenterialis artériás embolizáció Akut vénatrombózis	Artériás embólus, fibrilláció, vagy reumás szívbetegség, thrombophilia talaján	Akut hasi fájdalom, shock, peritonitis	Sürgős angiográfia, embolectomia, thrombolysis
Hasi angina	Zsigeri erek atherosclerosisa	Étkezés utáni krónikus fájdalom, fogyás	Angiográfia, angioplasztika, sztent, sebészi rekonstrukció
Ischaemiás colitis	Csökkent keringés a colon területén	Akut bal oldali alhasi fájdalom, véres széklet	Endoszkópia, gyógyszeres kezelés; sebészet csak peritonitisben

2. táblázat. A klinikai felvételkor észlelhető jelek és kórelőzményi adatok alapján várható valószínűségi mutatók a legfontosabb súlyos akut kórképekre vonatkozóan[3]

	SMA embólus	SMA trombus	Vénás trombus
80 év fölötti életkor	++	+	–
50 év alatti életkor	–	–	+
Női dominancia	+	+	+/–
Pitvarfibrilláció	++	–	–
Korábbi szívinfarktus	++	+	–
Stroke	+	++	–
Korábbi artériás embolizáció	++	–	–
Korábbi krónikus mesenterialis ischaemiára utaló jelek	–	++	–
Korábbi mélyvéna-trombózis, tüdőembólia	–	–	++
Pancreatitis, pancreasrák	–	–	++
Májcirrhosis	–	–	++
Ismert aPC-rezisztencia	–	–	++
Hirtelen kezdet	++	+/–	–
Intenzív hasi fájdalom	++	+	+
Hányás	++	++	+
Hasmenés	+	+	+
Véres széklet	+	+	+/–
Egyidejű más embolizáció	++	–	–

++ előfordulás valószínű, + előfordulás lehetséges, – előfordulás nem valószínű

umi leletek, bár nem tekinthetők specifikusnak: idetartozik a magas fehérvérsejtszám, az acidosis (laktát), a szérumamiláz, GOT- és LDH-emelkedés, a magasabb CRP- és prokalcitoninszint, a D-dimer-pozitivitás, valamint a FOBT-pozitivitás.

A klasszikus diagnosztika arany standardja az elmúlt három évtizedben az angiográfia volt, amely nagy szenzitivitással tudja elkülöníteni az elzáródásos (occlusiv) és a nem elzáródásos (nonocclusiv) formákat, lehetőséget ad terápiás beavatkozásokra is, viszont hátránya az invazivitás, a sugárterhelés és esetenként a shock határán álló betegnél komolyabb kockázatot jelentő, kontrasztanyag okozta nephrotoxicitas. Kb. 10 éve érhető el szélesebb körben a kétfázisú mutidetektoros, spirál-CT-vizsgálat. Az artériás és vénás fázis elkülöníthető, szenzitivitása 93%, specificitása 100%.[6] Esetenként lehetséges az artériás trombus és az embólus elkülönítése is: az előbbinél általában az SMA kezdeti szakaszán a meszes fali laesióra rakódik rá a trombus, míg az embólus kontraszttal körülvett ovaloid képletet ad, az SMA fő ágának középső-disztális, általában nem meszes falú szakaszán. Ráadásul a CT alkalmas a környező szövetek megítélésére is: intestinalis pneumatosis, szervinfarktus, bélfaloedema, bélfali perforáció, gázképződés a vénák területén stb. Azokban a betegekben, akik jódos kontrasztanyagot nem kaphatnak, a hasi színes Doppler-ultrahang, ill. a gadolíniumtartalmú kontrasztanyaggal javított ultrahang hasznos lehet, de csak a zsigeri erek kezdeti szakaszát tudja megítélni és a meteorismus megnehezíti az értékelést.

A diagnózisalkotás speciális formája az ún. sebészi diagnosztika; egyértelmű peritonealis izgalmi jelek esetén explorativ laparotomia − akár a fenti képalkotó eljárások hiányában is − indokolt lehet (esetleg intraoperatív kolonoszkópiával).

Az akut mesenterialis ischaemia kezelési elvei

Az éberség a kórelőzmény felvétele során, valamint a diagnosztika gyorsasága döntő. Az akut „resuscitatio” első lépése az érösszehúzó gyógyszerek elhagyása (diuretikumok, digoxin, katecholaminok stb.), a metabolikus acidosis korrekciója, a hemodinamikai egyensúly biztosítása, antibiotikus védelem a szepszis, a bakteriális transzlokáció ellen.

Mielőbbi embolectomia a definitív bélelhalás megelőzésére és az ischaemiás-reperfúziós károsodás mértékének csökkentésére.

Az SMA áthelyezése az infrarenalis aortára, bypassműtéti változatok.

A nekrotikus bélszakasz óvatos, mértéktartó reszekciója, majd 24–48 órán belül „second-look” operativ áttekintés.[20, 26]

A preoperatív kivizsgálás, CT-angiográfia alapján el kell dönteni, hogy van-e peritonitise a betegnek, illetve, hogy embóliáról vagy artériás trombózisról van szó. Ha peritonitis fennáll, laparotomiát kell végezni, ennek során meg kell ítélni a bélischaemia súlyosságának mértékét: a belek színét, dilatációját, a perisztaltika meglétét, az arcus Riolani területén észlelhető artériás pulzációt, a vágási felszínek vérzési készségét. A laparotomia a zsigeri szervek biztonságosabb és gyorsabb megítélését teszi lehetővé, mint a laparoszkópia. A kiterjedtebb bélparalízist tágult bélkacsokkal gyakorlatilag nem lehet laparoszkópiával jól megítélni. Idősekben, ha a vékonybél komplett transmuralis infarktusa esetén kiterjesztett reszekció szükséges akár részleges vastagbél-reszekcióval, ezt sem lehet laparoszkóppal megoldani.

Az SMA revaszkularizációját lehetőség szerint a bélreszekció előtt kell elvégezni, ha rendelkezésre áll érsebész. Ha ilyen szakember nincs helyben, akkor a nekrotikus bélszakasz reszekciója után a hasat zárják, és a beteget megfelelő centrumba szállítják, revaszkularizációra. Ennek formája az utóbbi néhány évben kezd áttevődni az endovaszkuláris megoldásokra, Svédországban 2009-ben már 29 endovaszkuláris rekanalizáció történt a 24 nyitott műtét során végzett revaszkularizációval szemben.[10] A 30 napos halálozás embóliák esetén hasonló volt a két csoportban: 37% nyitott műtéteknél, 33% az endovaszkuláris megoldásoknál, miközben a trombotikus elzáródások esetén szignifikánsan nagyobb volt a halálozás a nyitott műtéteknél: 56 vs. 23%! Kétségtelenül technikai különbséget jelent, hogy amíg nyílt műtét után nem volt ellenőrző angiográfia, addig ez természetes része az endovaszkuláris beavatkozásoknak. A beteganyag súlyosságában is lehettek kisebb eltérések, mégis úgy tűnik, hogy az SMA akut trombotikus elzáródásakor idős, elesett betegekben az endovaszkuláris manipuláció jobb kilátásokkal kecsegtet. Általában az gondolható, hogy ritkán indokolt az SMA és a truncus coeliacus egyidejű revaszkularizációja, az előbbi átjárhatóságának biztosítása egyértelműen fontosabb.

Az utóbbi évtizedben tehát komoly előrelépést jelentenek a percutan revaszkularizációs alternatívák: szűkületek, artériás trombotikus elzáródások esetén ballonos angioplasztika, illetve öntáguló sztentelés jöhet szóba. Az SMA femoralis vagy brachialis úton közelíthető meg, az utóbbi a szerencsésebb, ha az SMA hegyes szögben lefelé nyílik az aortából és a szájadék meszes. A vezetődrót, katéterek bejuttatása mindig nagy óvatosságot igényel, mert dissectiót okozhat. Ha a fenti utakon az elzáródás megközelítése nem kivitelezhető, laparotomiából még mindig mód van retrográd beavatkozásra az SMA felkeresése és megnyitása után.[27]

Embolizáció esetén megkísérelhető az embólus kiszívása. Speciális szívó katéterekkel kisebb, perifériás alvadékok is eltávolíthatók.[4, 8, 18] Ha az aspirációs embolectomia nem komplett vagy disztális embolizáció kiterjedtebb esetével állunk szemben, de nincs peritonitis, akkor megkísérelhető a lokális thrombolysis, a trombusba juttatott többszörös oldalnyílással rendelkező katéter révén, rekombináns szöveti plazminogén aktivátor alkalmazásával, 1 mg/óra dózisban, naponta egy-két angiográfiás kontroll mellett. Vérzéses komplikáció ritkán fordul elő, egy nem régi tanulmányban 34 beavatkozás során mindössze egyben fordult elő tápcsatornai vérzés.[8] Kis perifériás reziduális embóliák heparinnal is kezelhetők. Szóba jöhetnek még értágító kezelések – papaverin, prosztaglandin, glicerol-trinitrát, tolazolin stb. − akár intraoperatív formában is.[34]

A mesenterialis ischaemia korszerű kezelési algoritmusát a *3. ábra* mutatja be.

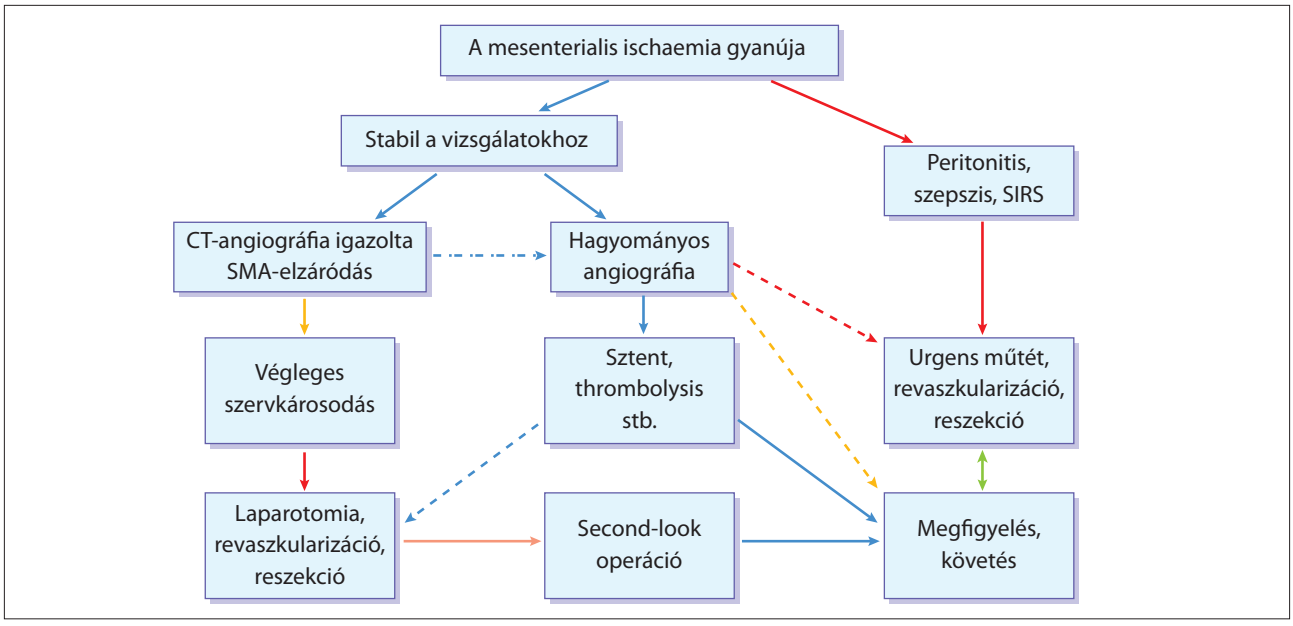
A nyitott és az endovaszkuláris artériarekanalizáció kimenetelének összevetése

Randomizált tanulmányok nincsenek, négy nem randomizált tanulmányban történt összehasonlítás. Az egyik retrospektív, egy centrumban végzett felmérésben[28] nem volt különbség a mortalitásban, míg a másik centrumban[5] az endovaszkuláris eljárás során a bélkárosodás és a mortalitás is kisebb volt. A másik két tanulmány[10, 29] nemzeti felmérésen alapult, és ezekben is úgy találták, hogy alacsonyabb volt a bélreszekció frekvenciája, továbbá a rövid és hosszabb távú halálozás is az endovaszkuláris ellátási csoportban.

A vena mesenterica trombózis (MVT) ellátása

Ennek a kórképnek kórismézése általában CT-vel a legsikeresebb, esetleg exploratív laparotomia során derül ki. A terápiás antikoaguláció nem sebészi ellátás esetén folyamatos heparin infúzióval történhet, amit szükség esetén protaminnal fel lehet függeszteni, ha mégis sebészi beavatkozás válna szükségessé. Egy tanulmányban CT-angiográfiával a portalis vénás fázisban 20 esetből mindegyikben sikerült a diagnózist korrekt módon felállítani, és 19 beteg esetén a konzervatív ellátás elegendő, ill. sikeres volt.[2] A 30 napos túlélés 80%, természetesen a hosszabb távú prognózis a kóroki háttértől függ, tumoros esetekben rosszabb.

Az endovaszkuláris kezelésre vonatkozóan nincsenek összehasonlító tanulmányok. Azokban a betegekben, akikben a konzervatív ellátás után rosszabbodás mutatkozik, mégis felmerülhet endovaszkuláris beavatkozás, direkt katéteres vagy szisztémás thrombolysis (TPA, sztreptáz), ezt követő antikoaguláns kezelés heparin pumpával. Az utóbbi években alkalmazott eljárások között szerepel a transjugularis intrahepaticus portoszisztémás shunt (TIPS) segítségével történő aspirációs thrombectomia,[23] ill. a direkt thrombolysis,[15, 33] percutan transhepaticus mechanikus thrombectomia,[31] percutan transhepaticus thrombolysis.[14, 35] továbbá az SMA-n keresztül végzett thrombolysis[19] és a sebészi úton behelyezett vénás katéter segítségével végzett thrombolysis.[24] A mechanikus thrombectomia



3. ábra. Algoritmus a mesenterialis ischaemia ellátásához

jóval hatékonyabb friss trombusok esetében. Az előbbi technikák általában gyors eredményhez vezetnek. Talán az SMA katéterezésével végzett vénás thrombolysis esetén van szükség hosszabb infúziós kezelésre, és lehet fokozottabb a vérzésveszély. Az endovaszkuláris technikák javítják a túlélést, növelik a portomesenterialis vénás hálózat átjárhatóságát, és ritkábban okoznak portalis hypertensiót.[14]

Gyógyszeres kezelés akut zsigeri érelzáródást követően

A túlélő betegek számára tartós gyógyszeres kezelés szükséges: artériás trombózis esetében thrombocyta-aggregáció-gátlás és sztatin,[9] artériás embólia után élethosszig tartó warfarinkezelés, vénatrombózis esetén hasonlóképpen, a kiváltó ok függvényében akár szintén élethosszig folytatott warfarinkezelés.[2]

Radiológiai követés

A zsigeri artériákon végzett sztentelések utánkövetésére duplex szonográfia, ill. CT-angiográfia alkalmas, hogy az esetleges újabb stenosis időben kerüljön felismerésre, és ezzel sikerüljön megelőzni egy újabb teljes elzáródást.[9]

Hipoperfúziós szindrómák, nem elzáródásos keringési zavarok

A valódi artériás elzáródás gyakrabban okoz bélelhalást, mint a nem elzáródásos hipoperfúzió, azonban a tünetek nagyon hasonlóak lehetnek, ezért is fontos a helyes diagnózis. Az ún. NOMI (non-occlusive mesenterial ischaemia) olyan betegeket érint, akikben alacsony a szív pumpateljesítménye, főleg ha ehhez digitálisz vagy értágító készítmény szedése is társul. A korszerűbb gyógyszeres kezelés csökkentette ezen esetek előfordulását, az intraaortikus pumpakezelés mellett azonban szintén gyakrabban fordul elő NOMI. Pontos epidemiológiai adatok nincsenek, a halálozása nagyjából a mesenterialis véna trombózis halálozásával egyezik, és mintegy ötöde az akut SMA-elzáródással járó halálozásnak.[1] Érdekes lelet az is, hogy a NOMI-val jelentkező betegek közel felében kimutatható valamilyen fokú, sztentelhető szűkület az SMA-n. Az aortadissectiót is kísérheti, súlyosbíthatja NOMI kialakulása, különösen, ha a dissectio az SMA kezdeti szakaszát is eléri. Ezek az esetek mindenképpen nyílt műtétet igényelnek protézissel, sztenteléssel. További fontos kóroki tényezők lehetnek még az akut vérnyomásesés, a ritmuszavar, az időskor, a szívelégtelenség, a dehidráció, a digitáliszintoxikáció, a tompa hasi trauma, az endotoxaemia, a perifériás érbetegség, a megelőző szív- és érműtét, a COPD, a diabetes mellitus, a hypertensio stb.

Krónikus mesenterialis ischaemia

Elhúzódóan, lassan kialakuló klinikai panaszok jellemzik, jóval ritkábban kerül felismerésre, mint a tényleges előfordulás. Általában a 3 fő zsigeri artéria közül legalább kettőben kell, hogy progrediáló stenosis/occlusio jelenjen meg ahhoz, hogy típusosabb klinikai panasz – étkezést 1-2 órával követő, konzekvensen megjelenő köldök körüli, tompa fájdalom − fellépjen, ami

azután 2-3 óra múlva spontán oldódik. Fontos az elkülönítő diagnosztika, általánosságban elmondható, hogy kiterjedt arteriosclerosis állapítható meg a betegben, olykor perifériás érszűkülethez társul. Megelőző nagyobb szív-érrendszeri műtétek után is felléphet.[13] Kialakulhat retroperitonealis térfoglalás, vasculitis, Takayasu-arteritis mellett. Ritka forma a Dunbar-szindróma, amikor a ligamentum arcuatum mediale szorítja le a truncus coeliacust és ez vezet visszatérő felső hasi fájdalomhoz.

Vékonybél-érintettség: hasi angina

Következetesen jelentkező, lassan progrediáló, étkezés utáni felső hasi, köldök körüli fájdalom, ami akár 2-3 órán át is tart. A betegek általában sokat szoktak fogyni, ennek döntő oka az étkezéstől való félelem a fájdalom miatt. Jelentkezhet hányinger és hasmenés is, valamint a klinikai képet ún. pseudomalabsorptio kíséri. Az esetek mintegy felében észlelhető jellegzetes fizikális lelet a processus xyphoideus alatti régióban, a középvonalban megjelenő szisztolés zörej, amit az SMA kezdeti szakaszának jelentős szűkülete okoz. A diagnózis hasi színes Doppler-ultrahangvizsgálattal könnyen felállítható: az artériás áramlás és rezisztencia alakulását éhgyomorra és étkezést követően mérik. Ha a rezisztencia megemelkedik, az szűkület mellett szól. Következő lépés a CT- vagy MR-angiográfia lehet, de az esetleges sebészeti ellátásra vonatkozó döntés előtt általában hagyományos angiográfiát is végezni szoktak.

A gyógyszeres kezelés első lépése a hasra tett nitráttapasz, pentoxiphyllin, prosztaglandin, esetleg spazmolitikum lehet, de ezek rendszerint csak átmeneti eredménnyel járnak. A következő lépésként az invazív radiológiai megoldások választhatók: angioplasztika, sztentelés elvégzése. Sajnos a resztenózis veszélye aránylag nagy.[12]

A sebészeti lehetőségek között a bypassműtétek (aortocoeliaciás és/vagy aortomesenterialis) jók lehetnek, fontos, hogy a shunt rövid és egyenes lefutású legyen. Transaorticus endarteriectomia[25] is végezhető, továbbá sebészi „folt" angioplasztika.

Az intestinalis ischaemia további ritkább okai közé tartoznak a vasculitisek: polyarteritis nodosa, lupus erythematosus, dermatomyositis, Schönlein−Henoch-purpura, rheumatoid vasculitis.

Ischaemiás colitis

Az ischaemiás colitis a gastrointestinalis ischaemiás kórképek közül a leggyakoribb. Első leírója Boley volt valamivel több, mint 50 évvel ezelőtt.[11] A krónikus colonischaemia leggyakrabban a bal colonfélben fordul elő, predilekciós helyei a flexura lienalis, a rectosigmoidalis átmenet, ill. ritkábban az ileocoecalis régióban is kialakulhat. Szerencsére a súlyos, akut tüneteket okozó érelzáródás a jó kollaterális hálózat miatt ritka. A flexura lienalis a két mesenterialis artéria ellátási területének határán van, a csökkent vérátáramlás itt hamarabb okozhat hypoxiát, ischaemiát. Ha a folyamat felszínes és csak a mucosát érinti, maradványok nélkül gyógyul, ha viszont submucosalis kiterjedésű, ill. az izomréteget érinti, akkor heges szűkület maradhat vissza, ritkán transmuralis gangraena is kifejlődhet: ilyenkor fordul elő fulmináns lefolyás! A kórelőzményben időskor, ischaemiás szívbetegség (ISZB), szív-érrendszeri műtétek, aortaaneurysma műtéte utáni állapot, reumás panaszok, fertőzések, hasűri térfoglalás, trauma, gyógyszerhatás (alonsetron, ergotamin, interferon), fiatalabb korban kokainabúzus, hosszútávfutás, vasculitisek stb. szerepelhetnek, azonban néha előfordul, hogy a valódi okot nem sikerül kideríteni. A vezető tünet a vissza-visszatérően fellépő, tompa, mélyen jelentkező bal oldali alhasi fájdalom, amit görcsös shubok kísérhetnek, és nemritkán a fájdalmas attakot követően haematochesia is jelentkezhet. Krónikus veseelégtelenség, hemodialíziskezelés, a jobb colonfél érintettsége kedvezőtlenebb prognózissal jár.[16] Differenciáldiagnosztikai szempontból alapvető fontosságú a fertőző eredet kizárása széklettenyésztéssel, de további, radiológiai vizsgálatok (UH, CT) is szükségesek IBD, colontumor irányában. Gyógyszerek (NSAID, hormonkészítmények) is állhatnak a háttérben. A kolonoszkópia során szegmentálisan elhelyezkedő livid, oedemás mucosa, petechiák, submucosus bevérzések, felszínes fekélyek látszanak, pseudomembranosus küllem is előfordulhat. Fontos adalék a szövettani bizonyíték (oedema, submucosus necrosis és gyulladás − neutrofil leukocytás infiltráció −, cryptaatrophia, hemosziderint tartalmazó macrophagok, hyalinisatio, mikrotrombusok stb.).

A gyakran csak átmeneti tünetek esetén segíthet a bél nyugalomba helyezése 48 órára, az érösszehúzódást okozó gyógyszerek elvonása, értágító infúziók (pentoxiphyllin, nitrát) adása, valamint megpróbálható néhány hetes 5-ASA-kezelés is.

Progrediáló klinikai kép, mucosanecrosis, coloninfarktus, perforáció gyanúja, peritonealis izgalmi tünetek esetén *sebészi intervenció* szükséges: reszekció primer anastomosissal, átmeneti stoma, ritkán szubtotális colectomia.

1995–2000 között 48 ischaemiás colitises beteg (8 ffi, 40 nő, átlagéletkor 67 év) közül 10 esetében volt szükség sebészi beavatkozásra (21%), négy esetben azonnal, hat esetben rövid konzervatív kezelési kísérletet követően. Nyolc nőt és két férfit operáltak, átlagéletkor 71,4 év volt (43–85). Négy esetben jobb colon, három esetben a teljes colon, két esetben a sigma, míg egy esetben a teljes bal colon volt érintett. Kilenc betegben történt reszekció, háromban primer anastomosis és hatban stoma, egy betegben csak exploratio történt. Egy totál colectomián átesett nőbeteg halt meg a perioperatív periódusban, súlyos coagulopathia, akut veseelégtelenség, MOF miatt. Az átlagos ápolási idő 13 nap volt, két stomát tudtak később megszüntetni.[7]

Vena portae trombózisa

Hátterében csecsemőkorban a köldökvéna szeptikus fertőződése állhat, ilyenkor rövid idő alatt ascites jelenik meg a csecsemő hasában, majd néhány hónap alatt nyelőcsővarixok is létrejöhetnek.

Későbbi életkorban oka lehet a krónikus pancreatitis, a hasnyálmirigydaganat, ill. a daganatos infiltráció a ligamentum hepatoduodenaleban. Traumás lépruptura, ill. splenectomia után is létrejöhet. A myeloproliferativ kórképek közül polycythaemia vera és myelofibrosis során alakul ki gyakrabban. Végül az ismert thrombophiliákban: V. faktor Leiden-mutációja, protein S és C hiányban stb., továbbá antifoszfolipid szindrómában, fogamzásgátló szedése mellett, ill. terhesség során is. Gyulladásos megbetegedések közül akut appendicitis, ill. gyulladásos bélbetegségek kíséretében is előfordulhat.

A felnőtt népességben a portatrombózisok egynegyedében cirrhosis már fennáll. Ritkán mesenterialis véna trombózishoz is társulhat.

A klinikai képhez bizonytalan hasi fájdalom, melaena, lépmegnagyobbodás, haematemesis – varixvérzés okán – tartozhat, ill. ascites is megjelenhet.

A kórismét rendszerint már a hasi UH-vizsgálat is felvetheti, de leginkább hasi színes Doppler-ultrahangvizsgálat, ill. CT-angiográfia vagy MRI-vizsgálat során lehet jól felderíteni. Mindezeket laboratóriumi vizsgálatok egészíthetik ki: vérkép, antifoszfolipid antitestek, APC-rezisztencia, thrombophilia vizsgálatok.

A kezelés akut esetben thrombolysis lehet, nem teljesen akut esetekben heparinbevezetés után K-vitaminantagonista adása, amire tartósan szükség lesz. Ha a folyamat így nem uralható, TIPS beavatkozás vagy műtéti shuntképzés is szóba jön.[30]

Budd−Chiari-szindróma

Meghatározás szerint a nagy májvénák és/vagy a máj területén áthaladó v. cava inferior elzáródásáról van szó.

Az etiopatogenezisben hypercoagulopathia, antifoszfolipid szindróma, myeloproliferativ hematológiai kórképek, polycythaemia vera, paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria, paraneoplasia – tüdőrák, veserák, májrák −, sarcoidosis, valamint fertőzéses kórképek: májtályog, aspergillosis, schistosomiasis és tuberculosis állhatnak.

Az ún. Chiari-triászba a hasi fájdalom, hepatomegalia és az ascites gyors megjelenése tartoznak.

A diagnosztizálás lehetőségei: színes Doppler-ultrahangvizsgálat, kontrasztanyagos CT-, MRI-vizsgálat. A tisztázandó laborvizsgálatok közül az APC-rezisztencia, antitrombin III hiány, antifoszfolipid antitestek lehetnek fontosak.

A kezelést alapvetően a kórkép lefolyása határozza meg. A krónikus formában (az esetek 60%-a sorolható ide), ami rendszerint cirrhosisos betegekben alakul ki, az ascites kezelése a legfontosabb, thrombolysis csak ritkán, korai felismerés esetén jön szóba. Kifejezett portalis hypertensio esetén a TIPS megkísérelhető. A prognózist az alapbetegség, ill. a májelégtelenség mértéke határozza meg.

Akut lefolyás esetén (kb. 30%) aránylag gyorsan nő az ascites, a máj jelentősen megnagyobbodhat, romlanak a májfunkciók, néha encephalopathia is fellép, de májkóma csak ritkán alakul is, és néha spontán regresszió következhet be.

Az ún. fulmináns lefolyás – 5–10% − gyorsan vezet coagulopathiához, encephalopathiához, igen rossz a prognózisa, gyakorlatilag csak a gyors májátültetés mentheti meg a beteget.[21]

Irodalom

1. **Acosta S:** Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. Semin Vasc Surg 2010; **23:** 4–8.
2. **Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O:** Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. Br J Surg 2008; **95:** 1245–1251.
3. **Acosta S, Björck M:** Modern treatment of acute mesenteric ischaemia. Br J Surg 2014; **101:** 100-108.
4. **Acosta S, Sonesson B, Resch T:** Endovascular therapeutic approaches for acute superior mesenteric artery occlusion. Cardiovasc Intervent Radiol 2009; **32:** 896–905.
5. **Arthurs ZM, Titus J, Bannazadeh M, Eagleton MJ, Srivastava S, Sarac TP, Clair DG:** A comparison of endovascular revascularization with traditional therapy for the treatment of acute mesenteric ischemia. J Vasc Surg 2011; **167:** 308–311.
6. **Aschoff AJ, Stuber G, Becker BW, Hoffmann MH, Schmitz BL, Schelzig H, Jaeckle T:** Evaluation of acute mesenteric ischemia: accuracy of biphasic mesenteric multi-detector CT angiography. Abdom Imaging 2009; **34:** 345-357.
7. **Beck DE, de Aguilar-Nascimento JE:** Surgical management and outcome in acute ischemic colitis. Ochsner J 2011; **11:** 282-285.
8. **Björnsson S, Björck M, Block T, Resch T, Acosta S:** Thrombolysis for acute occlusion of the superior mesenteric artery. J Vasc Surg 2011; **54:** 1734–1742.
9. **Björnsson S, Resch T, Acosta S:** Symptomatic mesenteric atherosclerotic disease – lessons learned from the diagnostic workup. J Gastrointest Surg 2013; **17:** 973–980.
10. **Block TA, Acosta S, Björck M:** Endovascular and open surgery for acute occlusion of the superior mesenteric artery. J Vasc Surg 2010; **52:** 959–966.
11. **Boley SJ, Schwartz S, Lash J, Sternhill V:** Reversible vascular occlusion of the colon. Surg Gynecol Obstet 1963; **116:** 53-60.
12. **Brown DJ, Schermerhorn ML, Powell RJ, Fillinger MF, Rzucidlo EM, Walsh DB, Wyers MC, Zwolak RM, Cronenwett JL:** Mesenteric stenting for chronic mesenteric ischemia J Vasc Surg 2005; **42:** 268-274.
13. **Cannon CP, CAPRIE Investigators:** Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherothrombosis (CAPRIE trial). Am J Cardiol 2002; **90:** 760-762.
14. **Di Minno MN, Milone F, Milone M, Iaccarino V, Venetucci**

P, Lupoli R, Sosa Fernandez LM, Di Minno G: Endovascular thrombolysis in acute mesenteric vein thrombosis: a 3-year follow-up with the rate of short and long-term sequaele in 32 patients. Thromb Res 2010; **126:** 295–298.

15. **Ferro C, Rossi UG, Bovio G, Dahamane M, Centanaro M:** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, mechanical aspiration thrombectomy, and direct thrombolysis in the treatment of acute portal and superior mesenteric vein thrombosis. Cardiovasc Interv Radiol 2007; **30:** 1070–1074.
16. **Flobert C, Cellier C, Berger A, Ngo A, Cuillerier E, Landi B, Marteau P, Cugnenc PH, Barbier JP:** Right colonic involvement is associated with severe forms of ischemic colitis and occurs frequently in patients with chronic renal failure requiring hemodialysis. Am J Gastroenterol 2000; **95:** 195-198.
17. **Gent M, CAPRIE Steering Committee, Luca Messa G:** A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; **348:** 1329-1339.
18. **Heiss P, Loewenhardt B, Manke C, Hellinger A, Dietl KH, Schlitt HJ, Scheibl K, Feuerbach S, Paetzel C:** Primary percutaneous aspiration and thrombolysis for the treatment of acute embolic superior mesenteric artery occlusion. Eur Radiol 2010; **20:** 2948–2958.
19. **Hollingshead M, Burke C, Mauro M, Weeks SM, Dixon RG, Jaques PF:** Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol 2005; **16:** 651–661.
20. **Jansen JO, Loudon MA:** Damage control surgery in a non-trauma setting. Br J Surg 2007; **94:** 789–790.
21. **Michl P, Bilzer M,Waggershauser T, Gülberg V, Rau HG, Reiser M, Gerbes AL:** Successful treatment of chronic Budd-Chiari syndrome with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. J Hepatol 2000; **32:** 516–520.
22. **Montoro MA, Brandt LJ, Santolaria S, Gomollon F, Sánchez Puértolas B, Vera J, Bujanda L, Cosme A, Cabriada JL, Durán M, Mata L, Santamaría A, Ceña G, Blas JM, Ponce J, Ponce M, Rodrigo L, Ortiz J, Muñoz C, Arozena G, Ginard D, López-Serrano A, Castro M, Sans M, Campo R, Casalots A, Orive V, Loizate A, Titó L, Portabella E, Otazua P, Calvo M, Botella MT, Thomson C, Mundi JL, Quintero E, Nicolás D, Borda F, Martinez B, Gisbert JP, Chaparro M, Jimenez Bernadó A, Gómez-Camacho F, Cerezo A, Casal Nuñez E; Workgroup for the Study of Ischaemic Colitis of the Spanish Gastroenterological Association (GTECIE-AEG):** Clinical patterns and outcomes of ischaemic colitis: results of the Working Group for the Study of Ischaemic Colitis in Spain (CIE study). Scand J Gastroenterol 2011; **46:** 236-246.
23. **Nakayama S, Murashima N, Isobe Y:** Superior mesenteric venous thrombosis treated by direct aspiration thrombectomy. Hepatogastroenterology 2008; **55:** 367–370.
24. **Ozdogan M, Gurer A, Gokakin AK, Kulacoglu H, Aydin R:** Thrombolysis via an operatively placed mesenteric catheter for portal and superior mesenteric vein thrombosis: report of a case. Surg Today 2006; **36:** 846–848.
25. **Park WM, Cherry KJ Jr, Chua HK, Clark RC, Jenkins G, Harmsen WS, Noel AA, Panneton JM, Bower TC, Hallett JW Jr, Gloviczki P:** Current results of open revascularization for chronic mesenteric ischemia: a standard for comparison. J Vasc Surg 2002; **35:** 853-859.
26. **Renner P, Kienle K, Dahlke MH, Heiss P, Pfister K, Stroszczynski C, Piso P, Schlitt HJ:** Intestinal ischemia: current treatment concepts. Langenbecks Arch Surg 2011; **396:** 3-11.
27. **Resch TA, Acosta S, Sonesson B:** Endovascular techniques in acute arterial mesenteric ischemia. Semin Vasc Surg 2010; **23:** 29–35.
28. **Ryer EJ, Kalra M, Oderich GS, Duncan AA, Glovizki P, Cha S, Bower TC:** Revascularization for acute mesenteric ischemia. J Vasc Surg 2012; **55:** 1682–1689.
29. **Schmerhorn ML, Giles KA, Hamdan AD, Wyers MC, Pomposelli FB:** Mesenteric revascularization: management and outcomes in the United States, 1988–2006. J Vasc Surg 2009; **50:** 341–348.
30. **Spaander VM, van Buuren HR, Janssen HL:** The management of non-cirrhotic non-malignant portal vein thrombosis and concurrent portal hypertension in adults. Aliment Pharmacol Ther 2007; **26:** 203–209.
31. **Takahashi N, Kuroki K, Yanaga K:** Percutaneous transhepatic mechanical thrombectomy for acute mesenteric venous thrombosis. J Endovasc Ther 2005; **12:** 508–511.
32. **Taourel P, Aufort S, Merigeaud S, Doyon FC, Hoquet MD, Delabrousse E:** Imaging of ischemic colitis. Radiol Clin North Am 2008; **46:** 909-924.
33. **Wang MQ, Lin HY, Guo LP, Liu FY, Duan F, Wang ZJ:** Acute extensive portal and mesenteric venous thrombosis after splenectomy: treated by interventional thrombolysis with transjugular approach. World J Gastroenterol 2009; **15:** 3038–3045.
34. **Yun WS, Lee UK, Cho J, Kim HK, Huk S:** Treatment outcome in patients with acute superior mesenteric artery embolism. Ann Vasc Surg 2013; **27:** 613–620.
35. **Zhou W, Choi L, Liu P, Dardik A, Eraso A, Lumsden AB:** Percutaneous transhepatic thrombectomy and pharmacologic thrombolysis of mesenteric venous thrombosis. Vascular 2007; **15:** 41–45.

