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



LXVIII. ÉVFOLYAM

3/2015

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *újdonsága*

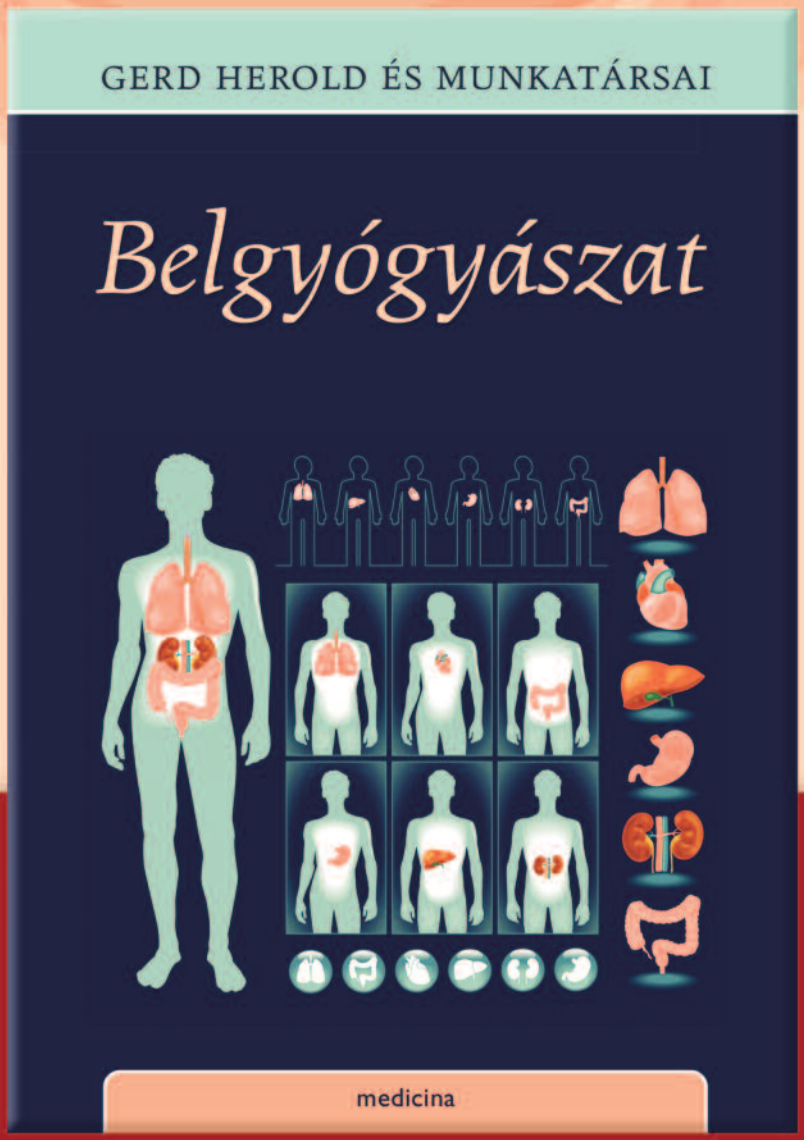
Nélkülözhetetlen segítség a mindennapi gyakorlatban

A **Gerd Herold** és munkatársai által szerkesztett rendkívül népszerű **Belgyógyászat** minden évben megjelenik, ez az olvasói igény késztette a kötet szerkesztőgárdáját és a kiadót arra, hogy közreadja a szakkönyv bővített és átdolgozott kiadását.

A kiadvány a lehető legtömörebb formában közölt tekintélyes adatmennyiséget áttekinthető módon kezeli, de a diagnosztikai és terápiás eljárások mellett tartalmazza a „bizonyítékokon alapuló orvoslás" legújabb ismereteit is.

Nem terheli az olvasót különböző teóriák kifejtésével, de közöl minden szükséges információt.

A megújult könyv nélkülözhetetlen segítség a mindennapi orvosi gyakorlatban, a családorvosok, klinikusok, orvostan- és fogorvostan-hallgatók számára.



Ára: 8900 Ft
Terjedelem: 1344 oldal
Méret: 148 x 210 mm

medicina

Medicina Könyvkiadó Zrt.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
tel.: 36(1)312-2650

Keresse könyveinket a **honlapunkon** • **www.medicina-kiado.hu**
valamint **márkaboltjainkban**

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618 • 1091 **Budapest**, Üllői út 89/C. tel.: 36(1)216 0596
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931 • 4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720 • 6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

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

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. MADÁCSY LÁSZLÓ
DR. TULASSAY ZSOLT
141 PARADIGMAVÁLTÁS AZ EMÉSZTŐSZERVI ENDOSZKÓPIÁBAN

DR. VINCZE ÁRON
153 SZÉKLETÁTÜLTETÉS

DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. MÜLLNER KATALIN
DR. RÁCZ ISTVÁN
DR. TULASSAY ZSOLT
157 A PROTONPUMPAGÁTLÓ KEZELÉS ÚJABB SZEMPONTJAI

DR. PATAI ÁRPÁD V.
SUMÁNSZKI CSABA
DR. SIPOS FERENC
DR. MOLNÁR BÉLA
DR. TULASSAY ZSOLT
163 A DNS-METILÁCIÓ SZEREPE ÉS KLINIKAI JELENTŐSÉGE A VASTAGBÉLRÁK KIALAKULÁSÁBAN

DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. ROSZTÓCZY ANDRÁS
DR. RÁCZ ISTVÁN
DR. KALABAY LÁSZLÓ
DR. WITTMANN TIBOR
DR. TULASSAY ZSOLT
169 A REFLUXBETEGSÉG LÉPCSŐZETES KEZELÉSE A MINDENNAPOKBAN: AZ ELVEK ÉS A GYAKORLAT SZEMPONTJAI

EREDETI KÖZLEMÉNY

DR. GELLÉRT BÁLINT
DR. MURÁNYI MIKLÓS
DR. MADÁCSY LÁSZLÓ
DR. LIPPAI DÓRA
DR. TULASSAY ZSOLT
177 PROPOFOLOS MÉLY SZEDÁCIÓBAN VÉGZETT KOLONOSZKÓPOS BEAVATKOZÁSOK HATÉKONYSÁGÁNAK ÉS SZÖVŐDMÉNYEINEK PROSPEKTÍV VIZSGÁLATA

ESETBEMUTATÁS

KISCSATÁRI LAURA
DR. VÉGVÁRY ZOLTÁN
DR. NAGY NIKOLETTA
DR. SZÉLL MÁRTA
DR. HARACSKA LAJOS
DR. KAHÁN ZSUZSANNA
184 KIFEJEZETT SUGÁRKÁROSODÁS RÉGIÓS EMLŐBESUGÁRZÁS UTÁN – ESETTANULMÁNY

GYÓGYSZEREINK

DR. EGGENHOFER JUDIT **189** A TERÁPIÁS HATÁS ÉS A GYÓGYSZERFORMA KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS

BESZÁMOLÓ

DR. WERLING KLÁRA **194** HEPATOLÓGIAI TANFOLYAM 2015

KÖNYVISMERTETÉS

DR. VÉRTES LÁSZLÓ **196** MESKÓ ÉVA (SZERK.): ANGIOLÓGIA

MŰVÉSZET

DR. SZÉKELY GYÖRGY **197** AKI HITT A SORSSZERŰSÉGBEN: FRICSAY FERENC – INTERJÚ CSOBÁDI PÉTERREL

A címlapon *August Macke: Promenade* c. képe látható. (1913, Stadtische Galerie im Lenbachhaus, München)

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Eggenhofer Judit

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

Dr. Gellért Bálint

2014-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Egyetemen, majd utána a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájába nyert felvételt PhD hallgatóként a Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Gasztroenterológia programba. Kutatási területe elsősorban a kapszulaendoszkópiában rejlő lehetőségekre és az operatív endoszkópiára terjed ki.

Dr. Herszényi László

1985-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 jövőbeni elnöke, 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.

Kiscsatári Laura

Kiscsatári Laura 2012 óta a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Onkoterápiás Klinikájának PhD hallgatója; 3. éves az Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola PhD programjában. Okleveles Molekuláris Biológus (orvosbiológus-farmakológus, MSc) végzettséggel rendelkezik. Fő tudományos érdeklődési területe a sugárzás okozta progresszív szívkárosodás mechanizmusának megelőzésére vagy enyhítésére alkalmas anyagok alkalmazásának vizsgálata.

Dr. Madácsy László

Orvosi diplomáját a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán szerezte 1988-ban, summa cum laude minősítéssel. 1988. október 1-től 1990. október 1-ig a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Központi Izotópdiagnosztikai Laboratóriumában, majd 1990. október 1-től 2004. március 31-ig I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott mint klinikai orvos, majd egyetemi tanársegéd, és 2003. február 1-től egyetemi adjunktus. 1993-ban belgyógyászatból, 1995-ben izotópdiagnosztikából, végül 1998-ban gasztroenterológiából szerzett szakvizsgákat. 1996-ban és 1997-ben másfél évet töltött kutatómunkával Dániában, először Koppenhágában a Hvidovre Kórházban, majd az Aarhusi Egyetem Endoszkópos Laboratóriumában. 2004. április 1-től 2011. július 31-ig a Fejér Megyei Szent György Kórház I. Sz. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztályának osztályvezető főorvosa, és az Endoszkópos Laboratórium orvos igazga-

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. 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. 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 © 2015
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

tója. Jelenleg a Szegedi Tudományegyetem Kecskeméti Megyei Oktató Kórházának tudományos munkatársa. Egyetemi doktori (PhD) fokozatot 2001-ben szerzett. Dolgozatának címe: Korszerű izotópdiagnosztikai és manometriás módszerek kifejlesztése és klinikai alkalmazása az epehólyag és az Oddi-sphincter funkcionális megbetegedéseinek kimutatására. 2007-ben elnyerte a Szegedi Tudományegyetem habilitált doktora címet. 2009-ben a Szegedi Tudományegyetem címzetes egyetemi docensének nevezték ki. 2011-től a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika endoszkópos konzulense.

Dr. Patai Árpád V.

Általános orvosi diplomáját 2009-ben szerezte a Semmelweis Egyetemen. 2009 óta a Semmelweis Egyetem II. Sz Belgyógyászati Klinikáján ösztöndíjas PhD-hallgató, majd klinikai orvos. Fő érdeklődési területe a gasztroenterológia, az emésztőszervi daganatok patogenezise, az emésztőszervi endoszkópia és a klinikai epigenetika.