Levelezési cím: Dr. Altorjay István
Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98
e-mail: altorjay@med.unideb.hu

A HEPATITIS C ÚJ, INTERFERON-MENTES KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI

Dr. Hunyady Béla[1, 2], Dr. Makara Mihály[3]

(1) Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztroenterológia Osztály, Kaposvár
(2) Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs
(3) Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Magyarország lakosságának 0,5–0,7%-a lehet fertőzött hepatitis C-vírussal, jelentős részük erről nem tud. Az időben felfedezett fertőzés gyógyítható, ezzel elkerülhetők a későbbi következmények és szövődmények (májzsugor, májrák, ezek következményei), megtartható/visszaállítható a munkaképesség és az életminőség, nő a betegségmentes várható élettartam. Mindez egyúttal a továbbfertőzés veszélyének megállítását, a későbbi súlyos májbetegségekből adódó egészségügyi ráfordítási igény jelentős csökkenését eredményezi. Hazánkban a vírus által okozott krónikus májgyulladás első kezelésére a pegilált interferon-alfa és ribavirin kettős kombinációt, míg az ezzel meg nem gyógyuló betegek közül a leginkább rászorulóknál további ún. első generációs proteázgátló készítményekkel (boceprevir, illetve telaprevir) kiegészített hármas kombinációt használunk. Bár utóbbiak jelentős előrelépést jelentettek a betegség kezelésében, és a hazánkban erre jogosult, korábbi kettős kezelésre meg nem gyógyult, előrehaladott fibrosis stádiumú betegek mintegy felénél tartós vírusmentességet eredményeznek, a betegek jelentős része ezekkel a készítményekkel nem gyógyítható meg, egyúttal jelentősek a mellékhatásaik. 2013–2014-ben újabb, direkt a vírus ellen ható készítmények kerültek törzskönyvezésre a világ különböző térségeiben (asunaprevir, daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir), más készítmények törzskönyvezése pedig néhány hónapon belül várható (dasabuvir, ledipasvir, ombitasvir, ritonavirrel felerősített paritaprevir). Ezeknek a készítményeknek az interferon nélküli kombinációival, ribavirin hozzáadásával vagy a nélkül, még az eddig legnehezebben gyógyítható, korábbi kezelésre nem reagáló, előrehaladott fibrosis stádiumú betegek is 90%-os vagy e feletti eséllyel válhatnak vírusmentessé. Az összefoglaló a már törzskönyvezett, vagy közvetlenül törzskönyvezés előtt álló, interferonmentes kombinációban hatékony készítmények meghatározó klinikai vizsgálatait mutatja be.***

Kulcsszavak: ***asunaprevir, boceprevir, daclatasvir, dasabuvir, direkt ható antivirális szer, genotípus, hepatitis C-vírus, interferon, ledipasvir, májrák, májzsugor, ombitasvir, paritaprevir, pegilált interferon, polimerázgátló, proteázgátló, ribavirin, ritonavir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir, vírushepatitis***

HUNYADY B, MAKARA M: NOVEL, INTERFERON-FREE THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C

SUMMARY: ***Approximately 0,5–0,7% of Hungarian population is infected with hepatitis C virus, many of them are not even aware of this fact. Chronic hepatitis C became curable when diagnosed early. As a result of viral elimination, complications (i.e., cirrhosis and its consequences, hepatocellular cancer) can be prevented, quality of life and work productivity can be maintained/restored, spread of the virus as well as health related further expenses can be avoided. Currently, pegylated interferon alfa and ribavirin combination is used as first line therapy in Hungary, while patients with advanced fibrosis, not responding to it, are treated with additional first generation protease-inhibitors (boceprevir or telaprevir). Approximately half of the patients in the above category can clear the virus with these therapies, however, they may cause significant side effects, and still many patients remain infected. During 2013 and 2014, novel direct acting antiviral drugs have been approved for the treatmant of chronic hepatitis C in different regions of the World (asunaprevir, daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir), and registration of further compounds is expected in a few months time (dasabuvir, ledipasvir, ombitasvir, ritonavir boosted paritaprevir). With appropriate interferon-free combinations of these new antivirals, hepatitis C virus can be eliminated in more than 90% of infected patients, including those with advanced fibrosis and/or previous non-response to interferon-based therapies. Results of selected phase II/III clinical studies on the new interferon-free combinations with registered and close-to-registration hepatitis C antivirals are summarized in this review.***

Keywords: ***asunaprevir, boceprevir, daclatasvir, dasabuvir, direct acting antiviral drugs, genotype, hepatitis C virus, hepatocellular cancer, interferon, ledipasvir, liver cirrhosis, ombitasvir, paritaprevir, pegylated interferon, polimerase-inhibitor, protease- inhibitor, ribavirin, ritonavir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir, viral hepatitis***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *315–324.*

A hepatitis C-vírus (HCV) kezelés nélkül 70%-ban válik krónikussá, és csakúgy, mint a sikertelenül kezelteknél, tartós májgyulladást, az esetek jelentős részében májzsugorodást, májrákot és/vagy egyéb szövődményt okoz. Tekintettel az érintettek magas számára (az Európai Unió tagországaiban 15 millióan élhetnek HCV-fertőzéssel, a fertőzés évenként mintegy 86 000 egyén halálát okozza), mind az Egészségügyi Világszervezet, mind az Európai Parlament kiemelten foglalkozik a vírushepatitisek kérdéskörével.[12, 39] Az időben fel nem ismert és/vagy nem kezelt betegség következményeiből adódó, jelenleg is igen jelentős egészségügyi ráfordítás az elkövetkezendő 10 évben várhatóan tovább emelkedik. Megelőző intézkedések, a lakosság tájékoztatása, a veszélyeztetettek csoportjainak behatárolása és szűrése, a fertőzött betegek kezelése ügyében két európai parlamenti képviselő a közelmúltban foglalta össze az Európai Unió tagállamaira irányadó ajánlásokat.[36]

A betegség elleni küzdelem két alappillére a szűrés és a sikeres kezelés. Előbbi a veszélyeztetettek több nagy csoportjában nem megoldott, utóbbi vonatkozásában viszont az elmúlt években jelentős előrelépés történt. A 2003 óta használt pegilált interferon + ribavirin (PegIFN + RBV) kezeléssel a korábban nem kezelt betegek 40–45%-a, a korábban sikertelenül kezelt betegek 5-21%-a volt meggyógyítható. A 2011-ben törzskönyvezésre került két új proteázgátló szer (PI), a boceprevir, illetve telaprevir egyikének PegIFN + RBV melletti alkalmazásával a vírus sikeres elpusztításának esélye ezekben a betegcsoportokban sorrendben 63–75%-ra, illetve 59–66%-ra nőtt – igaz, gyakoribbá és súlyosabbá váltak a mellékhatások is.[33] A kezelési lehetőségek azonban 2013-2014-ben tovább bővültek, és az időben felismert HCV-fertőzés napjainkra csaknem 100%-ban gyógyíthatóvá vált.

A HCV a májsejtekben szaporodik, de a fertőzés májon kívüli megnyilvánulásokkal is járhat. A fertőzés során a fehérjeburokkal körülvett RNS vírus bejut a májsejtekbe, ott kicsomagolódik az RNS a fehérjeburokból, és részben a vírus saját fehérjéinek (enzimek és strukturális fehérjék) szintéziséhez, részben az RNS sokszorozódásához szolgál templátként. Különböző hasítási folyamatok, majd az új víruspartikulumok összeállása után jönnek létre az új fertőzőképes virionok, amelyek a májsejteket elhagyva képesek további májsejtek megfertőzésére. A folyamat szinte minden lépése támadáspontul szolgálhat a vírusfertőzés kezelésében. A gyógyszerkutatások jelenleg három támadásponton eredményeztek a gyógyszertörzskönyvezéshez szükséges, klinikai adatokkal alátámasztott hatásos és biztonságos, a HCV ellen direkt ható antivirális készítményeket (DAA): poliprotein-processzálást gátló NS3/4B proteázgátlók (PI), NS5B polimerázgátlók (nukleozid/nukletid analógok, illetve nem nukleozid/nukletid analógok), NS5B replikációs komplex gátlók.

Korszakváltást jelent a HCV kezelésében, hogy a DAA készítmények nemcsak interferon (IFN) adása mellett, hanem – egymással megfelelően kombinálva – IFN adása nélkül is képesek 90%-os vagy e feletti hatékonysággal vírusmentességet eredményezni, még az eddig legnehezebben gyógyítható, korábbi kezelésre nem reagáló, előrehaladott fibrosis stádiumú betegekben is, a HCV valamennyi genotípusa esetében. Bár egyes szerek esetében a gyógyszer-interakciók fokozott figyelmet igényelnek,[20] előnyt jelent, hogy a nagy hatékonyság mellett a kezelések során lényegesen ritkábban jelentkeznek súlyos mellékhatások, mint az IFN-alapú kezelések kapcsán. Ráadásul a kezelés időtartama is lerövidül (legtöbbször 12 hétre a korábbi 48 héthez képest). A korszakváltást tükrözik az utóbbi hónapokban megjelent, és folyamatosan megújuló nemzetközi szakmai ajánlások.[3, 7, 38]

Az összefoglaló a már törzskönyvezett, vagy törzskönyvezésre benyújtott készítmények meghatározó, IFN-mentes kombinációkban végzett klinikai vizsgálatait mutatja be – a teljesség igénye nélkül (egyebek között nem foglalkozik a HIV-társfertőzöttekkel, vesebetegekkel és más speciális betegcsoportokkal). Az egyes készítmények felsorolását az *1. táblázat*, míg az összefoglalóban tárgyalt IFN-mentes kombinációs lehetőségeket a *2. táblázat* tartalmazza. Az egyes kombinációk bemutatására alfabetikus sorrendben kerül sor.

Interferonmentes kombinációk (szelektált) klinikai vizsgálatai

Asunaprevir + daclatasvir kombináció

Az asunaprevir (ASV) csak Japánban törzskönyvezett készítmény, a daclatasvirrel (DCV) kombinálva a HCV G1b kezelésére.[5] A kombináció engedélyezésére HCV

Rövidítések jegyzéke: ASV: asunaprevir; DCV: daclatasvir; HCV: hepatitis C-vírus; G1-G7: hepatitis C-vírus genotípusok; HCC: hepatocellularis carcinoma; IFN: interferon; CHC: krónikus C-vírus-hepatitis (chronic hepatitis C); F0-F4: májfibrosis-stádiumok; LDV: ledipasvir; ABT2D: paritaprevir/ritonavir+ombitasvir; ABT3D: paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir; PegIFN: pegilált interferon; PI: proteázgátló szer (prorease-inhibitor); RBV: ribavirin; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir; SVR: tartós vírusválasz (sustained viral response)

Nyilatkozat: H. B. előadói/tanácsadói díjban és/vagy kutatási támogatásban részesült az alábbi gyógyszer-előállítóktól/forgalmazóktól: AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Fresenius-Kabi, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD/Merck, Roche Magyarország.

1. táblázat. Törzskönyvezett(®) és törzskönyvezés előtt álló hepatitis C vírus ellen direkt ható antivirális szerek, és genotípus spektrumuk az alkalmazási előírás/feltételezett alkalmazási előírás alapján (a nem regisztrált készítmények esetén csak feltételezés!)

PROTEÁZGÁTLÓK		POLIMERÁZGÁTLÓK		NS5A-GÁTLÓK	
Hatóanyag (név)	**Genotípus-spektrum**	**Hatóanyag (név)**	**Genotípus-spektrum**	**Hatóanyag (név)**	**Genotípus-spektrum**
Boceprevir (Vistrelis®)	G1	Sofosbuvir (Sovaldi®)	G1-G6	Daclatasvir (Gaklinza®)	G1-G4
Telaprevir (Incivo®)	G1				
Simeprevir (Olysio®)	G1, G4				
Asunaprevir* (Sunvepra®)	G1, G1b (?)				
Hatóanyag (kódszám)	**Genotípus-spektrum**	**Hatóanyag (kódszám)**	**Genotípus-spektrum**	**Hatóanyag (kódszám)**	**Genotípus-spektrum**
Paritaprevir/r (ABT-450/r)	G1, G4 ?	Dasabuvir (ABT-333)	G1 (?)	Ombitasvir (ABT-267)	G1, G4 (?)
				Ledipasvir (GS-5885)	G1-G6 (?)

* Csak Japánban törzskönyvezett készítmény. G1-G6: hepatitis C-vírus genotípusok

2. táblázat. Törzskönyvezett(®) és törzskönyvezés előtt álló, a hepatitis C-vírus ellen direkt ható antivirális szerek igazoltan hatékony interferonmentes kombinációs lehetőségei és genotípus-spektrumuk az alkalmazási előírások/feltételezett alkalmazási előírások alapján (a nem regisztrált készítmények esetén csak feltételezés!)

Hatóanyagnév	Genotípusspektrum	Megjegyzés
Sofosbuvir + ribavirin	G1-G6	G1, G4, G5, G6 esetén kizárólag peginterferon-alfa-terápiára alkalmatlan vagy azt nem toleráló olyan betegekben alkalmazható, akiknek sürgősen szüksége van kezelésre (*és más kezelési alternatíva nem áll rendelkezésre)
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	G1, G4	Kizárólag olyan betegben szabad alkalmazni, akik az interferon-kezelést nem tolerálják vagy arra alkalmatlanok és sürgős kezelésre van szükségük (*és más kezelési alternatíva nem áll rendelkezésre)
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin	G1, G3, G4	*Proteázgátlóval sikertelenül kezelt betegekben is hatásos
Sofosbuvir + ledipasvir	G1 (?)	*Proteázgátlóval sikertelenül kezelt betegekben is hatásos. *A ledipasvir nem törzskönyvezett vegyület
Daclatasvir + asunaprevir	G1 (G1b)	Az asunaprevir csak Japánban, daclatasvirral kombinálva, interferonnal nem kezelhető, vagy azt nem toleráló, valamint interferonalapú kezelésre nem reagáló G1 genotípussal fertőzött betegek kezelésére törzskönyvezték (*amennyiben más kezelési alternatíva nem áll rendelkezésre). *G1a altípusban nincsen elég adat
Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir ± ribavirin	G1 (?)	*Nem törzskönyvezett vegyületek
Paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir + ribavirin	G4 (?)	*Nem törzskönyvezett vegyületek.*Csak korábban nem kezelt, nem cirrhosisos betegekben van adat

* Alkalmazási előírásban nem szereplő megjegyzések. G1-G6: hepatitis C-vírus genotípusok

G1b szubtípus esetében a gyártó kérelmet nyújtott be az Egyesült Államok illetékes hatóságához (FDA).

A daclatasvir (DCV) NS5A replikációs komplex gátló HCV elleni szer, az EMA G4 genotípusban PegIFN + RBV mellett is, míg HCV G1, G3 és G4 genotípusban SOF-fal kombinálva törzskönyvezte, *beleértve a korábban első generációs PI kezeléssel meg nem gyógyult G1 betegeket is.*[8]

Japánban végzett vizsgálatban a DCV + ASV kombináció eredményessége (SVR24) HCV G1b szubtípus esetén 24 hetes terápiával IFN-nal nem kezelhető (korábban nem kezelt) vagy azt nem toleráló, illetve korábbi PegIFN + RBV kezelésre nem reagáló betegeknél RBV alkalmazása nélkül sorrendben 87,4% (118/135), illetve 80,5% (70/87), valamennyi beteget figyelembe véve 84,7%, nem cirrhosisos betegeknél 84% (168/200), cirrhosis esetén 90,9% (20/22) volt.[23] Az Európában végzett HALLMARK-DUAL vizsgálatban G1b esetén az SVR12 korábban nem kezelteknél 90% (182/203), korábbi kezelésre nem reagálóknál 82% (168/205), IFN-nal nem kezelhető vagy azt nem toleráló betegeknél 82% (192/235), utóbbiak közül thrombocytopeniával járó előrehaladott fibrosisos/cirrhosisos betegeknél 73% (56/77) volt. Az alcsoportanalízis nem mutatott érdemi különbséget a korábban részlegesen reagálók és nullreagálók között, néhány százalék különbség volt csak a cirrhosisos, illetve nem cirrhosisos betegek között.[29]

Daclatasvir + simeprevir kombináció

A simeprevir (SIM) az USA-ban és Európában a HCV G1 és G4 fertőzés kezelésére törzskönyvezett NS3/4A proteázgátló; IFN-alapú és IFN-mentes kezelésben is engedélyezték. Törzskönyvezésekor a DCV-t nem engedélyezték még, azóta igen.[9]

A LEAGUE-1 vizsgálatban HCV G1b fertőzött, korábban nem kezelt (n = 104), vagy korábbi PegIFN + RBV kezelésre nullreagáló (n = 43) beteget kezeltek DCV + SIM ± RBV kombinációval, a reagálókat a terápiás választól függően 12 (n = 65) vagy 24 (n = 64) hétig. A vizsgálatban a DCV dózisa kisebb volt, mint az azóta megállapított terápiás dózis. A kezeltek 16%-a F3 fibrosis stádiumú, 18%-a cirrhosisos volt. Az SVR12 korábban nem kezelteknél RBV nélkül 85% (12 hetes kezelés: 81%, 24 hetes kezelés: 89%), RBV hozzáadásával 75% (12 versus 24 hét: 75% vs. 74%), a korábban sikertelenül kezelteknél ugyanilyen sorrendben 65% (12 versus 24 hét: 83% – 50%) illetve 95% (12 versus 24 hét: 100% vs. 89%), a korábban nem, illetve korábban sikertelenül kezelt cirrhosisos betegknél egyaránt 9/13–9/13 volt (69%). Nemkívánatos esemény miatt 5/147 betegnél szakították meg a kezelést. HCV G1a betegek exploratorikus vizsgálatára is sor került, 8/12 korábban nem kezelt ért el SVR 12-t, a korábbi kezelésre nullreagálók körében azonban gyakori volt a vírusáttörés, ezért ezt a kart bezárták.[41]

Daclatasvir + sofosbuvir kombináció

A sofosbuvir (SOF) pángenotípusos hatékonyságú, az USA-ban és Európában is törzskönyvezett nukleotid típusú NS5B polimerázgátló; IFN-alapú és IFN-mentes kezelésben is hatásos.[10]

Korábban kezelésben nem részesült HCV G1 (n = 126), HCV G2 (n = 26) és HCV G3 (n = 18) fertőzött beteget, valamint korábban PegIFN + RBV + PI kezeléssel meg nem gyógyult HCV G1 (n = 41) fertőzött beteget kezeltek DCV + SOF ± RBV kombinációval. A SOF + DCV kezelés hatékonysága (SVR12) – RBV hozzáadásával vagy a nélkül – valamennyi vizsgált csoportban meghaladta a 90%-ot, a betegek a kezelést igen jól tolerálták. A korábban nem kezelteknél és a korábban PegIFN + RBV + PI kezeléssel meg nem gyógyult HCV G1 fertőzötteknél egyaránt 98% volt az SVR12, előbbieknél 12 hetes, utóbbiaknál 24 hetes kezeléssel, míg a korábban nem kezelt G2 betegeknél 92%, G3 betegeknél 89% volt az SVR12. A G1a és G1b szubtípussal fertőzöttek gyógyulási aránya egyaránt magas volt (98% és 100%), csakúgy, mint az IL28B nem-CC polimorfizmusúaké (98%). RBV hozzáadásával 94%, RBV nélkül 98% volt az SVR12. Ezek alapján tehát *a SOF + DCV + RBV igazoltan hatékony kezelési mód boceprevirrel vagy telaprevirrel kombinált PegIFN + RBV kezeléssel meg nem gyógyult HCV G1 fertőzött betegeknél is.*[34]

Ledipasvir + sofosbuvir kombináció

A ledipasvirt (LDV) sem az Egyesült Államokban, sem Európában nem törzskönyvezték a kézirat leadásakor, de mindkét illetékes hatósághoz benyújtották törzskönyvezésre, és az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) illetékes bizottsága (CHMP) pozitívan véleményezte. Így hamarosan befogadása várható.[11]

Az ION-1 vizsgálatban korábban nem kezelt HCV G1 fertőzött betegeket kezeltek 12, illetve 24 hétig SOF + LDV kombinációval, RBV hozzáadásával vagy a nélkül (n = 865, cirrhosis: 16%, HCV G1a: 67%). Az egyes csoportokban 97%–99% eredményességről (SVR12) számoltak be. Az életkor, a nem, az etnikum, a HCV G1 szubtípus (G1a vagy G1b), a cirrhosis jelenléte vagy hiánya, az IL28B polimorfizmus, a kiinduló vírustiter, a kiinduló transzaminázértékek, a testtömegindex, az IFN-alkalmasság vagy -alkalmatlanság egyike sem befolyásolta a kezelési eredményeket. A 12 hetes csoportokban mellékhatás miatt nem volt szükséges a kezelés leállítása.[2]

Az ION-2 vizsgálatban korábban PegIFN + RBV ± PI terápiával sikertelenül kezelt HCV G1 fertőzött betegeket kezeltek 12, illetve 24 hétig SOF + LDV kombinációval, RBV hozzáadásával vagy a nélkül (n = 440, cirrhosis: 20%, HCV G1: 79%, korábbi PI kezelés: 52,5%, korábbi relabáló/vírusáttörés: 56%, korábbi nem reagáló: 44%). A 12 hetes kezeléses csoportokban 96%–94%, a 24 hetes kezelés esetén 99% eredmé-

nyességről (SVR12) számoltak be. Az életkor, a nem, az etnikum, a HCV szubtípus (G1a vagy G1b), a cirrhosis jelenléte vagy hiánya, az IL28B polimorfizmus, a kiinduló vírustiter, a kiinduló transzaminázértékek, a testtömegindex, az IFN-alkalmasság vagy -alkalmatlanság, a korábbi kezelés módja és eredménye nem befolyásolta a kezelési eredményeket. Mellékhatás miatt nem történt kezelésleállítás. *Kiemelendő, hogy SOF + LDV kombinációval a korábban PegIFN + RBV + PI kezeléssel sikertelenül kezelt betegek gyógyulási esélye is nagyon jó.*[1]

Az ION-3 vizsgálatban korábban nem kezelt, nem cirrhosisos HCV G1 fertőzött betegeket kezeltek 8, illetve 12 hétig SOF + LDV kombinációval, a 8 hetes karokon RBV hozzáadásával vagy a nélkül (n = 674, HCV G1a: 80%). A 8 hetes kezelési csoportokban 93%-94%, 12 hetes kezelés esetén 95% eredményességről (SVR12) számoltak be. Az életkor, a nem, az etnikum, a HCV szubtípus (G1a vagy G1b), az IL28B polimorfizmus, a kiinduló vírustiter, a kiinduló transzaminázértékek, a testtömegindex, az IFN-alkalmasság vagy -alkalmatlanság egyike sem befolyásolta a kezelési eredményeket. Az RBV nélküli 8 hetes csoportban mellékhatás miatt nem történt kezelésleállítás, a másik két csoportban összesen három esetben.[21]

Az ELECTRON vizsgálatban SOF + LDV és a SOF plusz GS-9669, egy fejlesztés alatt álló NS5B nem nukleozid polimerázgátló kombinációit vizsgálták HCV G1 fertőzött betegekben (G1a: 83%), RBV hozzáadásával vagy a nélkül. Korábban nem kezelt nem cirrhosisos betegekben a SOF + LDV + RBV 12 vagy 6 hétig adva sorrendben 100% versus 68% (n = 25 mindkét csoportban), a korábban sikertelenül kezelteknél (PegIFN + RBV nullreagáló) 12 hetes kezeléssel nem cirrhosisos betegekben RBV hozzáadásával 9/9, cirrhosisos betegekben RBV nélkül 7/10, RBV hozzáadásával 9/9 arányban volt sikeres a kezelés (SVR12). A GS-9669-re vonatkozó eredmények ismertetése nem célja az összefoglalónak.[17]

A LONESTAR nyílt vizsgálatban SOF + LDV fix dózisú kombinációjával (egyetlen tablettában) HCV G1 nem cirrhosisos betegeknél (n = 60) 8 hetes kezeléssel RBV nélkül 19/20 beteg, RBV-vel kiegészítve 21/21 beteg, 12 hetes kezeléssel RBV nélkül 18/19 beteg, míg *PegIFN + RBV + PI kezeléssel meg nem gyógyult HCV G1 fertőzött betegeknél* (n = 40, cirrhosis: 55%, korábbi nem reagáló: 68%) 12 hetes kezeléssel RBV nélkül 18/19, RBV hozzáadásával 21/21 beteg ért el SVR12-t.[27]

Az ELECTRON-2 vizsgálatban 12 hetes SOF + LDV fix dózisú kombinációjával RBV-vel kiegészítve 26/26 korábban nem kezelt HCV G3 fertőzött, illetve 19/19 korábbi SOF-alapú kezelés után relabált HCV G1 fertőzött, RBV nélkül 13/20 HCV G1 fertőzött, Child-Pugh B stádiumú májcirrhosisos beteg ért el SVR 12-t.[16]

Különböző betegcsoportokban további vizsgálatok is zajlottak/zajlanak a kombinációval, amelyek eredménye hasonló hatékonyságot mutat/ígér. Megnyugtató, hogy eredményesen és biztonságosan gyógyíthatók a cirrhosisos és az előrehaladottabb cirrhosis stádiumú betegek is (a meg nem gyógyult betegnél sem rosszabbodott tovább a májműködés), valamint, hogy *a korábbi PegIFN/RBV ± PI kezeléssel meg nem gyógyult, és a korábbi SOF kezelés után relabált betegek is eredményesen kezelhetők – bár egyes csoportokban csak kis esetszámról van szó.*

Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir (ABT2D) + dasabuvir (ABT3D) ± RBV kombináció

A proteázgátló paritaprevirt (ABT-450), a HCV NS5A replikációs komplex gátló ombitasvirt (ABT-267) és a nem nukleozid típusú polimerázgátló dasabuvirt (ABT-333) sem az Egyesült Államokban, sem Európában nem törzskönyvezték, de mindkét illetékes hatósághoz benyújtották törzskönyvezésre. Hatékonyságukról rangos folyóiratokban és a legnagyobb európai és USA-beli kongresszusokon számoltak be.[4, 14, 15, 18, 22, 24, 31, 42]

Fázis 2b klinikai vizsgálatban korábban nem kezelt (n = 438), és korábban PegIFN + RBV kezeléskor nullreagáló (n = 133), nem cirrhosisos beteget kezeltek 14 kezelési csoportban az ABT3D kombináció 2 vagy 3 komponensével, egy csoport kivételével RBV hozzáadásával. Az egyes csoportokban 83% és 96% között volt a gyógyulási arány (SVR24). A teljes ABT3D + RBV terápiával az SVR24 a korábban nem kezelteknél 8, 12, illetve 24 hetes terápiával 88%, 95%, illetve 91% volt, míg a korábban sikertelenül kezelteknél 12, illetve 24 hetes terápiával 93%, illetve 95% volt.[22]

A SAPPHIRE-I vizsgálatban korábban nem kezelt, nem cirrhosisos HCV G1 betegekben (n = 631) a 12 hetes ABT3D + RBV kezelés hatékonysága (SVR12) 96,2%, HCV G1a esetén 95,3%, HCV G1b esetén 98,0% volt.[14]

A SAPPHIRE-II vizsgálatban korábban sikertelenül kezelt (relabáló, parciális reagáló vagy nullreagáló) nem cirrhosisos HCV G1 beteget (n = 394) randomizáltak 12 hetes vagy 24 hetes ABT3D kezelésre. Az SVR12 12 hetes kezeléssel 96,3%, relabálók között 95,3%, korábbi részlegesen reagálók között 100%, korábbi nullreagálók között 95,2% volt.[42]

A PEARL-III és PEARL-IV vizsgálatokban korábban nem kezelt nem cirrhosisos HCV G1b (n = 419) és HCV G1a (n = 305) szubtípussal fertőzött betegnél vizsgálták a 12 hetes ABT3D ± RBV hatékonyságát. Az SVR12 a G1b csoportban ribavirinnel 99,5%, ribavirin nélkül 99,0%, a G1a csoportban sorrendben 97%, illetve 90,2% volt. A vizsgálat alapján tehát a HCV G1a szubtípussal fertőzött betegekben a ribavirin hozzáadása a kombinációhoz előnyösnek tűnik, de erre nincsen szükség korábban nem kezelt nem cirrhosisos G1b fertőzött betegekben.[15] A PEARL-II vizsgálatban a RBV mellőzhetősége szintén igazolódott korábban sikertelenül kezelt nem cirrhosisos G1b fertőzött betegekben.[4]

A TURQUOISE-II vizsgálatban korábban nem kezelt, vagy korábban sikertelenül kezelt kompenzált cirrhosisos HCV G1 beteget (n = 380) randomizáltak 12 hetes vagy 24 hetes ABT3D + RBV kezelésre. Az SVR12 a 12 hetes kezelési csoportban 91,8%, a 24 hetes kezelési csoportban 95,9% volt.[31]

Vizsgálták továbbá az ABT3D + RBV kezelés hatékonyságát májátültetés után rekurráló HCV G1 fertőzés esetén. Kezelés nélkül a HCV miatt transzplantáltaknál a HCV-fertőzés-rekurrencia lényegében 100%. Az előzetes eredmények szerint a kezelést és a 12 hetes követési időpontot elérő 26 betegből 25-nél SVR12 igazolódott (96,2%). Rejekció a kezelés során egy esetben sem jelentkezett.[24]

A PEARL-I vizsgálatban eredményesnek találták továbbá a paritaprevir/r + ombitasvir (ABT2D) + RBV kezelést HCV G4 fertőzött, korábban nem kezelt, nem cirrhosisos betegek kezelésében is: a 42 beteg mindegyike meggyógyult (SVR12).[18]

A fenti vizsgálatokban az ABT2D/3D kezelés RBV hozzáadásával vagy a nélkül ritkán okozott súlyos mellékhatást, lényegesen ritkábban az interferonalapú kettős vagy hármas kezeléseknél megszokottnál. A májátültetéssel kezelt betegek közül is csupán egy esetben volt szükség eritropoietin adására, transzfúzióra pedig náluk sem volt szükség. Mellékhatás miatt az egyes vizsgálatokban mindössze 0,6–2,1%-ban kellett felfüggeszteni a kezelést.

Simeprevir + sofosbuvir kombináció

A SIM alkalmazási előírás szerint a SIM + SOF kombináció HCV G1 és G4 esetén, cirrhosisban szenvedő vagy nem cirrhosisos, korábban nem kezelt vagy korábban PegINF + RBV-vel sikertelenül kezelt olyan betegekben alkalmazható, akik az IFN-kezelést nem tolerálják vagy arra alkalmatlanok, és kezelésük sürgős.[9]

A COSMOS fázis IIa klinikai vizsgálat során RBV-vel vagy a nélkül alkalmazott 12 vagy 24 hetes SIM + SOF terápia hatásosságát és biztonságosságát értékelték nem cirrhosisos, korábbi PegIFN + RBV kezeléssel meg nem gyógyult (kohorsz 1, n = 80, F2: 59%, G1a: 78%), illetve előrehaladott fibrosis stádiumú/cirrhosisos (kohorsz 2, n = 87, cirrhosis: 47%, G1a: 78%), korábban nem kezelt vagy korábbi PegIFN + RBV kezeléssel meg nem gyógyult (54%), HCV G1 fertőzöttekben. Az SVR12 együttesen 92% (154/167), a kohorsz 1-ben 90%, a kohorsz 2-ben 94% volt. A nem cirrhosisos betegekben az RBV hozzáadása, vagy a 24 hetes kezelés nem volt hatékonyabb, mint az RBV nélküli 12 hetes kezelés, míg cirrhosis esetén ezek bármelyike javította néhány százalékkal a hatékonyságot. A két kohorszban együtt 4%-ban (6/162) jelentkezett relapszus: 4 esetben a kiinduláskor Q80K polimorfizmust mutató, 2 esetben az ilyen polimorfizmust kiinduláskor nem mutató G1a szubtípussal fertőzött betegnél. A rezisztencia kialakulására prediszponáló Q80K poliformizmusnak a kezelés előtti előfordulása G1a esetén 40–50% volt (Európában ennél alacsonyabb, kb. 25–30%). A magyar betegek többségét megbetegítő G1b esetén nem fordult elő vírusáttörés vagy relapszus. A súlyos nemkívánatos események gyakorisága 2% volt, a betegek 2%-ában szakították meg a kezelést mellékhatás miatt. A 12 hetes kezelési csoportokban ugyanakkor egyik kohorszban sem volt olyan beteg, aki mellékhatás miatt abbahagyta a kezelést.[28] Az egyes alcsoportok utólagos elemzése alapján a kezelést nem virológiai okból abbahagyó betegeket leszámítva a kohorsz 1-ben a nem cirrhosisos, korábbi kezelésre nullreagáló HCV G1b betegek, illetve a Q80K mutációt nem hordozó G1a betegek mindegyike meggyógyult 12 és 24 hetes kezeléssel is (n = 3-12 az egyes csoportokban), a Q80K mutációt hordozó G1a betegeknél mindkét csoportban 8-8 beteg gyógyult meg kilencből. A kohorsz 2-ben korábban nem kezelt vagy nullreagáló betegek mindegyike meggyógyult 24 hetes kezeléssel, RBV-vel vagy a nélkül is, G1a és G1b esetén is (n = 4-11 az egyes csoportokban), 12 hetes kezeléssel valamennyi G1b beteg (n = 8) és 30/33 G1a beteg meggyógyult, RBV-vel vagy a nélkül is.[25, 35]

Sofosbuvir + ribavirin kombináció

A FISSION vizsgálatban HCV G2/G3 fertőzött betegeket (n = 499, cirrhosis: 20%) kezeltek 12 hétig SOF + RBV vagy 24 hétig PegIFN + RBV kezeléssel. Mindkét kezeléssel 67% SVR12-t értek el, a SOF + RBV kezelés hatékonysága alacsonyabb volt G3 (a betegek 71%-a) mint G2 esetén (56% vs. 97%).[26]

A SOF + RBV hatékonyságát (SVR24) korábban nem kezelt, IFN-alapú kezeléssel kedvezőtlen gyógyulási esélyű HCV G1 genotípussal fertőzött (G1a: 60–80%, afrikai amerikai: 72–92%, IL28B CT/TT: 67–84%, BMI >30: 30–56%; de fibrosis F3/F4 csak 10–28%) alacsony fibrosis stádiumú 10 betegnél 90%-nak, különböző fibrosis stádiumú további 25–25 betegnél az RBV testsúly szerinti adagolásával 68%-nak, alacsony fix dózisú adagoláskor 48%-nak találták; magas volt a relapszusarány (28%−40% a). A kezelés megszakítását eredményező mellékhatást nem észleltek.[30]

A POSITRON és FUSION vizsgálatokban a SOF + RBV kombináció hatásosságát vizsgálták IFN-kezelésre nem alkalmas, illetve arra korábban nem reagáló HCV G2 vagy G3 fertőzött betegeknél. Az előbbi csoportban (n = 207) 12 hetes kezelés hatékonysága (SVR12) 78%, az utóbbiban (n = 103) 12 hetes kezelésé 50%, 16 hetes kezelésé 73% volt. Az SVR12 alacsonyabb volt G3 esetében, mint G2-nél, és alacsonyabb volt cirrhosisos betegeknél, mint cirrhosis nélkül.[19] A hasonló elrendezésű európai vizsgálatban (VALENCE, n = 419, cirrhosis: 21%, korábbi IFN-alapú kezelés: 58%) az SVR12 G2 esetén 12 hetes kezeléssel 93% (68/73), G3 esetén 24 hetes kezeléssel 85% (213/250), cirrhosis nélkül 91%, cirrhosis esetén 68% volt.[40]

A FISSION, POSITRON és FUSION vizsgálatok

során SOF-t tartalmazó kezeléssel meg nem gyógyult HCV G2 vagy G3 fertőzött betegeknél (n = 40, cirrhosis: 34%) a 24 hetes SOF + RBV kombináció a betegek 63%-ában eredményezett gyógyulást (SVR12), lényegesen alacsonyabb arányban, mint a 12 hetes PegIFN + RBV + SOF újrakezelés (n = 26, SVR12: 92%).[13]

A SOF + RBV kombinációt hatékonynak találták nem dekompenzált, cirrhosisos, hepatocellularis carcinoma miatt májátültetésre váró HCV G1-G4 fertőzött betegeknél a májátültetés utáni rekurrencia megelőzésében. Kezelés nélkül a HCV rekurrencia májátültetés után lényegében 100%. A maximum 48 hétre tervezett, a májátültetésig végzett kezeléssel 41/44 ért el vírusmentességet (93%). Az átültetés után 12 héttel 25/39 beteg maradt vírusmentes (SVR12: 64%). Ha a HCV a májátültetés előtt legalább 30 napig nem volt detektálható, csupán egyetlen esetben rekurrált a vírus.[6]

Hasonlóan hatékonynak bizonyult a kombináció májátültetés utáni HCV G1-G4 rekurrencia esetén. Negyven betegből (16 cirrhosisos, 35 kapott már korábban kezelést) 28 ért el vírusmentességet (SVR24) 24 hetes kezeléssel.[32]

Megbeszélés

A HCV kezelésében áttörést jelentett a korábbi PegIFN-RBV kezelés eredményességét jelentősen növelő első generációs proteázgátló szerek (boceprevir, telaprevir) bevezetése, de még ehhez ké-pest is mérföldkő, új korszakot jelent a sofosbuvir, a simeprevir, az asunaprevir, a daclatasvir, és várhatóan a közeljövőben a ledipasvir és az ABT3D kombináció megjelenése. A rendkívül kompetitív terápiás területen néhány további ígéretes hatóanyag fejlesztése leállt/szünetel (pl. alisporivir, danoprevir, deleobuvir, faldaprevir), míg más készítmények fejlesztése 2015-2016-ra vezethet a klinikai gyakorlatban is használható, még újabb gyógyszerek bevezetéséhez (pl. II. generációs proteázgátlók: MK-5172, GS-9451; NS5A replikációs komplex gátlók: MK-8742, GS-5816, samatasvir/IDX719, ACH-3102; nukleotid NS5B polimerázgátló: VX-135; nem nukleozid NS5B polimerázgátlók: GS-9669, TMC647055; egyéb más hatásmechanizmusú vegyületek).