Dr. Vincze Áron

1988-ban szerzett orvosi diplomát a Pécsi Orvostudományi Egyetemen „cum laude" minősítéssel. A végzést követően Pécsett az I. Sz. Belgyógyászati Klinikán kezdett el dolgozni. 1993-ban belgyógyászati szakvizsgát, 1998-ban gasztroenterológiai szakvizsgát szerzett. 1998-ban védte meg „A gasztroduodenális mukózakárosodás és -regeneráció vizsgálata állatkísérletes modellekben: A defenzív oldal jelentősége" című PhD disszertációját. 2009-ben habilitált a Pécsi Tudo-mányegyetemen. 1994-től 2,5 évet töltött az Egyesült Államokban (Boston, MA és Long Beach, CA) kutatói ösztöndíjasként, ahol az emésztőrendszer fekélyeinek gyógyulási mechanizmusait kutatta. 2003-tól 4,5 évig az Egyesült Arab Emírségek legnagyobb állami kórházában (Tawam Hospital) dolgozott gasztroenterológus konzultánsként. 2008-tól egyetemi docens, a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján a Gasztroenterológiai Osztály és Munkacsoport vezetője, 2015-től az I. Sz. Belgyógyászati Klinika Gasztroenterológiai Tanszékének vezetője. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségének tagja. 2011-től az újjáalakult Szakmai Kollégium Gasztroenterológiai és Hepatológiai Tanácsának tagja. 2012-től az MGT Endoszkópos Szekció vezetőségének tagja, a szekció titkára. Főbb érdeklődési területei a terápiás endoszkópia, gyulladásos bélbetegségek, májbetegségek, fekélybetegség.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2015/4. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Nagy V: A halálozás csökkentésének új lehetőségei szívelégtelenségben

Banai J: A gyulladásos bélbetegségek kezelésének kérdései

Balázs Cs: A szelénkezelés kedvező hatása endokrin orbitopathiában

Palatka K: A testsúlyalapú golimumabkezelés gyulladásos bélbetegségekben

Herszényi L: A refluxoesophagitis megítélésének ellentmondásai

Németh J: Székletvizsgálatok emésztőrendszeri betegségekben

Veres G: Tranzíció vagy transzfer: a krónikus gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek átadása a felnőtt ellátásba

Bíró K: Alternatív és kiegészítő terápia az onkológiában

Eggenhofer J: Orphan gyógyszerek a mindennapos gyakorlatban

Rockenbauer Z: Fehérek közt egy közép-európai: Gustav Mahler

Kongresszusi beszámoló

Könyvismertetés

PARADIGMAVÁLTÁS AZ EMÉSZTŐSZERVI ENDOSZKÓPIÁBAN

Dr. Madácsy László, Dr. Tulassay Zsolt

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

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Jelen összefoglaló közlemény célja a tápcsatornai endoszkópia elmúlt években kifejlesztett olyan új eljárásainak bemutatása, amelyek meghatározó jelentőségűek és paradigmaváltást jelentettek. E paradigmaváltás legfontosabb elemei az endoszkópos képalkotó diagnosztika ugrásszerű fejlődése, a kapszulaendoszkópia széles körű elterjedése, és ezáltal a vékonybélbetegségek endoszkópos vizsgálatának lehetősége, valamint olyan kapszulaendoszkópos rendszerek kifejlesztése, amelyek a közeljövőben alkalmasak lehetnek a teljes tápcsatorna szűrővizsgálatára. Másrészről az elmúlt években olyan minimálisan invazív endoszkópos terápiás eljárások bevezetésére is sor került, amelyekkel az endoszkópia a hagyományos intraluminalis beavatkozások mellett lehetőséget nyitott az intramuralis és transmuralis endoszkópos mikrosebészeti eljárások felé, ezáltal áthatolt a tápcsatorna falán. Ezek közül a mucosareszekciós eljárások fejlődése mellett kiemelkedő jelentőségű volt az endoszkópos submucosalis dissectio (ESD), a perorális endoszkópos myotomia (POEM) és a természetes testnyílásokon keresztül történő endoszkópos sebészet (NOTES) gyakorlati alkalmazása. A felsorolt intramuralis, transmuralis és transluminalis endoszkópos módszerek gyakorlati elterjedésével az operatív endoszkópia hatalmasat lépett előre, hiszen behatolt, illetve áthatolt a tápcsatorna falán, ezáltal története során sokadszor olyan gasztroenterológiai kórképek minimálisan invazív kezelését oldhatja meg, amely korábban kizárólag a tápcsatorna egy részének csonkolását jelentő nyitott vagy laparoszkópos sebészeti megoldásokkal volt lehetséges.***

Kulcsszavak: ***tápcsatornai endoszkópia, paradigmaváltás, endoszkópos képalkotás, optikai biopszia, kapszulaendoszkópia, endoszkópos mucosareszekció, endoszkópos submucosalis dissectio, természetes testnyílásokon keresztül végzett endoszkópos sebészet.***

Madácsy L, Tulassy Z: PARADIGM SHIFT IN GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY

SUMMARY: ***Recently, the field of gastrointestinal endoscopy is undergoing some major advances as a paradigm shift. Numerous new endoscopic imaging techniques are currently available, including electronic chromoendoscopy, zoom endoscopy, confocal laser endomicroscopy and capsule endoscopy. In this review, the authors discuss the latest imaging technologies that have the key potential to revolutionize endoscopic management and diagnosis and highlight the technical advances in the detection, characterization and confirmation of gastrointestinal disorders. New frontiers in operative endoscopy, such as endoscopic submucosal dissection (ESD), peroral endoscopic myotomy (POEM), and natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) has gained a great deal of attention since its introduction, and has opened a new dimension of endoscopic techniques, innovative endoscopic accessories, and pioneering minimal invasive endoscopic treatment modalities.***

Keywords: ***gastrointestinal endoscopy, paradigm shift, electronic chromoendoscopy, zoom endoscopy, confocal laser endomicroscopy, capsule endoscopy, endoscopic submucosal dissection (ESD), peroral endoscopic myotomy (POEM), natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES).***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *141–152.*

Az emésztőszervi endoszkópia az utóbbi évtizedekben a gasztroenterológia legdinamikusabban fejlődő, részben önálló, speciális szakterületévé vált, amely forradalmasította mind a tápcsatornai diagnosztikát, mind a gastrointestinalis kórképek minimálisan invazív mikrosebészeti terápiáját. Ebben az összefoglaló közleményben a tápcsatornai endoszkópia elmúlt években kifejlesztett és a gyakorlatban rövid idő alatt széles körben elterjedt olyan új eljárásainak bemutatását tűztük ki célul, amelyek meghatározó jelentőségűek a jövőbeli fejlődési irányok tekintetében, és klinikai alkalmazásuk véleményünk szerint már napjainkban is

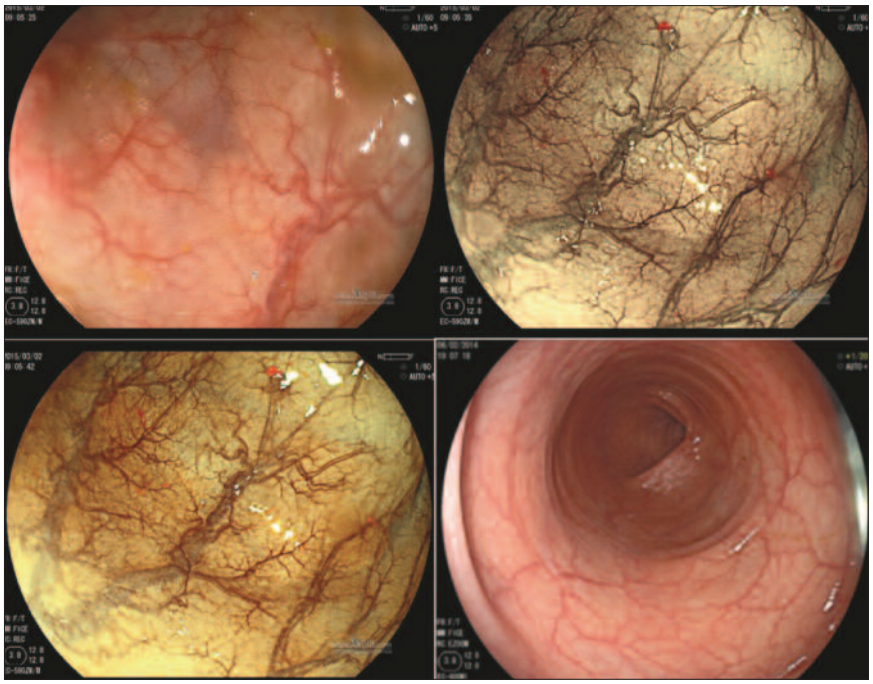
paradigmaváltást jelentett. Ezen paradigmaváltás legfontosabb elemei az *in vivo* hisztológiai jellegű információkat is szolgáltató endoszkópos képalkotó diagnosztika kifejlődése, az endoszkóp nélküli endoszkópos vizsgálat (kapszulaendoszkópia) széles körű elterjedése, valamint az olyan minimálisan invazív endoszkópos terápiás eljárások bevezetése, amelyekkel az endoszkópia a hagyományos intraluminalis beavatkozások mellett lehetőséget nyitott az intramuralis és transmuralis mikrosebészeti eljárások felé, ezáltal áthatolt a tápcsatorna falán.

Modern képalkotó eljárások és az optikai biopszia jelentősége

Az emésztőszervi endoszkópia képalkotó technológiájának területén az első jelentős áttörést 1984-ben a videochip (CDC: charge-coupled device) endoszkópia megjelenése okozta.[8, 10] A hagyományos fiberoszkópia helyett bevezetett videoendoszkópia elterjedése, és az ehhez kapcsolódó digitális számítógépes képrögzítés, illetve a hozzá csatlakozó képarchiválás új dimenziót nyitott az emésztőszervi endoszkópiában. Segítségével a korábban csak a vizsgáló szemével látható endoszkópos kép és sokszor erősen szubjektív, vizsgálófüggő diagnosztikus eljárás helyett napjainkban az endoszkópia már HD minőségű és DVD-n vagy számítógépes képarchiváló és képmegosztó szervereken (PACS) rögzíthető valódi képalkotó diagnosztikus technológia, amely által az endoszkópia a CT- és MRI-vizsgálatokhoz hasonlóan precízen dokumentálható eljárássá vált.

Az endoszkópos vizsgálat napjainkban nagy felbontású HD TV monitorokra kivetíthető, ezáltal a valós idejű kép már nemcsak egyetlen vizsgáló élménye, hanem a teljes endoszkópos team, sőt akár egy előadónyi gasztroenterológus szakember is valós időben láthatja az endoszkópos beavatkozást. Ráadásul a videoendoszkóppal nyert digitális kép fejlett informatikai módszerekkel már átalakítható, feldolgozható, és továbbhasznosítható.[2] A digitalizált endoszkópos kép bizonyos fizikai jellemzőit ki lehet emelni, és alkalmassá lehet tenni a komputerizált képi elemzésre, ezáltal a digitális képet manipulálva (fókusz, digitális zoom, képélesség, kontraszt, színtelítettség) apró nyálkahártya-eltérések és a polypusok felszíni struktúrájának jellegzetességei jobban észlelhetővé válnak.[1] Ilyen a digitális képen továbbfejlesztett, a természetes színtartományok spektrális szűrésén alapuló pre- és posztprocesszálási módszer az Olympus narrow band imaging (NBI), a Fujinone Intelligent Colour Enhancement (FICE) és a Pentax i-SCAN módszere (*1. ábra*).