A fentiekben ismertetett (és az itt nem ismertetett) klinikai vizsgálatok alapján a DAA készítmények IFN-mentes kombinációi minden betegcsoportban hatékonyabbnak bizonyultak az IFN-alapú kezeléseknél, kevesebb mellékhatást okoznak, nem befolyásolják a betegek életminőségét, munkavégző képességét, és a terápia időtartama is lényegesen lerövidült. Potenciálisan gyógyíthatóvá váltak a korábban legnehezebben kezelhető betegek, így a hazánkban legalább 400 előrehaladott fibrosis stádiumú, boceprevirrel vagy telaprevirrel sikertelenül kezelt, és további sok száz májátültetés előtt vagy után álló, vagy IFN-alapú kezelésre al-kalmatlan beteg is. Az egyetlen betegcsoport, akiknél nem történtek vizsgálatok, a Child−Pugh C dekompenzált stádiumú májcirrhosisos betegek, sem az IFN-mentes terápia biztonságosságáról/hatékonyságáról, sem arról, vajon esetleges sikeres kezelésük jelent-e előnyt az életminőség vagy a túlélés szempontjából (náluk az IFN-alapú kezelés eleve ellenjavallt).

A csaknem 100%-os hatékonyság, valamint az igen jó tolerálhatóság és biztonságosság miatt – más országokhoz hasonlóan – a kezelésben elsősorban érintettek (betegek és kezelést végzők) Magyarországon is egyértelműen indokoltnak tartják, és célnak tekintik, hogy *a lehető legtöbb – optimálisan valamennyi – arra rászoruló HCV-fertőzött beteg ilyen IFN-mentes kezeléshez juthasson.* Az IFN-mentes kombinációk hazai alkalmazhatósága ugyanakkor a költségvonzat függvénye, az új készítmények ára ugyanis többnyire magas. Az anyagi korlátok szorításában várhatóan ezek a hatékony terápiás lehetőségek csak az IFN-alapú terápiával meg nem gyógyítható, vagy ilyen kezelésre ellenjavallat/intolerancia miatt alkalmatlan betegek, közülük is csak a betegségük előrehaladottsága és/vagy egyéb szempont miatt leginkább rászorulók számára lesznek elérhetők hazánkban. Utóbbiak számára most nyílik először lehetőség a HCV legyőzésére, a fertőzés miatti további májkárosodás megállítására, ezzel – remélhetőleg – a szövődmények elkerülésére. Előrehaladott betegségben a legsürgetőbb a kezelés, mert ebben a stádiumban is várható, hogy vírusmentesség esetén megáll a betegség progressziója, csökkenhet a fibrosis mértéke, és lényegesen ritkábban alakul ki májelégtelenség és/vagy májrák és következményes halál.[37] Megtakarítást jelent továbbá, hogy az IFN-mentes kezelések mellett kevesebb orvosi megjelenésre, laborkémiai vizsgálatra, HCV RNS meghatározásra, mellékhatás (pl. infekció, anaemia, hepaticus dekompenzáció) miatti hospitalizációra és szupportációra (pl. transzfúzió) van szükség. Ez jelentősen csökkenti a járulékos egészségügyi kiadásokat.

Az IFN-mentes kezelés iránti igény várhatóan nemcsak a fenti kategóriákba tartozó sok száz beteg vonatkozásában fog megjelenni. Sok százan lehetnek azok a betegek is, akik a betegség viszonylag enyhébb stádiuma miatt eddig nem vállalták a kisebb (de nem elhanyagolható) gyógyulási eséllyel járó IFN-alapú terápiák kellemetlenségeit és veszélyeit – vagy éppen kezelőorvosuk nem javasolt ilyen kezelést számukra. Bár náluk nem feltétlenül szükséges azonnali terápia, hiba volna megvárni, hogy betegségük progrediáljon. Ahogyan más krónikus betegségekben (diabetes mellitus, hypertonia) sem várjuk meg a kezeléssel a betegség szövődményeit (látásvesztés, végtag elvesztése vagy éppen agyvérzés), a krónikus vírushepatitisek kezelése is korai stádiumban optimális, amikor még nem alakultak ki irreverzíbilis elváltozások a májban vagy más szervekben. Az ellátó rendszer számára kedvező, hogy HCV-fertőzés esetében nem szükséges élethosszig tartó kezelés, a súlyos májbetegség és következményei az új készítményekkel ma már három hónapos egyszeri kezeléssel is elkerülhetők! Ettől várható egy-

úttal, hogy csökken a lakosság körében a HCV-fertőzöttek aránya, hiszen a HCV-ből meggyógyult betegektől nem kaphatják meg mások az emberről emberre terjedő fertőzést.

Az IFN-mentes kombinációk tehát új korszakot jelentenek a HCV kezelésében. Ameddig azonban az egy beteg meggyógyítására fordítandó pénzösszeg (költség/SVR) IFN-mentes kezeléssel lényegesen magasabb, mint IFN-alapú terápiával, hiába gyógyítható meg csaknem minden beteg, és hiába nem kell számolni súlyos mellékhatásokkal, a terápiás terülten rendelkezésre álló zárt keretből összességében kevesebb beteg válhat csak alkalmazásukkal vírusmentessé. Az ellátásban résztvevők és a döntéshozók közös felelőssége, hogy a fertőzöttek felkutatásával és meggyógyításával visszaszorítsák – és távlati célként eradikálják – Magyarországon a HCV-infekciót, megelőzve és csökkentve ezzel a jelenlegi és későbbi egyéni és társadalmi betegségterheket. *Ehhez a kedvezőbb gyógyszerárakon túl megfelelő keret allokálása szükséges – mind a fertőzöttek felkutatására (szűrőprogram), mind kezelésükre.*

Irodalom

1. **Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P; ION-2 Investigators:** Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014; **370:** 1483-1493.
2. **Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P; ION-1 Investigators:** Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014; **370:** 1889-1898.
3. **American Association for the Study of Liver Diseases:** AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. March 21, 2014. http://www.hcvguidelines.org/fullreport
4. **Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksal I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink HW, Rodrigues L Jr, Hu YB, Podsadecki T, Bernstein B:** ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology 2014; **147:** 359-365.
5. **Bristol-Myers Squibb:** Japan approves first all-oral, interferon- and ribavirin-free hepatitis C treatment, Daklinza® (daclatasvir) and Sunvepra® (asunaprevir) dual regimen. Press release. Monday, July 7, 2014. http://news.bms.com/press-release/japan-approves-first-all-oral-interferon-and-ribavirin-free-hepatitis-c-treatment-dakl
6. **Curry MP, Terrault N, O'Leary J, Forns X, Brown R, Jr., Chung RT, Gane G, Fenkel JM, Gordon F, Kuo A, Schiano T, Schiff E, Befeler A, McHutchison JG, Symonds WT, Denning J, McNair L, Arterburn S, Moonka D, Everson G, Afdhal N:** Sofosbuvir plus ribavirin before transplantation prevented HCV infection post-transplant in patients with HCV cirrhosis and HCC: results of an open-label trial. ILTS 2014. Abstract 137.
7. **European Association for the Study of the Liver:** EASL recommendations on treatment of hepatitis C. Apri 15, 2014. http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf
8. E**uropen Medical Agency:** Daklinza. Alkalmazási előírás. 15/09/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf
9. **Europen Medical Agency:** Olysio. Alkalmazási előírás. 04/06/2014 http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf
10. **Europen Medical Agency:** Sovaldi. Alkalmazási előírás. 26/08/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
11. **Europen Medical Agency:** Harvoni recommended for the treatment of chronic hepatitis C. 26/09/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/09/WC500173639.pdf
12. **European Parliament:** Az Európai Parlament nyilatkozata a hepatitis C-ről. 29/03/2007. http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2007-0102+0+DOC+XML+V0//HU
13. **Esteban R, Nyberg L, Lalezari J, Ni L, B. Doehle B, Kanwar B, Brainard D, Subramanian M, Symonds WT, McHut-chison JG, Rodriquez-Torres M, Zeuzem S:** Successful retreatment with sofosbuvir-containing regimens for HCV genotype 2 or 3 infected patients who failed prior sofosbuvir plus ribavirin therapy. J Hepatol 2014; **60:** S4–S5.
14. **Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, Aguilar H, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B:** Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014; **370:** 1594-1603.
15. **Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Marinho RT, Tsai N, Nyberg A, Box TD, Younes Z, Enayati P, Green S, Baruch Y, Bhandari BR, Caruntu FA, Sepe T, Chulanov V, Janczewska E, Rizzardini G, Gervain J, Planas R, Moreno C, Hassanein T, Xie W, King M, Podsadecki T, Reddy KR; PEARL-III Study; PEARL-IV Study:** ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014; **370:** 1983-1992.
16. **Gane EJ, Hyland RH, An D, Pang PS, Symonds WT, Mchutchison JG, Stedman CA:** Ledipasvir/Sofosbuvir fixed-dose combination is safe and effective in difficult-to-treat populations including GT 3 patients, decompensated GT 1 patients, and GT 1 patients with prior sofosbuvir experience. J Hepatol 2014; **60:** S3–S4.
17. **Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, Symonds WT, McHutchison JG, Pang**

PS: Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B lon-lucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. Gastroenterology 2014; **146:** 736-743.

18. **Hezode C, Marcellin P, Pol S, Hassanein T, Fleischer-Stepniewska K, Baykal T, Wang T, Lovell SS, Pilot-Matias T, Vilchez RA:** Results from the phase 2 study: interferon-free regimens of ABT-450/r + ABT-267 with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection. J Hepatol 2014; **60:** S24.
19. **Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley K V, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al-Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S, Nelson DR; POSITRON Study; FUSION Study**: Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med 2013; **368:** 1867-1877
20. **Kiser JJ, Burton JR, Everson GT:** Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; **10:** 596-606.
21. **Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, Schiff E, Ghalib R, Ryan M, Rustgi V, Chojkier M, Herring R, Di Bisceglie AM, Pockros PJ, Subramanian GM, An D, Svarovskaia E, Hyland RH, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Pound D, Fried MW; ION-3 Investigators:** Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med 2014; **370:** 1879-1888.
22. **Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, Everson GT, Kwo P, Foster GR, Sulkowski MS, Xie W, Pilot-Matias T, Liossis G, Larsen L, Khatri A, Podsadecki T, Bernstein B:** Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. N Engl J Med 2014; **370:** 222-232.
23. **Kumada H, Suzuk Yi, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Eley T, McPhee F, Damokosh A, Ishikawa H, Hughes E:** Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology 2014; **59:** 2083-2091.
24. **Kwo P, Mantry P, Coakley E, Te H, Vargas H, Brown R Jr, Gordon F, Levitsky J, Terrault N, Burton J Jr, Xie X, Setze C, Badri P, Vilchez RA, Forns X:** Results of the phase 2 study M12-999: Interferon-free regimen of ABT-450/r/ABT-267 + ABT-333 + ribavirin in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection. J Hepatol 2014; **60:** S47.
25. **Lawitz E, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, Sulkowski MS, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay K, Beumont-Mauviel M, Jacobson IM:** Simeprevir plus sofosbuvir with/without ribavirin in HCV genotype 1 prior null-responder/treatment-naive patients (COSMOS study): primary endpoint (SVR12) results in patients with metavir F3–4 (Cohort 2). J Hepatol 2014; **60:** S524.
26. **Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ:** Sofosbuvir for previcusly untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013; **368:** 1878-1887
27. **Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FEl:** Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2014; **383:** 515-523.
28. **Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM:** Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014 Jul 26. pii: S0140-6736(14)61036-9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61036-9. [Epub ahead of print]
29. **Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, Chang TT, Everson GT, Heo J, Gerken G, Yoffe B, Towner WJ, Bourliere M, Metivier S, Chu CJ, Sievert W, Bronowicki JP, Thabut D, Lee YJ, Kao JH, McPhee F, Kopit J, Mendez P, Linaberry M, Hughes E, Noviello S; on behalf of the HALLMARK-DUAL:** All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet 2014; pii: S0140-6736(14)61059-X. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61059-X. [Epub ahead of print]
30. **Osinusi A, Meissner EG, Lee Y-J, Bon D, Heytens L, Nelson A, Sneller M, Kohli A, Barrett L, Proschan M, Herrmann E, Shivakumar B, Gu W, Kwan R, Teferi G, Talwani R, Silk R, Kotb C, Wroblewski S, Fishbein D, Dewar R, Highbarger H, Zhang X, Kleiner D, Wood BJ, Chavez J, Symonds WT, Subramanian M, McHutchison J, Polis MA, Fauci AS, Masur H, Kottilil S:** Sofosburvir and ribavirin for hapatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics; a randomized clinical trial JAMA; 2013; **310:** 804-811.
31. **Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Forns X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, Podsadecki T, Bernstein B:** ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med 2014; **370:** 1973-1982.
32. **Samuel D, Charlton M, Gane M, Brown R Jr., Curry M, Kwo P, Fontana R, Gilroy R, Teperman L, Muir AJ, McHutchison JG, Symonds WT, Denning J, McNair L, Arterburn S, Terrault N, Forns X, Manns M:** Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation: results of a prospective, multicenter study. J Hepatol 2014; **60:** S499
33. **Sulkowski M, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, Shiffman ML, Yurdaydin C, Dalgard O:** Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavi-

rin therapy for hepatitis C. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; **8:** 212-223.

34. **Sulkowski M, Gardiner D, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; AI444040 Study Group:** Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronis HCV infection. N Engl J Med 2014; **370:** 211-221.
35. **Sulkowski M, Jacobson IM, Ghalibet R, Rodriguez-Torres M, Younossi Z, Corregidor A, Fevery B, Callewaert K, Symonds W, De La Rosa G, Picchio G, Ouwerkerk-Mahadevan S, Lambrecht T, Lawitz E:** Once-daily simegprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in HCV genotype-1 prior null responders with METAVIR F0-2; COSMOS study subgroup analysis. J Hepatol 2014; **60:** S4.
36. **Ulmer T, Hughes G:** Implementation guide on viral hepatitis policies for the European Union Member States. An expert group chaired by Dr. Thomas Ulmer MEP and Staphen Hughes MEP. November 06, 2013. http://www.spg.pt/wp-content/uploads/2014/03/Implementation-Guide-on-Viral-Hepatitis-Policies-for-the-European-Union-Members-States.pdf
37. **van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HL:** Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA 2012; **308:** 2584-2593.
38. **World Health Organisation:** Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 19, 2014. http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/
39. **World Health Organisation:** WHO viral hepatitis resolution. January 23, 2010. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB126/B126_R16-en.pdf
40. **Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Hézode C, Esteban R; VALENCE Investigators:** Sofosbuvir and ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014; **370:** 1993-2001.
41. **Zeuzem S, Hezode C, Bronowicki J-P, Loustaud-Ratti V, Gea F, Buti M, Beumont-Mauviel M, Boparai N, Picchio G, Noviello S, on behalf of the LEAGUE-1 Study Team:** Daclatasvir in combination with simepreir with or without ribavirin for hepatitic C genotype 1 viral infection. CROI 2014, Boston, 03 March 2014. Abstract 28LB. http://www.natap.org/2014/CROI/croi_09.htm
42. **Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B:** Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014; **370:** 1604-1614.

Levelezési cím: Dr. Hunyady Béla
Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztrooenterológia Osztály
7400 Kaposvár, Tallián Gyula u. 20–32.
tel: +36 82 501344, Fax: +36 82 510076
e-mail: bhunyady@yahoo.com

AZ ELHÍZÁS ÉS AZ EMÉSZTŐSZERVI DAGANATOK KAPCSOLATA

Dr. Herszényi László[1], Dr. Barabás Loránd[2], Dr. Tulassay Zsolt[1]

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Sebészeti Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az elhízás az egyik leggyorsabban növekvő előfordulású betegség a fejlett nyugati világban. Az elhízás szorosan összefügg számos rosszindulatú betegséggel, köztük az emésztőszervi daganatokkal. Áttekintjük az elhízással összefüggő carcinogenesis legfontosabb mechanizmusait és a lehetséges kezelési stratégiákat. Az elhízás és a daganatok közötti összefüggés jobb megértése hozzásegíthet a hatékonyabb megelőzéshez.***

Kulcsszavak: ***elhízás, emésztőszervi daganat, carcinogenesis, megelőzés***

HERSZÉNYI L, BARABÁS L, TULASSAY Z: THE LINK BETWEEN OBESITY AND GASTROINTESTINAL CANCERS

SUMMARY: ***Obesity is one of the fastest growing disease in the Western and developing worlds. Obesity is associated with an increased incidence of several malignant disorders including gastrointestinal cancers. We review the proposed mechanisms of obesity-induced carcinogenesis and potential treatment strategies. A better understanding of the mechanisms that link obesity and cancer may uncover targets for prevention.***

Keywords: ***obesity, gastrointestinal cancer, carcinogenesis, prevention***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *325–329.*

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) meghatározása szerint az elhízás (obesitas) túlzott vagy kóros zsírlerakódást jelent a szervezetben, amely károsítja az egészséget.[32] Az elhízás világszerte, de különösen a fejlett nyugati világban a leggyorsabban növekvő előfordulású betegség. Epidemiológiai felmérések szerint az USA-ban a férfiak 71%-a, a nők 62%-a, az Egyesült Királyságban pedig a férfiak 65%-a, a nők 56%-a tekinthető túlsúlyosnak vagy elhízottnak. Az elhízás a gyerekek körében is egyre nagyobb méretet ölt: 15–20%-uk tekinthető túlsúlyosnak vagy elhízottnak.[31]

Az elhízás osztályozását az *1. táblázat* tartalmazza. A 25 kg/m^2 feletti testtömegindex (body mass index, BMI) esetén túlsúlyról, a 30 kg/m^2 feletti BMI esetén pedig elhízásról beszélünk. A BMI nem tesz különbséget a zsírszövet és az egyéb szövetek között, nem tükrözi a szervezetben a zsírelosztást. Korábban a zsírszövetet metabolikus szempontból inaktívnak tekintették, újabban azonban egyértelművé vált, hogy a zsírszövet egy különálló, összetett endokrin, metabolikus és immunszervnek tekinthető. A zsír két formában, subcutan és centrálisan rakódhat le a szervezetben. Igazolódott, hogy a centrális, vagy más néven visceralis zsírszövet metabolikusan aktívabb, mint a bőr alatti, perifériás zsírszövet. Elsősorban a visceralis zsírszövet által kifejtett szisztémás hatás hozható összefüggésbe a daganatbiológiával.[23, 39, 41] Az elhízás bonyolult és összetett folyamatában genetikai, biokémiai, hormonális, környezeti, pszichológiai és kulturális tényezők is közrejátszanak.

1. táblázat. Az elhízás osztályozása

Osztály	BMI (kg/m^2)
Alultápláltság	<18,5
Normális testsúly	18,5–25
Túlsúlyos	25–30
Elhízott (I. fokozat)	30–35
Elhízott (II. fokozat)	35–40
Elhízott (III. fokozat)	>40

BMI: testtömegindex

Az elhízás számos, nem daganatos betegség kockázatát növeli (*2. táblázat*), továbbá a betegek életminőségét is kedvezőtlenül befolyásolja.[29]

2. táblázat. Az elhízás és a nem daganatos betegségek kockázata

Betegség	Relatív kockázat (RR)	
	Nő	Férfi
Diabetes mellitus (2-es típusú)	12,7	5,2
Hypertensio	4,2	2,6
Szívizominfarktus	3,2	1,5
Angina pectoris	1,8	1,8
Stroke	1,3	1,3
Osteoarthrosis	1,4	1,9

Az elhízás és a daganatok epidemiológiája

Epidemiológiai adatok szerint a daganatos megbetegedések több mint 20%-a hozható összefüggésbe az elhízással. Amerikai felmérések szerint az elhízás a daganatos halálokok 15–20%-áért felelős, míg a BMI 25 kg/m^2 alatt tartása évente kb. 90 000 daganatos halált előzhetne meg. Az elhízás számos emésztőszervi és egyéb daganat előfordulásának kockázatát növeli (*3. táblázat*).[5, 8, 13, 18]

Az elhízás a BMI növekedésével arányosan növeli az emésztőszervi (gastrointestinalis, GI) daganatok kockázatát. A GI daganatok relatív kockázatának növekedése férfiakban összességében nagyobb mértékű, mint nőkben (*4. táblázat*).

3. táblázat. Az elhízással összefüggésbe hozható fontosabb rosszindulatú daganatok

Egyéb szervek	Emésztőrendszeri
Veserák	Colorectalis carcinoma
Posztmenopauzális emlőrák	Nyelőcső-adenocarcinoma
Endometriumcarcinoma	Cardiatáji gyomorrák
Ovariumcarcinoma	Pancreasrák
Pajzsmirigyrák	Májrák
Non-Hodgkin-lymphoma	Epehólyagrák
Myeloma multiplex	Epeúti rák
Prosztatarák	

4. táblázat. Az elhízás és az emésztőszervi daganatok kockázata

Daganat	Relatív kockázat (RR)	
	Nők	Férfiak
Colorectalis carcinoma	1,15	1,46
Nyelőcső-adenocarcinoma	1,8	2,8
Pancreasrák	1,2	3,0
Hepatocellularis carcinoma	1,2	1,9

Vastagbélrák

Világszerte évente 1,2 millió új vastagbélrákot (CRC) diagnosztizálunk és 600 000 beteg hal meg ebben a betegségben.[20] A GI daganatok közül a CRC incidenciája és halálozása a legnagyobb. A BMI 5 kg/m^2-rel való emelkedése esetén a CRC relatív kockázata férfiakban 1,24-szeresére nő, nők esetében nem mutatható ki ilyen egyértelmű összefüggés.[35] Igazolódott, hogy a visceralis elhízás a rákmegelőző colorectalis adenomák kialakulásának független kockázati tényezője.[22]

Huszonkilenc vizsgálat friss metaanalízise szerint az elhízás összefüggést mutatott a CRC-s betegek rosszabb túlélési arányával.[45]

Nyelőcső-adenocarcinoma

A nyelőcső-adenocarcinoma incidenciája − vélhetően az elhízással párhuzamosan − rohamosan nő a nyugati világban, újabban a nyelőcső-laphámrák és -adenocarcinoma aránya 50–50%.[7] Számos vizsgálat igazolta, hogy az elhízás a nyelőcső-adenocarcinoma fontos kockázati tényezője. A BMI 5 kg/m^2-rel való emelkedése a nyelőcső-adenocarcinoma relatív kockázatát férfiakban és nőkben egyaránt 1,5-szörösére növeli.[35] Elhízott betegekben gyakoribb a nyelőcsőreflux-betegség (GERD) és a Barrett-nyelőcső.[19, 36] A GERD relatív kockázata (RR) jelentősen megemelkedik (RR: 1,43–1,94) 25–30 kg/m^2 közötti BMI esetén, míg a hasra lokalizálódó elhízás csaknem háromszorosára növeli a Barrett-nyelőcső kockázatát.[4, 12]

Gyomorrák

A gyomorrák világszerte továbbra is az egyik leggyakoribb GI daganat. Megkülönböztetünk distalis (nem cardia) és proximalis (cardia táji) gyomorrákot. Az elhízás kétszeresére növeli a proximalis (cardia táji) gyomorrák kockázatát.[11]

Pancreasrák

Az általános elhízás és a hasra lokalizálódó elhízás a pancreasrák kockázati tényezőinek tekinthetők.[40] Fiatalkorú elhízottak esetében nő a fiatalabb korban megjelenő pancreasrák kockázata. Az elhízás a pancreasrákos betegek egyébként is rossz túlélési esélyeit tovább rontja.[21, 25]

Hepatocellularis carcinoma

A hepatocellularis carcinoma (HCC) incidenciája jelentősen nő a nyugati világban. A növekvő előfordulás csak részben (kb. 50%-ban) magyarázható a hepatitis C-vírus-fertőzés növekvő prevalenciájával. Szá-

mos epidemiológiai adat arra utal, hogy az elhízás, a következményes nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) növeli a HCC kockázatát.[37, 42] Egy prospektív, népességalapú amerikai vizsgálat egyértelműen igazolta, hogy az emelkedett BMI növeli a HCC-s betegek halálozását.[10]

Epehólyag- és epeúti rák

Jó ismert, hogy az epehólyagrák szoros összefüggést mutat az epekövességgel. Az elhízás az epekőképződés egyértelmű kockázati tényezője.[34] Igazolták, hogy az elhízás a nyugati világban mind gyakoribb intrahepaticus cholangiocarcinoma kockázatát kb. másfélszeresére növeli.[17]

Az elhízás és a rák kapcsolatának mechanizmusa

Az elhízással összefüggő carcinogenesis összetett, többtényezős, többlépcsős bonyolult folyamat, amelynek pontos mechanizmusa nem ismert teljes mértékben.[2, 6, 27, 39] A legfontosabb tényezőket az *5. táblázat* foglalja össze.

5. táblázat. Az elhízással összefüggő carcinogenesis fontosabb tényezői

Inzulin és inzulinszerű növekedési faktor jelrendszer
Adipokinek
Genetikai tényezők
Gyulladás
Endotoxaemia
Bél mikrobióta
Nemi hormonok

Az inzulinszerű növekedési faktornak és receptorának az antiapoptotikus hatás mellett sejtproliferációt növelő és proangiogenetikus hatása is van.[14]

A zsírsejtek számos polipeptid típusú növekedési faktort és citokint termelnek, amelyeket adipokineknek nevezünk. Közülük a leptin centrálisan szabályozza az étvágyat, fokozza a sejtproliferációt és az angiogenezist, aktiválja a metalloproteinázokat.[30]

A BMI változásainak 60–80%-át genetikai tényezők határozzák meg.[24] Az elhízáshoz kismértékű idült gyulladás társul, amelyre kóros proinflammatorikus citokintermelés, immunmoduláció jellemző. Az immunmoduláció tovább fokozza a gyulladást, inzulinrezisztenciát idéz elő, anogiogenezist fokozó és daganatproliferációt növelő hatása van.[3]

Az endotoxaemia az elhízással összefüggő gyulladás másik fontos tényezője, amely fokozott bélnyálkahártya-permeabilitással, lipopoliszacharid-tartalmú baktériumok felszaporodásával jár.[33] Kísérleti állatokban egyértelmű összefüggést mutattak ki a bél mikrobióta rendszer változása és az elhízás között. Humán vizsgálatok azt igazolták, hogy elhízott egyénekben csökken a *Becteroides*, és nő a *Firmicutes* törzsek aránya. Mind ez idáig azonban a humán vizsgálatok nem igazolták egyértelműen a bél mikrobióta rendszer szerepét az elhízás kiváltásában és fenntartásában.[2, 28]

Az epidemiológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy a daganatos előfordulás és mortalitás terén a két nem között észlelt különbségek részben a keringő nemi hormonok eltérő szintjével magyarázható.[26]

Kezelés, megelőzés

Az elhízás kezelési, megelőzési lehetőségeit a *6. táblázat* tartalmazza. Jóllehet az elhízás növeli a daganatok előfordulását, nem teljesen egyértelmű, hogy az akaratlagos (tervezett) testsúlycsökkenés (fogyókúra) hogyan befolyásolja a tumorincidenciát. A kérdés pontosabb megválaszolására további, nagy esetszámú, randomizált intervenciós vizsgálatokra lenne szükség.[43]

6. táblázat. Az elhízás kezelésének, megelőzésének lehetőségei

Testsúlycsökkentés (fogyókúra)
Fizikai aktivitás
Bariátriai sebészet
Prebiotikus-probiotikus kezelés

A megfelelő mennyiségű és minőségű fizikai aktivitás (heti 225 perc vagy heti 5 napon, naponta 45 perc közepes terhelés) csökkentheti a daganatok előfordulását és a halálozást. Igazolódott, hogy a fizikai aktivitás csökkenti a CRC és a colorectalis adenomák arányát.[9, 44] A kóros elhízás leghatékonyabb kezelési módszere a bariátriai sebészet.[38] Több mint 6500 gyomor-bypassműtéten átesett beteg és 9422 elhízott egyén 24 éves követése során azt találták, hogy a műtött csoportban a daganatos incidencia 24%-kal, a daganatos halálozás pedig 46%-kal csökkent.[1]

A bél mikrobióta pre- és probiotikumokkal történő módosítása kísérletes körülmények között gátolja a lipogenezist, csökkenti a zsírszövetben az adipocyták számát és méretét, centrálisan csökkentheti az étvágyat, összességében javítja a szénhidrát- és lipidmetabolizmust, csökkenti a gyulladást. Humán körülmények között azonban ezeket a kedvező hatásokat még nem sikerült egyértelműen igazolni. A feltételezett „kedvező”, „jótékony” hatású baktériumok (*Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila*) lehetséges szerepét is további vizsgálatoknak kell megerősíteniük.[15, 16]

Irodalom

1. **Adams TD, Stroup AM, Gress RE, Adams KF, Calle EE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Hopkins PN, Hunt SC:** Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. Obesity (Silver Spring) 2009; **17:** 796-802.
2. **Alemán JO, Eusebi LH, Ricciardiello L, Patidar K, Sanyal AJ, Holt PR:** Mechanisms of obesity-induced gastrointestinal neoplasia. Gastroenterology 2014; **146:** 357-373.
3. **Balistreri CR, Caruso C, Candore G:** The role of adipose tissue and adipokines on obesity-related inflammatory diseases. Mediators Inflamm 2010; **2010:** 802078. doi: 10.1155/2010/802078.
4. **Beddy P, Howard J, McMahon C, Knox M, de Blacam C, Ravi N, Reynolds JV, Keogan MT:** Association of visceral adiposity with oesopahgeal and junctional adenocarcinoma. Br J Surg 2010; **97:** 1028-1034.
5. **Berger NA:** Obesity-associated gastrointestinal tract cancer: from beginning to End. Cancer 2014; **120:** 935-939.
6. **Berger NA:** Obesity and cancer pathogenesis. Ann Ny Acad Sci 2014; **1311:** 57-76.
7. **Bird-Lieberman EL, Fitzgerald RC:** Early diagnosis of oesophageal cancer. Br J Cancer 2009; **101:** 1-6.
8. **Boeing H:** Obesity and cancer – the update 2013. Best Pract Res Clin Endocrinol Metabolism 2013; **27:** 219-227.
9. **Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L:** Physicl activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2012; **104:** 1548-1561.
10. **Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ:** Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003; **348:** 1625-1638.
11. **Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, Risch HA, Gammon MD, Stanford JL, Dubrow R, Schoenberg JB, Mayne ST, Farrow DC, Ahsan H, West AB, Rotterdam H, Niwa S, Fraumeni JF Jr:** Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. J Natl Cancer Inst 1998; **90:** 150-155.
12. **Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, Leighton P, Quesenberry C, Rumore GJ, Buffler PA:** Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. Gastroenterology 2007; **133:** 34-41.
13. **Donohoe CL, Pidgeon GP, Lysaght J, Reynolds JV:** Obesity and gastrointestinal cancer. Br J Surg 2010; **97:** 628-642.
14. **Donohoe CL, Doyle SL, McGarrigle S, Cathcart MC, Daly E, O'Grady A, Lysaght J, Pidgeon GP, Reynolds JV:** Role of the insulin-like growth factor 1 axis and visceral adiposity in oesophageal adenocarcinoma. Br J Surg 2012; **99:** 387-396.
15. **Doré J, Simrén M, Buttle L, Guarner F:** Hot topics in gut microbiota. United European Gastroenterol 2013; **1:** 311-318.
16. **Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS:** Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: the prospects and challenges. Int J Mol Sci 2014; **15:** 4158-4188.
17. **Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, Aithal GP, Card TR:** The antecedents of biliary cancer: a primary care case-control study in the United Kingdom. Br J Cancer 2009; **100:** 178-180.
18. **Hagymási K, Tulassay Z:** Az elhízás szerepe a vastagbéldaganatok kialakulásában. Orv Hetil 2007; **51:** 2411-2416.
19. **Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z:** A gastrooesophageális reflux betegség kórisméje és kezelése: A Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása. Magy Belorv Arch 2011; **64:** 195-202.
20. **Jemal A, Bray F, Center MM:** Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; **61:** 69-90.
21. **Jiao L, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Pfeiffer RM, Park Y, Freedman DM, Gail MH, Alavanja MC, Albanes D, Beane Freeman LE, Chow WH, Huang WY, Hayes RB, Hoppin JA, Ji BT, Leitzmann MF, Linet MS, Meinhold CL, Schairer C, Schatzkin A, Virtamo J, Weinstein SJ, Zheng W, Stolzenberg-Solomon RZ:** Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. Cancer Causes Control 2010; **21:** 1305-1314.
22. **Kang HW, Kim D, Kim HJ, Kim CH, Kim YS, Park MJ, Kim JS, Cho SH, Sung MW, Jung HC, Lee HS, Song IS:** Visceral adiposity and insulin resistance as risk factors for colorectal adenoma: a cross-sectional case-control study. Am J Gastroenterol 2010; **105:** 178-187.
23. **Kershaw EE, Flier JS:** Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; **89:** 2548-2556.
24. **Lee RK, Hittel DS, Nyamandi VZ, Kang L, Soh J, Sensen CW, Shearer J:** Unconventional microarray design reveals the response to obesity is largely tissue specific: analysis of common and divergent responses to diet-induced obesity in insulin-sensitive tissues. Appl Physiol Nutr Metab 2012; **37:** 257-268.
25. **Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, Abbruzzese JL:** Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. JAMA 2009; **301:** 2553-2562.
26. **Lin JH, Giovanucci E:** Sex hormones and colorectal cancer: what have we learned so far? J Natl Cancer Inst 2010; **102:** 1746-1747.
27. **Louie SM, Roberts LS, Nomura DK:** Mechanisms linking obesity and cancer. Biochim Biophys Acta 2013; **1831:** 1499-508.
28. **Musso G, Gambino R, Cassader M:** Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. Annu Rev Med 2011; **62:** 361-380.
29. **Müller-Nordhorn J, Muckelbauer R, Englert H, Grittner U, Berger H, Sonntag F, Völler H, Prugger C, Wegscheider K, Katus HA, Willich SN:** Longitudinal association between body mass index and health-related quality of life. PLOS One, 2014: **9:** e93071.
30. **Nagaraju GP, Aliya S, Alese OB:** Role of adiponectin in obesity related gastrointestinal carcinogenesis. Cytokine Growth Factor Rev 2014 Jun 23. pii: S1359-6101(14)00061-6. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.06.007. [Epub ahead of print].
31. **Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C:** Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systemic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2014; **384:** 766-781.
32. **Ogden CL, Yanovski SZ, Caroll MD:** The epidemiology of obesity. Gastroenterology 2007; **132:** 2087-2102.
33. **Pendyala S, Walker JM, Holt PR:** A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. Gastroente-

rology 2012; **142:** 1100-1101.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.01.034.
34. **Randi Francheschi S, La Vecchia C:** Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. Int J Cancer 2006; **118:** 1591-1602.
35. **Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M:** Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008; **371:** 569-578.
36. **Rosztóczy A, Herszényi L:** Barrett-update-2014. Magy Belorv Arch 2014; **67:** 128-134.
37. **Shimizu M, Tanaka T, Moriwaki H:** Obesity and hepatocellular carcinoma: targeting obesity-related inflammation for chemoprevention of liver carcinogenesis. Semin Immunpathol 2013; **35:** 191-202.
38. **Sweeney TE, Morton JM:** Metabolic surgery: action via hormonal milieu changes, changes in bile acids or gut microbiota? A summary of the literature. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2014; **28:** 727-740.
39. **Tilg H, Moschen AR:** Mechanisms behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. Bet Pract Res Clin Gastroenterol 2014; **28:** 599-610.
40. **Thompson R:** Preventing cancer: the role of food, nutrition and physical activity. J Fam Health Care 2010; **20:** 100-102.
41. **van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL:** Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; **18:** 2569-2578.
42. **Vongsuvanh R, George J, Qiao L, van der Poorten D:** Visceral adiposity in gastrointestinal and hepatic carcinogenesis. Cancer letters 2013; **330:** 1-10.
43. **Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C:** Prospective study of intentional weight loss and mortality in overweight white men aged 40-64 years. Am J Epidemiol 1991; **149:** 491-503.
44. **Wolin KY, Yan Y, Colditz GA:** Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis. Br J Cancer 2011; **104:** 882-885.
45. **Wu S, Liu J, Wang X, Li M, Gan Y, Tang Y:** Association of obesity and overweight with overall survival in colorectal cancer patients: a meta-analysis of 29 studies. Cancer Causes Control 2014. Jul 29. DOI: 10.0007/s10552-014-0450-y [Epub ahead of print].