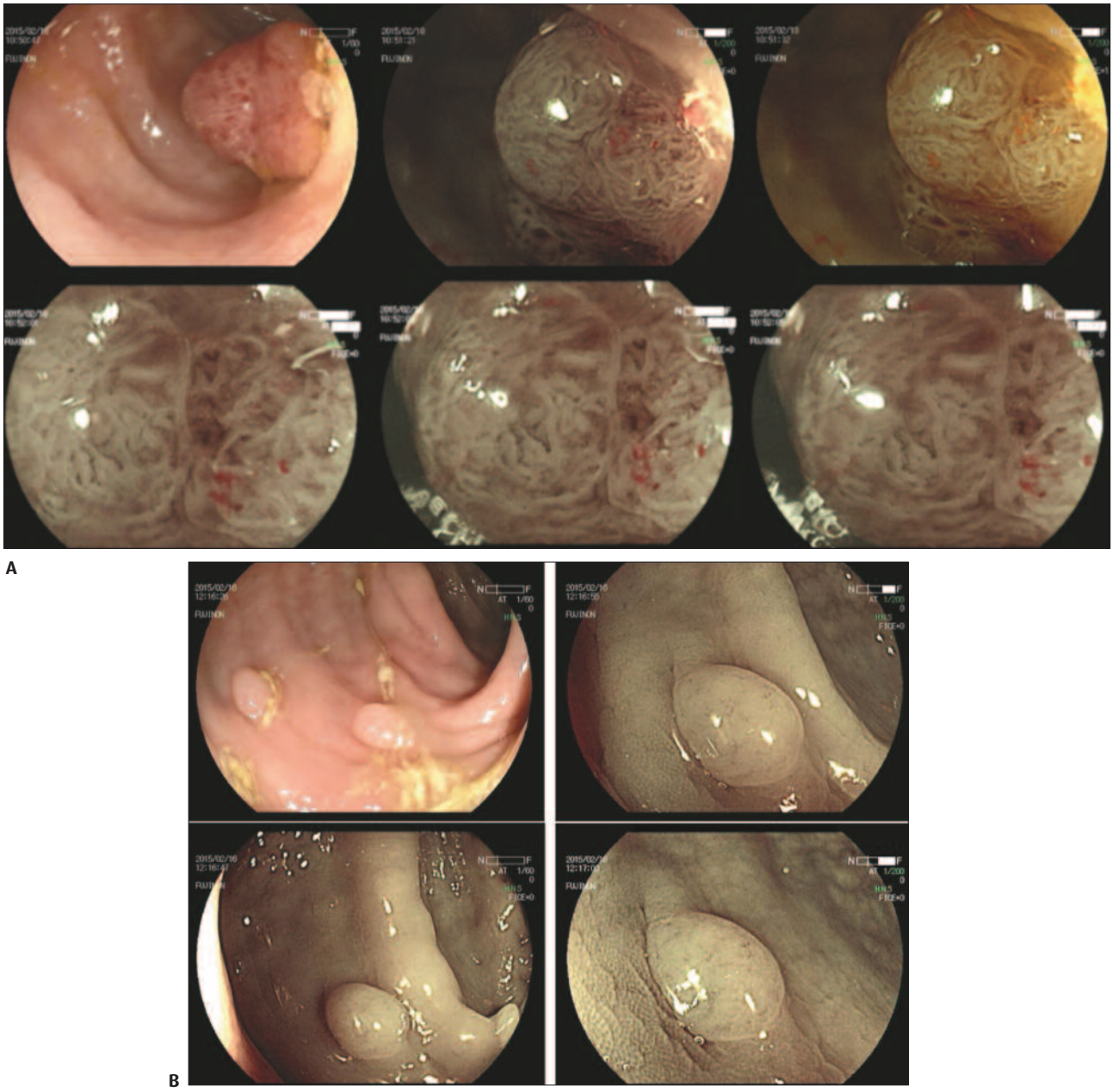
Az NBI eljárás során a közönséges fehér fényt olyan speciális szűrőkön vezetik át, amelyek a vörös fényből csak a 485–515 nm, a zöld fényből csak a 430–460 és a kék fényből csak a 400–430 nm hullámhosszú sávokat engedik át, amelyek valójában a hemoglobin emissziós tartományára jellemzőek.[11] Az így nyert NBI képeket digitálisan újraegyesítve a nyálkahártya finom eltéréseit, a daganat pontos határait, mikrokeringését és felszíni mintázatát (ún. pit pattern) speciálisan lehet felismerni, feldolgozni és kiértékelni. A FICE segítségével a hagyományosan előállított teljes spektrális digitális képből valós időben posztprocesszálással állíthatunk elő lényegében tetszőlegesen beállítható és



1. ábra. Normál vastagbél lumene és érhálózata FICE HD technikával

változtatható szűkített spektrális összegképet, amelynek segítségével mind a kapillárishálózatot kiemelő NBI-hoz hasonló, mind pedig a felszíni struktúrát kiemelő és megjelenítő kromoendoszkópiához hasonló képek is előállíthatók az endoszkópos vizsgálat közben egyetlen gombnyomással.[20] A felsorolt eljárásokkal a jelentős méretű polypusok detektálási aránya ugyan nem javult szignifikáns mértékben, azonban a kis, 5 mm alatti polypusok felismerési esélye növekszik, továbbá a polypus felszíni struktúrájának részletes elemzése nagy biztonsággal segíthet az endoszkópos vizsgálat során elkülöníteni az adenomatosus és a hyperplasiogen polypusokat egymástól (NICE klasszifikáció).[16] További előny lehet, hogy a felsorolt módszerek segíthetnek a dysplasia fokának, illetve a malignizálódás jeleinek *in vivo* felismerésében, amely alapvetően befolyásolhatja az endoszkópos szakembert abban, hogy az adott polypust endoszkóposan eltávolíthatónak véleményezze, és ehhez milyen technikát válasszon, különös tekintettel az R0 reszekció elérésére (*2. ábra*).

Napjainkban az emésztőszervi endoszkópia további



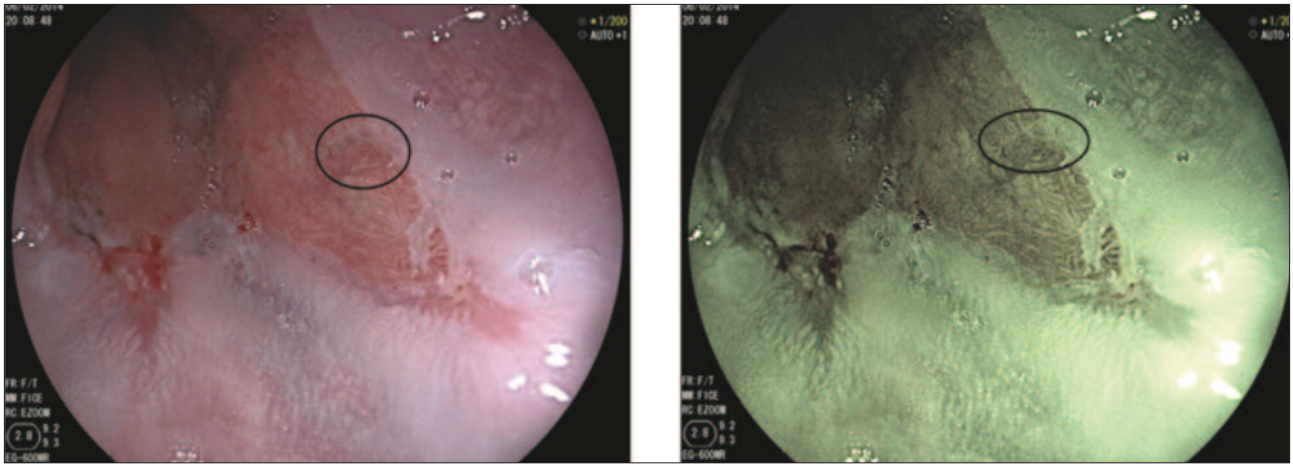
2. ábra. A) A vastagbél súlyos dysplasiás adenomatosus elváltozása FICE nagyító zoom kolonoszkópia során. B) Hyperplasticus vastagbélpolypus FICE nagyító zoom kolonoszkópia során

fejlődése már jelentősen nagyított vagy akár mikroszkópos felbontású, közel ezerszeres nagyítású képek létrehozását teszi lehetővé. Ilyen korszerű endoszkópos technika a nagyító (zoom) endoszkópia és a konfokális lézer endomikroszkópia (CLE), amelyek bár a szövettani metszetekhez hasonló képet adnak, időigényes és nagy gyakorlatot igénylő endoszkópos eljárások, és egyelőre nem képesek teljesen helyettesíteni a hagyományos szövettani vizsgálatot.[16] A felsorolt nagyító endoszkópos eljárások napjainkban elsősorban annak kijelölésében segíthetnek, hogy honnan történjen az adott neoplasztikus elváltozáson vagy gyulladásos bélszakaszon belül a biopsziás mintavétel (ún. optikai biopszia). A nagyító ún. zoom endoszkópiával hozzávetőlegesen egy-két százszoros mértékű optikai és digitális nagyítások érhetők el, amelyek alkalmazásával az elváltozás felszíni szerkezetének részletgazdag jellemzőit tanulmányozhatjuk. A CLE és a nagyító endoszkópia legígéretesebb területe egyrészt a Barrett-oesophagus, az annak talaján kialakuló dysplasia megítélése és lokalizálása, valamint a krónikus gyulladásos bélbetegségekben (colitis ulcerosa, Crohn-colitis) kialakuló dysplasia (DALM: dysplasiaasszociált laesiók) felismerése és pontosabb diagnosztikája.[6] Ezekkel az eljárásokkal a felsorolt kórképekben az endoszkópos vizsgálat során elvégezhető az ún. optikai biopszia, amelynek célja a korábban a gyakorlatban alkalmazott nagyszámú, véletlenszerű (random) sorozatbiopsziás mintavételek helyett a dysplasiára, malignitásra leggyanúsabb területek előzetes endoszkópos kiválasztása, majd ezt követően a célzott biopsziás minták vétele. Ezzel az optikai biopsziás eljárással a szakirodalom szerint javítható a diagnosztikus találati arány, amely mellett nem elhanyagolható módon a költséghatékonyság is javul (*3. ábra*).