Levelezési cím: Dr. Herszényi László
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
e-mail: herszenyi.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

MENNYIRE KÖVETJÜK A GERD KEZELÉSÉRE SZÓLÓ IRÁNYELVEKET A HAZAI ALAPELLÁTÁSBAN?

Dr. Márkus Bernadett[(1)], Dr. Herszényi László[(2)], Dr. Rosztóczy András[(3)], Dr. Wittmann Tibor[(3)], Dr. Tulassay Zsolt[(2)], Dr. Kalabay László[(1)]

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Tanszék
(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
(3) Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Világszerte, így nálunk is a gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) eseteinek jelentős részét az alapellátásban ismerik fel és kezelik. Az érvényes irányelvek a step-down kezelés, valamint a protonpumpagátló (PPI) gyógyszerek elsődlegességét hangsúlyozzák. A szerzők korábbi, önkéntes, anonim kérdőívkitöltésen alapuló keresztmetszeti vizsgálata szerint a megkérdezett háziorvosok fele a step-up, 47%-a a step-down kezelést választja. E vizsgálat célja a step-up és a step-down kezelést választó orvosok összehasonlítása (1. kohorsz vizsgálat), valamint a háziorvos szakorvosjelöltek és aktív szakorvosok GERD terápiás gyakorlatának összehasonlítása (2. kohorsz vizsgálat). Az 1. kohorsz vizsgálatban az adatbázis alcsoportból 181, a step-up és 176, a step-down kezelést választó háziorvos felelt meg a beválasztási kritériumoknak. A 2. kohorsz vizsgálatban 65 háziorvos szakorvosjelölt adatait hasonlították össze 264 aktív szakorvoséval. Eredményeik szerint az 1. kohorsz vizsgálatban a step-down kezelést választók szignifikánsan fiatalabbak (54 ± 10 vs. 59 ± 10 év, átlag ± SD, p <0,001), praxisévük kevesebb (21 ± 11 vs. 25 ± 11 év, p = 0,003). Több GERD betegről tudnak (184 ± 139 vs. 176 ± 211, p = 0,038), inkább tekintik kizárólagosnak a PPI-kezelést (75/101 vs. 19/160, p <0,001), kevésbé veszik figyelembe a GERD tünetek súlyosságát (10/166 vs. 1/180, p = 0,009), de remisszióban inkább váltanak hisztaminreceptor-antagonistákra (H2RA-ra), mint a step-up kezelést választók. A 2. kohorsz vizsgálatban a szakorvosjelöltek lényegesen többre becsülik a GERD-es betegek számát a praxisban, mint a szakorvosok (285 ± 186 vs. 206 ± 187, p = 0,003). Mindkét csoport egyenlő arányban (38%, ill. 39%) választja enyhe GERD esetében a PPI-t, a H2RA-t a szakorvosok részesítik inkább előnyben (51% vs. 37%), az antacidákat a szakorvosjelöltek említik gyakrabban (25 vs. 9%, p = 0,001). Az OTC készítmények jelentőségét a szakorvosjelöltek nagyobbra (29 ± 18% vs. 21 ± 16%, p = 0,001), az általuk felírt PPI-hez történő adherenciát kisebbre (65 ± 18% vs. 70 ± 19%, p = 0,030), az antacidákét nagyobbra (55 ± 30% vs. 44 ± 29%, p = 0,026) értékelték. Összegezve, a step-down kezelést választók fiatalabbak és az irányelveknek megfelelően inkább PPI-t választanak, mint a step-up kezelés hívei. Mindkét kohorsz vizsgálat eredményei arra világítanak rá, hogy nagyobb hangsúlyt kell fektetni a GERD kezelésére érvényes irányelvek oktatására.***

Kulcsszavak: ***gastrooesophagealis reflux betegség (GERD), step-up, step-down kezelés, háziorvos szakorvosjelölt, háziorvos szakorvos, alapellátás***

MÁRKUS B, HERSZÉNYI L, ROSZTÓCZY A, WITTMANN T, TULASSAY Z, KALABAY L: TO WHAT EXTENT DO WE FOLLOW THE GUIDELINES OF GERD THERAPY IN NATIONAL PRIMARY CARE?

SUMMARY: ***Most cases of gastro-oesophageal reflux diseases (GERD) are diagnosed and treated in primary care. Current guidelines underline the importance of step-down treatment and proton-pump inhibitors (PPIs). Authors' previous cross-sectional study using anonymous, voluntary questionnaire has shown that step-up therapy was chosen by half of the family doctors and step-down therapy by 47% thereof. The aims of the study were: 1. Comparison of family doctors choosing step-up and step-down therapies (Cohort study 1), 2. Comparison of residency trainees and specialists in family medicine in terms of therapeutic approach of GERD (Cohort study 2). In the cohort study 1: Out of the initial database 181 family doctors choosing step-up and 176 preferring step-down therapy met the inclusion criteria. In the cohort study 2: Data of 65 residency trainees in family medicine were compared to those of 264 active specialists of family medicine. According to the results of cohort study 1: Family doctors preferring step-down therapy were significantly younger (54 ± 10 vs. 59 ± 10 years, mean ± SD, p < 0.001), had shorter time in practice (21 ± 11 vs. 25 ± 11 years, p = 0.003), knew about more patients with GERD (184 ± 139 vs. 176 ± 211, p = 0.038), regarded PPI treatment more exclusive (75/101 vs. 19/160, p < 0.001), considered less the severity of GERD (10/166 vs. 1/180, p = 0.009) but are more prone to***

change for histamine receptor antagonists (H2RAs) during remission then those preferring step-up treatment. Step-down therapy was chosen by family doctors with additional specialization in internal medicine or gastroenterology slightly more frequently than by those without them. The results of the cohort study 2 confirmed, that residency trainees estimate the number of patients with GERD significantly higher than specialists in family medicine (285 ± 186 vs. 206 ± 187, p = 0.003). Although PPIs are chosen with the same frequency by both groups (38%, and 39%, respectively), H2RAs are preferred by specialists (51 vs. 37%), and antacids by residency trainees (25 vs. 9%, p = 0.001). Residency trainees estimate the importance of OTC drugs higher (29 ± 18% vs. 21 ± 16%, p = 0.001), the adherence to PPIs prescribed by family doctors lower (65 ± 18% vs. 70 ± 19%, p = 0.030), and that of antacids higher (55 ± 30% vs. 44 ± 29%, p = 0.026) than specialists in family medicine. Summarizing, family doctors choosing step-down therapy are younger and, according to the guidelines, prefer PPIs compared to those choosing step-up treatment. Results of both cohort studies underline the importance of education according to current treatment guidelines of GERD.

Keywords: ***gastrooesophageal reflux disease (GERD), step-up, step-down treatment, residency trainee, specialist in family medicine, primary care***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *330–334.*

A gastrooesophagealis reflux (GERD) gyakoriságát (Európában 10–20%) és az érintett betegek nagy számát tekintve nem meglepő, hogy a betegség felismerése és terápiája az alapellátó orvos tevékenységi körébe tartozik mind külföldön,[2, 3, 4, 11] mind Magyarországon.[5, 6, 7] Ezzel összhangban a hivatalos Háziorvosi Hatásköri Lista a szövődménymentes, valamint az ismert, kivizsgált és egyensúlyban lévő szövődményes GERD kezelését a családorvos önálló alaptevékenységei közé sorolja.[1] A GERD kezelésére vonatkozó hazai és külföldi irányelvek a step-down kezelés, valamint a protonpumpagátló (PPI) gyógyszerek elsődlegességét hangsúlyozzák.[10] A H_2-receptor-antagonista (H2RA) gyógyszerek csak enyhe GERD esetében, a step-down kezelés alsó lépcsőjében jönnek szóba. A tolerancia kialakulását figyelembe véve csak átmenetileg (ideálisan szükség szerint, „on demand") alkalmazhatók.[7, 10]

A hazai alapellátásban a GERD kezelésére alkalmazott stratégiákat országos, csaknem 500 háziorvos körében felmérő tanulmányunk ez év elején látott napvilágot a Magyar Belorvosi Archívum hasábjain.[8] Szembetűnő és elgondolkoztató volt, hogy a megkérdezett családorvosok fele a step-up, 47%-a a step-down kezelést választotta. Az enyhe GERD kezelésére PPI-ket 37%-ban, H_2-receptor-antagonistákat (H2RA) 47%-ban, antacidákat 13%-ban, ezek kombinációját 3%-ban választották elsőként. A kollégák döntő többsége figyelembe vette a GERD-tünetek gyakoriságát, súlyosságát.[8]

Jelen munkánkban kettős célt tűztünk ki. Az előzőkben leírtakat tovább elemezve arra voltunk kíváncsiak, hogy van-e különbség a step-up és a step-down terápiát választó családorvosok között az életkor, a gyakorlat, a szakképzettség, a praxissal vagy a GERD terápiájának egyéb vonatkozásait illetően (1. kohorsz vizsgálat). Emellett kíváncsiak voltunk arra is, hogy van-e különbség a háziorvostan szakorvosjelöltek és a szakorvosok GERD-terápiás gyakorlata között (2. kohorsz vizsgálat).

Vizsgálati személyek, módszerek

A 493 háziorvos által adott válaszokat tartalmazó, különböző, nem csak belgyógyászati vagy gasztroenterológiai továbbképzésen kiosztott, önkéntes, anonim kérdőív kitöltésével kapott keresztmetszeti adatbázist már korábban leírtuk.[8] A megkérdezettek életkora, a praxisban eltöltött idő, a praxis helye és jellege alapján a minta országosan reprezentatívnak tekinthető. A két kohorsz vizsgálat alcsoportjainak kialakítása a következők szerint történt:

1. kohorsz vizsgálat. A step-up és a step-down kezelést választó összes, felnőtt vagy vegyes praxisban dolgozó szakorvost válogattuk be és hasonlítottuk össze. Kizárási kritériumnak tekintettük, ha az előzetesen megjelölt kérdések közül akár csak egy kérdésre nem kaptunk választ.

2. kohorsz vizsgálat. A korábban leírt kérdőívet 65 háziorvostan szakorvosjelölt is kitöltötte (I-III. évfolyam, vegyesen). Az összehasonlításhoz a praxis jellege (felnőtt, vegyes) szerint illesztett, a kiindulási adatbázisban szereplő szakorvosok csoportját használtuk. Ez utóbbi csoport beválasztási kritériumai a következők voltak: saját, felnőtt vagy vegyes praxis, nem oktató praxisban dolgozzon, legalább 60 GERD-es betegről tudjon a praxisban, a kérdőíveken csak az előre meghatározott válaszok valamelyikét jelölje meg.

Eredmények

A GERD kezelésére a step-up és a step-down kezelést választó háziorvosok adatait az *1. táblázatban* hasonlítottuk össze. A step-down kezelést választók statisztikailag szignifikánsan fiatalabbak, praxisévük kevesebb, valamelyest több GERD betegről is tudnak. Inkább tekintik kizárólagosnak a PPI-kezelést, kevésbé veszik figyelembe a GERD tünetek súlyosságát. Remisszióba került beteg esetében inkább váltanak H2RA-ra (53 vs. 42%, p = 0,040). A step-down keze-

1. táblázat. A step-up és a step-down kezelést választó háziorvosok összehasonlítása

	Step-up (n = 181)	Step-down (n = 176)	p*
Életkor (év)	59 ± 10	54 ± 10	< 0,001
Férfi/nő	83 / 98	88 / 88	NS
Praxisban eltöltött évek száma	25 ± 11	21 ± 11	0,003
Belgyógyászat vagy gasztroenterológia szakképesítés (van / nincs)	58 / 123	65 / 111	NS
Praxis helye (Budapest / nagyváros / kisváros / falu / egyéb)	55 / 23 / 56 / 45 / 5	60 / 24 / 46 / 43 / 3	NS
Praxis jellege (felnőtt / vegyes)	139 / 43	137 / 39	NS
GERD betegek száma	176 ± 211	184 ± 139	0,038
Minden GERD betegnek protonpumpagátló (PPI) kezelést javasolt (függetlenül a súlyosságtól)? (igen / nem)	19 / 160 1	75 / 101	< 0,001
Milyen szert választ elsőként enyhe GERD esetében? (H2RA / PPI / antacida)	130 / 18 / 33	58 / 115 / 2	< 0,001
A gyógyszer kiválasztásakor figyelembe veszi-e a GERD-tünetek gyakoriságát, súlyosságát? (igen / nem)	180 / 1	166 / 10	0,009
A PPI-kezelés mellett remisszióba került beteg esetében milyen fenntartó kezelést alkalmaz? (PPI / H2RA)	105 / 76	83 / 93	0,040
A GERD miatt belgyógyászati vagy gasztroenterológiai konzíliumba – endoszkópiára küldött betegek aránya (%)	40 ± 27	41 ± 28	NS
Betegei milyen javaslat alapján szedik a GERD-gyógyszereket (%):			
Öngyógyítás, OTC készítmények	21 ± 16	21 ± 17	NS
Családorvosi javaslat	48 ± 19	51 ± 20	NS
Belgyógyász-gasztroenterológus javaslat	31 ± 18	31 ± 18	NS
Betegeinek hány százaléka szedi *valóban* az Ön által a GERD kezelésére felírt gyógyszereket?			
PPI	69 ± 22	72 ± 18	NS
H2RA	60 ± 27	56 ± 26	NS
Antacida	44 ± 31	40 ± 22	NS
Betegeinek hány százaléka szedi *valóban* a belgyógyászati vagy gasztroenterológiai szakrendelésen a GERD kezelésére felírt gyógyszereket?			
PPI	71 ± 24	73 ± 21	NS
H2RA	60 ± 29	58 ± 27	NS
Antacida	45 ± 33	45 ± 28	NS

* Mann–Whitney, chi^2-teszt, NS: nem szignifikáns különbség

lést választó aktív háziorvosok közül többnek volt belgyógyászat vagy gasztroenterológia szakképesítése is, de a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns (37 vs. 32%, p = 0,331).

Az 1. táblázatból kitűnik, hogy mind a step-up, mind a step-down kezelést választók csoportjában úgy ítélték meg a kollégák, hogy a családorvosi javaslattal felírt gyógyszereket szedik a betegek leginkább, ezt követi a belgyógyász vagy gasztroenterológus által adott javaslat, majd az öngyógyítás céljából (OTC) szedett gyógyszerek következnek (Kruskal-Wallis teszt, p <0,001).

A háziorvos szakorvosjelöltek és saját praxisban dolgozó szakorvosok adatait a *2. táblázat* mutatja. A nemek arányát és a praxis helyét illetően a két csoport között szignifikáns különbség mutatkozik. Érdekes módon a szakorvosjelöltek nagyobbnak becsülik a GERD-es betegek számát, mint a szakorvosok. Szembetűnő, hogy bár mindkét csoportban 38, ill. 39%-ban választják enyhe GERD esetében a PPI-t, a H2RA-t a szakorvosok részesítik inkább előnyben (51% vs. 37%), az antacidákat a szakorvosjelöltek említik gyakrabban (25 vs. 9%, p = 0,001). Ez utóbbi csoport az OTC szerek és az antacidák jelentőségét nagyobbnak, az általuk felírt PPI-hez való adherenciát kisebbnek értékeli. A step-up és a step-down kezelést választók arányában nincs különbség.

2. táblázat. A háziorvos szakorvosjelöltek és szakorvosok összehasonlítása

	Szakorvosjelölt (n = 65)	Szakorvos (n = 264)	p*
Életkor	31 ± 6	55 ± 10	< 0,001
Férfi/nő	14 / 51	116 / 148	0,001
Praxisban eltöltött évek száma	1 ± 1	22 ± 11	< 0,001
Praxis helye (Budapest / nagyváros / kisváros / falu)	33 / 10 / 14 / 8	82 / 40 /82 / 60	0,017
Praxis jellege (felnőtt / vegyes)	57 / 8	214 / 50	NS
GERD betegek száma	285 ± 186	206 ± 187	0,003
Minden GERD betegnek protonpumpagátló (PPI) kezelést javasolt (függetlenül a súlyosságtól)? (igen / nem)	17 / 48	69 / 195	NS
Milyen szert választ elsőként enyhe GERD esetében? (H2RA / PPI / antacida)	24 / 26 / 16	135 / 103 / 26	0,001
A gyógyszer kiválasztásakor figyelembe veszi-e a GERD-tünetek gyakoriságát, súlyosságát? (igen / nem)	2 / 63	8 / 256	NS
Melyik stratégiát alkalmazza? (step-up / step-down)	35 / 30	124 / 140	NS
A PPI-kezelés mellett remisszióba került beteg esetében milyen fenntartó kezelést alkalmaz? (PPI / H2RA)	34 / 31	135 / 129	NS
A GERD miatt belgyógyászati vagy gasztroenterológiai konzíliumba – endoszkópiára küldött betegek aránya (%)	35 ± 23	39 ± 25	NS
Betegei milyen javaslat alapján szedik a GERD gyógyszereket (%):			
Öngyógyítás, OTC készítmények	29 ± 18	21 ± 16	0,001
Családorvosi javaslat	46 ± 18	49 ± 18	NS
Belgyógyász-gasztroenterológus javaslat	28 ± 16	30 ± 18	NS
Betegeinek hány százaléka szedi valóban az Ön által a GERD kezelésére felírt gyógyszereket (%)?			
PPI	65 ± 18	70 ± 19	0,030
H2RA	55 ± 24	58 ± 26	NS
Antacida	48 ± 29	40 ± 28	NS
Betegeinek hány százaléka szedi valóban a belgyógyászati vagy gasztroenterológiai szakrendelésen a GERD kezelésére felírt gyógyszereket?			
PPI	70 ± 21	72 ± 22	NS
H2RA	60 ± 28	58 ± 28	NS
Antacida	55 ± 30	44 ± 29	0,026

* Mann–Whitney, chi^2-teszt, NS: nem szignifikáns különbség

Az 1. kohorsz vizsgálati eredményeihez hasonlóan itt is azt találtuk, hogy mind a szakorvosjelöltek, mind a szakorvosok úgy ítélték meg, hogy betegeik a GERD-gyógyszereket leginkább családorvosi javaslat alapján szedték (Kruskal-Wallis teszt, p <0,001). A szakorvosjelöltek csoportjában ezt az OTC, majd szakorvosi javaslat követe, a háziorvos szakorvosok csoportjában a belgyógyász-gasztroenterológus által adott javaslat, majd az öngyógyítás (OTC) volt a javaslat sorrendje.

Megbeszélés

A betegség prevalenciáját, az érintettek számát tekintve a GERD terápiája nemcsak orvosszakmai, hanem komoly gazdasági kérdés is. A kezelés irányelvei a step-down kezelést és a PPI-gátlókat helyezik előtérbe.[7] A step-up kezelés költséghatékonysága rossz, a tartós H2RA-kezelés során pedig tolerancia alakul ki. Így a H2RA csak a step-down kezelés legalsó lépcsőjében, valamint „on-demand” terápiaként javasolt.[6, 10]

Az 1. kohorsz vizsgálat két csoportjában a kollégák 180 körülire becsülik praxisukban a GERD betegek számát, melyből az 1500 fős átlagos kártyaszámot tekintve 12%-os prevalencia becsülhető. Ez megfelel az európai felmérések eredményeinek.[2] Bár Magyarországon a háziorvosok életkora magas, a step-down terápiát választók azonban a fiatalabbak közé tartoznak, és a

praxisban eltöltött idejük is kevesebb. A GERD-es betegek becsült számában található eltérés a diagnózis iránti „éberségüket” jelezheti. Inkább tekintik elsődlegesnek a PPI adását, kevésbé veszik figyelembe a GERD-tünetek súlyosságát, gyakoriságát, viszont inkább átállnak H2RA-ra. Ezek a különbségek arra engednek következtetni, hogy jobban követik a jelenleg érvényes irányelveket.

Az alapellátásban folytatott GERD-terápiás gyakorlatról kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Szarka N. és mtsai eredményei szerint a háziorvosi rendelőkben a betegek elégedettebbek a betegségről kapott tájékoztatással, mint a szakrendelőben.[12] Lacy és mtsai összesen 214 orvos: háziorvos, belgyógyász és gasztroenterológus kérdőíves adatait dolgozták fel.[9] Eredményeik szerint az orvos életkora, a praxisban eltöltött ideje, valamint az ellátóhely jellege (egyetemi vagy nem egyetemi) határozza meg a GERD diagnózisának és kezelésének gyakorlatát. A belgyógyászat vagy gasztroenterológus szakképesítéssel rendelkezők inkább választották a step-down kezelést.[9] Az életkor és a praxisban eltöltött idő jelentőségét a mi eredményeink is alátámasztják. A szakképesítés jelentőségével kapcsolatban mi is azt a trendet találtuk, hogy a belgyógyászat vagy gasztroenterológia szakképesítéssel rendelkezők jobban követik az irányelveket. Bár a praxis jellegét, földrajzi elhelyezkedését tekintve a jelen összehasonlításban nem találtunk jelentős eltérést, lényeges, hogy a kisebb településeken dolgozók nagyobb arányban küldik tovább szakrendelésre a GERD betegeket.[8]

A 2. kohorsz vizsgálat eredményei között figyelemre méltó, hogy a szakorvosjelöltek által becsült GERD betegszám jelentősen nagyobb, ami talán a diagnosztikus éberséggel magyarázható. Ők a H2RA-kat kevésbé (37% vs. 51%), ugyanakkor az antacidákat inkább tekintik első szernek, mint a szakorvosok. Nagyobb jelentőséget tulajdonítanak az OTC szereknek is. A különbségek értékelésekor figyelembe kell venni, hogy a szakorvos referenciacsoport azonban a nem, de ami jelentősebb lehet, a földrajzi megoszlás szempontjából is jelentősen eltér a szakorvosjelölt csoporttól. Emellett a szakorvosjelöltek csoportjában mindhárom évfolyam (a törzsképzési és szakgyakorlati időt töltő) növendékei szerepelnek, így szakmai fejlődésük is befolyásolhatta az eredményeket.

Mindkét kohorsz vizsgálat eredményei arra világítanak rá, hogy nagyobb hangsúlyt kell fektetni a modern kezelés oktatására, a szakorvos-továbbképzés és a szakorvosképzés területén egyaránt.

Irodalom

1. A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja a Háziorvosi Hatásköri Listáról. Egészségügyi Közlöny 2011; **61:** 1317-1378.
2. **Dent J, El-Serag HB, Wallander M-A, Johansson S:** Epidemiology of gastrooesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005; **54:** 710–717.
3. **Flook N, Jones R, Vakil N:** Approach to gastroesophageal reflux disease in primary care: putting the Montreal definition into practice. Can Fam Physician 2008; **54:** 701-705.
4. **Flook NW, Moayyedi P, Dent J, Talley NJ, Persson T, Karlson BW, Ruth M:** Acid-suppressive therapy with esomeprazole for relief of unexplained chest pain in primary care: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2013; **108:** 56-64.
5. **Herszényi L, Rosztóczy A, Kalabay L, Wittmann T, Tulassay Zs:** A nyelőcső refluxbetegség osztályozásának nehézségei. Magyar Belorv Arch 2013; **66:** 61-69.
6. **Herszényi L:** Hogyan kezeljük hatékonyabban a refluxos betegeket? Siker az éjszakai refluxos tünetek kezelésében. Családorvosi Fórum 2009; **5:** 13-18.
7. **Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z:** A gastrooesophagealis refluxbetegség kórisméje és kezelése: a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása. Magyar Belorv Arch 2011; **64:** 195-202.
8. **Kalabay L, Márkus B, Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z:** A GERD kezelése a napi gyakorlatban. Magyar Belorv Arch 2014; **67:** 15-18.
9. **Lacy BE, Crowell MD, Riesett RP, Mitchell A:** Age, specialty, and practice setting predict gastroesophageal reflux disease prescribing behavior. J Clin Gastroenterol 2005; **39:** 489-494.
10. **McRorie JW, Kirby JA, Miner PB:** Histamin2-receptor antagonists: rapid development of tachyphilaxis with repeat dosing. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2014; **5:** 57-62.
11. **Ruigómez A, Johansson S, Wernersson B, Fernandéz Cantero O, Garcia Rodriguez LA:** Gastroesophageal reflux disease in primary care: using changes in proton pump inhibitor therapy as an indicator of partial response. Scand J Gastroenterol 2012; **47:** 751-761.
12. **Szarka N, Nagykáldi Zs, Végh M, Oberling J:** A gastrooesophagealis refluxban szenvedő betegek elégedettségének felmérése. Orv Hetil 2013; **154:** 1713–1718.

Levelező szerző: Dr. Kalabay László
Semmelweis Egyetem ÁOK Családorvosi Tanszék
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.
e-mail: kalabay.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

GENETIKAI ÉS BIOINFORMATIKAI MEGKÖZELÍTÉSEK JELENTŐSÉGE A MELLÉKVESE-DAGANATOK DIAGNÓZISÁBAN

Fördős Csaba, Dr. Nagy Zoltán, Dr. Igaz Péter

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A genetikai és bioinformatikai megközelítések a korszerű onkológiában mind nagyobb jelentőségre tesznek szert. A mellékvese daganatai körében is egyre több adat támogatja ezek jelentőségét. Különösen jelentős a genetika szerepe a mellékvesevelőből kiinduló phaeochromocytoma kórisméjében, hiszen a sporadikus phaeochromocytomák 25-30%-a autoszomális domináns öröklődésű monogénes daganatszindrómák talaján alakul ki. A modern bioinformatikai alapú, mRNS- és mikroRNS-mintázatok vizsgálata hasznos lehet a jó- és rosszindulatú mellékvesekéreg- és mellékvesevelő-kiindulású daganatok elkülönítésében, ami mind a preoperatív, mind a kórszövettani diagnózist elősegítheti.***

Kulcsszavak: ***mellékvese, daganat, phaeochromocytoma, genomika, mikroRNS, biomarker***

FÖRDŐS CS, NAGY Z, IGAZ P: RELEVANCE OF GENETIC AND BIOINFORMATIC APPROACHES IN THE DIAGNOSIS OF ADRENAL TUMOURS

SUMMARY: ***Genetic and bioinformatics approaches are getting more and more important in modern oncology. Several lines of evidence support the relevance of these approaches. The use of genetics is fundamental in the diagnosis of adrenomedullary pheochromocytomas, since 25-30 % of sporadic pheochromocytomas arise in autosomal dominantly inherited monogenic tumor syndroms. mRNA and microRNA patterns established by novel bioinformatics-based studies can be useful in the differentiation of benign and malignant adrenocortical and adrenomedullary tumors that could facilitate both preoperative and histological diagnosis.***

Keywords: ***adrenal, tumor, pheochromocytoma, genomics, microRNA, biomarker***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *335–337.*

A mellékvese daganatai gyakoriak, kórbonctani adatok szerint a népesség 7–9%-ában fordulnak elő. Gyakoriságuk az életkorral növekszik.[2] Döntő többségük jóindulatú, hormonálisan inaktív mellékvesekéreg-kiindulású daganat, amelyek felismerésére legtöbbször véletlenül, más szerv betegsége miatt végzett képalkotó vizsgálat eredményeként, mellékleletként kerül sor (incidentaloma). A hormontermelő mellékvesekéreg- (Cushing-szindróma, primer hyperaldosteronismus) és mellékvesevelő- (phaeochromocytoma) daganatok súlyos klinikai következményekkel járnak. A jóindulatú daganatokkal szemben a mellékvese rosszindulatú daganatai ritkák: a mellékvesekéreg-carcinoma incidenciája 0,5–2/millió fő/év, a rosszindulatú phaeochromocytoma még ritkább. A rosszindulatú mellékvesedaganatok prognózisa rossz, és a műtéti kezelésen kívül egyéb kezelési lehetőségeink (pl. gyógyszeres) is igen korlátozottak.[3, 5]

Míg a mellékvesekéreg-daganatok körében az öröklődő formák ritkán fordulnak elő, a phaeochromocytomák jelentős része, jelenlegi adatok alapján kb. 25–30%-a csírasejtes mutációk talaján alakul ki. E csírasejtes mutációk egy része jól ismert öröklődő daganatszindrómára hajlamosít, amelyek közé tartozik a multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa (MEN2), a von Hippel–Lindau-szindróma (VHL), a neurofibromatosis 1-es típusa (NF1) és a legújabban felismert öröklődő paraganglioma szindrómák (PGL). A MEN2-szindróma kialakulására a *RET* protoonkogén aktiváló mutációi, míg a többi daganatszindrómára tumorszupresszor gének inaktiváló mutációi hajlamosítanak [*VHL* gén, *NF1* gén és a szukcinát-dehidrogenáz (SDH) alegységeit kódoló gének a PGL-szindrómák esetén] (*1. táblázat*). E jól jellemzett daganatszindrómák mellett más, újabban felismert gének mutációit is azonosították, amelyek közé tartozik a *TMEM127* és a *MAX*. Az *SDH* gének közül az *SDHB* mutációi gyakran társulnak rosszindulatú phaeochromocytomával. Phaeochromocytoma klinikai és kórszövettani diagnózisa esetén egyes ajánlások minden esetben javasolják a genetikai vizsgálatot a magas arányú csírasejtes mutációk jelenléte miatt, mivel az öröklődő daganatszindróma kóris-

1. táblázat. A phaeochromocytomára hajlamosító főbb örökletes daganatszindrómák összefoglalása

Betegség neve	Öröklésmenet	Felelős gén	Egyéb fő manifesztációk	Phaeochromocytoma jellege
MEN2A	AD	*RET*	Medullaris pajzsmirigyrák, hyperparathyreosis	Döntően benignus és adrenalis lokalizációjú, kb. 40–50%-ban fordul elő
MEN2B	AD	*RET*	Medullaris pajzsmirigyrák, jellegzetes marfanoid habitus, neurinomák	Döntően benignus és adrenalis lokalizációjú, kb. 50%-ban fordul elő
VHL	AD	*VHL*	Világossejtes veserák, retinalis és kisagyi haemangioblastomák, pancreascysták és -daganatok, epidydimis cystadenomák	Döntően benignus
NF1	AD	*NF1*	Neurofibromák, café-au-lait foltok, sokféle egyéb daganat	Phaeochromocytoma kb. 10–20%-ban
PGL-1	AD	*SDHD*		Fej-nyaki paragangliomák (extraadrenalis phaeochromocytoma) jellemzőek
PGL-4	AD	*SDHB*		20–30%-ban malignus phaeochromocytoma

Rövidítések: MEN2: multiplex endokrin neoplasia 2-es típus; VHL: von Hippel–Lindau-szindróma; NF1: neurofibromatosis 1-es típusa; PGL-1: öröklődő paraganglioma szindróma 1-es típus; PGL-4: öröklődő paraganglioma szindróma 4-es típus; AD: autoszomális domináns. A PGL-1 szindrómára az autoszomális domináns öröklésmenet mellett jellemző anyai imprinting miatt a betegség csak az apától örökölhető, függetlenül attól, hogy az apa beteg vagy csak hordozó.

méje esetén más daganatok is előfordulhatnak, a recidíva veszélye nagyobb, és a genetikai diagnózis alapján indikált követés révén a betegség szövődményei jobban kezelhetők, ill. megelőzhetők. Amennyiben nincs lehetőségünk minden phaeochromocytoma esetén genetikai vizsgálat végzésére, a genetikai vizsgálat mindenképpen javasolt fiatal életkorban (<50 év), különösen gyermekek esetén, ill. speciális, daganatszindrómára utaló klinikai kép, pl. kétoldali daganatok, multifokális daganat, extraadrenalis daganat észlelésekor, mivel ilyen esetekben különösen nagy az öröklődő kórformák esélye.[3, 6]

A phaeochromocytomák patogenezisük alapján két fő csoportba oszthatók. A pseudohypoxia jelenségét mutató daganatokban a hypoxiaindukált faktor-1α (HIF-1α) fokozott kifejeződése figyelhető meg (*VHL, SDH*), és ezáltal ezekben az angiogenezist gátló gyógyszerek hatékonyak lehetnek. A másik csoportban a Ras/mTOR jelátvitel fokozódása jellemző (*MEN2, NF1, TMEM127, MAX*).[6]

A mellékvese-daganatok diagnózisában több nehézség ismert. A mellékvesekéreg-daganatok kórszövettani diagnózisa nehéz, a jó- és rosszindulatú daganatok elkülönítése nagy gyakorlatot igényel. A klinikai gyakorlatban leginkább elterjedt Weiss-féle pontozási rendszer meglehetősen szubjektív.[5] A phaeochromocytomák esetében viszont egyáltalán nincs olyan szövettani vagy immunhisztokémiai marker, amelynek segítségével az eltávolított daganat dignitása megállapítható lenne, az kizárólag klinikai kritérium, vagyis áttétek jelenléte vagy hiánya alapján állítható fel.[3] Mindezek miatt valamennyi phaeochromocytomát potenciálisan malignusnak kell tekintetünk, hiszen az áttét évekkel, sőt évtizedekkel a primer daganat eltávolítása után is kialakulhat. Mindazonáltal a rosszindulatú phaeochromocytomák aránya kicsi, az összes phaeochromocytomák kb. 10%-a. Amennyiben lenne olyan marker, amivel a rosszindulatúság előre jelezhető lenne, az nagyban elősegíthetné e betegek követését. Különösen hasznos lenne olyan plazma- vagy szérummarker, amivel a mellékvese-daganatok jó- vagy rosszindulatúsága a műtét előtt kimutatható lenne. A jelenleg rendelkezésre álló képalkotó és hormonális vizsgálatokkal különösen nehéz a nagyméretű daganatok jóindulatúságának és a kisméretű daganatok rosszindulatúságának jelzése. A nagy áteresztőképességű bioinformatikai vizsgálatok e kérdések megválaszolásában segítségünkre lehetnek.

A mellékvesekéreg-daganatok transzkriptomikai, mRNS-expressziós mintázatának vizsgálatával kimutathatók olyan szöveti markerek, amelyek a rosszindulatúságot jelzik. Ezek közé tartozik az inzulinszerű növekedési faktor (IGF-2) és a topoizomeráz 2A (*TOP2A*) fokozott kifejeződése.[2] A génexpressziós mintázatok elemzése révén úgy tűnik, hogy a mellékvesekéreg-carcinoma két csoportba osztható, egy jobb és egy rosszabb prognózisú csoportba, ami alapján a betegek kezelése is eltérő lehet, így az egyénre szabott (individualizált) kezelés lehetőségét jelentheti.[4, 7] A mellékvesekéreg-carcinoma génexpressziós mintázatainak tanulmányozása során olyan útvonalakat azonosítottunk, amelyek potenciális kezelési célpontokat jelenthetnek.[12] Ezek közül a retinsav jelátviteli útvonalat befolyásoló 9-cisz-retinsav aktivitását *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban is megerősítettük.[10]

Bár a phaeochromocytomák esetében is intenzív kutatások folynak, itt még nem számolhatunk be olyan eredményekről, ami alapján a jó- és rosszindulatú phaeochromocytomák elkülönítése egyértelműen lehetővé vált volna a transzkriptomikai eredmények kapcsán, de a patogenetikai útvonalakban itt is potenciális új diagnosztikai és terápiás jelentőségű eltérések láthatók.[13]

Munkacsoportunk a génexpresszió poszttranszkripciós szintű szabályozói közé tartozó mikroRNS-ek kifejeződési mintázatának vizsgálata során a mellékvesekéreg jó- és rosszindulatú daganatai között szignifikáns expressziós különbségeket észlelt. Olyan mikroRNS biomarkereket találtunk, amelyek a jó- és rosszindulatú mellékvesekéreg-daganatok megbízható elkülönítését tehetik lehetővé.[15] Más munkacsoportok is azonosítottak alkalmas mikroRNS biomarkereket.[1, 5] A phaeochromocytomák esetében a recidíva jelzésére alkalmas mikroRNS markert (*miR-1225-3p*) azonosítottunk[14, 16], míg más munkacsoportok a rosszindulatúságot jelző mikroRNS-eket találtak[9], de további vizsgálatok szükségesek ezek klinikai alkalmazhatóságának alátámasztására.

Nemcsak szöveti mikroRNS-ek ismertek, hanem a véráramban keringő mikroRNS-ek is, amelyek a sejtekből aktív szekrécióval membránba csomagolva vagy fehérjékhez kötve jutnak a keringésbe. E keringő mikroRNS-ek meglehetősen stabilak, és számos betegségben vetették fel biomarkerként történő alkalmazásukat. Munkacsoportunk a mellékvesekéreg-daganatok keringő mikroRNS expresszióját vizsgálta plazmamintákon, és ezek alapján talált olyan mikroRNS markereket, amelyek a mellékvesekéreg-carcinoma preoperatív diagnózisát, mint minimálisan invazív markerek tehetnék lehetővé.[11] A keringő mikroRNS-ek élettani szerepe nem ismert, hipotézisünk szerint felmerül, hogy a keringésben többségben jelen lévő tumorszupresszor hatású mikroRNS-ek az immunrendszer rákmegelőző hatásához hasonló „tumorfelügyelet (surveillance)" aktivitást mutathatnak.[8]

Irodalom

1. **Assie G, Letouze E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscap W, Barreau O, Omeiri H, Rodriguez S, Perlemoine K, Rene-Corail F, Elarouci N, Sbiera S, Kroiss M, Allolio B, Waldmann J, Quinkler M, Mannelli M, Mantero F, Papathomas T, De Krijger R, Tabarin A, Kerlan V, Baudin E, Tissier F, Dousset B, Groussin L, Amar L, Clauser E, Bertagna X, Ragazzon B, Beuschlein F, Libe R, de Reynies A, Bertherat J:** Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. Nat Gen 2014; **46:** 607-612.
2. **Bertherat J, Bertagna X:** Pathogenesis of adrenocortical cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; **23:** 261-271.
3. **Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB:** The diagnosis and management of malignant phaeochromocytoma and paraganglioma. Endocr Relat Cancer 2007; **14:** 569-585.
4. **de Reyniès A, Assié G, Rickman DS, Tissier F, Groussin L, René-Corail F, Dousset B, Bertagna X, Clauser E, Bertherat J:** Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. J Clin Oncol 2009; **27:** 1108-1115.
5. **Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B:** Update in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2013; **98:** 4551-4564. 3.
6. **Favier J, Igaz P, Burnichon N, Amar L, Libé R, Badoual C, Tissier F, Bertherat J, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP:** Rationale for anti-angiogenic therapy in pheochromocytoma and paraganglioma. End Pathol 2012; **23:** 34-42.
7. **Giordano TJ, Kuick R, Else T, Gauger PG, Vinco M, Bauersfeld J, Sanders D, Thomas DG, Doherty G, Hammer G:** Molecular classification and prognostication of adrenocortical tumors by transcriptome profiling. Clin Cancer Res 2009; **15:** 668-676.
8. **Igaz I, Igaz P:** Tumor surveillance by circulating microRNAs. A hypothesis. Cell Mol Life Sci 2014 Epub, doi: 10.1007/s00018-014-1682-4
9. **Meyer-Rochow GY, Jackson NE, Conaglen JV, Whittle DE, Kunnimalaiyaan M, Chen H, Westin G, Sandgren J, Stålberg P, Khanafshar E, Shibru D, Duh QY, Clark OH, Kebebew E, Gill AJ, Clifton-Bligh R, Robinson BG, Benn DE, Sidhu SB:** MicroRNA profiling of benign and malignant pheochromocytomas identifies novel diagnostic and therapeutic targets. Endocr Relat Cancer 2010; **17:** 835-846.
10. **Szabó DR, Baghy K, Szabó PM, Zsippai A, Marczell I, Nagy Z, Varga V, Éder K, Tóth S, Buzás EI, Falus A, Kovalszky I, Patócs A, Rácz K, Igaz P:** Antitumoral effects of 9-cis retinoic acid in adrenocortical cancer. Cell Mol Life Sci 2014; **29:** 338-347, 2014.
11. **Szabó DR, Luconi M, Szabó PM, Tóth M, Szücs N, Horányi J, Nagy Z, Mannelli M, Patócs A, Rácz K, Igaz P:** Analysis of circulating microRNAs in adrenocortical tumours. Lab Invest 2014; **94:** 331-339.
12. **Szabó PM, Tamási V, Molnár V, Andrásfalvy M, Tömböl Z, Farkas R, Kövesdi K, Patócs A, Tóth M, Szalai C, Falus A, Rácz K, Igaz P:** Meta-analysis of adrenocortical tumor genomics data: novel pathogenic pathways revealed. Oncogene 2010; **29:** 3163-3172.
13. **Szabó PM, Pintér M, Szabó DR, Zsippai A, Patócs A, Falus A, Rácz K, Igaz P:** Integrative meta-analysis of neuroblastoma and pheochromocytoma genomics data. BMC Med Genomics 2012; **5:** 48. DOI: 10.1186/1755-8794-5-48.
14. **Tömböl Z, Éder K, Kovács A, Szabó PM, Kulka J, Likó I, Zalatnai A, Rácz G, Tóth M, Patócs A, Falus A, Rácz K, Igaz P:** MicroRNA expression profiling in benign (sporadic and hereditary) and recurring adrenal pheochromocytomas. Mod Pathol 2010; **23:** 1583-01595.
15. **Tömböl Z, Szabó PM, Molnár V, Wiener Z, Tölgyesi G, Horányi J, Riesz P, Reismann P, Patócs A, Likó I, Gaillard RC, Falus A, Rácz K, Igaz P:** Integrative molecular-bioinformatics study of human adrenocortical tumors: microRNA, tissue specific target prediction and pathway analysis. Endocr Relat Cancer 2009; **16:** 895-906.
16. **Zsippai A, Szabó DR, Szabó PM, Tömböl Z, Bendes MR, Nagy Z, Rácz K, Igaz P:** mRNA and microRNA expression patterns in adrenocortical cancer. Am J Cancer Res 2011; **1:** 618-628.

Levelezési cím: Dr. Igaz Péter
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
e-mail: igaz.peter@med.semmelweis-univ.hu

GENETIKAI VIZSGÁLATOK ALKALMAZÁSA A DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKOS BETEGEK ELLÁTÁSÁBAN

Dr. Lakatos Péter

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az elmúlt években számos olyan szomatikus mutációt (BRAF, NRAS, HRAS, KRAS génekben) és génátrendeződést (RET/PTC, PAX8/PPARgamma) azonosítottak, amelyek összefüggést mutatnak a pajzsmirigydaganatok kialakulásával. Jelen közleményben az ezekkel kapcsolatos legfontosabb ismereteket foglaljuk össze. Valószínűsíthető, hogy ezen genetikai vizsgálatokkal kiegészült citológiai vizsgálat segíthet a malignus göbök azonosításában, illetve elképzelhető, hogy prognosztikai faktorként előre jelezhetik a későbbi daganatos átalakulást.***

Kulcsszavak: ***pajzsmirigytumor, molekuláris genetikai vizsgálat, BRAF, RAS, RET/PTC***

LAKATOS P: GENETIC TESTS IN THE MANAGEMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CANCERS

SUMMARY: ***A number of somatic oncogene mutations (BRAF, NRAS, HRAS, KRAS) and gene translocations (RET/PTC, PAX8/PPARgamma) have been associated with the development of differentiated thyroid cancers. These genetic alterations are reviewed in the present publication. Cytological examination completed with genetic data may aid the diagnosis of thyroid malignancies. In addition, as a prognostic factor it might indicate the malignant transformation in the future.***

Keywords: ***thyroid cancer, molecular genetic test, BRAF, RAS, RET/PTC***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *338–342.*

Az utóbbi évtizedekben a pajzsmirigy rosszindulatú megbetegedéseire igen nagy figyelem terelődött, mert az évente diagnosztizált új esetek száma igen jelentősen megnőtt. A rosszindulatú pajzsmirigydaganatok két nagy csoportra oszthatók: az epithelialis daganatokra és a nem epitheleredetű tumorokra. A pajzsmirigy-epithelből négyfajta, eltérő viselkedésű malignus daganat alakulhat ki: a daganatok kb. 80–90%-a a jól differenciált papillaris vagy follicularis carcinoma, a többi a rosszul differenciált és a differenciálatlan, úgynevezett anaplasticus pajzsmirigy-carcinoma. A parafollicularis C-sejtek kóros elfajulása okozza a medullaris carcinomát. A nem epitheleredetű tumorok közé tartoznak a sarcomák, a malignus haemangioendotheliomák, a malignus lymphomák és a másodlagos tumorok (*1. táblázat*).[6]

Jelenleg a képalkotó vizsgálatok, a szcintigráfiás és az ultrahang- (UH-) vizsgálat mellett a pajzsmirigy betegségeinek legbiztonságosabb diagnosztikus módszere a vékonytű-aspirációs citológiai vizsgálat (fineneedle aspiration cytology, FNAB). A citológiai vizsgálat kiegészítéseképpen egyre gyakrabban alkalmazunk genetikai vizsgálatokat, amelyek pontosíthatják a diagnózist. Tekintettel a differenciált pajzsmirigytumorok jó kezelhetőségére, illetve arra, hogy ezek száma emelkedik, nagyon fontos a pajzsmirigyrákok ismerete a klinikusok számára a korai felismerés érdekében.

A leggyakoribb malignus pajzsmirigydaganat a *papillaris carcinoma*, ez teszi ki az összes pajzsmirigytumor 60–80%-át. Fiatal felnőttekben, különösen nőkben alakul ki leggyakrabban. Jóddal ellátott területeken gyakoribb az előfordulása. Jellemzően tömött, kemény göb jelenik meg a nyakon. A tumor gyakran multifokális és bilaterális megjelenésű. Korán ad metastasisokat a nyaki nyirokcsomókba. Sokszor okkult formában jelenik meg. Mikroszkópos képére jellemző a valódi papillaképződés vagy/és óraüvegszerű magok (a tumorsejtek magjainak „matt üveg" kromatinszerkezete van). Számos variánsa létezik, ezek közül kiemelendő az encapsulált, a microcarcinoma, a follicularis, a diffúz sclerotizáló, a Hürthle-sejtes, valamint a magas és oszlopos sejtes forma.[1]

A follicularis carcinoma az összes pajzsmirigydaganat kb.12–15%-a. Ez a carcinoma idősebb betegek-

1. táblázat. A rosszindulatú pajzsmirigydaganatok osztályozása[4]

Epithelialis tumorok	Nem epitheleredetű tumorok
Jól differenciált pajzsmirigy-carcinoma	lymphoma
Papillaris carcinoma	sarcoma
papillaris microcarcinoma	haemangioendothelioma
encapsulált	másodlagos tumorok
follicularis variáns	vesecarcinoma
diffúz sclerotizáló variáns	mammacarcinoma
Hürtle-sejtes	tüdőrák
magas és oszlopos sejtes variáns	melanoma
Follicularis carcinoma	
minimálisan invazív	
kifejezetten invazív	
Hürtle-sejtes	
világos sejtes	
variáns	
Rosszul differenciált pajzsmirigy-carcinoma	
Anaplasticus carcinoma	
Medullaris carcinoma	

ben, főleg nőkben alakul ki. Férfiakban a kórjóslat rosszabb. Típusosan fájdalmatlan csomó jelenik meg a nyakon, amely nem multicentrikus. A follicularis carcinoma hematogén disszeminációra hajlamos. Metastasisok a tüdőben vagy a csontokban alakulnak ki. Nyirokcsomóáttét ritka. A papillaris carcinománál agresszívebb, áttöri a pajzsmirigy tokját és benő az erek lumenébe. Mikroszkópos képére a papillaris szerkezet és a sejtmag-jellegzetességek hiánya jellemző. Három altípusa van: a minimálisan invazív, a nagymértékben invazív és a Hürthle-sejtes variáns. Ez utóbbi sok tulajdonságban különbözik a klasszikus follicularis carcinomától: bilaterális, multifokális és a nyaki nyirokcsomókba ad áttétet.[2]

A pajzsmirigyrákok diagnosztikájában fontosak az anamnesztikus adatok (életkor, öröklődés, nyaki irradiáció, előző pajzsmirigybetegségek stb.) A malignitás gyanúját veti fel a gyors növekedés, a göb fixáltsága, rekedtség, helyi fájdalom, nyelési zavar, felső légúti stenosis tünetei, illetve a tiroxinkezelés ellenére növekvő göb. Malignitást jelezhet a nyaki nyirokcsomó-megnagyobbodás, a Horner-szindróma és a nervus recurrens paresis. A medullaris carcinoma eseténél a laboratóriumi diagnosztika (kalcitonin) van segítségünkre. Az ultrahangvizsgálat nélkülözhetetlen a pajzsmirigytumorok kórismézésében. A legtöbb tumoros göb echószegény és határvonalai általában nem élesek, valamint a vastag, parciális „halo" jelenség is figyelemfelkeltő lehet. A göb UH-képe sokszor szolid hipervaszkularizált szövet, amelyben lehet necrosis, cysta és vérzés. A tok elmeszesedése malignitás mellett szólhat.[17] Az ultrahangvizsgálat segít a tumor vaszkularizációjának megítélésében és a kóros nyirokcsomók felismerésében. Az UH-vezérléssel végzett aspiráció (FNAB) a legjobb módszer a malignitás felismerésére az esetleges álnegatív vagy álpozitív esetek ellenére. Áttétgyanús nyirokcsomók esetén is nagy segítséget adhat. Izotópvizsgálatok során talált hideg göbökben minden esetben indokolt az FNAB-vizsgálat, mert ezeknek a göböknek kb. 5–10%-a rosszindulatú.

A differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek kis és nagy kockázatú csoportba sorolhatók. A 45 év alatti betegek, ha a göb kisebb, mint 1 cm és nincs intra- vagy extraglandularis kiterjedésre utaló jel, akkor a kis kockázatú csoportba tartoznak. A többi esetet nagy kockázatúnak kell tekinteni. Kis kockázatú betegeknél lobectomia indokolt, egyéb esetekben totális vagy csaknem totális (near total) thyreoidectomia szükséges. Nyirokcsomóáttétek esetén nyaki dissectióval kell kiegészíteni a thyreoidectomiát. Fokozott kockázatú betegeknél szükséges a posztoperatív radiojódablatio. Újabban radiojód-rezisztens esetekben lehetőség nyílik kemoterápiára is.

A sikeres és korai diagnosztikát az elmúlt években egyre inkább kiegészítik a genetikai vizsgálatok (*2. táblázat*). Számos genetikai mutációt azonosítottak a pajzsmirigydaganatokban.[12] A *BRAF gén* (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) a szerin-treonin kináz fehérjét kódoló protoonkogén. A BRAF gén a 7. kromoszóma hosszú karján a 34. pozícióban he-lyezkedik el. A gén által kódolt fehérje szerepet játszik a klasszikus mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) jelátviteli rendszer szabályozásában, és így hat a sejt osztódására és differenciálódására. A folliculusepithelből kialakuló tumorok közül a papillaris, a rosszul differenciált és az anaplasticus carcinomákban mutatták ki a BRAF gén pontmutációját.[20]

A BRAF gén szomatikus mutációja során a kódolt

2. táblázat. A pajzsmirigyrákok génmutációi5

Gén	Daganat típusa	Prevalencia (%)
BRAF	papillaris carcinoma	45
	rosszul differenciált pajzsmirigytumor	20
	anaplasticus carcinoma	20
RAS gének	anaplasticus carcinoma	50
	follicularis carcinoma	45
	papillaris carcinoma	10
RET/PTC	papillaris carcinoma	20

fehérjében a valin glutamátra cserélődik ki a 600. aminosav-pozícióban, és így fokozódik a kinázaktivitás, ami tartósan stimulálja a MAPK szignálutat, és ez a folyamat tumor kifejlődéséhez vezethet.[12, 13] A pontmutáció a pajzsmirigysejtekben a jódanyagcsere és -transzport károsodásához vezet, aminek az a következménye, hogy a BRAF-mutációval járó pajzsmirigytumorok nem reagálnak a radiojód-kezelésre, illetve hamar kiújulnak.[4, 15] A BRAF szintjén kialakult változások a papillaris carcinogenesis korai fázisában már jelentkeznek, ezért BRAF V600E a papillaris rák specifikus markere lehet. A BRAF-mutációkat hordozó papillaris carcinomák jóval agresszívebb tulajdonságúak, és átalakulhatnak differenciálatlan, anaplasticus pajzsmirigy-carcinomává. Emiatt a betegnek bármilyen osztálytípusba tartozó pajzsmirigyrákja is van, a BRAF-mutáció pozitivitása önmagában a betegség súlyosabb formáját valószínűsíti.[12, 13]

A *RAS* (RAt Sarcoma) onkogének elnevezése a patkányokban kialakuló, vírus okozta sarcomából ered. Három formájuk van: az N-RAS (a neurális forma az 1. kromoszómán), a K-RAS (Kristen-sarcomavírus-eredetű forma a 12. kromoszómán) és a H-RAS (Harvey-sarcomavírus-eredetű forma a 11. kromoszómán). A gének által kódolt fehérjék G-proteinekhez hasonlóak, inaktív állapotban guanozin-difoszfátot (GDP) kötnek, amit majd aktiválásukkor a GEF (guanine nucleotide exchange factor) fehérje guanozin-trifoszfátra (GTP) cserél. A kikapcsolás a RAS fehérje GTP-áz aktivitásán keresztül jön létre. A RAS fehérje jeltovábbító fehérje, mely a sejtfelszíni kinázaktivitású receptorok jeleit hivatott továbbítani. Az aktív RAS három típusú jelpályát aktivál: a MAP-kináz útvonalat, az apoptózist szabályozó foszfatidil-inozitol-3- (PI3-) kináz/protein kináz B (AKT) útvonalat és az adhéziót, valamint a migrációt befolyásoló pályákat. Az onkogén RAS pontmutáció révén keletkezik, a mutáció a jól differenciált pajzsmirigydaganatok közül főleg a follicularis carcinomákban alakul ki, valamint kimutatható a rosszul differenciált és anaplasticus carcinomákban is.[7]

A RAS gének (H-, K- és N-ras) pontmutációi gyakoribbak a follicularis carcinomákban, mint a papillaris pajzsmirigytumorokban. A RAS géncsoport pontmutációja − ami szintén jelátviteli utakon keresztül fejti ki a káros hatását − a pajzsmirigy carcinogenesisének korai fázisában alakul ki. A mutáció kimutatható a differenciált pajzsmirigy-carcinomákon kívül a follicularis adenomákban is. (A follicularis adenomák benignusak, a follicularis neoplasiák csoportjába tartoznak, ezeknek a tumoroknak nehéz az elkülönítése a carcinomáktól, ezért ezen esetekben a műtét elkerülhetetlen, és csak a szövettani feldolgozás során állapítható meg a daganat dignitása.) A génmutációk prevalenciája 20–40% a follicularis adenomákban.[8, 12] Számos vizsgálatban leírták, hogy a RAS géncsoport mutációja és a follicularis carcinoma metastasist képző tulajdonsága között összefüggés van, vagyis az a follicularis daganat, amelyikben kimutatható pl. a K-RAS-mutáció, agresszívebb viselkedésű és könnyebben ad áttétet.[5, 12] A RAS géncsoport mutációja előfordul a papillaris carcinomákban is, de inkább a follicularis variánsokban, illetve az encapsulált típusokban mutatták ki.[12]

A 10q11.2 kromoszómán elhelyezkedő *RET-proto-onkogén* egy tirozinkináz aktivitású transzmembrán receptort kódol. A RET ligandjaival komplexet alkot, ami a RET dimerizációját és a tirozinkináz funkció aktiválását okozza. A RET aktivációja megakadályozza az apoptózist. A gén újrarendeződése során a RET/PTC (papillary thyroid carcinoma) gén újrarendeződe jön létre, amelyet csak a papillaris carcinomákban igazolták. A RET/PTC átrendeződések patológiás RET tirozinkináz-receptorokat hoznak létre.[16] A papillaris microcarcinomában nagyon gyakori a kóros RET/PTC-expresszió. A RET/PTC gén újrarendeződés 50–80%-át olyan tumoros betegekben mutatták ki, akik anamnézisében ionizáló sugárzás szerepel.[10, 12] A leggyakoribb RET/PTC gén újrarendeződések a RET/PTC1, a RET/PTC3, valamint a RET/PTC2. A RET/PTC1 újrarendeződés főleg sporadikus papillaris pajzsmirigydaganatokban lép fel, felnőtt- és gyermekkorban egyaránt, ezek lefolyása jobb indulatú. A csernobili atomkatasztrófa után kialakuló papillaris carcinoma klasszikus formáiban is ugyanezt a genetikai zavart találták, és a kórjóslat is jobb volt a többi szövettani formához és más RET/PTC újrarendeződést hordozó esetekhez képest.[19] A sporadikus forma az ionizáló sugárzáshoz kötött pajzsmirigyráknál jobb prognózisú. A RET/PTC3 génváltozás esetén a tumoros betegség klinikai lefolyása sokkal agresszívebb. Az irradiáció indukálta és RET/PTC3-pozitív pajzsmirigytumorok rossz prognózissal járó szövettani típusokként jelentkeznek. A csernobili baleset okozta gyermekkori papillaris carcinoma elsősorban RET/PTC3-újrarendeződéshez társul, és rossz kórjóslatot hordoz.[13] A RET/PTC2 előfordulása a legritkább.[21]

A pajzsmirigydaganatok kórismézésének legfontosabb eszköze, a FNAB sok esetben nem ad egyértelmű eredményt.[3, 23] Részben az ismételt szúrások, részben a feleslegesen elvégzett műtétek terhet jelentenek mind a

betegek, mind az egészségügy számára. Ennél is nagyobb probléma a tumorok késői diagnosztizálása, ami a betegség gyógyíthatóságát jelentősen rontja. Számos retrospektív és egy prospektív vizsgálat igazolta, hogy a genetikai vizsgálat nagyban képes fokozni az FNAB-vizsgálatok kórjelző erejét.[11, 14, 18, 22] A RET/PTC génátrendeződés a malignus daganatok közül csak a papillaris carcinomákra jellemző, így ez a genetikai eltérés segít differenciálni a többi tumortípustól.[9, 24] A RAS-mutáció-pozitív follicularis adenoma előfutára a RAS-mutációt hordozó follicularis carcinomának, így a genetikai variáció kimutatása segíthet, hogy a follicularis adenoma sebészeti eltávolításával megelőzhessük a daganat malignus elfajulását.[12] A RAS géncsoport pontmutációja előre jelezheti a jól differenciált carcinomák agresszívebb viselkedésre való hajlamát (áttétképződés, rosszabb prognózis vagy átalakulás anaplasticus carcinomába). Ezek a példák is jól szemléltetik, hogy a genetikai mutációk diagnosztikus és prognosztikai értéke milyen jelentős lehet a pajzsmirigydaganatok felismerése és kezelése szempontjából. A pajzsmirigygöbökből FNAB során vett mintákban és a sebészi úton eltávolított tumoros szövetekben a rákspecifikus mutációk vizsgálata nagymértékben növelheti a diagnosztikai pontosságot és segítheti a kórlefolyás megítélését a gyakorló orvosok számára.

Irodalom

1. **Benvenga S:** Update on thyroid cancer. Horm Metab Res 2008; **40:** 323-328.
2. **Cheng SP, Liu CL, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu TP, Lee JJ:** Characteristics of well-differentiated thyroid cancer associated with multinodular goiter. Langenbecks Arch Surg 2008; **393:** 729-732.
3. **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM:** American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006; **16:** 109-142.
4. **Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, Morisi R, Moretti S, Bruno R, Barbi F, Avenia N, Scipioni A, Verrienti A, Tosi E, Cavaliere A, Gulino A, Filetti S, Russo D:** BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. J Clin Endocrinol Metab 2007; **92:** 2840-2843.
5. **Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, Pollan M, Herrero A, Pardo J, Wu R, Carcangiu ML, Costa J, Tallini G:** Ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. J Clin Oncol 2003; **21:** 3226-3235.
6. **Hedinger C, Williams ED, Sobin LH (editors):** Histological Typing of Thyroid Tumours. Berlin London Paris Tokyo Heidelberg NewYork: Springer-Verlag, 1988.
7. **Malumbres M, Barbacid M:** RAS oncogenes: the first 30 years. Nat Rev Cancer 2003; **3:** 459-465.
8. **Namba H, Rubin SA, Fagin JA:** Point mutations of ras oncogenes are an early event in thyroid tumorigenesis. Mol Endocrinol 1990; **4:** 1474-1479.
9. **Nikiforov YE:** RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. Endocr Pathol 2002; **13:** 3-16.
10. **Nikiforova MN, Nikiforov YE:** Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. Expert Rev Mol Diagn 2008; **8:** 83-95.
11. **Nikiforova MN, Nikiforov YE:** Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. Thyroid 2009; **19:** 1351-1361.
12. **Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA:** Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. Cancer Res 1997; **57:** 1690-1694.
13. **Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, Fagin JA, Falciglia M, Weber K, Nikiforova MN:** Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2009; **94:** 2092-2098.
14. **Pizzolanti G, Russo L, Richiusa P, Bronte V, Nuara RB, Rodolico V, Amato MC, Smeraldi L, Sisto PS, Nucera M, Bommarito A, Citarrella R, Lo Coco R, Cabibi D, Lo Coco A, Frasca F, Gulotta G, Latteri MA, Modica G, Galluzzo A, Giordano C:** Fine-needle aspiration molecular analysis for the diagnosis of papillary thyroid carcinoma through BRAF V600E mutation and RET/PTC rearrangement. Thyroid 2007; **17:** 1109-1115.
15. **Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, Rivera M, Heguy A, Ladanyi M, Janakiraman M, Solit D, Knauf JA, Tuttle RM, Ghossein RA, Fagin JA:** Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. Cancer Res 2009; **69:** 4885-4893.
16. **Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Fusco A, Vecchio G:** Molecular mechanisms of RET activation in human cancer. Ann N Y Acad Sci 2002; **963:** 116-121.
17. **Santoro M, Papotti M, Chiappetta G, Garcia-Rostan G, Volante M, Johnson C, Camp RL, Pentimalli F, Monaco C, Herrero A, Carcangiu ML, Fusco A, Tallini G:** RET activation and clinicopathologic features in poorly differentiated thyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab 2002; **87:** 370-379.
18. **Sapio MR, Guerra A, Posca D, Limone PP, Deandrea M, Motta M, Troncone G, Caleo A, Vallefuoco P, Rossi G, Fenzi G, Vitale M:** Combined analysis of galectin-3 and BRAFV600E improves the accuracy of fine-needle aspiration biopsy with cytological findings suspicious for papillary thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer 2007; **14:** 1089-1097.
19. **Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, Filetti S, Bidart JM:** Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; **3:** 260-269.
20. **Sithanandam G, Druck T, Cannizzaro LA, Leuzzi G, Huebner K, Rapp ÚR:** B-raf and a B-raf pseudogene are located on 7q in man. Oncogene 1992; **7:** 795-759.
21. **Szántó Z, Kun IZ:** A pajzsmirigy carcinogenesisében szereplő oncogének, antioncogének és egyéb tumormarkerek diagnosztikai és prognosztikai jelentősége. Orvostudományi Értesítő 2008; **81:** 9-12.
22. **Xing M, Tufano RP, Tufaro AP, Basaria S, Ewertz M, Rosenbaum E, Byrne PJ, Wang J, Sidransky D, Ladenson**

PW: Detection of BRAF mutation on fine needle aspiration biopsy specimens: a new diagnostic tool for papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2004; **89:** 2867-2872.
23. **Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, Moore FD Jr, Kim BW, Nosé V, Marqusee E, Larsen PR, Alexander EK:** Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. Cancer 2007; **111:** 508-516.
24. **Zhu Z, Ciampi R, Nikiforova MN, Gandhi M, Nikiforov YE:** Prevalence of RET/PTC rearrangements in thyroid papillary carcinomas: effects of the detection methods and genetic heterogeneity. J Clin Endocrinol Metab 2006; **91:** 3603-3610.

Levelezési cím: Lakatos Péter
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi Sándor utca 2/a
e-mail: lakatos.peter@med.semmelweis-univ.hu

INFEKTOLÓGIA 2014-BEN – HAZAI ÉS KÜLFÖLDI KITEKINTÉS

Dr. Schneider Ferenc

Markusovszky Egyetemi Oktatókórház Infektológiai Osztály, Szombathely

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A szerző betekintést nyújt az infektológia aktuális hazai és kapcsolódó nemzetközi folyamataiba. Az elmúlt két évtized szinte valamennyi jelentősebb járványát újonnan felfedezett vírusok okozták. A bakteriológiai diagnózis alapja ma is a tenyésztés, és a tenyésztett mikroba azonosítása olyan újabb módszerekkel, mint a mátrix közvetítésével végzett lézerdeszorpciós ionizáció – repülési idő tömegspektrometria [MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption ionization – time of flight mass spectrometry)] vagy a peptid nukleinsav fluoreszcens in situ hibridizáció. A molekuláris diagnosztikát rutinszerűen alkalmazzák a hepatitis C, herpesencephalitis és az immundeficiens betegek vírusinfekcióinak kezelése során. A baktériumok rezisztenciájának fokozódásával egyidejűleg megtorpant az újabb antimikrobás szerek fejlesztése. Az elmúlt évtized nagy járványai közé tartoznak a SARS coronavirus, a H1N1 influenza pandémia, a MERS coronavirus, a jelenleg zajló Ebola-vírus-járvány vagy az E. coli okozta járvány haemolyticus uraemiás szindrómával. A globális felmelegedés hatására korábban nem honos betegségek jelentek meg Európában, mint a nyugat-nílusi láz, a chikungunya-láz, más betegségek, mint például a kullancsencephalitis vagy a leishmaniasis endémiás területe pedig kiterjedt. Csaknem feledésbe merült járványos betegségek ütötték fel ismét fejüket, mint a kanyaró a környező országokban, a hepatitis A és a Q-láz itthon. A Clostridium difficile a leggyakoribb nosocomialis fertőzések közé lépett. Eközben a HIV-fertőzés, a hepatitis B és C kezelésében és gyógyításában jelentős eredmények születtek. Az élelmiszer-biztonság jelentőségét a salmonellosis, campylobacteriosis és a listeriosis esetek száma jelzi. Az infektológiának és a klinikai mikrobiológiának stratégiai szerepe van a betegségek felismerésében, kezelésében, az infekciókontrollban, az oktatásban és a tudásbázis megőrzésében. Ezeket a funkciókat komolyan veszélyezteti a szakemberhiány, az elvándorlás és az infektológiai osztályok megszűnése.***

Kulcsszavak: ***infektológia, járvány, antimikrobás rezisztencia, vírusinfekció***

SCHNEIDER F: INFECTOLOGY IN 2014, HOME AND ABROAD – AN OVERVIEW

SUMMARY: ***The author reviews the current domestic and international status of infectology.***
Almost all significant epidemics in the last two decades were caused by newly discovered viruses. The basis for microbiological diagnosis are still cultures and identification of microbes with new methods such as matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry or peptid nucleinic acid fluorescence in situ hybridization. Molecular diagnostics are routinely used in the treatment of hepatitis C, herpetic encephalitis and virus infections in immune-compromised patients. With the increase rate of bacterial resistance the development of new antimicrobial agents has almost stopped. Major epidemics of the last decade include the SARS corona virus, the H1N1 flu pandemic, the MERS corona virus, the ongoing Ebola virus epidemic or the E.coli epidemic with hemolytic uremic syndrome. Global warming caused surfacing of diseases in Europe that are not endemic such as West Nile fever and Chikungunya fever. Another consequence of global warming is the extension of the endemic areas of diseases like tick-borne encephalitis or leishmaniasis. Contagious diseases and zoonoses that were almost forgotten resurfaced like rubeola in neighboring countries and hepatitis A and Q-fever domestically. Clostridium difficile became the most frequent nosocomial infection. There is however significant pro-gress in the treatment of HIV and hepatitis B and C. The importance of food safety regulations is shown by the number of cases with salmonellosis, campylobacteriosis and listeriosis. Infectology and clinical microbiology has a strategic role in the detection and treatment of diseases, in infection control, education and preservation of the knowledge base. These important functions are severely threatened by the shortage of specialists, the shut-downs of special in-patient units and the large number of healthcare personnel leaving the country.

Keywords: ***infectology, epidemics, antimicrobial resistance, viral infection***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *343–347.*

A fertőző betegségek legújabb kori történelme Semmelweis munkásságával kezdődik, majd a korszakos felfedezések (salvarsan, prontosil, penicillin, védőoltások) után sokan idézték az amerikai sebésznek, William H. Stewartnak tulajdonított 1967-es állítólagos kijelentését: „Bezárható a fertőző betegségek könyve" – ami azonban városi legendának bizonyult. Az azóta eltelt közel 50 év bizonyította, hogy sem az újabb kórokozók felfedezésében, sem a diagnosztikában nincs megállás. Ezzel szemben a bakteriális fertőzések terápiás lehetőségei egy idő után beszűkültek. Tekintsük át egyenként ezeket az elemeket.

Gyors ütemben gyarapodó ismeretek

Új kórokozók felfedezése. Az elmúlt két évtized csaknem valamennyi jelentősebb járványát újonnan megjelent vírus okozta [Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) coronavirus, Sin Nombre hantavirus, 2009 pandémiás influenza H1N1, a jelenleg zajló coronavirus EMC és a H7N9 avian influenzavírus], amelyek többsége állati rezervoárból származik.[2]

Diagnosztikus vizsgálatok. A diagnosztikus vizsgálatokkal szemben támasztott fő követelményeknek − hozzáférhetőség, gyorsaság, nagy specificitás és szenzitivitás, pozitív/negatív prediktív érték és gazdaságosság – maradéktalanul szinte egyik módszer sem felel meg. A diagnosztikának nagy lökést adott a HIV-vel kapcsolatos kutatás. A kórházaknak – néhány kivételtől eltekintve − ma nincs mikrobiológiai laboratóriuma. A vizsgálati anyagokat csomagolni, utaztatni kell, ami növeli a költségeket, és megnyújtja a diagnózis megállapításához szükséges időt.

A bakteriológiai diagnosztika alapja ma is a hagyományos tenyésztés utáni gyors azonosítás specifikus próbákkal, *immunfluoreszcens* próbával, mint a PNA-FISH (peptid nukleinsav fluoreszcens in situ hibridizáció). A tenyésztett baktérium azonosítására alkalmazható új módszer a *MALDI-TOF MS* (mátrix közvetítésével végzett lézerdeszorpciós ionizáció – repülési idő tömegspektrometria; matrix-assisted laser desorption ionization – time of flight mass spectrometry), amely sürgős és kritikus esetben klinikai mintából is elindítható, de ismernünk kell a korlátait.

A szerológiai vizsgálatok a mikrobiális antigént mutatják ki agglutináció, immunkromatográfia vagy immunfluoreszcens módszerrel.

A molekuláris vizsgálatok a mikroba-nukleinsav azonosításán alapulnak. Rutinszerűen alkalmazzuk a célzott nukleinsav-vizsgálatot (PCR) krónikus hepatitis B és C kezelése során, herpesvírus-meningoencephalitisben, immundeficiens betegek vírusinfekcióiban. PCR alapon működnek az újabb multiplex molekuláris assay-k (pan-microbial microarray), amelyek klinikai mintából néhány óra alatt képesek azonosítani a paneljükben szereplő mikrobákat. További specifikus technológiák és state-of-the-art genomikus technologiák: NGS (kiegyensúlyozott „next-generation sequencing"), PCR/ESI-MS (elektroporlasztásos ionizációs tömegspektroszkópiával kombinált polimeráz láncreakció, PCR combined with electrospray ionization-mass spectrometry).

A laboratóriumi diagnosztika fontos eleme a klinikai mintából végzett antimikrobás érzékenység/rezisztencia meghatározása, amely 2012 óta Magyarországon is az EUCAST ajánlás alapján történik. A klinikusok által rendszeresen küldött mikrobiológiai minta antimikrobás érzékenysége folyamatosan tájékoztat a helyi és országos rezisztenciahelyzetről. Ez a hatékony empirikus, valamint a későbbi célzott antimikrobás kezelés alapja, és az antimikrobás rezisztentiafokozódás elkerülésének fontos eleme. Ma már lehetőség van rezisztencia gén kimutatására, és várhatók olyan tesztek is, amelyekkel klinikai mintából kórokozó és rezisztencia is meghatározható.[7]

A teljes mikrobiológiai automatizációra van már külföldi példa, hazai realitása a jövőben talán a fővárosban és az orvosi egyetemeken lehet.

„Kullogó" antimikrobás terápia. A mikrobák antibiotikumokkal szembeni rezisztenciájának fokozódása elsősorban a humán antimikrobás kezelés és az állattenyésztésben alkalmazott antibiotikumok következménye. A rezisztencia fokozódását egy ideig kompenzálta az újabb antimikrobás szerek kifejlesztése. Ez a folyamat azonban napjainkra gyakorlatilag leállt. Az elkövetkező években nem számíthatunk újabb antibiotikumokra, ami különösen aggasztó, ha az egyre gyakoribbá váló multirezisztens kórokozókra gondolunk (MRSA, Pseudomonas, ESBL-termelő Enterobacter, Acinetobacter, Enterococcus stb. törzsek). Az antivirális szerek kifejlesztésének az 1980-as években a HIV-vel kapcsolatos kutatások adtak lendületet. Látványos a fejlődés a krónikus B és C hepatitis antivirális kezelésében. A bíztató kezdeti lépések ellenére sem megoldott egyelőre az influenza antivirális kezelése. Az antifungális gyógyszereket is utolérte a rezisztencia. Az újabb antifungális szerek többsége rendkívül költséges, de szisztémás gombafertőzésben életmentők lehetnek.

Világméretű kihívások, járványok az elmúlt évtizedben

A migrációval a betegségek behurcolásának kockázata fokozódott, a felgyorsult közlekedés következtében pedig bármelyik fertőző betegség egy nap alatt behurcolható.