A fluoreszcencia endoszkópia olyan speciális, a gyakorlatban még nem elterjedt, kísérletes endoszkópos eljárás, amelynek során a szervezetbe kívülről bevitt fluoreszcens anyagokat − leggyakrabban 5-aminolevulinsavat (5-ALA) − használnak. A fluoreszcencia spektroszkópia gyakorlati endoszkópos megjelenítésére egy sepciális Light Induced Fluorescence Endoscopy (LIFE) rendszer alkalmas, ennek egyik fontos része az endoszkópra szerelhető speciális optikai fényszűrő, amelynek segítségével 400–450 nm excitációs kékeszöld fénnyel történő megvilágítás alkalmazható. Másik fontos tartozéka a két különálló, a zöld és a vörös fény észlelésére képes speciális fluoreszcens kamera. A két kamera képét azután a vizsgálat értékelésénél elektronikusan kombinálva mesterséges színezésű real-time (LIFE) kép alakul ki, amely a normális szöveteket cián színben, a kóros részeket pedig (polypus, daganat, gyulladás) vörösben ábrázolja.[30] Hasonló célokat szolgál a lézer spektroszkópia, amelynek elve, hogy az endoszkóp által lézerfénnyel megvilágított és a szöveti felületről visszaverődő fényt spektroszkóppal mérjük, karakterisztikáját számítógéppel elemezzük, és ebből következtethetünk az elváltozás természetére. További, az endoszkópos ultrahanghoz hasonló új endoszkópos képalkotó eljárás az optikai koherencia tomográfia (OCT), amely a tápcsatorna falának szerkezetéről, illetve annak felszíni rétegeiről nagy felbontású (10 mikrométer) mélységi képet szolgáltat, ezáltal a nyálkahártya mélyebb rétegeit is láthatóvá teszi, és ilyen módon alkalmazásával a korai carcinomák submucosalis terjedése pontosabban megítélhető.[17] Összességében az elmúlt tíz évben nagyszámú, forradalmian új endoszkópos képalkotó eljárás jelent meg a klinikai gyakorlatban, amelyek a közeljövőben várhatóan alapvetően megváltoztatják a diagnosztikus endoszkópia gyakorlatát az optikai biopszia, az in vivo hisztológia és az automatikus polypusdetektáló számítógépes algoritmusok továbbfejlesztése által.

Kapszulaendoszkópia: endoszkópia endoszkóp nélkül

A vékonybél középső része hosszú évtizedekig a tápcsatorna endoszkóposan nem vizsgálható területe volt. Ennek a diagnosztikus igénynek a kielégítésére az

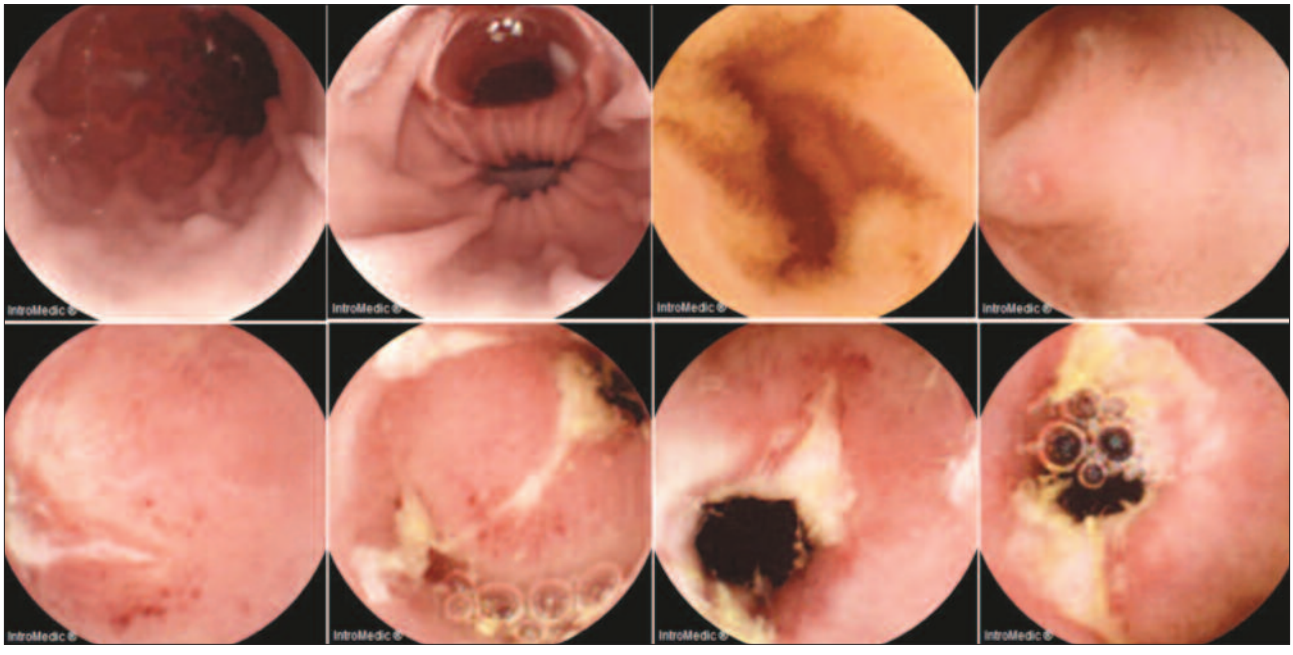


3. ábra. Nyelőcső Barrett-metaplasia dysplasiás fókusza FICE zoom endoszkópiával

1990-as évek közepén két, egymástól független angol és izraeli kutatócsoport alakult meg, és fejlesztette ki a teljes vékonybél vizualizálását lehetővé tévő „drót nélküli” kapszulaendoszkópot. Gavriel I. Iddan, valamint C. Paul Swain kutatócsoportja is az endoszkópos képalkotás miniatürizálásával kísérletezett.

A jelenlegi kapszulás endoszkópia létrehozásához három fontos nanotechnológiai fejlesztés volt szükséges. A legfontosabb áttörést a fémoxid-szilikon chip (complementary metal oxide silicon – COMS) alapú kamera kifejlesztése jelentette. Ez a CMOS kamera, amelyet azóta egyes hagyományos endoszkópokban is megtalálunk, tetszőlegesen miniatürizálható volt, minimális volt az energiafogyasztása, és kisebb megvilágítás is elegendő volt a képalkotáshoz. Emellett elengedhetetlen volt a képalkotáshoz szükséges fehér fényt emittáló parányi fotodiódák (white-light emitting diodes) és a miniatürizálható, magas frekvenciájú elektronikus vagy rádiótranszmitterek (képtovábbító rendszerek) kifejlesztése. Ezek után a két munkacsoport 1999-ben az állatkísérleteket követően már együtt készítette el az első „drót nélküli” kapszulás endoszkóp (WCE) prototípusát, amelyet Paul Swain nyelt le először.[13] Az eljárás hatékonysága, nem invazív jellege és elenyésző szövődményrátája miatt (kapszula retenció-elakadás: 1–5%) az engedélyezést követően gyorsan elterjedt a klinikai gyakorlatban. Az azóta eltelt 15 éves időszakban több, mint két millió kapszulaendoszkópos vizsgálatot végeztek világszerte, és a vizsgálatok száma azóta is exponenciálisan növekszik. A kapszulás endoszkópia jelentőségét fokozta, hogy korábban a vékonybél (amelynek teljes hossza esetenként a 6 métert is elérheti) endoszkópos vizsgálata gyakorlatilag nem volt kivitelezhető.

A közelmúltban számos további kapszulaendoszkópos és informatikai fejlesztés történt, amely a képminőség javítása és az üzemidő növelése mellett a diagnosztikai pontosságot tovább fokozta, a videófeltöltés és leletkészítés időtartamát pedig lerövidítette. Jövőbe mutató kísérleti fejlesztések eredményeként napjainkban már elérhető a specifikusan a nyelőcsövet, valamint a vastagbelet vizsgáló kapszula, és az irányítható mágneses kapszulaendoszkóp. E fejlesztési irányok végleges célja olyan diagnosztikus kapszulaendoszkópos rendszerek kifejlesztése, amelyek a teljes tápcsatorna (szájtól az anusig) leképezésére is alkalmasak, és ezáltal ideális, nem invazív szűrőmódszerré válhatnak a tápcsatornai korai neoplasztikus elváltozások tekintetében. A kapszulaendoszkópos technológia mára a rutin belgyógyászati és gasztroenterológiai diagnosztika szerves részévé vált, elsősorban olyan területeken, mint a tisztázatlan vékonybélvérzés diagnosztikája. Ebben az indikációban a legköltséghatékonyabb diagnosztikus módszer. A vékonybél-kapszulaendoszkópia legfontosabb, pár éve hazánkban az OEP által is támogatott indikációja a tisztázatlan eredetű tápcsatornai vérzés, illetve a vékonybélvérzés alapos gyanúja (vashiányos anaemia, székletvér-pozitivitás mellett negatív felső pánendoszkópia és kolonoszkópia). Kapszulaendoszkópos vizsgálattal jelenleg a teljes vékonybél nyálkahártyája és bélboholyszerkezete pontosan feltérképezhető, megítélhető a nyálkahártya gyulladásos aktivitása és a gyulladás kiterjedése (vékonybél Crohn-betegsége), angiodysplasiák, fekélyek vagy eróziók jelenléte. A kapszulaendoszkópia alkalmas továbbá az NSAID-enteropathiák, a vékonybéldaganatok (GIST, carcinoid, lymphoma, adenocarcinoma) kimutatására is (*4. ábra*).[21]



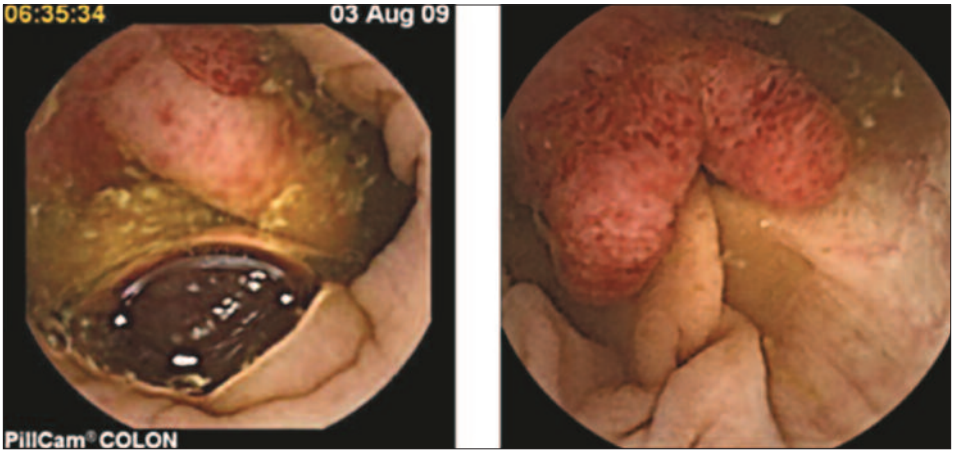
4. ábra. NSAID-enteropathia okozta benignus vékonybélstrictura kapszulaendoszkópos képe obskúrus tápcsatornai vérzés miatt vizsgálat betegben

A vékonybél gyulladásos betegségének (IBD, vékonybél Crohn-betegsége) gyanúja esetén napjainkban az egyik legszenzitívebb nem invazív diagnosztikus módszer a vékonybél-kapszulaendoszkópia. Az ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) a vékonybél-kapszulaendoszkópia alkalmazását Crohn-betegség gyanúja esetén elsősorban azokban az esetekben ajánlja, amikor igazolt vagy gyanított Crohn-betegségben a vékonybél-lokalizáció gyanúja mellett a konvencionális endoszkópos és radiológiai vizsgálómódszerekkel (CT, MRI) a diagnózist nem sikerül felállítani, vagy a betegség aktivitását nem lehet pontosan megítélni[5, 22] A kapszulaendoszkópia alkalmazását azonban az ismert vagy gyanított vékonybélszűkület kontraindikálja. A kapszulaendoszkópos vizsgálat egyetlen szövődménye a kapszularetenció, amely meghatározás szerint a kapszula 72 órán túli testben maradását, ill. a természetes úton történő kiürítésének hiányát jelenti. A kapszularetenció egyszerű natív hasi röntgenvizsgálattal igazolható. Gyakorisága általános beteganyagon 1% körüli, azonban a vékonybél igazolt Crohn-betegségében eléri az 5%-ot. Fájdalmas, vékonybélileust okozó kapszularetenció előfordulása sokkal ritkább, 0,1–0,5% körüli, amely azonnali műtéti megoldást igényel.