SARS coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome). 2002. november és 2003. július között világméretű járványt, 8096 ismert megbetegedést okozott. A betegek 9,6%-a, 774 ember meghalt. A Kínából indult járvány hetek alatt szétterjedve, 37 országban okozott megbetegedést.

H5N1 madárinfluenza. A 2003-2004-ben Délkelet-Ázsiában kezdődő, gyorsan terjedő járvány milliónyi baromfi elhullását okozta, több millió baromfit vágtak

le és semmisítettek meg az érintett országokban. A WHO adatai szerint 2003–2014 között a humán kumulatív esetszám 650, 386 halálesettel (letalitás: 59,3%). A vírus pandemiás potenciálja miatt a WHO szorosan együttműködik az Állatbetegségek Nemzetközi Járványügyi Hivatalával (OIE) és az ENSZ Élelmezésügyi és Mezőgazdasági Szervezetével (FAO).

H1N1 influenza pandémia. 2009 és 2011 között zajlott. Az első évben becslés szerint 105 000–395 000 lehetett a légúti szövődményben, 46 000–179 900 a kardiológiai szövődményben meghaltak száma.[6] A pandémia második éve lényegesen kevesebb halálesettel járt. A pandemiát sokan nem hitték, még a WHO-t is meggyanúsították, hogy alaptalanul deklarálta a pandémia VI. fokozatát. Ennek a járványnak sajátossága volt a viszonylag alacsony letalitás mellett a várandós nők nagy halálozása. A rekordidő alatt elkészült pandemiás vakcinákat sok helyen gyanakvás kísérte.

E. coli (STEC O104). 2011-ben Németországban és néhány szomszédos országban 3911 megbetegedést okozott. A 470 haemolyticus uraemiás szindrómás beteg közül 50 meghalt.

A MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus). 2012. április és 2014. július 14. között laboratóriumi vizsgálattal igazoltan 836 főnél okozott fertőzést, közülük 288 személy halt meg. A MERS-CoV-fertőzés tünete lehet láz, hidegrázás, fejfájás, száraz köhögés, nehézlégzés, izomfájdalom. A megbetegedés járhat torokfájással, náthával, köpettel, szédüléssel, émelygéssel és hányással, hasmenéssel, hasi fájdalommal. A megbetegedések eltérő súlyosságúak lehetnek: enyhe légúti tünetek jelentkezésétől a súlyos akut légúti tünetegyüttes kialakulásáig. Kialakulhat tüdőgyulladás és veseelégtelenség, de jelentettek már láztalan légúti megbetegedést és tüdőgyulladást megelőző hasmenést is.

Ebola 2014. Az eddigi legnagyobb Ebola-vírus-járvány. 2014. szeptember 26-ig a WHO 6262 megbetegedésről és 2917 halálesetről szerzett tudomást Guinea, Libéria, Nigéria és Sierra Leone területéről.

Antimikrobás rezisztencia. A baktériumok antimikrobás rezisztenciája gyors ütemben fokozódik. A rezisztens törzsek elsősorban nosocomialis fertőzésként jelentenek nehezen leküzdhető feladatot. A hazai monitorrendszerben a 2013-as évben invazív mintákból jelentett *Staphylococcus aureus* izolátumok 24%-a MRSA. Az MRSA mellett az antimikróbás kezelésnél megemlített mikrobák okozzák ma a legtöbb problémát. Acinetobacter esetében már szembesülhetünk azzal, hogy nincs választható in vitro hatékony antibiotikum. A helyi rezisztenciaadatokat a jól működő intézményi nosocomialis surveillance, az országos adatokat a Nemzeti Nozokomiális Surveillance Rendszer képes szolgáltatni.

Antivirális szerek. Hatékony antivirális gyógyszereket fejlesztettek ki egyes herpesvírusok (HSV, VZV), a HIV, az influenza A és a hepatitis B és C kezelésére. A vírusfertőzések többségének kezelésére azonban jelenleg nem rendelkezünk antivirális szerrel.

A globális felmelegedés hatása

Nyugat-nílusi vírus (West Nile virus, WNV). Európában 1996-97-ben Romániában okozott járványban észlelték az első európai eseteket.[4] Az USA-ban 2012 óta több államra kiterjedő járvány zajlik. Magyarországon 2004-ben regisztrálták az első emberi megbetegedéseket, azóta évente 7–19 a felismert esetek száma. 2004 óta minden neuroinfekciós esetből küldött mintát megvizsgálnak WNV-re is. A WNV hazai elterjedését a csípőszúnyog-populáció segíti elő.

Chikungunya-láz. A tigrisszúnyog által terjesztett, Afrikában honos betegség 2007-ben Európa 12 országában jelen volt, a vírus Olaszországban 250 megbetegedést okozott. 2013-ban 750 000 valószínű és megerősített megbetegedést regisztráltak a Karib-térségben, ahonnan a járvány továbbterjedt Észak-, Dél- és Közép-Amerikába.[3]

Leishmaniasis. A parazita által okozott betegség a Földközi-tenger egész térségében elterjedt.[3]

Kullancsencephalitis. Európában növekszik az endémiás terület, észak felé elérte a Skandináv-félszigetet.

Régi-új betegségek

Magyarországi hepatitis A járvány. 2013-ban 1132 hepatitis A megbetegedést jelentettek, több mint háromszorosát az előző évinek. 2014-ben folytatódott a hepatitis A vírus erőteljes cirkulációja. Emelkedik a diagnosztizált és jelentett hepatitis E fertőzések száma (2013-ban 91 bejelentett beteg).

Q-láz. Hollandiában 2008–2011 között 3977 beteget diagnosztizáltak.[10] Magyarországon a bejelentési kötelezettség elrendelése óta 2013-ban fordult elő a legtöbb Q-láz megbetegedés (175 eset) kontaminált por közvetítésével terjedő területi járvány következtében.

Kanyaró. Svájcban 2006-2009, Bulgáriában 2009–2011 között, Németországban, Olaszországban és Szlovéniában 2011 óta okoz járványt az oltatlan személyekben cirkuláló vírus.

Clostridium difficile. A nosocomialis hasmenés egyik leggyakoribb oka. Az újonnan elterjedt virulens törzs (BI/NAP1/027) bármelyik kórházi osztályon előfordulhat, és mivel a beteg áthelyezése infektológiai osztályra nem indokolt és nem is minden esetben lehetséges, ismerni kell a kezelési elveket és lehetőségeket. Enyhe és középsúlyos esetben orális metronidazol, súlyos esetben orális vancomycin választandó 10 napig. A fidaxomycin alkalmazásának elterjedését magas ára korlátozza. Nem gyógyuló vagy recidiváló esetekben a széklettranszplantáció eredményessége elérheti a 90%-ot.[8]

Eredmények

HIV-kezelés. Az elmúlt két évtized alatt az antiretrovirális (ART) kezelés választéka jelentősen bővült. A

terápia célja továbbra is a tartós vírusszuppresszió, minél kevesebb mellékhatással. Az újabb gyógyszerek nyújtotta előnyök a biztonság, a kényelmes alkalmazás és tolerálhatóság új és régi betegek számára egyaránt. Az újabb ajánlások már tükrözik ezeket az előnyöket, és szélesítik a terápiás választékot, beépítve az újabban elfogadott gyógyszereket. Ezzel egyidejűleg néhány régebbi, kevésbé hatékony és toxikus gyógyszer kikerült az ajánlásokból.

HCV-kezelés. Az elmúlt 20 év alatt 7%-ról 80%-ra emelkedett a tartós vírusválaszt eredményező kezelés, és újabb lépcső előtt állunk: az interferonmentes kezelésekkel csaknem minden beteg meggyógyítható.

HBV-kezelés: a HCV-kezelésnél kevésbé eredményes, de a jelenleg rendelkezésre álló nukleozidanalógokkal, az entecavirrel vagy tenofovirrel tartós vírusszuppresszó biztosítható.

Élelmiszer-biztonság. Az élelmiszer- és állatorvosi ellenőrzés fontosságát jelzik az alábbi adatok:

- *Hazai salmonellosis:* 2013-ban 5122 bejelentés. A fertőzés forrása elsősorban a baromfihús és a tojás.[5]
- *Hazai campylobacteriosis:* 2013-ban 7250 a bejelentett betegszám. A campylobacterfertőzések száma már meghaladja a salmonellosisokét.[5]
- *Hazai anthrax:* Kilenc bőranthrax 2014. június-júliusban (nyolc Jász-Nagykun-Szolnok megyében, egy Heves megyében) marhahús-kontaminációt követően. 2009–2013 között az intravénás heroin élvezők között jelent meg az „injekciós anthrax". Hetven megerősített esetből 26 halállal végződött.[1]
- *Bovin spongioform encephalopathia* (BSE): 1996 és 2008 között 209 variáns Creutzfeldt–Jakob-betegséget jelentettek 11 európai országból. Nagy-Britanniában a variáns CJD fiatalabb személyeket érintett, átlagos életkoruk 28 év volt. A sporadikus CJD inkább a középkorúakat és az időseket érintette. A BSE megfékezésére több ezer szarvasmarhát vágtak le, és semmisítettek meg.
- 2014. szeptember 2-án a GSK gyárból emberi mulasztás következtében 45 liter koncentrált élő poliovírus tartalmú oldat került a Westerschelde folyóba. A belga hatóságok a folyó keleti partja mentén átmenetileg nem javasolták a kagylógyűjtést.
- *Listeriafertőzések.* Tipikus élelmiszer-biztonsági probléma. 2010-ben lágy sajt okozta járványban 34 megbetegedés, kilenc haláleset történt Ausztriában. A kontaminálódó élelmiszerek sora hosszú: elsősorban gyümölcsök, tej- és tejtermékek, húsáruk. 2001-ben másfél tonna pick szalámit vontak ki a megengedettnél magasabb listeria-csíraszám miatt.

Az infektológia feladatai

Fekvő- és járóbeteg-ellátás. A kórházi sürgősségi ambulanciák kialakításával változtak a betegutak. Korábban a külső telephelyeken működő infektológiai osztályokra egyenesen lehetett betegeket küldeni, ha fertőző betegség gyanúja merült fel, kivéve, ha sürgős vagy intenzív kezelésre szorultak. Jelenleg a kórház „egykapus", azaz minden fekvőbeteg-osztályra utalt beteget a sürgősségi ambulancián keresztül vesznek fel. Ennek a rendszernek előnye, hogy egy helyen történnek a sürgős diagnosztikus vizsgálatok (labor, röntgen, ultrahang, CT stb.) és a konzíliumok. Naponta nagyszámú beteg elővizsgálatát és irányítását kell elvégezni. Ebből a betegáradatból a hasmenéses, többnyire idős beteg sokszor a diagnózis megállapítása előtt az infektológiai osztályra kerül. Napi probléma, hogy az ilyen módon felvett, sok egyéb betegségben is szenvedő beteget sem más osztályra helyezni, sem elbocsátani nem lehet.

Konzíliumok. Az infektológiai konzílium célja diagnosztikus vagy terápiás javaslat megfogalmazása, antibiotikum-tanácsadás. A legsúlyosabb állapotú szeptikus betegek az intenzív osztályon, a hematológiai és az onkológiai osztályokon fekszenek. A nosocomialis sebfertőzéseket, ízületi protézis fertőzéseket sem infektológiai osztályon kezelik.

Infekciókontroll. Az infekciókontrollt végző infektológus rendszeresen vizitel a kijelölt osztályokon. Az epidemiológus nővér a láz-, tünet- és sebkötözés megfigyelését végzi. Naponta listát kap a mikrobiológiai vizsgálatokról (pozitív lista), rendszerezi a bejelentett és felderített nosocomialis infekciókat, és jelenti az EFRIR-be a véráramfertőzéssel, ill. eszközhasználattal kapcsolatos infekciókat. Az infektológus részt vesz az Intézményi Antibiotikum és Infekciókontroll Bizottság munkájában.

Szervezeti problémák

Zsugorodó infektológiai osztályok. Az 1970-es évek végétől kezdődően fokozatosan felszámolták a kisvárosi kórházak hepatitis osztályait, de megmaradtak a megyei és a nagyobb városi fertőző osztályok. A 80-as évek végétől kezdetét vette a megmaradt osztályok ágyszámának csökkentése, amelynek következtében olyan osztályok szűntek meg szakember és struktúra híján, mint pl. a soproni, az esztergomi és a tatabányai infektológia. A folyamat nem állt meg ezen a szinten, sorra kerültek a megyei infektológiai osztályok, ahol az ágyszám-csökkentés oda vezetett, hogy a gyermekinfektológiai osztályok közül mutatóba maradt néhány, a többi beolvadt a gyermekosztályokba. A felnőtteket kezelő osztályokra is hasonló sors várhat. A szakemberhiány, a kedvezőtlen ágystruktúra miatt az osztályok ágykihasználása szinte sehol sem emelkedett 60% fölé, ezért a folyamatos ágyszám-csökkentés sem növelte az ágyak kihasználtságát. A betegszám azért nem lett kevesebb, mert közben az ápolási idő is csökken.

Az osztályok progresszivitási szintjeinek megállapítása ma azt jelzi, hogy van-e még megfelelő gyakorlattal rendelkező szakorvosa és vezetője az osztálynak. Szót kell ejteni a Szent László Kórház (SZLK) és az egyetemek szerepéről. A SZLK összevonása a Szent István Kórházzal megszüntette az SZLK önállóságát, ami által az elveszítette szakmai irányítását, szakmai irányító/orientáló szerepét.[9] Az orvosegyetemek közül a Semmelweis Egyetem II. Számú belklinikájának van Infektológia Tanszéki Csoportja. Pécsett a tanszék ellenére a Belklinika alá szervezték az infektológiát, a Katasztrófa-orvostani, Infektológiai és Migrációs Egészségügyi Intézetet pedig a Műveleti Medicina Tanszékbe integrálták. Debrecenben az Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék a Gyermekgyógyászati Intézetből vált ki és önállósodott, de felnőtt beteget nem kezel. Szegeden az I. Belklinikának van Infektológiai Osztálya.

Elvándorlás, létszámhiány, összevont ügyeletek. A szervezeti problémák elvándorláshoz vezetnek. Osztályunkon 1993 óta infektológiai szakvizsgát szerzett orvosok közül ketten külföldön, egy háziorvosként, egy OEP-ellenőrként, egy vállalkozó orvosként dolgozik, egy szakorvosból másik megyében osztályvezető főorvos lett. Csak rövid időszakokban volt olyan az orvoslétszám, hogy zavartalanul, túlmunka nélkül lehetett ellátni az osztályos feladatokat. Sohasem volt annyi orvos, hogy önálló ügyeletet tudott volna adni. Az összevont ügyelet számos kétoldali problémát vet fel, és a szakorvosoktól állandó készenlétet igényel. Az infektológiai betegek ellátásához belgyógyászati vagy gyermekgyógyászati ismeretek is szükségesek. Korábban valamennyi infektológus rendelkezett második, gyermekgyógyászat vagy belgyógyászat szakvizsgával. A mai szakvizsgarendszerben a második szakvizsga megszerzése rendkívüli terhet jelent az orvosnak, az osztálynak és az intézménynek egyaránt. Ezek a folyamatok a tudásbázis elvesztésével fenyegetnek.

Védőoltások. Végül meg kell említeni az infekciók megelőzésének leghatásosabb eszközét – a védőoltásokat. A gyermekkori védőoltások hazai rendszere nemzetközileg elismert, az átoltottság minden kategóriában 95% fölött van. Ennek köszönhető, hogy a körülöttünk zajló kanyarójárványok nem törtek be Magyarországra. Sajnálatos, hogy egyre hangosabb az oltásokat ellenző csoport, amely a racionális érvekkel szemben az emberi szabadságjogokra és ellenőrizetlen adatokra hivatkozva komolyan veszélyezteti a hazai oltási rendszert. A felnőttek védőoltásaira vonatkozó javaslat is elkészült, publikálása folyamatban van.

Irodalom

1. **Berger T, Kassirer M, Aran AA:** Injectional anthrax – new presentation of an old disease Eurosurveillance 2014; **19:** 2-12.
2. **Chiu CY:** Viral pathogen discovery. Current Opinion in Microbiology 2013; **16:** 468–478.
3. Communicable disease threats report http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/ Publications/communicable-disease-threats-report-27-sep-2014.pdf
4. **Epinfo:** Megkezdődött a nyugat-nílusi láz terjedése Európában. 2011; **18:** 357-358..
5. **Epinfo:** Az országos epidemiológiai központ előzetes jelentése a 2013. évben bejelentett fertőző megbetegedésekről 2014; **21:** 309-328.
6. First Global Estimates of 2009 H1N1 Pandemic Mortality Released by CDC-Led Collaboration http://www.cdc.gov/flu/spotlights/pandemic-global-estimates.htm
7. **Kristóf K:** Új diagnosztikus lehetőségek a mikrobiológiában, napjainkban és a közeljövőben. Orvostovábbképző Szemle 2014; **21:** 10-15.
8. Összefoglaló az egészségügyi ellátással összefüggő Clostridium difficile fertőzések hazai járványügyi helyzetéről. EPINFO 2013; **20:** 169-173.
9. **Prinz Gy:** Az infektológia hazai helyzete és feladatai. Orvostovábbképző Szemle 2014; **21:** 6-9.
10. Reported cases of human Q fever in 2008-2012, and notification rates for confirmed cases in 2012. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/EU-summary-report-zoonoses-food-borne-outbreaks-2012.pdf

Levelezési cím: Dr. Schneider Ferenc
Markusovszky Egyetemi Oktatókórház Infektológiai Osztály
9700 Szombathely, Markusovszky Lajos utca 5.
e-mail: schfere@gmail.com

AZ ANTIBIOTIKUM-FOGYASZTÁS GLOBÁLIS HATÁSA GYERMEK- ÉS FELNŐTT KORBAN

Dr. Ternák Gábor[(1)], Dr. Édel Zsófia[(2)], Dr. Feiszt Zsófia[(3)], Dr. Szekeres Júlia[(4)], Dr. Visegrády Balázs[(5)], Dr. Wittmann István[(2)]

(1) Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Műveleti Medicina Tanszék, Migrációs Egészségügyi Tanszéki Csoport
(2) Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum
(3) Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Infektológia Osztály
(4) Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet
(5) Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Biofizikai Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az antibiotikumok használata a megfelelő súlynövekedés elérése érdekében az állattenyésztés területén már évtizedek óta ismert jelenség. Az antibiotikummal dúsított takarmány alkalmazása révén megváltozik a bélflóra, így jobb energiafelhasználás érhető el. Hasonló jelenség szerepet játszhat a már népbetegségnek számító obesitas kialakulásában is. A szerzők vizsgálatukban a különböző osztályba tartozó antibiotikumok globális felhasználását hasonlították össze az EU országaiban gyermek- és felnőttkorban, és ezt összevetették az obesitas prevalenciájával ugyanezen országokban. A vizsgált antibiotikumok közül szignifikáns összefüggést találtak az éves átlagos cephalosporin-, fluorokinolon-, valamint makrolidfelhasználás és a gyermekkori obesitas között. A felnőttkori obesitas semmilyen, vizsgált osztályba tartozó antibiotikum fogyasztásával nem volt összefüggésbe hozható. Eredményeik alátámasztják azt a feltevést, hogy a különböző típusú antibiotikumok befolyásolhatják a gyermekkori obesitas kialakulását, ami magyarázatául szolgálhat az elhízás terjedésének, valamint egyéb, a bélflóra megváltozásával összefüggésbe hozható betegségek számának növekedésével (pl. 2-es típusú diabetes mellitus, autizmus).***

Kulcsszavak: ***antibiotikum-fogyasztás, cephalosporin, kinolon, makrolid, penicillin, gyermekkori obesitas, felnőttkori obesitas***

TERNÁK G, ÉDEL ZS, FEISZT ZS, SZEKERES J, VISEGRÁDY B, WITTMANN I: EFFECT OF GLOBAL ANTIBIOTIC CONSUMPTION ON CHILDHOOD AND ADULT OBESITY

SUMMARY: ***The accelerated weight gain in productive animals as a result of feeding antibiotic enriched fodder has been well known for decades. The better energy harvest is the result of modified gut microbiota as a consequence of applied antibiotics. Similar mechanisms might result obesity in humans as well. The aim of the authors in the present paper was to find associations between global antibiotic consumption and obesity in the European countries. Antibiotic consumption data were compared with obesity figures in children and adults and statistically analyzed. Significant correlation was found between the average yearly consumption of cephalosporins, quinolones, macrolides and childhood obesity data, but no significant association was observed with the average penicillin consumption. No association was observed between adult obesity and any of the antibiotic classes studied. These results support the hypothesis that different type of antibiotics might influence the development of obesity among children, and this finding can serve as a unified explanation for the development of obesity "epidemics", similarly to the obesity and gut flora alteration-related diseases (type 2 diabetes mellitus, autism, etc.).***

Keywords: ***antibiotic consumption, cephalosporin, quinolone, macrolide, penicillin, childhood obesity, adult obesity***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *348–353.*

Az antibiotikumok felfedezése a 20. század közepén a várható átlagéletkor növekedéséhez vezetett. Hamarosan kiderült azonban az is, hogy számos kórokozó képes az antibiotikumok ellen védekezni rezisztencia ki-

alakulásával, és így új, nehezebben kezelhető betegségek jelenhetnek meg.

Korábban az antibiotikumokat évtizedekig használták az állattenyésztésben súlynövelésre és jobb hozam elérésére. A bélbaktériumok fontos szerepet töltenek be a szervezet energiahasznosításában, és laboratóriumi módszerekkel igazolták, hogy az antibiotikus kezelés befolyásolja a bélflóra összetételét, amire a gazdaszervezet különböző változásokkal reagál.[19]

Az, hogy az antibiotikumok pontosan hogyan idézhetik elő a súlynövekedést/elhízást, még nem teljesen ismert. A bélflóra változása mikroinflammációt idézhet elő a szervezetben az LPS−Toll-like receptor 4 tengely aktiválásán keresztül.[6] Cani és munkatársai kimutatták, hogy a 2–4 hétig magas zsírtartalmú étrenden tartott egerek esetében szignifikánsan megemelkedett a keringő lipopoliszacharid (LPS) szintje (ezt „metabolikus endotoxaemiának" nevezték el), és ez az egereknél elhízáshoz, valamint az ahhoz kapcsolható metabolikus eltérésekhez vezetett. LPS-infúzióval kezelt egerekben szintén megfigyelhetők voltak a fenti jelenségek. Amikor LPS-receptor knock out (KO, CD14KO) egereket vizsgáltak, azt tapasztalták, hogy az elhízás, valamint a metabolikus eltérések nem voltak kiválthatók sem LPS-infúzióval, sem magas zsírtartalmú diétával. Ezenfelül a CD14KO egerek hiperszenzitívek voltak az inzulinnal szemben, ami azt jelzi, hogy a CD14 befolyásolhatja az inzulinérzékenységet fiziológiás körülmények között.

Az elhízás és a megváltozott bélflóra összefüggése kimutatható volt humán vizsgálatok során. Az elhízott betegekben, szemben a vékony testalkatúakkal, a bélbaktériumok közül kimutatható volt a Bacteroides törzsek mennyiségének csökkenése és a Firmicutes törzsek számának emelkedése.[5, 6]

A feltevés, miszerint az antibiotikumoknak hasonló hatása lenne az emberekre, mint az tapasztalható volt az állattenyésztés során, először 2005-ben merült fel.[21] Az antibiotikumok bekerülhetnek a szervezetbe nemcsak kezelések, hanem környezeti szennyeződés kapcsán is, így képesek lehetnek megváltoztatni a humán bélflóra összetételét, és előidézhetnek súlynövekedést, elhízást is.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy összehasonlítsuk az európai országok összesített antibiotikum-fogyasztását és az elhízás jelenlegi prevalenciáját gyermek- és felnőttkorban már meglévő adatbázisok (ESAC projekt – Europian Surveillance of Antibiotic Consumpition; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development; World Health Organisation, WHO) felhasználásával. Számos korábbi, részben kísérletes tanulmány felvetette a kapcsolatot a gyermekkori elhízás és az antibiotikum-használat között,[3, 7, 10, 18, 22] jelen munkánkban célunk a fenti összefüggés statisztikai szignifikanciájának vizsgálata volt.

Hipotézisünk szerint, ha ez a pozitív korreláció statisztikailag bizonyítható, beigazolódhat, hogy az antibiotikumok globális módon tudják befolyásolni a már népbetegségnek számító obesitas kialakulását.

Módszerek, statisztika

Korábban elkészült széles körű felmérések (ESAC projekt) elérhető adatait használtuk fel az európai országok globális antibiotikum-fogyasztását, illetve különböző osztályba tartozó antibiotikum-felhasználását illetően 1997 és 2009 között.[1, 2, 9, 23, 24] A fenti adatok nem voltak minden évre vonatkoztatva minden ország esetén elérhetők. Ezek alapján a cephalosporinok, kinolonok, penicillinek és makrolidek átlagos éves felhasználását kiszámolva országonként táblázatba foglaltuk, az adatokat a rendelkezésre álló évek száma alapján határoztuk meg (minimum 1 év, maximum 13 év), a mennyiséget pedig 1000 lakosra vonatkoztatott napi dózisban adtuk meg (DID: defined daily dose/1000 inhabitants/day).

A penicillin csoporton belül a szűk spektrumú penicillinek (beleértve a penicillinázrezisztens penicillineket), valamint a széles spektrumú, béta-laktamázzal kombinált penicillinek felhasználását külön is összevetettük az obesitas elterjedésével.

Az elhízással kapcsolatos adatokat gyermek- és felnőttkorban leginkább az OECD és a WHO adatbázisainak felhasználásával nyertük.

Az obesitas prevalenciáját a 2010 körüli években vizsgáltuk, és százalékos arányban fejeztük ki a felsorolt országokban. Azokban az esetekben, amikor a fiúk és lányok között ez eltérést mutatott, átlagot számoltunk. A túlsúlyos (BMI >25 kg/m^2) és az elhízott (BMI >30 kg/m^2) eseteket nem választottuk szét.[14, 15, 16, 17, 20, 26, 27] Rang korrelációt számoltunk a gyermek- és felnőttkori obesitas prevalenciája (%) és az átlagos éves cephalosporin-, kinolon-, penicillin- és makrolidfelhasználás között (DID).

Eredmények

A fenti antibiotikumok globális átlagos éves felhasználása 493,99 DID/év [cephalosporinok: 68,48 DID (13,86%), kinolonok: 49,4 DID (10%), penicillinek: 290,92 DID (58,89%), makrolidek: 85,19 DID (14,24%)] volt. Ezeket az eredményeket külön-külön összevetettük a gyermekkori elhízás (*1. táblázat*), valamint a felnőttkori obesitas adataival (ábrán nincs feltüntetve). A gyermekkori obesitas esetében szignifikáns korrelációt találunk majdnem mindegyik antibiotikum esetében [az r-érték cephalosporinok esetén 0,460 ($p = 0,007$), a kinolonok esetén 0,375 ($p = 0,031$), a makrolidek esetén 0,63 ($p = 0,000083$)].

A penicillinfelhasználás és a gyermekkori elhízás között nem igazolódott statisztikailag szignifikáns összefüggés ($r = 0,239$, $p = 0,18$). Eredményeinket az *1. ábra* mutatja. Külön vizsgálva a szűk spektrumú penicillineket (ábrán nincs feltüntetve) szintén nem kaptunk szignifikáns korrelációt ($r = 0,27$, $p = 0,13$), azonban megemlítendő, hogy a széles spektrumú penicillinek esetén határérték-szignifikanciát észleltünk ($r = 0,34$, $p = 0,05$).

1. táblázat. Az egyes országok összesített antibiotikum-fogyasztása (átlag/év, DID) és a gyermek- és felnőttkori obesitas prevalenciája a 2010 körüli években

Antibiotikum (DID/év)	Cephalosporin	Quinolon	Penicillin	Makrolid	Gyermekkori obesitas (%)	Felnőttkori obesitas (%)
Országok:						
Ausztria	1,6	1,32	5,37	2,93	18	12,8
Belgium	3,1	2,36	11,31	2,84	15,5	13,8
Bulgária	1,87	1,49	8,64	1,34	28,2	11,5
Ciprus	6,5	4,02	15,28	3,54	20,1	15,6
Csehország	0,97	1,17	7,27	2,76	15,5	17,4
Dánia	0,03	0,3	8,62	2,2	18	13,4
Észtország	0,72	0,76	4,62	1,6	16	16,9
Finnország	2,28	0,8	5,66	1,68	21,5	15,6
Franciaország	3,69	2,07	15,59	4,05	15	12,9
Görögország	7,24	2,08	11,1	8,38	41	17,3
Hollandia	0,07	0,86	4,02	1,27	16	11,4
Horvátország	3,31	1,44	10,67	2,31	16,5	22,3
Írország	0,97	0,77	9,83	2,92	22	23
Izland	0,42	0,67	10,66	1,58	17	21
Lengyelország	2,2	1,12	9,45	2,43	14	15,8
Lettország	0,18	0,97	5,29	0,9	10	16,9
Litvánia	1,78	1,27	13,02	1,67	9	19,7
Luxemburg	4,97	2,41	11,1	3,81	22,5	22,5
Magyarország	2,27	1,46	8,03	2,65	25,5	28,5
Málta	4,45	1,71	8,94	3,38	33,3	22,9
Nagy-Britannia	0,8	0,48	7,17	2,4	24	26,1
Németország	1,29	1,14	4,39	2,15	20	14,7
Olaszország	1,9	3,13	12,7	4,96	35	10,3
Norvégia	0,21	0,42	6,63	1,69	14,5	10
Portugália	3	3,15	11,57	3,68	28	15,4
Románia	2,47	1,26	4,31	1,83	14	7,9
Spanyolország	2,03	2,26	11,09	2,58	25	16
Svájc	0,75	1,8	3,84	1,25	18	8,1
Svédország	0,45	0,98	7,12	0,6	17	12,9
Szlovákia	2,96	1,68	13,12	4,14	15	16,9
Szlovénia	0,63	1,28	10	2,91	27,5	16,8

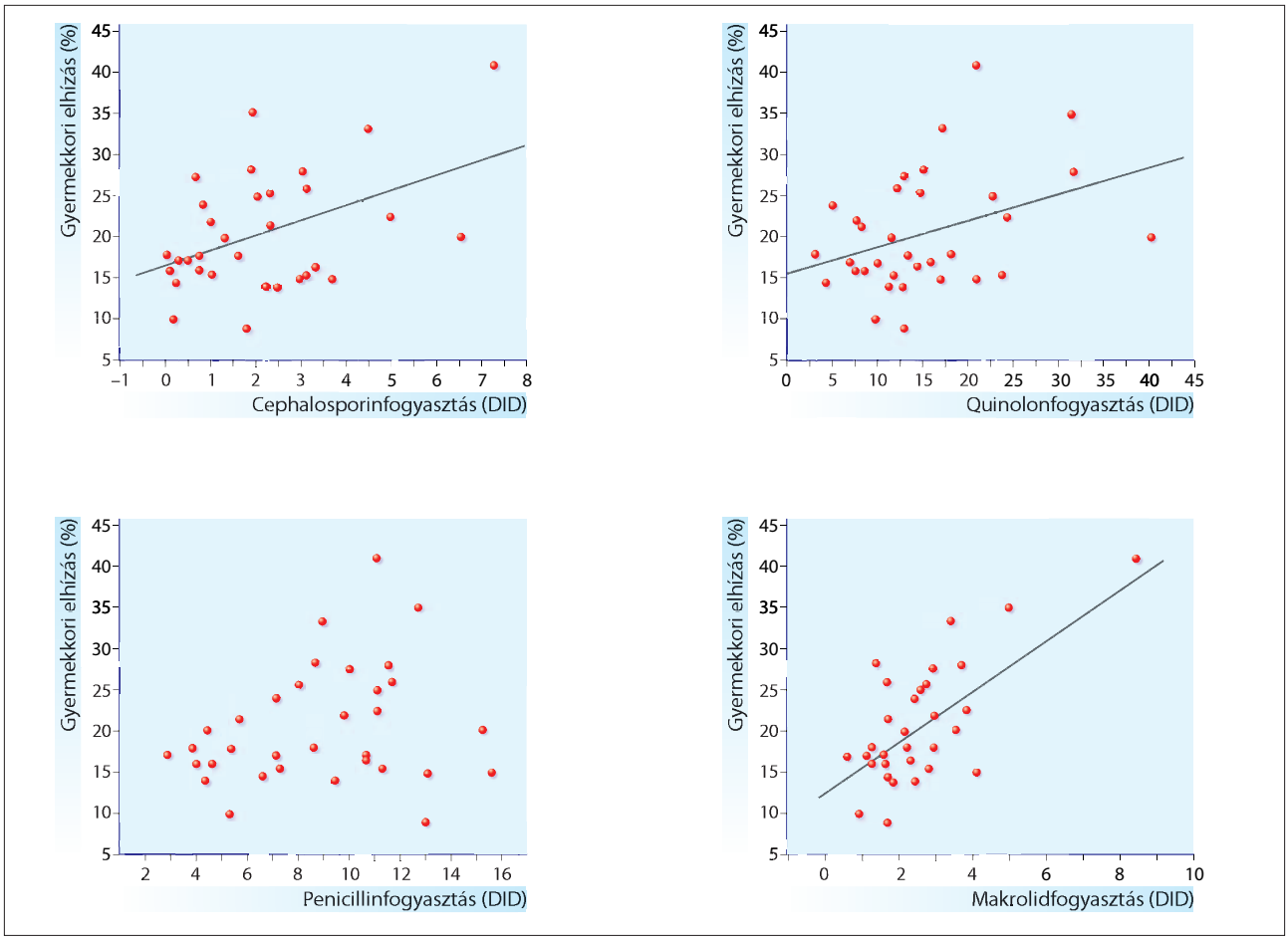
A felnőttkori obesitas és az antibiotikum-felhasználás között nem volt igazolható szignifikáns összefüggés egyik antibiotikum csoport esetében sem (ábrán nincs feltüntetve): az r értéke cephalosporinok esetében 0,203 ($p = 0,256$), a kinolonok esetében −0,127 ($p = 0,480$), a makrolidek esetében 0,096 ($p = 0,594$) és a penicillinek esetében 0,252 ($p = 0,156$). A penicillin csoportokat külön vizsgálva sem észleltünk szignifikáns összefüggést a felnőttkori obesitas esetén (szűk spektrumú penicillinek esetén $r = 0,24$, $p = 0,17$, a széles spektrumú penicillinek esetén $r = 0,015$, $p = 0,93$).

Eredményeink azt valószínűsítik, hogy a gyermekkori obesitas mind kvalitatív, mind kvantitatív módon összefügg az antibiotikum-fogyasztással. Annak ellenére, hogy az antibiotikum-felhasználás nagy része (58,89%) a penicillineket érintette, nem volt kimutatható a szignifikáns kapcsolat. A legerősebb szignifikancia a makrolidek esetében volt észlelhető.

Megbeszélés

A nemzetközi orvostársadalomnak napjainkban szembesülnie kell az egyre terjedő elhízással és 2-es típusú diabetes mellitusszal (T2DM), valamint az egyéb kórképek, mint például az autizmus megjelenésének növekedésével, amelyek okát illetően még nem rendelkezünk kielégítő magyarázattal.[13]

Kísérletes adatok szerint az antibiotikumok okozta bélflóraváltozás módosítja a szervezet energiafelhasználását. Humán megfigyelések támogatják a már állat-



1. ábra. Szignifikáns összefüggés az átlagos éves cephalosporin- (p = 0,007), kinolon- (p = 0,031) és makrolid- (p = 0,000083) fogyasztás (DID) és a gyermekkori obesitas között. A penicillinek (p = 0,18) esetén hasonló összefüggés nem volt kimutatható

kísérletekben kimutatott összefüggést az antibiotikum-használat és az obesitas között. Azoknál a csecsemőknél, akik életük első hat hónapjában antibiotikus kezelésben részesültek, 22%-kal nagyobb eséllyel volt megfigyelhető a későbbiekben a nagyobb BMI.[22]

Eredményeink a legújabb publikációkkal egybehangzóan megerősítik az antibiotikum-használat és az elhízás közötti lehetséges összefüggés fennállását. Az obesitas és a T2DM közötti kapcsolat már évtizedek óta ismert. A gyermekkorban is rohamosan terjedő T2DM és elhízás, valamint az antibiotikum-használat között felállítható párhuzam nemcsak az egyre nagyobb mértékben alkalmazott antibiotikus kezelésekre vezethető vissza, hanem a környezetben növekvő módon jelen lévő antibiotikum-szennyeződésre, amely, mint egy állandó forrás, folyamatosan hatást fejt ki a bélflóra összetételére.

Eredményeink, egybehangzóan a korábbi megfigyelésekkel, alátámasztják az antibiotikumok és az elhízás kapcsolatát.[7, 10, 22] Az általunk vizsgált antibiotikum csoportok közül csak három mutatott szignifikáns összefüggést a gyermekkori elhízással, a penicillinek közül pedig csak a széles spektrumúakkal volt kimutatható határérték-szignifikancia. A felnőttkori elhízás prevalenciája és az antibiotikum-fogyasztás között nem volt szignifikáns kapcsolat.