Bélszűkület gyanúja esetén az éles kapszulavizsgálat előtt a valódi kapszulával azonos méretű, de elakadás esetén magától feloldódó tesztkapszulát is lehet a kapszulaendoszkópos vizsgálat előtt néhány nappal alkalmazni (patency vagy átjárhatósági teszt kapszula). Ha a tesztkapszula 30 órán belül épségben kiürül a végbélnyíláson, akkor a valódi kapszulaendoszkópot is kockázat nélkül lehet használni.[26] Vékonybél-lokalizációjú Crohn-betegség gyanúja és a székletben talált emelkedett székletkalprotektin-tartalom miatt vizsgált felnőtt betegcsoportban a vékonybél-kapszulaendoszkópia 61–77%-os diagnosztikus érzékenységű az IBD tekintetében. Kapszulaendoszkópos vizsgálatok végzése indokolt lehet olyan esetekben is, amikor a vékonybél-Crohn-betegség klinikai és laboratóriumi gyanújelei (emelkedett székletkalprotektin, hasi fájdalom, krónikus hasmenés, fogyás, anaemia) képezik a vizsgálat indikációját. Mivel a vékonybél-kapszulaendoszkópia a vékonybél korai gyulladásos elváltozásait (erózió) is érzékenyen képes vizualizálni, fontos szerepe lehet a korai diagnózis felállításában. A vékonybél-kapszulaendoszkópia végzése indokolt lehet még hosszú ideje fennálló vagy terápiarezisztens lisztérzékenységben (coeliakia), vékonybéllymphoma gyanúja esetén, valamint tisztázatlan eredetű malabsorptiós szindrómában is.[28]

A kapszulaendoszkópos vizsgálatok képminősége tehát elérte azt a tökéletességi fokot, amely minden diagnosztikus elvárásnak megfelel, és alkalmas a teljes tápcsatorna bármely szakaszáról pontos, jól értékelhető színes, digitális képet továbbítani, és videoformátumban rögzíteni. Ma már rendelkezésre állnak olyan kapszulaendoszkópok, amelyek élettartamuk, megvilágítási erősségük és fókusztávolságuk alapján képesek arra, hogy alkalmazásukkal a teljes tápcsatornát a szájtól a végbélnyílásig vizualizáljuk (*5. ábra*).

Ahhoz azonban, hogy a kapszulaendoszkóp átvegye a hagyományos endoszkóp helyét az általános gasztroenterológiai diagnosztikában, különös tekintettel a tápcsatornai szűrésekre, még két jelentős problémát kell megoldani. Az egyik probléma az irányított képalkotás kérdése. A hagyományos endoszkópok mozgását ugyanis az orvos manuálisan és vizuálisan képes kontrollálni, azaz az endoszkópot a tápcsatorna közepén stabilizálni, lépésről lépésre körbevezetni, illetve a gyanús részekhez többször visszatérve azt tüzetesebben megvizsgálni, ilyen módon célzott fényképezési technikát alkalmazva javítani az eljárás diagnosztikus értékét. Ezzel szemben a jelenlegi kapszulaendoszkópos rendszerek aktív mozgatási kontroll hiányában passzívan sodródnak a tápcsatornában, annak perisztaltikus (továbbító) tevékenységére hagyatkozva, és a képalkotás ilyen módon nem célzottan, hanem



5. ábra. A sigmabél 1,5 cm átmérőjű nyeles adenomatosus polypusa a colon kapszulaendoszkópos vizsgálatával igazolva

véletlenszerűen történik. Bár a képrögzítési frekvencia növelésével (kép/s), a mozgási sebességtől függő képrögzítési gyakoriság szabályozásával és a látószög javításával (két irányba tekintő, irányonként 180 fokos képalkotás) a diagnosztikus pontosság tovább javítható, azonban a kapszulaendoszkópia irányított képalkotás nélkül nem érheti el a hagyományos endoszkópia pontosságát. Ennek legfontosabb oka, hogy a tápcsatornában természetesen előforduló vak tasakok, változó lumentágasság és a redőzet miatt a kapszulaendoszkóp spontán jellegű, kontrollálatlan sodródása és pörgése (elsősorban a tágabb lumenű gyomorban és a vastagbélben) jelentősen csökkenti a diagnosztikus pontosságot.[19]

A kapszulavizsgálatok során észlelhető másik fontos probléma a tápcsatorna egyes területeinek (gyomor, vastagbél) nem megfelelő tisztasági foka, hiszen az ezen területeken visszamaradt ételrészecskék és salakanyagok elfedhetik a látótér kis, vagy akár jelentős részét, ami további diagnosztikus tévedéseket okozhat. A kapszulaendoszkóppal szemben a hagyományos endoszkópok alkalmasak víz befecskendezése mellett enyhe szennyeződések szívás útján történő eltávolítására, és ezáltal a kérdéses szennyezett terület pontosabb megítélésére. Amennyiben a kapszula az aktív mozgatási kontrollja mellett a szennyezett területen egyúttal megállíthatóvá is válik, akkor ez a probléma is elhárítható, hiszen a béltisztítás folytatása vagy víz itatása után elérhető lenne, hogy a szennyeződések továbbhaladjanak a tápcsatorna distalis területeire, és az egy helyben rögzített kapszula lefényképezze az időközben feltisztult területeket is. Az előzőekben felsorolt tényezők miatt a kapszulaendoszkópos rendszerekben is lényeges diagnosztikai pontosságbeli javulást és előretörést jelentene orvosi szempontból az a tény, ha a kapszulaendoszkóp aktív mozgatása – a spontán bélárammal történő passzív mozgása mellett − megoldott lenne. Természetesen a kapszula kontrollálható és aktív mozgatásának hosszú távon is számos egyéb potenciális előnye lehetne nemcsak a diagnosztikában, hanem a terápiában is, gondolva itt a célzott biopsziás (mintavételi), illetve a lézeres tumorablációs (kezelési) lehetőségekre. Mivel a kapszulaendoszkóp energiaforrásai korlátozottak és a technológiai fejlődés jelenlegi fokán elsősorban a fényfelvillanásokra és a képtovábbításra használódnak el, ezért energetikai szempontból is a legésszerűbb a mágneses kapszulaendoszkóp külső mágneses erőtérben történő mozgatása.[7]

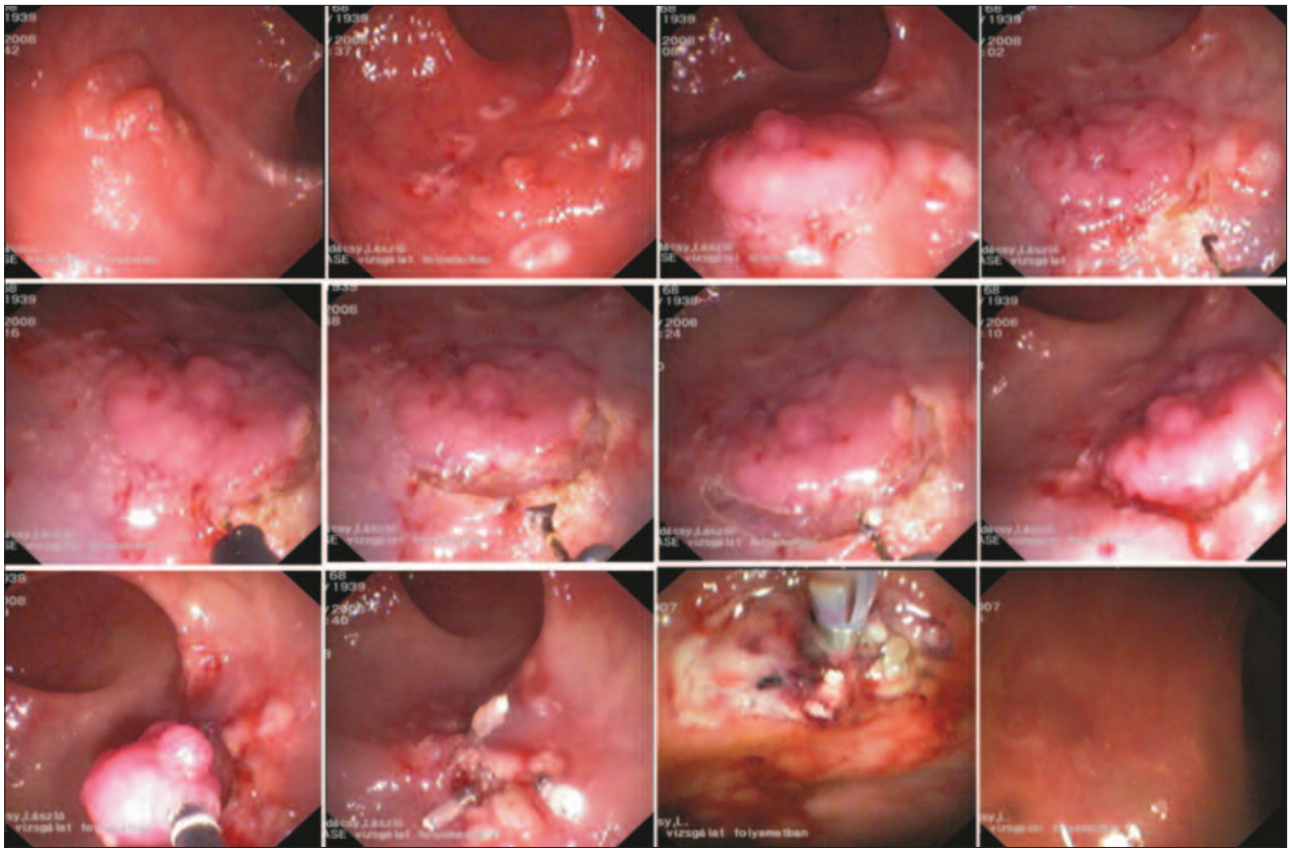
Intramuralis, transmuralis és transluminalis operatív endoszkópia

Az utóbbi években az emésztőszervi operatív endoszkópia további térhódítása kezdődött meg az ún. intramuralis [endoszkópos mucosareszekció (EMR, mucosectomia), endoszkópos submucosalis dissectio (ESD) és peroralis endoszkópos myotomia (POEM)], valamint az ún. transluminalis (transmuralis) [endoszkópos submucosalis tunel dissectio (ESTD), az endoszkópos transgastricus necrosectomia (ETGN) és a természetes testnyílásokon át végzett transmuralis endoszkópos sebészet (NOTES)] endoszkópos, minimálisan invazív műtéti beavatkozások bevezetésével.