Újabb kutatások igazolták a humán bélflóra megváltozását bizonyos betegségek, mint a diabetes mellitus, a sclerosis multiplex, az autoimmun kórképek, valamint a szív-érrendszeri betegségek (atherosclerosis) esetében is.

Figyelemre méltó eredmény a Desulfovibrio törzsek kimutatott túlnövekedése autizmus esetén.[8, 12] Az autizmus elterjedtsége a 2-es típusú diabeteshez és az obesitashoz hasonlóan növekvő tendenciát mutat, sőt, az autista gyermekek mintegy 20%-a szenved valamiféle gyomor-bél rendszeri rendellenességben.

Történtek már erőfeszítések a bélflóra helyreállítására sclerosis multiplex és T2DM eseteiben széklettranszplantáció alkalmazásával, ami sok esetben enyhítette a tüneteket, valamint javította az inzulinérzékenységet.[4, 25]

Abból a tényből kiindulva, hogy az antibiotikumok befolyásolni képesek a bélflóra összetételét,[11] és hogy

a megváltozott bélflóra szerepet játszhat különböző betegségek kialakulásában, az antibiotikumokat – legalábbis részben – meghatározó tényezőnek tekinthetjük számos betegség kialakulásában az arra fogékony egyénekben (pl. az obesitas, T2DM, autizmus, sclerosis multiplex esetén), de természetesen egyéb befolyásoló tényezők (genetika, környezeti hatások stb.) szerepe sem kérdőjelezhető meg.

Az antibiotikum-fogyasztásra és az elhízás prevalenciájára vonatkozó adatbázisok összehasonlításával nyert eredményeink azt mutatták, hogy a gyermekkori elhízás és az antibiotikum-fogyasztás összefüggenek, ugyanakkor a felnőttek esetén ez nem volt igazolható. A fentiek alapján joggal vethető fel, hogy a széles spektrumú antibiotikumok használatának visszaszorítása, racionalizálása segíthetne az obesitas, valamint egyéb, a bélflóra megváltozásához kapcsolható betegségek, mint például az autizmus prevalenciájának csökkentésében. A már kialakult kórképek esetén szerepet kaphat a kezelésben a széklettranszplantáció is.

Irodalom

1. **Adriaenssens N, Coene S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, Vankerckhoven V, Aerts M, Hens N, Molenberghs G, Goossens H; ESAC Project Group:** European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpa-tient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe (1997–2009). J Antimicrob Chemother 2011; **66 (Suppl 6):** 37-45.
2. **Adriaenssens N, Coene S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, Vankerckhoven V, Aerts M, Hens N, Molenberghs G, Goossens H; ESAC Project Group:** European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997–2009). J Antimicrob Chemother 2011; **66 (Suppl 6):** 47-56.
3. **Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sorensen TI, Jess T:** Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. Int J Obes (Lond) 2011; **35:** 522-529.
4. **Borody T, Leis S, Campbell J, Torres M, Nowak A:** Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS). Am J Gastroenterol 2011; **106:** S352.
5. **Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R:** Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 2007; **56:** 1761-1772.
6. **Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R:** Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabetes 2008; **57:** 1470-1481.
7. **Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, Gao Z, Mahana D, Raju K, Teitler I, Li H, Alekseyenko AV, Blaser MJ:** Antibiotics in early life alter murine colonic microbiome and adiposity. Nature 2012; **488:** 621-626.
8. **Finegold SM, Downes J, Summanen PH:** Microbiology of regressive autism. Anaerobe 2012; **18:** 260-262.
9. **Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M., ESAC Project Group:** Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance; a cross- national database study. Lancet 2005; **365:** 579-587.
10. **Gough EK, Moodie EE, Prendergast AJ, Johnson SM, Humphrey JH, Stoltzfus RJ, Walker AS, Trehan I, Gibb DM, Goto R, Tahan S, de Morais MB, Manges AR:** The impact of antibiotics on growth in children in low and middle income countries: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2014; **348:** g2267.
11. **Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK:** Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. ISME J 2007; **1:** 56–66.
12. **Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, LaBaer J, Adams JB, Krajmalnik-Brown R:** Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. PLoS One 8(7): e68322. doi:10.1371/journal.pone.0068322
13. **Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, Dallinga-Thie1 GM, Zoetendal EG, de Vos WM, Groen AK, Hoekstra JB, Stroes ES, Nieuwdorp M:** The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2012; **14:** 112–120.
14. Organisation for Economic Co-operation and Development (2010), "Overweight and Obesity among Children", in Health at a Glance: Europe 2010, OECD Publishing. http://dx.doi.org/10.1787 /9789264090316-24-en
15. Organisation for Economic Co-operation and Development (2011), "Overweight and obesity among adults", in Health at a Glance 2011: OECD Indicators, OECD Publishing. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2011-18-en
16. Organisation for Economic Co-operation and Development (2012), "Overweight and obesity among adults", in Health at a Glance: Europe 2012, OECD Publishing. http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-26-en
17. Organisation for Economic Co-operation and Development (2013), Health at a Glance 2013: OECD Indicators, OECD Publishing. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-en
18. **Ray K:** Gut microbiota: adding weight to the microbiota's role in obesity-exposure to antibiotics early in life can lead to increased adiposity. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012; **11:** 615.
19. **Robinson CJ, Young VB:** Antibiotic administration alters the community structure of the gastrointestinal microbiota. Gut Microbes 2010; **1:** 279-284.
20. **Savvaa SC, Kouridesa YA, Hadjigeorgioua C, Tornaritis MJ:** Overweight and obesity prevalence and trends in children and adolescents in Cyprus 2000-2010. Obes Res Clin Pract, 2014; **8:** e426-434. doi: 10.1016/j.orcp.2013.11.005.
21. **Ternak G:** Antibiotics may act as growth/obesity promoters in humans as an inadvertent result of antibiotic pollution? Med Hypotheses 2005; **64:** 14-16.
22. **Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ:** Infant antibiotic exposures and early-life body mass. Int J Obes (Lond) 2013; **37:** 16-23.
23. **Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, Muller A, Minalu G, Faes C, Vankerckhoven V, Aerts M, Hens N, Molen-**

berghs G, Goossens H; ESAC Project Group: European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe (1997-2009). J Antimicrob Chemother 2011; **66 (Suppl 6):** 13-23.

24. **Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, Muller A, Minalu G, Faes C, Vankerckhoven V, Aerts M, Hens N, Molenberghs G, Goossens H; ESAC Project Group:** European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe (1997–2009). J Antimicrob Chemother 2011; **66 (Suppl 6):** 25-35.
25. **Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stroes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M:** Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology 2012; **143:** 913–916.
26. **World Health Organisation:** Childhood Obesity Surveillance Initiative. http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/activities/monitoring-and-surveillance/who-european-childhood-obesity-surveillance-initiative-cosi
27. **World Health Organization:** Report on modelling adulthood obesity across the WHO European Region. WHO Regional Office for Europe in 2013. (http://www.euro.who.int/)

Levelezési cím: Dr. Wittmann István
Pécsi Tudományegyetem – Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
e-mail: istvan.wittmann@aok.pte.hu

ÚJDONSÁGOK A KRÓNIKUS MYELOPROLIFERATIV BETEGSÉGEK DIAGNÓZISÁBAN ÉS KEZELÉSÉBEN

Dr. Masszi Tamás

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, III. Sz.Belklinika Csontvelő-transzplantációs Tanszéki Csoport Egyesített Szent István és Szent László Kórház Hematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A Philadelphia-kromoszóma-negatív myeloproliferativ kórképek molekuláris patomechanizmusának feltárása számos klinikai következménnyel járt. A Janus-kináz, a calreticulin- és a trombopoetinreceptor-mutációk kimutatása a diagnózis felállítását lényegesen megkönnyíti. Az orálisan alkalmazható Janus-kináz-gátló kis molekulák új terápiás lehetőséget jelentenek elsősorban a myelofibrosis, de várhatóan rövidesen a polycythaemia vera kezelésében is. A myelofibrosis (mind a primer, mind pedig a szekunder, − esszenciális thrombocythaemia vagy polycythaemia vera talaján kialakult − kórkép) mindmáig egyetlen gyógymódja az allogén haematopoeticus őssejt átültetés. Az őssejt-transzplantáció kivitelezésekor újabban csökkentett intenzitású kondicionálást használnak, ami lehetővé tette az idősebb, 60 év feletti korosztály számára is a beavatkozás elvégzését. Az átültetést követő időszakban a molekuláris diagnosztikai elváltozások mennyiségi vizsgálata érzékeny módszer a minimális maradék betegség monitorozására, és a maradék tumortömeghez illesztett immunterápia irányítására egyaránt.***

Kulcsszavak: ***myelofibrosis, polycythaemia vera, esszenciális thrombocythaemia, Janus-kináz, calreticulin, őssejt-transzplantáció***

MASSZI T: RECENT ADVANCES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES

SUMMARY: ***Recent discoveries in the field of molecular pathogenesis of chronic myeloproliferative diseases resulted in important clinical consequences. The detection of janus kinase-2, calreticulin or thrombopoietin receptor mutations help setting the diagnosis of policythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. Oral janus kinase inhibitory small molecules have opened a new therapeutic gate in the chemotherapy of myelofibrosis, and probably this will come soon in policithaemia vera too. The only curative treatment for myelofibrosis is still hematopoietic stem cell transplantation. Reduced intensity conditioning made available transplant for patients over 60 years as well. Post transplant monitoring of molecular markers of the disease like janus kinase mutational burden can be the basis of further therapeutic approaches especially exploiting graft versus tumor effect.***

Keywords: ***myelofibrosis, policythemia vera, essential thrombocythaemia, janus kinase, calreticulin, stem cell transplantation***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *354–357.*

A krónikus myeloproliferativ betegségek koncepciójának megalkotója William Dameshek, kiváló amerikai hematológus volt, aki 1951-ben a saját maga által alapított, és manapság a hematológia vezető lapjának számító Blood folyóirat hasábjain fejtette ki korszakos nézeteit ezekről a klinikailag szorosan összetartozó kórképekről.[3] A legutóbbi (2008-as) WHO osztályozás a myeloid neoplasmákat öt fő csoportra osztja: a heveny myeloid leukaemiák és a myelodysplasiák mellett találjuk a myeloproliferativ betegségeket, illetve az eosinophiliával társult neoplasmákat, végül a sort a myelodysplasiás/myeloproliferativ kórképek nehezen beilleszthető csoportja zárja.[12] Az a megfigyelés, hogy ezeket a kórképeket a vérképző őssejt megbetegedése okozza ma is helytálló, azonban Dameshek óta számos, a betegségek biológiáját feltáró részlet került napvilágra, ami nemcsak a diagnózist könnyíti meg, de terápiás következményekkel is jár.

A szűkebben értelmezett myeloproliferativ neoplasmák közé ma nyolc kórképet sorolunk: krónikus myeloid leukaemia (CML), krónikus neutrofil leukaemia, polycythaemia vera (PRV), esszenciális thrombocythaema (ET), primer myelofibrosis (MF) krónikus eozinofil leukaemia és mastocytosis és végül a nem

klasszifikálható formák. Jelen írásban a hematológiai gyakorlatban Philadelphia-kromoszóma-negatív krónikus myeloproliferativ betegségeknek hívott három leggyakoribb kórképre (PRV, ET, valamint MF) fókuszálunk. Nemcsak azért, mert Dameshek ezeket a kórképeket illette a CML-lel közösen a myeloproliferativ betegségek megnevezéssel, hanem mert az utóbbi néhány évben megszületett sejtbiológiai ismereteinknek a hétköznapi klinikai betegellátásra gyakorolt hatása alapján érdemelnek különös figyelmet.

Diagnózis

Amióta a CML diagnózisának alapköve lett egy körülírt citogenetikai eltérés, a t(9;22), a Philadelphia-kromoszóma, illetve annak molekuláris biológiai alapja, a bcr/abl fúziós gén igazolása, elemi igénnyé vált a többi kórkép hátterében is citogenetikai vagy molekuláris esemény feltárása. Ez a felfedezés azonban 2005-ig váratott magára. Ebben az évben egyszerre négy munkacsoport közölte az áttörést: a PRV, az ET és az MF hátterében is fény derült egy közös genetikai eseményre, a Janus-kináz-2 gén V617F mutációjára (JAK-2).[2, 5, 7, 9]

A PRV-s betegek gyakorlatilag 100%-ában JAK-2-mutáció mutatható ki, az esetek 95-98%-ában a fent említett V617F mutáció, ami a 14-es exont érinti, a maradék néhány százalékban pedig a 12. exonon alakul ki mutáció. A Janus-kináz fehérje két részből áll: a kináz domén foszforilálja a STAT fehérjéket, amelyek a sejtosztódást szabályozó gének kifejeződésére hatnak (JAK-STAT útvonal). A JAK fehérje másik doménje egy szabályozó fehérje, pszeudokináz, amely a kináz enzimrész működését határozza meg, és éppen itt történik a mutáció, amelynek hatására a szabályozás fékező funkciója sérül. A kináz emiatt szakadatlan foszforilációba kezd, s a JAK-STAT útvonal citokinektől függetlenül, receptoringerület nélkül is aktivált.

A PRV diagnózisát ma lényegesen megkönnyíti a JAK-2 mutációjának kimutatása a szokásos diagnosztikus kritériumokon túl, amelyek a csökkent eritropoetinszint mellett megemelkedett vörösvérsejtmassza igazolására irányulnak.

A JAK-2-mutáció előfordul ET-ben és MF-ban is, de sokkal kevésbé konzekvensen, a betegek mintegy 60–65%-ában mutatható csak ki, ennek megfelelően diagnosztikus értéke is jóval szerényebb. Különösen hasznos lehet egy mutáció kimutatásával alátámasztani az ET diagnózisát, ami legnagyobb részben a másodlagos thrombocytosisok kizárásából áll. Ezzel szemben a myelofibrosis csontvelő-biopsziás igazolása általában problémamentes, sőt sokszor a perifériás vérkenet jellegzetes morfológiai eltéréseiből (leukoerythroblastos vérkép dacrocytákkal) is feltételezhető. ET-ben és MF-ben a JAK-2-mutáción kívül mintegy 5%-os gyakorisággal a trombopoetinreceptort kódoló MPL gén mutációja található meg. Vagyis a receptor − JAK-STAT útvonal egy másik szakaszán történik az állandósult aktiváció. Mégis, a molekuláris diagnózis e két kórképben az elmúlt évig igencsak hiányos volt. 2013 decemberében azonban az eredeti JAK-2-mutációt leíró kvartett két munkacsoportja is talált egy újabb génmutációt, amely jelentős mozaikdarabka a myeloproliferativ kórképek genetikai hátterének feltérképezésében.[6, 10]

Tehát nyolc évvel az eredeti JAK-2-mutációs felfedezés után teljes genomszekvenálás segítségével sikerült végül rátalálni a calreticulin gén (CALR) szomatikus mutációjára, amely a JAK-2-negatív ET-s és MF-es (tehát az eddig molekuláris háttér nélkül árválkodó) betegek nagy többségében (60–80%-ban) megtalálható. A calreticulin fehérje az endoplazmás reticulumban fordul elő, kalciumkötő kísérő molekula, amely többféle funkciót is ellát, az azonban egyelőre nem világos, hogy miként járul hozzá a JAK-STAT útvonal citokinektől független aktivációjához.

Az ET és MF diagnózisú betegek molekuláris diagnosztikája tehát a JAK-2 gén mutációjának vizsgálatán (60–65%-ban pozitív) túl a CALR gén mutációjának keresését (20–25%-ban pozitív) jelenti, és ha itt sem találunk eltérést, következik az MPL mutációjának keresése (5%-os gyakoriság). A háromféle mutációs vizsgálat együttesen a betegek több mint 90%-át lefedi, és jelenlétük egymást kölcsönösen kizárja. A mutációs profil tisztázása nemcsak a diagnózis felállításában segít, de jellegzetes klinikai következményekkel is járhat. A CALR-mutációt elszenvedett betegek különböznek a többiektől: általában fiatalabbak, nagyobb a vérlemezkeszámuk, kisebb a fehérvérsejt- és a vörösvérsejtszámuk, és a betegség lefolyása során kevesebb thromboticus esemény várható.[1]

Gyógyszeres kezelés

A fent leírt molekuláris biológiai ismeretek felszínre kerülése nagyon gyorsan terápiás próbálkozásokhoz is vezetett. Óriási reményeket és várakozást keltett ugyanis a CML-ben szerzett tapasztalat, ahol a bcr/abl mutációjának következtében kialakult tirozinkináz fehérje specifikus gátlása napi 1 tabletta gyógyszer szedésével (400 mg imatinib) pár hónap leforgása alatt elfújja a betegséget, és azt már csak nagyon érzékeny vizsgálómódszerekkel (citogenetika, fluoreszcein in situ hibridizáció vagy polimeráz láncreakció) lehet kimutatni.

Az izgatott várakozást azonban némi csalódás és a CML-es csodához képest mérsékelt eredmények követték. Mi történt? Kiderült, hogy a ruxolitinib, amely az első regisztrált JAK-1- és JAK-2-gátló kis molekula a CML-ben nagy respektust szerző imatinib elődnél sokkal szerényebb eredményeket produkál. Az első vizsgálatok myelofibrosisban kezdődtek, olyan előrehaladott kórképekben, ahol a betegeknek nagy a lépük, bőrviszketés, csontfájdalom, éjszakai verejtékezés, láz, fogyás, fáradékonyság gyötri őket, vérszegények, és a keringő vérben többnyire néhány százaléknyi blastsejt is kimutatható.

A gyógyszer az általános tüneteket ragyogóan csökkentette, a betegek splenomegaliája is mérséklődött, de nem váltak oly mértékben tünet- és daganatmentessé, ahogy az korábban a CML-nél történt.[4] Az is kiderült továbbá, hogy a szer azokban a betegekben is hatékony, akik nem hordozzák a JAK-2-mutációt. A hatás tehát nem annyira specifikus, de így is jelentős. A prospektív összehasonlító vizsgálat során a legjobb addig elérhető terápiát kapó águhoz képest (pl. hydroxiurea, kortikoszteroid, thalidomid, interferon stb.) a ruxolitinibet kapók szignifikánsan jobban reagáltak, így jobb életminőséghez jutottak. Mindazonáltal, az eddigi adatok szerint a betegség leukaemiás transzformációját a szer nem befolyásolja, erre mindmáig az egyetlen lehetséges terápiás fegyver, és egyben az egyedüli végleges gyógyulást ígérő beavatkozás a haematopoeticus őssejt átültetés.

A myelofibrosisban elért biztató eredmények alapján vizsgálatok indultak olyan PRV-s betegekben is, akik korábban rezisztensnek bizonyultak a hydroxiurea-kezelésre, vagy valamely mellékhatás miatt nem tolerálták azt.[13] A vizsgálat legfrissebb eredményeit az Európai Hematológus Társaság (EHA) legutóbbi, 2014-es milánói kongresszusán ismertették (teljes közlemény formában még nem jelent meg), és az derült ki, hogy a betegek szignifikánsan jobb választ adtak (jobb hematokritérték, kevesebb phlebotomia, kisebb lép és javuló általános tünetek) a ruxolitinib ágon. Ez azt vetíti előre, hogy a JAK-gátlók a jövőben a hydroxiurea-rezisztens PRV kezelésének palettájára is felkerülhetnek majd, remélhetőleg a közeli jövőben.

Csontvelő-transzplantáció

A kibontakozóban levő JAK-gátló terápiákon (a ruxolitinib mellett a pacritinib látszik ígéretesnek) túl egyéb új próbálkozások is napirenden vannak, mint a hisztondeacetiláz-gátlók (panobinostat, givinostat, pracinostat) vagy az m-Tor-gátlók (everolimus), illetve az immunmoduláns és angiogenezist gátló hatású szerek (lenalidomid és pomalidomid). Az eddigi vizsgálatokból világosan látszik, hogy egyik sem fogja meggyógyítani a fenti krónikus myeloproliferativ kórképek egyikét sem. Erre manapság még kizárólag az vérképző őssejt átültetés képes.

Természetesen ET-ben és PRV-ben a betegségek egyébként jó prognózisa miatt csak akkor jöhet szóba a kockázatokkal járó őssejtátültetés, ha már másodlagos myelofibrois vagy haemoblastosis alakult ki. Ezért a továbbiakban a csontvelő-transzplantáció myelofibrosis kezelésében betöltött szerepével foglalkozunk.

Az allogén őssejt transzplantáció eredetileg a HLA-identikus testvér donorral rendelkező 40–50 évesnél nem idősebb betegek számára fenntartott lehetőség volt. Ez persze a betegek elenyésző kisebbségét érintette csak. Elég, ha arra gondolunk, hogy a betegek kevesebb, mint egyötöde 50 év alatti, és a testvér donor (mintegy a betegek negyede számára található) hiánya jelentősen tovább szűkítette a kört. A csökkentett intenzitású kondicionálás elterjedésével a transzplantációs halálozás jelentősen mérséklődött, még úgy is, hogy a sokkal idősebb betegek akár nem rokon donortól kaptak őssejtet. Az Európai Csontvelő-transzplantációs Társaság (EBMT) vizsgálata szerint a testvér donoros, illetve HLA szempontból jól illesztett nem rokon donoros transzplantációk beavatkozáshoz köthető halálozási aránya 10, illetve 13%-nak bizonyult, amely különbség nem volt szignifikáns. Ebben a betegcsoportban a betegek átlagéletkora 55 (32–68) év volt, és az ötéves várható betegségmentes túlélés 51%-os volt.[8] Egy másik tanulmányban jól válogatott idősebb (60–78 évesek) betegcsoport esetében is hasonló (13%) transzplantációs mortalitásról számoltak be, itt a hároméves progressziómentes túlélés 40%-nak bizonyult.[11]

A csökkentett intenzitású kondicionálás is donor kimerizmust eredményez, és a graft versus MF hatás egyértelműen igazolható. Sőt, a JAK-2-mutáció mennyiségi mérésével a minimális maradék betegség alakulása ugyanolyan jól követhető, mint ahogyan CML-ben a bcr/abl kapcsán, és ennek megfelelően a transzplantáció utáni immunterápia (az immunszuppresszív szerek elhagyása, illetve donor lymphocyta infúzió alkalmazása) a maradék tumortömeg változásaihoz jól illeszthető.

Kiknek javasolt tehát az őssejt-transzplantáció? Ennek a megállapításához a betegség prognózisát jósló pontrendszerek (IPSS, DIPSS, illetve DIPSS plus) használatosak, amelyek a beteg általános tüneteit, életkorát, vérszegénységét, fehérvérsejtszámát, a keringő blastok arányát (IPSS, DIPSS), illetve ezeken felül a kedvezőtlen kromoszómaelváltozásokat, a vérlemezkehiányt és a transzfúziós szükségletet (DIPSS plus) veszik számításba.

Az eredeti IPSS (International Prognostic Scoring System) négy csoportba sorolja a betegeket a diagnózis felállításakor: kis, közepes-1 közepes-2, valamint nagy kockázat, és a várható medián túlélést eszerint 135, 95, 48, illetve 27 hónapban határozza meg. Nyilván nem ajánlható őssejt-transzplantáció olyan betegnek, akinek a várható élettartama átültetés nélkül is 10 év körüli. A probléma az, hogy amint a betegség progrediál, a transzplantációs eredmények is romlanak. Ma az mondható, hogy a közepes-2, illetve nagy kockázatú betegek többnyire jobban járnak az átültetéssel, ha HLA-identikus testvérük van, vagy megfelelően illesztett nem rokon donor található a számukra. Ezek a betegek általában vérszegények, általános tüneteik vagy citogenetikai eltéréseik vannak, illetve a keringő blast arányuk áramlási citometriával mérve több mint 1%. A gyorsan fejlődő kemoterápiás eredmények (és a közben finomodó transzplantációs technika), valamint a sebesen fejlődő molekuláris diagnosztikai prognosztika függvényében ez a megítélés könnyen változhat akár a közeli jövőben is.

Irodalom

1. **Andrikovics, H. Krahling T, Balassa K, Halm G, Bors A, Koszarska M, Batai A, Dolgos J, Csomor J, Egyed M, Sipos A, Remenyi P, Tordai A, Masszi T:** Distinct clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms with calreticulin mutations. Haematologica 2014; **99:** 184-90.
2. **Baxter, E.J., Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR; Cancer Genome Project:** Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005; **365:** 1054-61.
3. **Dameshek W:** Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood 1951; **6:** 372-5.
4. **Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G:** JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. N Engl J Med 2012; **366:** 787-798.
5. **James, C., Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, Garçon L, Raslova H, Berger R, Bennaceur-Griscelli A, Villeval JL, Constantinescu SN, Casadevall N, Vainchenker W:** A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature 2005; **434:** 1144-1148.
6. **Klampfl, T., Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, Them NC, Berg T, Gisslinger B, Pietra D, Chen D, Vladimer GI, Bagienski K, Milanesi C, Casetti IC, Sant'Antonio E, Ferretti V, Elena C, Schischlik F, Cleary C, Six M, Schalling M, Schönegger A, Bock C, Malcovati L, Pascutto C, Superti-Furga G, Cazzola M, Kralovics R:** Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med 2013; **369:** 2379-90.
7. **Kralovics, R., Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC:** A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2005; **352:** 1779-90.
8. **Kröger, N, Holler E, Kobbe G, Bornhäuser M, Schwerdtfeger R, Baurmann H, Nagler A, Bethge W, Stelljes M, Uharek L, Wandt H, Burchert A, Corradini P, Schubert J, Kaufmann M, Dreger P, Wulf GG, Einsele H, Zabelina T, Kvasnicka HM, Thiele J, Brand R, Zander AR, Niederwieser D, de Witte TM:** Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2009; **114:** 5264-70
9. **Levine, R.L., Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, Boggon TJ, Wlodarska I, Clark JJ, Moore S, Adelsperger J, Koo S, Lee JC, Gabriel S, Mercher T, D'Andrea A, Fröhling S, Döhner K, Marynen P, Vandenberghe P, Mesa RA, Tefferi A, Griffin JD, Eck MJ, Sellers WR, Meyerson M, Golub TR, Lee SJ, Gilliland DG:** Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell 2005; **7:** 387-97.
10. **Nangalia, J., Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, Avezov E, Li J, Kollmann K, Kent DG, Aziz A, Godfrey AL, Hinton J, Martincorena I, Van Loo P, Jones AV, Guglielmelli P, Tarpey P, Harding HP, Fitzpatrick JD, Goudie CT, Ortmann CA, Loughran SJ, Raine K, Jones DR, Butler AP, Teague JW, O'Meara S, McLaren S, Bianchi M, Silber Y, Dimitropoulou D, Bloxham D, Mudie L, Maddison M, Robinson B, Keohane C, Maclean C, Hill K, Orchard K, Tauro S, Du MQ, Greaves M, Bowen D, Huntly BJ, Harrison CN, Cross NC, Ron D, Vannucchi AM, Papaemmanuil E, Campbell PJ, Green AR:** Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. N Engl J Med 2013; **369:** 2391-2405.
11. **Samuelson, S, Sandmaier BM, Heslop HE, Popat U, Carrum G, Champlin RE, Storb R, Prchal JT, Gooley TA, Deeg HJ:** Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in 30 patients 60-78 years of age. Br J Haematol 2011; **153:** 76-82.
12. **Vardiman, J.W., Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD:** The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; **114:** 937-951.
13. **Verstovsek, S , Passamonti F, Rambaldi A, Barosi G, Rosen PJ, Rumi E, Gattoni E, Pieri L, Guglielmelli P, Elena C, He S, Contel N, Mookerjee B, Sandor V, Cazzola M, Kantarjian HM, Barbui T, Vannucchi AM:** A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 Inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. Cancer 2014; **120:** 513-520.

Levelezési cím: Dr. Masszi Tamás
Egyesített Szent István és Szent László Kórház – Rendelőintézet
Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinika Csontvelő-transzplantációs Tanszéki Csoport,
Szent László Kórház
1097 Budapest, Albert Flórián út 5–7.
tel: 455-8218, fax: 455-8252
e-mail: tmasszi@laszlokorhaz.hu

GENETIKA A HEMATOLÓGIÁBAN

Dr. Nagy Zsolt György

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A vérképzőrendszer betegségeinek gyógyításában az elmúlt néhány évtized olyan eredményeket hozott, amelyek korábban elképzelhetetlenek voltak. A változások több területet érintettek, de két fő csoportba sorolhatók. Az egyik a betegségek molekuláris patomechanizmusának pontosabb megismerése, a másik pedig a célzott terápiák bevezetése. A célzottan ható rákellenes gyógyszerek – monoklonális ellenanyagok, kis molekulasúlyú inhibitorok – az elmúlt tíz évben megváltoztatták a hematológiai rosszindulatú daganatok elleni terápiát. Ezek a gyógyszerek a lymphomák, leukaemiák kezelésére napjainkban is a terápiás arzenál részét képezik.***

Kulcsszavak: ***hematológiai malignus betegségek, genetika, célzott terápia***

NAGY ZS: GENETICS IN THE HEMATOLOGY

SUMMARY: ***Blood cancers affect people of all ages worldwide. In recent years, our understanding of these cancers has improved dramatically as a result of advances made through scientific research. The changes affected more areas, but mainly into two groups can be enumerated. One is the molecular pathomechanism of the diseases more accurate cognition, the other one the introduction of the targeted therapies. For some of the blood cancers, these advances have led to significant improvements in the survival and quality of life of sufferers. Targeted therapies, which include monoclonal antibodies and small molecule inhibitors, have significantly changed the treatment of cancer over the past 10 years. These drugs are now a component of therapy for many malignancies, including lymphoma, leukemia.***

Keywords: ***hematological malignancies, genetics, targeted therapy***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *358–362.*

A vérképzőrendszer betegségeinek gyógyításában az elmúlt néhány évtized olyan eredményeket hozott, amelyek korábban elképzelhetetlenek voltak. A változások több területet érintettek, de két fő csoportba sorolhatók. Az egyik a betegségek molekuláris patomechanizmusának pontosabb megismerése, a másik pedig a célzott terápiák bevezetése. A malignus hematológiai betegségek klinikai jelentőségükön túl fontos szerepet játszanak a molekuláris onkológia terén végzett kutatásokban is. A csontvelői sejtek viszonylag egyszerű izolálásának köszönhetően sok vizsgálat irányul a malignus eltérések sejtvonalszintű jellemzésére. Így nem meglepő, hogy egy hematológiai kórkép, a krónikus myeloid leukaemia volt az első malignus betegség, ahol felfedezték egy genetikai eltérés meghatározó oki szerepét a patogenezisben, a BCR/ABL t(9;22)(q34;q1) transzlokációt. E genetikai eltérés ismerete eredményezte az egyik első molekulárisan célzott terápia, a tirozinkináz-gátló imatinib-mezilát kifejlesztését, amely új perspektívát nyitott a daganatellenes kezelések területén.

A hematológiai daganatok célzott molekuláris diagnosztikája és terápiája számos más esetben is példát szolgáltatott, illetve egy-egy kérdésben prototípust is jelentett. A leukaemiák és lymphomák a szolid daganotakkal ellentétben kevesebb génhibát tartalmaznak, leggyakrabban diploid vagy közel diploid kromószómaszám mellett. A leggyakrabban előforduló, kromoszómákat érintő eltérés a transzlokáció, amely legtöbbször jellemző az adott daganattípusra.

A neoplasztikus hematológiai betegségek patomechanizmusának megértéséhez, megfelelő diagnosztikájához, valamint prognosztikus és terápiás szempontból is fontos, hogy az adott laesio a haemopoesis mely pontjáról indul ki. Vagyis, hogy a betegség pluripotens vagy elkötelezett őssejt eredetű-e. A molekuláris patogenezisre vonatkozó ismereteket a WHO klasszifikációja is alapelvként használja a neoplasztikus hematológiai betegségek besorolásában. A tumor kiindulópontjának meghatározása segíthet annak a kérdésnek a megválaszolásában, hogy a tüneti kezelésen túli, valódi gyógyulási lehetőséget nyújtó, kuratív terápiaként alkalmazható-e kemoterápia, vagy csak az allogén csontvelő transzplantáció jelentheti-e az egyedüli megol-

dást. Elkötelezett őssejt eredetű betegség esetén a kemoterápia is eredményezhet teljes gyógyulást: amennyiben a terápiával sikerül elpusztítani a tumorosan elkötelezett őssejteket, akkor a pluripotens őssejtekből még regenerálódhat a normális haemopoesis. Ezzel szemben, ha pluripotens őssejt szintről indul ki a betegség, akkor célzott terápia hiányában a teljes gyógyulás valószínűleg csak az összes haemopoeticus sejt elpusztításától várható, amit viszont a terápia utáni idegen donoros csontvelő-transzplantációnak kell követnie a haemopoesis helyreállítása érdekében. A különböző sejtvonalak érintettségének vizsgálatával következtethetünk arra, hogy a tumor a haemopoesis mely pontjáról indulhatott ki. Az egyes sejtvonalak érintettségét igazolhatjuk többféle módszerrel. Egyrészt vizsgálhatunk betegségre jellemző molekuláris eltéréseket (pl. pontmutációk, deléciók), másrészt használhatunk klonalitásvizsgálatokat.[1]

A molekuláris genetika alkalmazásának legfontosabb lehetőségei ezen a területen:

- *Klonalitás igazolása:* poliklonális és/vagy monoklonális sejtpopulációk jelenlétének igazolása.
- *Diagnózis felállítása:* tumorspecifikus genetikai eltérések kimutatása (pl. Philadelphia kromoszóma – CGL).
- *Minimális reziduális betegség (MRD) kimutatása, monitorozás:* Az MRD azt jelenti, hogy a daganatsejtek reziduális klónja van jelen a keringésben, mely standard patológiai és radiológiai módszerekkel nem, csak molekuláris biológiai módszerekkel mutatható ki.[2] Az MRD kimutatására alkalmas genetikai eltérések közül leggyakrabban
  - a kromoszómatranszlokációk és
  - a B- és T-sejt gén átrendeződés vizsgálatát alkalmazzuk.
- Prognózis becslése: specifikus génmutáció jelenléte egy adott tumorban rossz vagy jó prognózissal jár együtt.
- Terápiára való reagálás megítélése: egyes génmutációk jelenléte bizonyos kezelésekkel szembeni rezisztenciára utal.[1]

Myelodysplasiás szindróma

A myelodysplasiás szindrómák (MDS) a leggyakoribb vérképzőszervi rosszindulatú betegségek közé tartoznak; klinikai és morfológiai szempontból ineffektív haemopoesis jellemző rájuk. Ezek a betegségek egy krónikus jellegű monoklonális proliferációval járó preneoplasztikus fázis után gyakran akut leukaemiás fázisba kerülnek. A nemzetközi irodalom az MDS-t haemopoeticus őssejt eredetű betegségnek tartja.

A myelodysplasiás szindróma (MDS) a haemopoeticus őssejtek klonális betegsége. Az őssejtek transzformációja következtében zavart szenved a proliferáció, a differenciálódás és a sejthalál szabályozása. Az MDS jellemzően az idősebbek betegsége. Ebben a betegcsoportban sokszor nem alkalmazható intenzív kemoterápia vagy allogén őssejt átültetés (a legfontosabb kuratív beavatkozás), ezért néhány évvel ezelőttig az idősebb MDS-es betegek számára a szupportív kezelés – növekedési faktorok (eritropoetin, G-CSF) adása, a fertőzéses szövődmények megelőzése, illetve kezelése, vértranszfúzió – jelentette a standard terápiát.

Az utóbbi években számos tanulmány igazolta, hogy a kromoszómaaberrációk mellett az epigenetikai változások is jelentős szerepet játszanak a hematológiai neoplasiák kialakulásában a kóros génszuppressziók megsokasodása révén. A DNS-t vagy a hisztonokat érintő epigenetikai változások a génszekvencia megváltoztatása nélkül befolyásolják az érintett gének kifejeződését, és ezáltal szerepet játszhatnak a leukaemia kialakulásában. Az epigenetikai kezelés – mindenekelőtt az 5-azacitidin és az 5-aza-2'deoxicitidin (decitabin) – bevezetésével ígéretes terápiás lehetőség nyílt meg a myelodysplasiás szindrómában vagy korai akut myeloid leukaemiában szenvedő idősebb, intenzív kezelésre nem alkalmas betegek számára. Az epigenetikai kezelés önmagában nem kuratív, de szignifikánsan késlelteti a progressziót, jól tolerálható, meghosszabbíthatja a túlélési időt és javíthatja az életminőséget is. Az idősebb betegek általános állapota esetenként olyan mértékben javítható az epigenetikai kezeléssel, hogy alkalmassá válnak az allogén őssejt transzplantációra. Németországban 2009-ben engedélyezték az első epigenetikai hatású gyógyszer, az 5-azacitidin alkalmazását a nagy kockázatú myelodysplasiás szindróma (MDS) és az akut myeloid leukaemia korai formájának (AML max. 30% csontvelői blastsejttel) kezelése céljából.[3]

Myeloproliferativ daganatok

A myeloproliferativ neoplasiák (MPN) a myeloid tumorok nagy csoportját képezik. Ezekre a betegségekre a csontvelői sejtek kóros, fokozott proliferációja jellemző. Morfológiailag a különböző típusokban másmás sejtvonal dominál, de bizonyított, hogy több csontvelői sejtvonal is érintett a kóros proliferációban, kisebb-nagyobb mértékben. Az MPN-eket is elsősorban őssejtbetegségnek tartják, de az egyes sejtvonalakat érintő molekuláris klonalitási vizsgálatok az MDS-hez hasonlóan ebben a betegségcsoportban sem egyértelműek a lymphoid vonal érintettsége szempontjából. A myeloproliferativ betegségeken belül a heveny és a krónikus myeloproliferativ megbetegedéseket a csontvelői blastok aránya révén különböztetjük meg. Akut myeloid leukaemiában (AML) a csontvelői blastok aránya 20% feletti, míg a krónikus myeloproliferativ megbetegedésekben ez az arány 20% alatti.