Az intramuralis endoszkópia (mucosectomia, ESD, POEM) gyakorlati bevezetése elsősorban a távol-keleti országokban és Japánban indult meg, az utóbbi években azonban Európában és az USA-ban is a mucosectomia és ESD robbanásszerű elterjedésének vagyunk tanúi. Az mucosectomia és az ESD lényege az, hogy a tápcsatornai szervek falában preparálva, a mélyebb rétegeibe (submucosa) hatoló, illetve lap szerint terjedő neoplasztikus elváltozásokat is el lehet távolítani. Az ESD egy újfajta mucosareszekciós technika, amelynek segítségével nagyméretű nyálkahártyarészleteket lehet reszekálni a gyomor-bél rendszer bármely részéről. Eredetileg ezt a módszert a lap szerint terjedő, 2 cm-nél nagyobb korai neoplasztikus elváltozások eltávolítására fejlesztették ki Japánban. Az első ESD-nek nevezhető beavatkozást Yamamoto végezte és közölte 1999-ben, aki single-step EMR-nek nevezte az eljárást. Ennek során egy nagy, 4 cm-es, rectalis villosus adenomát távolított el egy darabban, hialuronsavas aláoltást követően.[32] A módszert csak 2003-tól nevezték el egyöntetűen endoszkópos submucosus dissectiónak, technikai nehézségi fokozatát pedig a laparoszkópos sebészeti beavatkozásokhoz hasonlították.

Az ESD lényege, hogy a tápcsatorna falában a lamina muscularis propria felett, a submucosa rétegében haladva, lépésről lépésre preparáljuk le az eltávolítandó mucosarészletet. Lényeges különbség az ESD és a hagyományos endoszkópos („lift and cut”, illetve „cap assisted”) hurok-mucosareszekció (EMR) között, hogy az EMR esetében a reszekció vertikális irányban kevésbé kontrollált, mert a submucosa aláoltását követően polypectomiás dróthurkos elektrokauterizációval történik, míg az ESD egy vizuálisan kontrollált stabil rétegben folyik. Ez a különbség teszi lehetővé, hogy ESD során lényegesen nagyobb mucosarészlet lényegesen mélyebb rétegben távolítható el, és ráadásul egy blokkban. Az ESD további előnye a hagyományos EMR-rel szemben az elváltozás in toto egy darabban és ép széllel (R0 reszekció) történő eltávolíthatósága, amelynek sikeressége nem függ a polypus méretétől és lap szerinti kiterjedésétől. Az R0 reszekció tekintetében az ESD a sebészi ép széllel történő eltávolíthatósággal azonos hatékonyságú megoldás, míg az EMR során az R0 reszekció biztonsággal nem garantálható. Ez utóbbi jellemzők miatt a laterálisan, a mucosa szintjében terjedő lapos polypusok esetében a késői lokális recidíva arány az ESD esetében 1–5%, míg az EMR esetében elérheti a 20%-ot is.

Az ESD-hez speciális kiegészítő endoszkópos eszközöket, a lap szerinti preparálást segítő endoszkópos késeket (kampós kés, izolált végű kés, trianguláris kés és gombos végű kés) és az endoszkóp végére rögzíthető, átlátszó műanyag toldalékot alkalmazunk.[27] Az

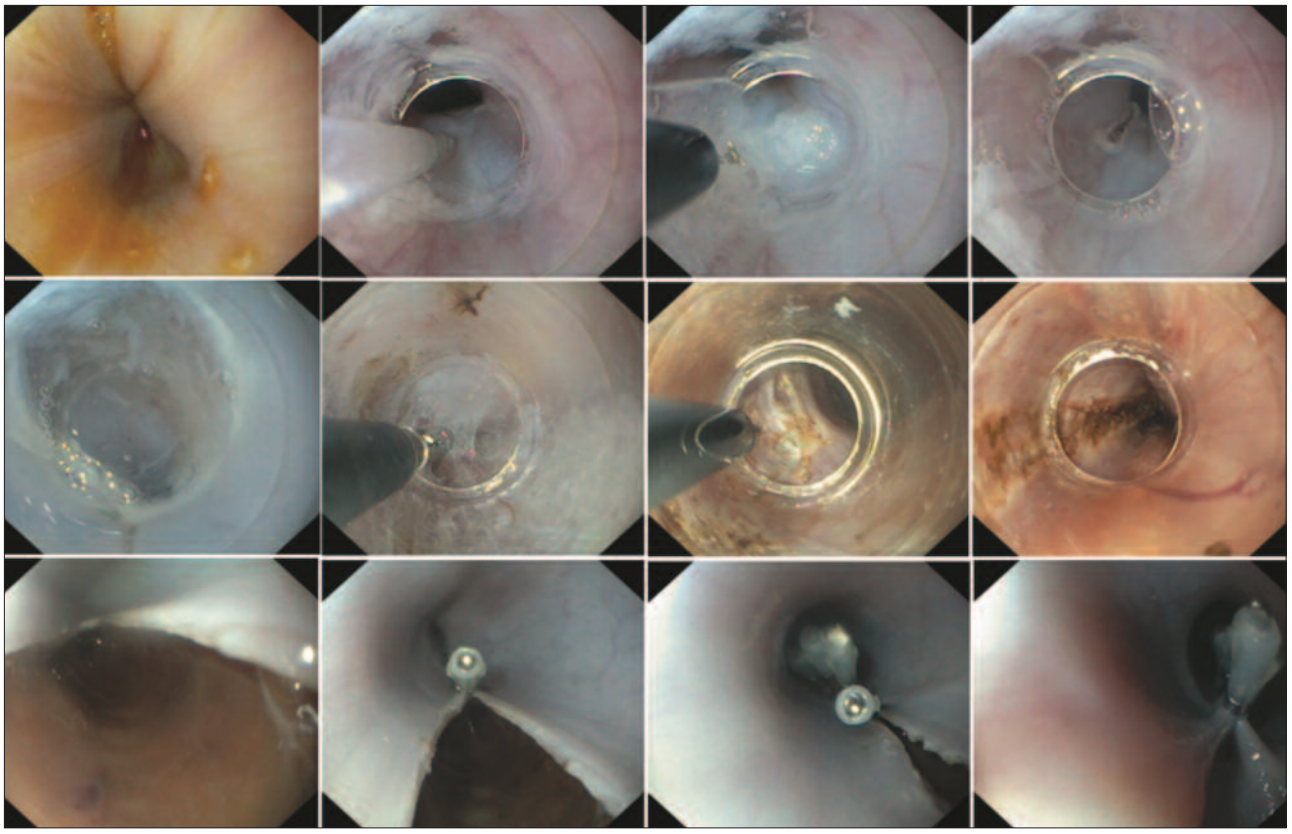


6. ábra. A rectum lapos villosus adenomájának endoszkópos eltávolítása ESD-technikával

ESD során az elváltozás határainak körbejelölését követően az elváltozást a submucosalis rétegben aláoltással kiemeljük, majd mucosalis bemetszést ejtve, az endoszkóppal behatolunk a submucosalis térbe, és az itt létrejövő csatornában lap szerint preparálva haladunk előre, respektálva a muscularis propria rétegeit, és ezáltal megelőzve a perforációt.[4]

Az ESD alapvetően három fő lépésből áll: 1. a submucosa aláoltása, amelynek hatására a mucosa felemelkedik; 2. az elváltozás körbemetszése; 3. a mucosa alatti kötőszövet átvágása az izomréteg felett (*6. ábra*). A beavatkozás előnye tehát, hogy akár nagyméretű, laterálisan terjedő és a mucosa síkjából nem kiemelkedő korai neoplasztikus elváltozások (úgynevezett LST: lateral spreading tumor) is eltávolíthatóak. A 15–20 mm-nél nagyobb neoplasztikus elváltozások EMR-es en block reszekciós aránya túlságosan alacsony, amelynek következtében a recidívák gyakorisága is 10% körül mozog. Ezzel szemben gyakorlott kézben az ESD esetében több mint 90%-ban sikerül egy blokkban eltávolítani az elváltozást, függetlenül annak méretétől és oldalirányú terjedésétől, és az ESD alkalmazásával a recidívák arányát is sikerült leszorítani 2% alá.[31] Az aláoltáshoz célszerű speciális, nehezen diffundáló oldatokat, mint például hialurinsavat vagy glicerint alkalmazni, mivel a beavatkozás az elváltozás méretétől függően 60–120 percig is tarthat. Az ESD során célszerű az endoszkópon keresztül levegő helyett szén-dioxid-befúvást alkalmazni, amely a tápcsatorna falán átdiffundálva nem okoz extrém meteorismust a hosszadalmas beavatkozás alatt. Az ESD speciális képzettséget, szakértelmet, koncentrációt és türelmet igénylő endoszkópos beavatkozás. Az ESD szövődményei meghaladják a hagyományos polypectomia és mucosectomia szövődményrátáját, a vérzés és perforáció gyakorisága eléri a 10%, illetve az 5%-ot.[15]

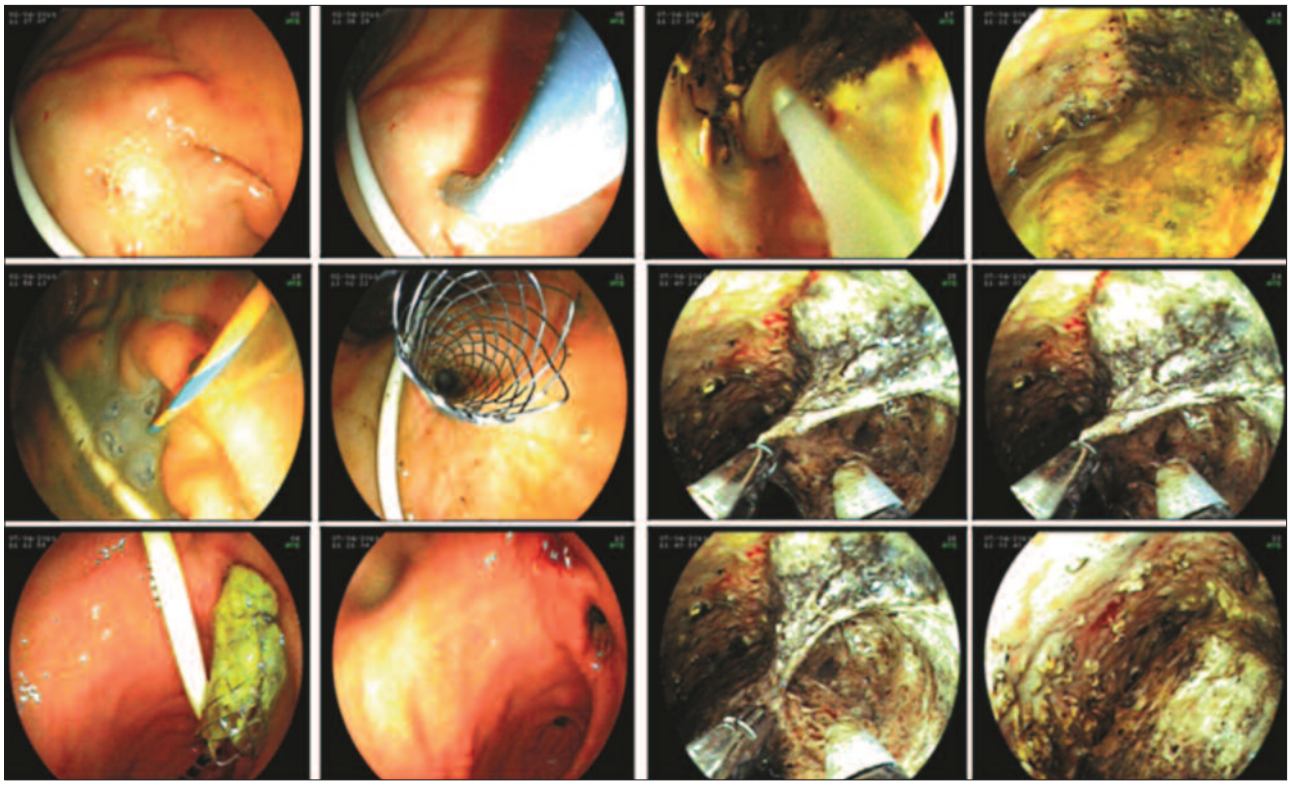
A perorális endoszkópos myotomia [peroral endoscopic myotomy (POEM), submucosal endoscopic esophageal myotomy (SEEM)] az achalasia kezelésére kifejlesztett endoszkópos, minimálisan invazív terápiás eljárás, amelynek során a cardiamyotomiát műtéti heg nélkül transoesophagealisan végezhetjük el. Az első humán POEM-et 2007-ben közölték, az azóta eltelt 8 év alatt a világon közel 2000 sikeres POEM beavatkozást végeztek, eddig halálos komplikáció nem fordult elő.[14] A POEM endoszkópos technikája az ESD (endoszkópos submucosalis dissectio) alaptechnikájából, a submucosalis csatorna képzésből és a myotomiából tevődik össze, majd a beavatkozást a NOTES procedúrákhoz hasonlóan a nyálkahártyán létrehozott behatolási kapu fémklipekkel történő zárásával fejezzük be (*7. ábra*). A beavatkozás sikerességét a tünetek (nyelészavar, dysphagia score) javulásával és nyelőcső-manometriával ellenőrizhetjük.



7. ábra. Nyelőcső POEM endoszkópos lépéseinek bemutatása *in vivo* állatmodellben

A POEM tekintetében 2013-ig összesen 12 prospektív vizsgálat jelent meg, 1–9 hónap követési idővel. Minden vizsgálatban sikerült igazolni az Eckardt-féle dysphagia score szignifikáns javulását, valamint 10 vizsgálatban a LES nyomásának szignifikáns csökkentését is kimutatták a szerzők (két vizsgálatban nem történt nyelőcső-manometria). A visszatérő dysphagiás panaszok aránya a vizsgálatok többségében elenyésző, kevesebb, mint 2% volt. A komplikációk közül viszonylag gyakori (10% feletti) volt a pneumoperitoneum és a CO_2-retenció, ritkább (10% alatti) volt a mucosalis felszín sérülése és a vérzés, nagyon ritka szövődmény volt a capnothorax, a teljes mediastinalis perforáció és a késői posztoperatív vérzés. Mediastinitis kevesebb, mint 0,1%-ban fordult elő az összes beavatkozást figyelembe véve, míg halálos szövődményt eddig nem regisztráltak.[24] A késői komplikációk között erozív refluxoesophagitis 5–10%-ban, valamint PPI adását igénylő nem erozív refluxos panaszok 20–30%-ban fordultak elő. A POEM előnye, hogy nemcsak típusos achalasiában, hanem diffúz nyelőcsőspasmusban, diótörő-oesophagusban és ún. Chicago-beosztás szerinti III. stádiumú spasticus achalasiában is hatékony terápiás módszert jelenthet, hiszen szemben a sebészi myotomiával, a POEM során a myotomia a nyelőcső mediastinalis szakaszára tetszőleges hosszúságban proximális irányban kiterjeszthető.[9] Jelenleg két olyan randomizált prospektív vizsgálat zajlik a világon, amelyek viszonylag sok beteg bevonásával, multicentrikusan hasonlítják össze a sebészi Heller-myotomia és az endoszkópos POEM eredményeit az achalasia gyógyításában.[29] Valójában a POEM rutinszerű bevezetésére bizonyítékokon alapuló javaslatot és pontos indikációs területet csak e vizsgálatok lezárását követően lehet tenni, azonban az eddigi nem randomizált, viszonylag nagy esetszámú nemzetközi eredmények alapján azt már kijelenthetjük, hogy a POEM minimális invazivitása, kitűnő terápiás hatékonysága és elenyésző szövődményaránya miatt nemcsak ígéretes minimálisan invazív endoszkópos módszer, hanem igazi áttörést jelent az achalasia kezelésében.

A NOTES során, a tápcsatorna falán echoendoszkóppal vezérelten nyílást vágnak, majd az endoszkópot a hasüregbe vezetik, és ott bizonyos beavatkozásokat (gastrojejunostomia, tubalekötés, appendectomia, cholecystectomia) végeznek. A NOTES elsősorban állatkísérletes modellekben terjedt el, korlátozott számban történtek már emberi NOTES beavatkozások is, például pancreasnecrosectomia, cholecystectomia és appendectomia, de a transluminalis hasüregi, flexibilis endoszkópia széles körű, rutinszerű elterjedése még nem egyértelmű jövőbeli lehetőség, mivel a trianguláció lehetőségének és a műtéti sterilitásnak a hiánya miatt a beavatkozások technikailag nehezebben kivitelezhetők és a peritonealis kontamináció, illetve a fertőzéses szövődmények veszélye viszonylag nagy.[18, 23] A gyakorlat-



8. ábra. Walled-off pancreasnecrosis kezelése endoszkópos transgastricus necrosectomiával átmeneti fémsztent beültetését követően

ban a NOTES beavatkozások közül elsősorban az endoszkópos transgastricus necrosectomia (ETGN) terjedt el. Az ETGN elsősorban a súlyos, necrotizáló pancreatitises betegekben kialakuló infektálódott necrosis (walled-off-necrosis), illetve a tályogok kiürítésére szolgál.[25] Az ETGN során a gyomor hátsó falát endoszkópos ultrahanggal vezérelten átégetve és a perforációs nyílást ballonnal vagy fémsztenttel feltágítva áthatolunk a tápcsatorna falán, majd ezt követően az endoszkópot a retroperitonealis térbe juttatva minimálisan invazív módon távolíthatjuk el az ott felgyülemlett fertőzött necroticus szöveteket (*8. ábra*).[3] Az ETGN beavatkozást 2-3 naponta ismételve és retroperitonealis öblítő drént alkalmazva a retroperitonealis fertőzött necroticus szövet minimálisan invazív módon teljesen eltávolítható. Az EGTN beavatkozás elsősorban szeptikus állapotú, olyan necrotizáló pancreatitises betegekben indokolt, akikben a maximális konzervatív kezelés ellenére a sokszervi elégtelenség progrediál, és a pancreatitis kezdete után kevesebb, mint 40 nap telt el, ezáltal a nyitott műtéti necrosectomia halálozása nagy. A necrosectomiát végezhetjük hurokkal, Dormiakosárral vagy folyadék nagy nyomású befecskendezésével. A beavatkozások közötti időszakban elengedhetetlen a retroperitonealis necroticus üreg folyamatos öblítő naso-gastro-cysticus drainázsa és jejunalis táplálás alkalmazása. Az EGTN akut szövődményeként elsősorban vérzés, illetve légembólia léphet fel, utóbbi esélye szén-dioxid-befúvással csökkenthető.[12]

A felsorolt intramuralis, transmuralis és transluminalis endoszkópos módszerek gyakorlati elterjedésével az operatív endoszkópia hatalmasat lépett előre, hiszen behatolt, illetve áthatolt a tápcsatorna falán, ezáltal története során sokadszor olyan gasztroenterológiai kórképek minimálisan invazív kezelését oldhatja meg, amely korábban, hagyományosan kizárólag a tápcsatorna egy részének csonkolását jelentő nyitott vagy laparoszkópos sebészeti megoldásokkal volt lehetséges. Természetesen a felsorolt endoszkópos beavatkozások speciális szakértelmet, nagy gyakorlatot és sebészi szemléletet, illetve hátteret igényelnek, ezáltal kizárólag olyan centrumokban végezhetők, ahol a technikai feltételek mellett az aneszteziológiai, intenzív terápiás, endoszkópos és sebészeti team munka személyi feltételei is adottak az optimális betegellátás és szövődményelhárítás érdekében.

Irodalom

1. **ASGE Technology Committee, Abu Dayyeh BK, Thosani N, Konda V, Wallace MB, Rex DK, Chauhan SS, Hwang JH, Komanduri S, Manfredi M, Maple JT, Murad FM, Siddiqui UD, Banerjee S, ASGE Technology Committee:** Systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. Gastrointest Endosc 2015; **81:** 502-516.
2. **ASGE Technology Committee, Murad FM, Banerjee S,**

Barth BA, Bhat YM, Chauhan SS, Gottlieb KT, Konda V, Maple JT, Pfau P, Pleskow D, Siddiqui UD, Tokar JL, Wang A, Rodriguez SA: Image management systems. Gastrointest Endosc 2014 **79:** 15-22.