Az akut myeloid leukaemia hatékony kezelésének elengedhetetlen feltétele a megfelelő diagnosztikus vizsgálatok elvégzése. E vizsgálatok eredményei a később-

biekben meghatározzák a betegség prognosztikai alcsoportját, így a választandó kezelési módozatot is, valamint olyan eltéréseket, amelyek a malignus sejtek klónjára egyedileg jellemzőek, így később lehetővé teszik a terápia hatékonyságának követését. A citogenetikai és molekuláris genetikai rendellenességek központi szerepet játszanak az akut myeloid leukaemia (AML) patogenezisében. Elengedhetetlenek az Egészségügyi Világszervezet (WHO) legújabb osztályozási rendszerének megfelelő diagnosztikai besorolásban, és kiemelkedően fontosak a terápiás válasz, a klinikai prognózis előrejelzésében. Emellett a személyre szabott terápiás stratégiát is egyre inkább a betegség molekuláris profilja határozza meg. A haemopoeticus és lymphaticus tumorok WHO-osztályozásának 4. kiadásában 2008-ban lényegesen átdolgozták az AML osztályozási rendszerét.[1] A 2001-es osztályozáshoz képest a döntő különbség az, hogy a legújabb felosztás súlypontjában a citogenetika és a molekuláris genetika áll.

A rekurrens genetikai rendellenességeket hordozó AML csoportban négy helyett hét citogenetikai csoportot határoztak meg – az új csoportok: t(6;9) (p23;q34), inv (3) (q21;q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2), t(1;22) (p13;q13). Ezenkívül a t(9;11) (p22;q23) rekurrens kiegyensúlyozott transzlokációt elkülönítették a többi t(v;11)(v;q23) kiegyensúlyozott transzlokációtól. A rekurrens genetikai rendellenességeket hordozó AML csoportba két molekuláris markert vettek fel: a nukleofozmin-1 (*NPM1*) génmutációt hordozó AML-t és a CCAAT/enhancer-binding protein alfa génjében (*CEBPA*) mutációt hordozó AML-t. Az Európai Leukaemia Hálózat (European LeukemiaNet, ELN) irányítása alatt, a jelentős AML-munkacsoportok közreműködésével 2010-ben elkészült konszenzus kézikönyv prognosztikai osztályozási rendszerre tesz javaslatot.[5] Ez a kockázatbesorolás magába foglalja a citogenetikai és molekuláris genetikai rendellenességeket, és négy kockázati csoportot képez: a 2008-as WHO-klasszifikációban felsorolt *NPM1* és *CEBPA* gén mutációkon kívül az FLT3 gén belső tandem duplikációját (ITD) is bevonták a kockázatbesorolásba.

Az AML molekuláris profilja alapján az intenzív indukciós kezelésre adott válasz valószínűsége is megítélhető. Ha CBF-AML (*RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11*) fúziós gén vagy *NPM1*-mutáció mutatható ki, akkor az életkortól függetlenül igen nagy valószínűséggel elérhető a komplett remisszió. Ez idősebb betegeknél fontos kritérium lehet az intenzív kezelés ajánlásához. Ebben különösen az *NPM1*-mutációk játszanak fontos szerepet, mivel ezek a genetikai rendellenességek idősebb betegeknél is körülbelül 25%-os gyakorisággal fordulnak elő, és több mint 80%-os remisszióaránnyal járnak együtt.[4]

Az elmúlt 30 évben sikerült lényegesen javítani a felnőttkori akut lymphoid leukaemiában (ALL) megbetegedettek gyógyulási esélyeit az évtizedeken át következetesen és folyamatosan végzett terápiaoptimalizáló tanulmányok eredményeként. Napjainkban a teljes remisszió aránya 85–90%, az ötéves túlélési arány pedig 35–50%. Az ALL standard diagnosztikája magába foglalja a csontvelőkenetek mikroszkópos elemzését (citológia), az immunfenotipizálást, a citogenetikát és a molekuláris genetikát, továbbá a markerek molekuláris jellemzését a minimális maradványbetegség (MRD) meghatározása céljából. A diagnózis megerősítésén túl a kezdeti diagnosztikának két célja van: a kockázati tényezők és a lehetséges célstruktúrák azonosítása a terápiás beavatkozások számára. A felnőttkori ALL-t kutató német munkacsoport (German multicenter ALL, GMALL) által alkalmazott kockázatbecslés legfőbb célja azoknak a betegeknek az azonosítása, akiknek – kedvezőtlen kórjóslatuk miatt – a rendelkezésre álló legintenzívebb kezelésben: csontvelő-átültetésben kell részesülniük. Miközben mind újabb potenciális prognosztikai tényezőkre – elsősorban molekuláris aberrációkra – derül fény, fölmerül a kérdés, hogy ezeket milyen módon lehet integrálni a terápia irányának meghatározását szolgáló modellekbe. Ezen a téren egyre inkább az MRD egyéni felmérése felé tolódik el a hangsúly, miközben csökken a korán azonosított prognosztikai markerek jelentősége.[5]

A krónikus myeloproliferativ neoplasiák kutatása és kezelése tükrözi leghívebben a modern hematológia helyzetét: egyrészt genetikai felismeréseken alapuló óriási terápiás eredmények, másrészt folyamatos küzdelem és kezelési próbálkozások. A krónikus myeloproliferativ daganatok krónikus lefolyású, őssejteredetű klonális betegségek. A kialakuló betegségek fenotípusa viszont különböző, aminek az az oka, hogy a klonális proliferáció hátterében egymástól különböző specifikus génátrendeződések, illetve mutációk állnak. A csontvelőben egy vagy több sejtvonal proliferációja jellemző. Az ebbe a csoportba tartozó kórképek sokszor évekig tartó lefolyást követően az esetek egy részében heveny leukaemiába vagy myelofibrosisba alakulhatnak át. Az ún. klasszikus myeloproliferativ neoplasmák a krónikus myeloid leukaemia [Philadelphia kromoszóma, t(9;22) (q34;q11), BCR/ABL1 pozitív] és az ún. Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferativ neoplasiák: a polycythaemia vera (PV), az esszenciális thrombocythaemia (ET) és a krónikus, idiopathiás myelofibrosis (CIMF). Elkülönítésükben a csontvelő szövettani vizsgálatának és az egyes kórképekre jellemző citogenetikai és molekuláris eltéréseknek a szerepe döntő. A krónikus myeloid leukaemia (CML) diagnózisának elengedhetetlen feltétele a 9-es és 22-es kromoszóma közti transzlokáció (az ún. Philadelphia kromoszóma) következtében kialakuló fúziós gén, a BCR/ABL1 kimutatása. A BCR/ABL1 fúziós gén terméke kóros tirozinkináz- (TK-) aktivitással rendelkezik. A CML kezelésnek alapja ezen tirozinkináz aktivitásának gátlása. Az ún. Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferativ neoplasmák: a polycythaemia vera (PV), az esszenciális thrombocythaemia (ET) és krónikus, idiopathiás myelofibrosis (CIMF) diagnosztikájában kiemelkedően fontos a JAK2 V617 F mutá-

ció kimutatása. Diagnosztikus jelentősége abban áll, hogy Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferativ neoplasmák diagnosztikájában rendelkezésünkre áll egy olyan egyszerű, perifériás vérből elvégezhető vizsgálat, amelynek pozitív prediktív értéke egyértelmű. Ha a JAK-2–mutáció kimutatására szolgáló vizsgálat eredménye pozitív, biztosak lehetünk benne, hogy a betegnek krónikus myeloproliferativ daganata (PV, ET vagy CIMF) van.[6, 7, 8]

Lymphomák

A lymphomák a nyirokrendszer rosszindulatú daganatai. A B-sejtes és a T/NK sejtes lymphomák különböző differenciációs stádiumú érett, ill. éretlen B-sejtek, T-sejtek vagy természetes ölősejtek (natural killer, NK-sejtek) klonális daganatai. Mivel az NK-sejtek közel állnak a T-sejtekhez, néhány immunfenotípus és funkcionális tulajdonságuk is a T-sejtekéhez hasonló, ezért a daganatoknak ez a két csoportja keletkezésük szempontjából közös kategóriába tartozik. A B-sejtes és a T-sejtes daganatok a normális B-sejt-, ill. T-sejt-differenciáció egyes állomásainak megfelelőiből kiinduló malignus folyamatok. Felosztásuk és elnevezésük alapja, hogy a normál differenciációs sor mely sejtjét tekinthetjük a folyamat kiindulási sejtjének.

A lymphomák kezelésében alkalmazott kombinált citasztatikus kezelések lényegesen nem változtatták meg a betegség lefolyását, ezért teljesen új mechanizmusú kezelési utakat kellett keresni, és ezeket a malignus sejtek biológiájába is beavatkozó, célzottabb, ún. immuno-kemoterápiákban találták meg. Ehhez elengedhetetlen módszer volt egyrészt a már korábban a diagnosztikába bevezetett immun-fenotipizálás, tehát a kóros sejtek felszínén megjelenő antigén természetű fehérjék meghatározása. Ez tette világossá azokat a célpontokat, amelyek ellen rekombináns technikával antitesteket lehetett előállítani, és ezzel a célzott kezelés lehetővé vált. Az ehhez szükséges ún. monoklonális antitestek bevezetése és kemoterápiával való kombinálása új korszakot nyitott a lymphomák és más hematológiai malignus betegségek kezelésében és gyógyításában. A betegség által érintett sejtek felszíni antigénjei ellen termelt, és azokat a kezelés során károsító specifikus ellenanyagok a kemoterápiás kombinációk hatásosságát nagymértékben növelték, minimálisnak mondható mellékhatás árán. A monoklonális antitestek közül is a hematológiában jelent meg az első, a CD20 sejtfelszíni antigénhez specifikusan kötődő rituximab. A rituximabot azután számos további antitest követte, különböző támadáspontokkal, és az antitestek Fc-fragmentumához kötött toxinnal vagy ionizáló sugárzó anyaggal kombinálva. Ma már számos B- és T-sejt sejtfelszíni antigénhez kapcsolódó antitestet ismerünk és használunk, amelyek a lymphoma- és leukaemiasejtek bizonyos differenciálódási klaszterekhez (CD20,CD30, CD33, CD52) kapcsolódnak. Szintén ígéretes korai klinikai kísérletek folynak kiméra antigénreceptort (első körben anti-CD19-specificitással) kifejező T-sejtekkel.

A legutóbbi évek eredménye, a B-sejt receptor aktivációs folyamatainak feltárása, és ezen utakat szelektíven gátló ún. kis molekulák terápiás felhasználása forradalmasítja a hematológiai kezeléseket a korábban alkalmazott citosztatikus kezelések háttérbe szorításával, ezzel egy időben egyre inkább a célzott, személyre szabott kezelések előtérbe kerülésével. A B-sejt receptor jelátvitel normális és malignus B-lymphocytákban egyaránt erős proliferációs és túlélési szignált közvetít. Az ilyen típusú jelátvitel farmakológiai gátlása ezért logikus megközelítés a B-sejtes rosszindulatú daganatok kezelésében. A Tec típusú, nem receptor tirozinkinázok családjába tartozó Bruton-féle tirozinkináz (BTK) fontos tényezője a B-sejt receptor aktivációs folyamatának, így a B-sejt–mikrokörnyezet kölcsönhatás kapcsán is aktiválódik. A Bruton-féle tirozinkináz kovalens gátlószere, az ibrutinib (PCI-32765, Pharmacyclics, Sunnyvale, CA, USA) a B-sejt receptor jelátviteli folyamat fontos szereplőjét támadja. Ma már mind a CLL, mind a köpenysejtes lymphoma kezelésében törzskönyvezett készítmény. A delta típusú foszfoinozitid-3-kináz (PI3Kdelta) a sejtfelszín felől érkező aktivációs jelzések egyik fontos alsóbb szintű integrátora, számos sejtfunkció szabályozója. A különböző PI3K izoformák közül a B-sejtekben nagy mennyiségben található PI3Kdelta első, szelektív, a klinikai gyakorlatban is alkalmazható gátlószere az idealisib (korábbi jelzése GS-1101 és CAL-101), többféle eredetű B-sejtes daganatban váltja ki a tumorsejtek apoptózisát és gátolja a PI3K-aktivitást. További gyógyszeres támadáspont lehetőségek közé tartozik a lépben kifejeződő, SYK jelzésű tirozinkináz és a CXCR4-CXCL12 rendszer, amelyek elleni kis molekulák még a gyógyszerfejlesztés klinikai előtti, egyes esetekben a kezdeti klinikai kipróbálás fázisaiban vannak.[9, 10]

Irodalom

1. **Almstedt M, Blagitko-Dorfs N, Duque-Afonso J, Karbach J, Pfeifer D, Jager E, Lubbert M:** The DNA demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine induces expression of NYESO-1 and other cancer/testis antigens in myeloid leukemia cells. Leuk Res 2010; **34:** 899–905.
2. **Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, Hehlmann R, Hoffman R, Kiladjian JJ, Kroger N, Mesa R, McMullin MF, Pardanani A, Passamonti F, Vannucchi AM, Reiter A, Silver RT, Verstovsek S, Tefferi A:** European LeukemiaNet: Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2011; **29:** 761–770.
3. **Bruggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, Asnafi V, Baruchel A, Bassan R, Benoit Y, Biondi A, Cave H, Dombret H, Fielding AK, Foa R, Gokbuget N, Goldstone AH, Goulden N, Henze G, Hoelzer D, Janka-Schaub GE, Macintyre EA, Pieters R, Rambaldi**

A, Ribera JM, Schmiegelow K, Spinelli O, Stary J, von Stackelberg A, Kneba M, Schrappe M, van Dongen JJ, European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL), International Berlin-Frankfurt-Munster Study Group (I-BFM-SG): Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International 2010; **24:** 521–535.

4. **Burger JA, Gribben JG:** The microenvironment in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and other B cell malignancies: insight into disease biology and new targeted therapies. Semin Cancer Biol. 2014 Feb;24:71-81. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.08.011. Epub 2013 Sep 7.
5. **Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, Wiestner A, Kipps TJ:** Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2012; **30:** 2820-2822.
6. **Cross N:** Genetic and epigenetic complexity in myeloproliferative disorders. American Society of Hematology. Education Book 2011; 208–214.
7. **Jabbour E, Lipton JH:** A Critical Review of Trials of First-Line BCR-ABL Inhibitor Treatment in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013 Oct 1. pii: S2152-2650(13)00229-2. doi: 10.1016/j.clml.2013.05.012.
8. **Jáksó P, Kereskai L, Molnár L, Pajor L:** Lineage-specific clonality analysis of chronic myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndrome by human androgen receptor assay. Pathol Oncol Res. 2007; **13:** 114-22.
9. **Marcucci G, Haferlach T, Döhner H:** Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. J Clin Oncol 2011; **29:** 475–486.
10. **Marcus R, Hagenbeek A:** The therapeutic use of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. European Journal of Haematology Supplement 2007; **67:** 5–14.

Levelezési cím: Dr. Nagy Zsolt György
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi Sándor utca 2a
e-mail: nagy.zsolt@med.semmelweis-univ.hu

GENETIKA AZ ÁLTALÁNOS ONKOLÓGIÁBAN

Dr. Dank Magdolna, Dr. Szentmártoni Gyöngyvér, Dr. Tőkés Tímea

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Onkológiai Részleg

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A személyre szabott orvoslás megjelenése az onkológiában jelentős szemléletváltást eredményezett az utóbbi évtizedekben, ami kedvező hatású nemcsak a terápiában, hanem a prevenció megtervezésében is. A genetikavezérelt, biomarkeralapú célzott kezelések kedvezőbb túlélést eredményeztek. Az összefoglaló az HER2-pozitív emlődaganatok kezelésének példáján keresztül mutatja be e hihetetlen fejlődés alapköveit.***

Kulcsszavak: ***személyre szabott orvoslás, biomarker, célzott kezelés***

DANK M, SZENTMÁRTONI GY, TŐKÉS T: GENETICS IN THE GENERAL ONCOLOGY

SUMMARY: ***The appearance of personalized medicine resulted in a completely novel approach in oncological practice, not just in the treatment but in the prevention of the malignant diseases, as well. Genetics and consequently biomarker based targeted therapies resulted more favorable survival data. Hereby we summarized this extraordinary progression throughout an example of the targeted approach: the treatment of HER2 positive breast cancer.***

Keywords: ***personalized medicine, biomarker, targeted therapy***

Magy Belorv Arch 2014; ***67:*** *363–365.*

A személyre szabott orvoslás megjelenése az onkológiában jelentős szemléletváltást eredményezett az utóbbi évtizedekben, ami kedvező hatású nemcsak a terápiában, hanem a prevenció megtervezésében is. Az új szemléletű orvoslásnak az alapja az újonnan feltérképezett, az egyénre vagy a tumorra jellemző genetikai és genomikai adottságok új ismeretanyaga, amelyek összegzik az egyénre ható környezeti tényezőket, és ezáltal új megvilágításba kerülhet a prevenció, valamint ha kialakul a betegség, lehetőséget adnak a megfelelő terápia kiválasztására is. A személyre szabott kezelések a genetikai eltérésnek megfelelően specifikusak, így egyben hatékonyabbak és kevésbé toxikusak is, ezzel a kezelési eredmények túlszárnyalják a hagyományos terápiákat. *A megfelelő orvosság a megfelelő betegnek a megfelelő időben alkalmazva:* ez a személyre szabott orvoslás. A paradigmaváltás már tetten érhető az onkológiai gondolkodás folyamatos változásában is, azaz ma már nem csupán az határozza meg terápiás gondolkodásunkat, hogy mely szerv daganatával állunk szemben, hanem genetikai eltérésekre is irányul a figyelmünk, keressük az ismert daganatszindrómákat, családi anamnézist vizsgálunk, örökletességet keresünk.

A humán DNS 99,9%-ig azonos mindenkinél, de a maradék 0,1%-ban, ami 3 millió specifikus genetikai variációt enged meg, eltérés van az egyes egyének között. Ez az eltérés felel azért, hogy milyen a tumor megjelenése, biológiai viselkedése és az egyes daganatellenes kezelésekre adott válasz. A személyre szabott kezelés alapja egyrészt tehát a genetikai variabilitás, másrészt maga a *biomarker*. A molekulárisan célzott terápia tehát többségében azonos a személyre szabott orvoslással a daganatellenes gyógyászatban, mivel a szerek nagyobb részénél rendelkezünk olyan diagnosztikai teszttel, biomarkerrel, amellyel előre megjósolható, hogy az adott szer kiknél előnyös, kiknél pedig a toxicitás fokozódásával kimondottan hátrányos. A tumoros betegségek a személyre szabott orvoslás homlokterében állnak különösen azért, mert a diagnózishoz megkövetelik a biopszia vételét, azaz adott a lehetőség a génelváltozások vizsgálatára, amelynek feltétele a megfelelően felszerelt patológia komoly molekuláris diagnosztikai háttérrel.

Számos biomarker van ma már a klinikai gyakorlatban, így pl. az EGFR-mutáció nem kissejtes tüdőrákban, a fokozott HER2-expresszió vagy génamplifikáció emlőrákban és gyomorrákban, a KRAS-mutáció nem kissejtes tüdőrákban és vastagbélrákban, a BRCA1- és BRCA2-mutáció emlő- és petefészekrákban, a B-Raf-mutáció melanoma malignumban, colorectalis rákban és tüdőrákban.[6, 12]

A biomarkereken alapuló onkológiai ellátás legjobb példája az emlődaganatok kezelése, egyrészt mivel az antiösztrogén hormonterápia alapozta meg a személyre szabott medicina úttörését, de még inkább tetten érhető a célzott onkológiai kezelés sikere az ún. HER2-pozitív emlődaganatok kezelése során.

Az emlőrák terápiájában mára már több célzott,

HER2-ellenes terápia van jelen a napi gyakorlatban (trastuzumab és pertuzumab, illetve a lapatinib), és még több készítmény klinikai vizsgálatban (pl TDM1). A HER2-receptor az epidermalis növekedési faktor receptor (EGFR) családba tartozik, melynek 4 transzmembrán, sejtfelszíni tirozinkináz-receptor a tagja: az EGFR (HER1), HER2, HER3 és a HER4. A HER2-receptor kivételével az összes többi receptornak van természetes ligandja, mely a receptor aktivációjához szükséges.[2, 16–19] A HER-receptorok aktivációja homo- vagy heterodimerizáció, azaz vagy önmagukkal, vagy egyéb receptorokkal történő párokba állás révén jön létre. Ekkor az intracelluláris domén foszforilációja beindítja a jelátviteli kaszkádot, amely végül a sejt proliferációjához vezet.[20, 21]

A fokozott HER2-expressziót és/vagy HER2-génamplifikációt mutató emlőtumorok a HER2-pozitív emlőrákok. Sokkal agresszívebb daganatok, gyorsabban adnak szervi áttéteket, azaz a betegek prognózisa roszszabb, mint HER2-negatív társaiké.[7, 19]

A HER2-ellenes antitest terápia, elsőként pedig a trastuzumab bevezetése drámaian megváltoztatta a HER2-pozitív betegek életkilátásait, így mára a trastuzumabbal kezelt HER2-pozitív emlőrákos betegek túlélése kedvezőbb.

A fokozott HER2-expresszió, azaz a biomarker kimutatása immunhisztokémiával (IHC), vagy − bizonytalan esetben − fluoreszcens in situ hibridizációval (FISH) történhet. Az előbbi módszer kevésbé pontos és szubjektív értékelésen alapul, de előnye, hogy olcsóbb. A HER2-státusz ismerete a patológiai leletből mára alapkövetelmény lett emlő- és mostanra már gyomorrák esetében is.

A trastuzumab hatásmechanizmusa összetett. Egyik hatása, hogy gátolja a HER-2-receptorok aktiválódása során beinduló foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K) és mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) szignalizációs kaszkádot. Ennek eredményeként a sejtciklust stimuláló hatás megszűnik, a sejtproliferáció csökken.[9, 14] Ezen útvonal gátlásán keresztül a HER-2 angiogenezist serkentő hatása is csökken, ugyanis maga a HER-2-overexpresszió fokozza a VEGF expresszióját, ezáltal magát az érújdonképződést is gátolhatjuk a receptor gátlásával.[11] További hatása az ún. „trunkált" (lefejezett) HER2-receptor (p95HER2) képződésének megakadályozása a metalloproteázok gátlásával. A p95HER2 ugyanis magát a trastuzumab kötőhelyét is elvesztette, így a HER-2-ellenes terápiára rezisztens szignalizációt okozhat.[3, 13]

A trastuzumab további fontos, és csak a monoklonális antitestekre jellemző, a szervezet saját immunválaszának aktiválásán alapuló, az antitestdependens celluláris citotoxicitás (ADCC) mechanizmusán keresztül kifejtett hatása. A daganatsejtre kötődött antitestet a szervezet saját immunrendszerének immunkompetens sejtjei felismerik, és elpusztítják a daganatsejtet.[1, 8]

A korai emlőrákok adjuváns kezelésében (egyéves periódusban), lokálisan előrehaladott daganatok esetén már neoadjuvánsan megkezdve alkalmazandó, ill. áttétes esetek ún. első vonalbeli ellátására ma már a molekuláris antitest alapú HER2-ellenes kezelésnek (trastuzumab), illetve a dimerizációgátló pertuzumab[4] kezelésnek is helye van.[5, 15] A HER2-ellenes terápiának azonban a progreszszió bekövetkeztekor is folytatódni kell, mivel e daganatok esetében biztosítani kell a folyamatos HER2-gátlást.[15]

A HER2 kulcsfontosságú bizonyos gyomorráktípusok kialakulásában is. A HER2 fokozott expressziója gyomorrákban 15–25% körül van, amely úgy tűnik, hogy rosszabb prognózissal és agresszívebb lefolyással jár. Ahhoz, hogy kiválaszthassuk a HER2-pozitív gyomorrákos betegek alcsoportját, a gyomorrákminták HER2 tesztelése szükséges. Ezen feladat sikeres végrehajtásához a gasztroenterológus, sebész, patológus és onkológus összehangolt együttműködése elengedhetetlen. Ezzel az együttműködéssel azonban a megfelelő státuszú betegeknél akár 16 hónapos túlélés is elérhető, azaz végre átléptük az egyéves lélektani határt az áttétes gyomorrákos betegek kezelésében.[10]

A jövőben a diagnosztika fejlődésével, megfelelő biomarkerek azonosításával várhatóan egyre több személyre szabott kezelést tudunk indítani. A legfontosabb üzenet talán az lehet, hogy a jövőben egy onkológiai készítmény csak akkor lehet sikeres, ha a molekula és a hozzá tartozó diagnosztika fejlesztése együtt történik, mint ahogy ennek tanúja lehettünk a HER2-tesztelés/emlőrák vonatkozásában. Szükséges, hogy az egészségügy minden szereplője megértse, hogy a személyre szabott orvoslás a betegnek kedvezőbb gyógyulási esélyeket, az orvosnak kiszámítható gyógyszerhatékonyságot, a társadalomnak pedig a megfelelő diagnosztikai teszt segítségével kiválasztott betegcsoportok megtalálásával a rendelkezésre álló szűkös anyagi források racionálisabb elosztását jelenti, tehát mindannyiunk érdeke.

Irodalom

1. **Barok M, Isola J, Palyi-Krekk Z, Nagy P, Juhasz I, Vereb G, Kauraniemi P, Kapanen A, Tanner M, Vereb G, Szollosi J:** Trastuzumab causes antibody-dependent cellular cytotoxicity-mediated growth inhibition of submacroscopic JIMT-1 breast cancer xenografts despite intrinsic drug resistance. Mol Cancer Ther 2007; **6:** 2065-2072.
2. **Baselga J:** Treatment of HER2-overexpressing breast cancer. Ann Oncol 2010; **21 (Suppl 7):** vii36-40.
3. **Baselga J, Albanell J, Molina MA, Arribas J:** Mechanism of action of trastuzumab and scientific update. Semin Oncol 2001; **28:** 4-11.
4. **Baselga J, Swain SM:** CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2010; **10:** 489-491.
5. **Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R:** Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. Oncologist 2006; **11 (Suppl 1):** 4-12.
6. **Cassidy J:** Oxford handbook of oncology. 3rd ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2010.

7. **Chazin VR, Kaleko M, Miller AD, Slamon DJ:** Transformation mediated by the human HER-2 gene independent of the epidermal growth factor receptor. Oncogene 1992; **7:** 1859-1866.
8. **Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV:** Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. Nat Med 2000; **6:** 443-446.
9. **Cuello M, Ettenberg SA, Clark AS, Keane MM, Posner RH, Nau MM, Dennis PA, Lipkowitz S:** Down-regulation of the erbB-2 receptor by trastuzumab (herceptin) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in breast and ovarian cancer cell lines that overexpress erbB-2. Cancer Res 2001; **61:** 4892-4900.
10. **Gravalos C, Jimeno A:** HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. Annals of Oncology 2008; **19:** 1523-1529
11. **Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, Fukumura D, Jain RK:** Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. Nature 2002; **416:** 279-280.
12. **Lyman GH:** Oxford American handbook of oncology. Oxford, New York: Oxford University Press; 2009.
13. **Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, Rojo F, Arribas J, Baselga J:** Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. Cancer Res 2001; **61:** 4744-4749.
14. **Nagy P, Jenei A, Damjanovich S, Jovin TM, Szolosi J:** Complexity of signal transduction mediated by ErbB2: clues to the potential of receptor-targeted cancer therapy. Pathology oncology research: POR 1999; **5:** 255-271.
15. **Nielsen DL, Andersson M, Kamby C:** HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. Cancer treatment reviews 2009; **35:** 121-136.
16. **Quenel N, Wafflart J, Bonichon F, de Mascarel I, Trojani M, Durand M, Avril A, Coindre JM:** The prognostic value of c-erbB2 in primary breast carcinomas: a study on 942 cases. Breast Cancer Res Treat 1995; **35:** 283-291.
17. **Slamon DJ:** Proto-oncogenes and human cancers. N Engl J Med 1987; **317:** 955-957.
18. **Slamon DJ, Clark GM:** Amplification of c-erbB-2 and aggressive human breast tumors? Science 1988; **240:** 1795-1798.
19. **Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL:** Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987; **235:** 177-182.
20. **Spears M, Kenicer J, Munro AF, Bartlett JM:** Type I receptor tyrosine kinases as predictive or prognostic markers in early breast cancer. Biomarkers in medicine 2008; **2:** 397-407.
21. **Spears M, Taylor KJ, Munro AF, Cunningham CA, Mallon EA, Twelves CJ, Cameron DA, Thomas J, Bartlett JM:** In situ detection of HER2:HER2 and HER2:HER3 protein-protein interactions demonstrates prognostic significance in early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; **132:** 463-470.

Levelezési cím: Dr. Dank Magdolna
1083 Budapest, Tömő utca 25–29. IV. emelet
Tel: +36208258846, fax: +36208251730
e-mail: dank.oncology@gmail.com

XV. GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ KONFERENCIA

Az Orvostudományi Egyetemek, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium támogatásával

Budapest, 2015. február 13-14.

A Konferencia helyszíne: Marriott Hotel, Budapest

1052 Budapest, Apáczai Csere János u. 4.

A Konferencia elnöke: **Dr. Tulassay Zsolt** akadémikus, egyetemi tanár

Tudományos információ:
Dr. Herszényi László egyetemi docens
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
II. Sz. Belgyógyászati Klinika
H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
Tel.: 266-0120, fax: 266-4616
e-mail: herszenyi.laszlo@gmail.com

A továbbképzés tudományos bizottsága:
Dr. Altorjay István
Dr. Herszényi László
Dr. Hunyady Béla
Dr. Tulassay Zsolt
Dr. Vincze Áron
Dr. Wittmann Tibor

Szervezési információ:
Bagdi Károly ügyvezető igazgató
Convention Budapest Kft.
H-1461 Budapest, Pf.: 11.
Tel.: 299-0184, -85, -86
e-mail: kbagdi@convention.hu

PROGRAM

2015. FEBRUÁR 13. PÉNTEK

08.00–08.45 **Regisztráció**

08.45–09.00 **Megnyitó**

09.00–10.30 **I. SZIMPÓZIUM**

1. Elhízás és az emésztőrendszer daganatai
Előadó: Lohinszky Júlia

2. Az emésztőrendszeri daganatok célzott kezelése
Előadó: Dank Magdolna

3. A gyomor rákelőző állapotai
Előadó: Micsik Tamás

4. Heveny hasi kórképek időskorban
Előadó: Bene László

10.30–11.00 **Kávészünet**

11.00–12.00 **II. SZIMPÓZIUM**

1. Alvadásgátlás májbetegségekben
Előadó: Szalay Ferenc

2. A hepatitis C kezelésének új távlata
Előadó: Hunyady Béla

3. Alkoholos májbetegség: új szempontok
Előadó: Baffy György

12.00–13.00 **III. SZIMPÓZIUM**

1. Kezelhető-e a GERD PPI nélkül?
Előadó: Herszényi László

2. A PPI-kezelés vitatott pontjai
Előadó: Rácz István

3. Terápia Magna
Előadó: Herszényi László

13.00–14.00 **Ebédszünet**

14.00–15.30 **IV. SZIMPÓZIUM**

1. Vastagbél-diverticulosis
Előadó: Mihály Emese

2. Fokozott zsigeri érzékenység. Az elmélet és a gyakorlat nehézsége
Előadó: Wittmann Tibor

3. Ételallergia és az eosinophil oesophagitis – amit a gasztroenterológusnak tudnia kell
Előadó: Juhász Márk

4. Antibiotikumok emésztőrendszeri mellékhatásai
Előadó: Czakó László

15.30–16.00 **Kávészünet**

16.00–18.00 **V. SZIMPÓZIUM**

1. Keringési zavarok ritka májbetegségben
Előadó: Székely György

2. Emésztőrendszeri betegségek kezelése: a gyermek- és felnőttkori átmenet
Előadó: Veres Gábor

3. A hasnyálmirigy-betegségek minimálisan invazív kezelése
Előadó: Harsányi László

4. A gyulladásgátlók új csoportja, a leukotriének
Előadó: Eggenhofer Judit

5. Az emésztőrendszeri endoszkópia szövődményei
Előadó: Madácsy László

6. Magisztrális gyógyszerek az emésztőrendszeri betegségek kezelésében
Előadó: Birinyi Péter

2015. FEBRUÁR 14. SZOMBAT

09.00–10.30 **VI. SZIMPÓZIUM**

1. Mit tegyünk, ha a biológiai kezelés hatástalan IBD-ben?
Előadó: Banai János

2. Az IBD kezelésének célja, a nyálkahártya gyógyulása
Előadó: Molnár Tamás

3. Mikrobiota és gyulladásos bélbetegségek
Előadó: Lakatos Péter

4. Gluténérzékenység: az új divat?
Előadó: Bajor Judit

10.30–11.30 **VII. SZIMPÓZIUM**

1. Nem felszívódó antibiotikumok az emésztőrendszer betegségeiben
Előadó: Altorjay István

2. Székletátültetés
Előadó: Vincze Áron

3. Gyógyszerforma és -hatás összefüggése gyulladásos bélbetegségben
Előadó: Miheller Pál

11.30–12.00 **Kávészünet**

12.00–13.00 **VIII. SZIMPÓZIUM**

1. Crohn-betegség anális megjelenése
Előadó: Csatár Éva

2. Székletinkontinencia
Előadó: Lestár Béla

3. Aranyérbetegség
Előadó: István Gábor

13.00–14.00 **IX. SZIMPÓZIUM**

1. We do not dream of success – we work for it
Előadó: Elizabeta Suhadolc

2. Diagnosis and endoscopic treatment of early neoplasia in the upper GI
Előadó: Johann Weight

3. Életminőség és költségek a GERD kezelésében
Előadó: Gasztonyi Beáta

4. Extraoesophagealis GERD: indokolt-e mindig az endoszkópia?
Előadó: Rosztóczy András

14:00 **Tesztírás, a konferencia zárása, ebéd**

XVI. BUDAPEST DIABETES SZIMPÓZIUM

2015. február 21. szombat 09.00−13.30 óra

Semmelweis Egyetem NET díszterem,

Budapest VIII. Nagyvárad tér 4.

A DIABETOLÓGIA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Szervezők:
Prof. Dr. Halmos Tamás, Prof. Dr. Jermendy György

09.00–09.30 Érkezés, helyszíni regisztráció (ingyenes)

Az előadások tartama 20 perc + 5 perc diszkusszió

Üléselnök: Dr. Jermendy György

09.30–09.55 Dr. Halmos Tamás: Az inzulinrezisztencia sokszínű arca

09.55–10.20 Dr. Gerő László: Langerhans-sziget-transzplantáció, őssejtterápia diabetesben − hitek és tények

10.20–10.45 Dr. Kempler Péter: Neuropathia diabetica: egyértelmű kérdések, bizonytalan válaszok

10.45–11.10 Dr. Karádi István: Lipidcsökkentő terápia diabetesben − miért vannak ellentmondások az új, nemzetközi szakmai irányelvekben?

11.10–11.40 Szünet

Üléselnök: Dr. Halmos Tamás

11.40–12.05 Dr. Wittmann István: Van-e a vesének patogenetikai szerepe a szénhidrátanyagcsere-zavar kialakulásában és fenntartásában?

12.05−12.30 Dr. Jermendy György: Klinikai tapasztalatok SGLT-2-gátló terápiával

12.30–12.55 Dr. Winkler Gábor: Szulfanilurea vagy DPP-4-gátló? A szulfanilurea-terápia mellett szóló érvek

12.55–13.20 Dr. Hidvégi Tibor: Szulfanilurea vagy DPP-4-gátló? A DPP-4-gátlók mellett szóló érvek

Zárszó

13.30 Állófogadás

A részvétel az orvos-továbbképzés keretén belül 7 kreditpont értékű.