3. **Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL, van Eijck CH, Fockens P, Hazebroek EJ, Nijmeijer RM, Poley JW, van Ramshorst B, Vleggaar FP, Boermeester MA, Gooszen HG, Weusten BL, Timmer R; Dutch Pancreatitis Study Group:** Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. JAMA 2012; **307:** 1053-1061.
4. **Balogh G Jr, Dubravcsik Z, Szepes A, Madácsy L:** Endoscopic submucosal dissection in our practice – new possibilities in the endoscopic treatment of neoplastic changes in the alimentary canal. Orv Hetil 2012; **153:** 824-833
5. **Bourreille A1, Ignjatovic A, Aabakken L, Loftus EV Jr, Eliakim R, Pennazio M, Bouhnik Y, Seidman E, Keuchel M, Albert JG, Ardizzone S, Bar-Meir S, Bisschops R, Despott EJ, Fortun PF, Heuschkel R, Kammermeier J, Leighton JA, Mantzaris GJ, Moussata D, Lo S, Paulsen V, Panés J, Radford-Smith G, Reinisch W, Rondonotti E, Sanders DS, Swoger JM, Yamamoto H, Travis S, Colombel JF, Van Gossum A; World Organisation of Digestive Endoscopy (OMED) and the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO):** Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. Endoscopy 2009; **41:** 618-637.
6. **Buchner AM, Gomez V, Heckman MG, Muhammad W. Shahid MW, Achem S, Gill KR, Jamil LH, Kahaleh M, Lo SK, Picco M, Riegert-Johnson D, Raimondo M, Sciemeca D, Wolfsen H, Woodward T, Wallace MB:** The learning curve of in vivo probe-based confocal laser endomicroscopy for prediction of colorectal neoplasia. Gastrointest Endosc 2011; **73:** 556-560.
7. **Ciuti G, Donlin R, Valdastri P, Arezzo A, Menciassi A, Morino M, Dario P:** Robotic versus manual control in magnetic steering of an endoscopic capsule. Endoscopy 2010; **42:** 148-152.
8. **Classen M, Knyrim K, Seidlitz HK, Hagenmüller F:** Electronic endoscopy-the latest technology. Endoscopy 1987; **19:** 118-123.
9. **Costamagna G, Marchese M, Familiari P, Tringali A, Inoue H, Perri V:** Peroral endoscopic myotomy (POEM) for oesophageal achalasia: preliminary results in humans. Dig Liver Dis 2012; **44:** 827-832
10. **Demling L, Hagel HJ:** Video endoscopy. Fundamentals and problems. Endoscopy 1985; **17:** 167-169.
11. **East JE, Suzuki N, Bassett P, Stavrinidis M, Thomas HJ, Guenther T, Tekkis PP, Saunders BP:** Narrow band imaging with magnification for the characterization of small and diminutive colonic polyps: pit pattern and vascular pattern intensity. Endoscopy 2008; **40:** 811-817.
12. **Hritz I, Fejes R, Székely A, Székely I, Horváth L, Sárkány A, Altorjay A, Madácsy L:** Endoscopic transluminal pancreatic necrosectomy using a self-expanding metal stent and high-flow water-jet system. World J Gastroenterol 2013; **19:** 3685-3692
13. **Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P:** Wireless capsule endoscopy. Nature 2000; **405:** 417
14. **Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S:** Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. Endoscopy 2010; **42:** 265-271.
15. **Inoue H, Santi EG, Onimaru M, Kudo SE:** Submucosal endoscopy: from ESD to POEM and beyond. Gastrointest Endosc Clin N Am 2014; **24:** 257-264.
16. **Iwatate M1, Ikumoto T, Hattori S, Sano W, Sano Y, Fujimori T:** NBI and NBI Combined with Magnifying Colonoscopy. Diagn Ther Endosc 2012; **2012:** 173–269.
17. **Jäckle S, Gladkova N, Feldchtein F, Terentieva A, Brand B, Gelikonov G, Gelikonov V, Sergeev A, Fritscher-Ravens A, Freund J, Seitz U, Soehendra S, Schrödern N:** In vivo endoscopic optical coherence tomography of the human gastrointestinal tract-toward optical biopsy. Endoscopy 2000; **32:** 743-749.
18. **Khashab MA, Kalloo AN:** NOTES: current status and new horizons. Gastroenterology 2012; **142:** 704-710
19. **Liao Z, Duan XD, Xin L, Bo LM, Wang XH, Xiao GH, Hu LH, Zhuang SL, Li ZS:** Feasibility and safety of magnetic-controlled capsule endoscopy system in examination of human stomach: a pilot study in healthy volunteers. J Interv Gastroenterol 2012; **2:** 155-160
20. **Longcroft-Wheaton GR, Higgins B, Bhandari P:** Flexible spectral imaging color enhancement and indigo carmine in neoplasia diagnosis during colonoscopy: a large prospective UK series. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; **23:** 903-911.
21. **Marmo R1, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, Cipolletta L:** Meta-analysis: capsule enteroscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther 2005; **22:** 595-604.
22. **Pák P, Kovács M, Pák G:** The role of capsule endoscopy in the diagnosis of small bowel Crohn's disease. Orv Hetil 2008; **149:** 983-988
23. **Papp J, Metzger P:** NOTES – New prespectives of endoscopic surgery (NOTES – az endoszkópos sebészet új irányvonala). LAM 2009; **19:** 289-293
24. **Rosch, T., Sarbia, M., Schumacher, B., Deinert K, Frimberger E, Toermer T, Stolte M, Neuhaus H:** Attempted endoscopic en bloc resection of mucosal and submucosal tumors using insulated-tip knives: a pilot series. Endoscopy 2004; **36:** 788–801.
25. **Seewald S, Groth S, Omar S, Imazu H, Seitz U, de Weerth A, Soetikno R, Zhong Y, Sriram PV, Ponnudurai R, Sikka S, Thonke F, Soehendra N:** Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm (videos). Gastrointest Endosc 2005; **62:** 92-100.
26. **Spada C, Riccioni ME, Costamagna G:** The new, dissolving patency capsule: a safe and effective tool to avoid the complication of retained video capsules. J Clin Gastroenterol 2008; **42:** 761-762.
27. **Toyonaga, T., Man-i, M., Fujita, T., East J. E., Coumaros D., Morita Y., Yoshida M., Hayakumo T., Inokuchi H., Azuma T:** Endoscopic submucosal dissection using the Flush knife and the Flush knife BT. Techniques in Gastrointestinal Endoscopy 2011; **13:** 84–90.

28. **Van de Bruaene C, De Looze D, Hindryckx P:** Small bowel capsule endoscopy: Where are we after almost 15 years of use? World J Gastrointest Endosc 2015; **7:** 13-36.
29. **Von Renteln D, Fuchs KH, Fockens P, Bauerfeind P, Vassiliou MC, Werner YB, Fried G, Breithaupt W, Heinrich H, Bredenoord AJ, Kersten JF, Verlaan T, Trevisonno M, Rösch T:** Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study. Gastroenterology 2013; **145:** 309-311.
30. **Wanders LK, East JE, Uitentuis SE, Leeflang MM, Dekker E:** Diagnostic performance of narrowed spectrum endoscopy, autofluorescence imaging, and confocal laser endomicroscopy for optical diagnosis of colonic polyps: a meta-analysis. Lancet Oncol 2013; **14:** 1337-1347.
31. **Yamamoto, H., Kawata, H., Sunada, K., Sasaki A, Nakazawa K, Miyata T, Sekine Y, Yano T, Satoh K, Ido K, Sugano K:** Successful enbloc resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and smallcaliber-tip transparent hood. Endoscopy 2003; **35:** 690–694.
32. **Yamamoto, H., Koiwai, H., Yube, T., Isoda N, Sato Y, Sekine Y, Higashizawa T, Utsunomiya K, Ido K, Sugano K:** A successful singlestep endoscopic resection of a 40 millimeter flat elevated tumor in the rectum: endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate. Gastrointest Endosc 1999; **50:** 701–704.

Levelezési cím: Dr. Madácsy László
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika,
Endoszkópos Laboratórium
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
Tel.: 06 (70) 414-9747; Fax: 06 (22) 788-367
e-mail: endomabt1@gmail.com

SZÉKLETÁTÜLTETÉS

Dr. Vincze Áron

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az intestinalis mikrobióta egészségben és betegségben betöltött komplex szerepéről egyre több adat lát napvilágot. Székletátültetés alatt értjük az egészséges donortól nyert széklet homogenizátumának bejuttatását a beteg tápcsatornájába, hogy a csökkent mikrobiótadiverzitás gyors helyreállításával a kezelni kívánt betegség meggyógyuljon. A módszer iránti érdeklődés jelentős növekedése tapasztalható az utóbbi években, elsősorban a Clostridium difficile fertőzésben történt sikeres alkalmazás alapján. Gyulladásos bélbetegségben, irritábilis bél betegségben és különböző bélrendszeren kívüli megbetegedésben is vizsgálják hatékonyságát. A székletmikrobióta-transzplantáció jelenlegi helyzetének rövid áttekintését célozza a közlemény.***

Kulcsszavak: ***bélmikrobióta, székletmikróbióta-transzplantáció, székletátültetés, Clostridium difficile fertőzés, gyulladásos bélbetegség***

Vincze Á: FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION

SUMMARY: ***More and more data are published about the complex role of intestinal microbiota in health and disease. Fecal transplantation is the introduction of fecal suspension from a healthy donor into the gastrointestinal tract of a diseased individual, aiming the rapid restoration of diminished microbial diversity to cure the disease. Increasing interest is observed in the modality in recent years, mostly due to its successful application in Clostridium difficile infection. Effectivity is also evaluated in inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome and in different extraintestinal disorders. Current status of fecal microbiota transplantation is reviewed in this short communication.***

Keywords: ***gut microbiota, fecal microbiota transplantation, Clostridium difficile infection, inflammatory bowel disease***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *153–155.*

A gyomor-bél rendszer születésünkkor steril, de néhány órán belül anyai coliform baktériumok, *Streptococcusok* kezdik benépesíteni azt, majd nem sokkal később *Lactobacillusok* és *Enterococcusok* telepszenek meg.[5] Egyéves kort követően az intestinalis flóra lényegében állandó összetételű, és az egyénre ujjlenyomat-szerűen jellemző marad.[11] A felső tápcsatornában csak nagyon kevés baktérium található, a vékonybél proximalis részében 10^3–10^5 kolóniaformáló egységet lehet azonosítani, distal felé haladva egyre fokozódik a baktériumok mennyisége. Az intestinalis flóra csaknem 1000 különböző speciesből áll, összességében a mikrobák száma legalább 10-szerese saját sejtjeink számának, és 1-2 kg tömeget képez.[8]

A nagyrészt vastagbélben élő flóra, újabb nevén mikrobióta fontos szerepet játszik szervezetünk metabolizmusában, a patogén kórokozók elleni védelemben, immunrendszerünk működésében, és emiatt újabban nagyon nagy a tudományos érdeklődés az egészségben és a betegségben betöltött szerepét illetően. Számos betegségben igazolható a bélflóra összetételének megváltozása, amit gyakran dysbiosisként említenek. A legtöbb esetben azonban nem világos, hogy a mikrobióta összetételének megváltozása oki tényező, vagy a betegség következményeként alakul ki.[12] Az okokozati összefüggés leginkább Clostridium difficile fertőzés esetén igazolható, ahol az antibiotikus kezelést követő intestinalis flóra károsodás helyreállítása egészséges donorból származó székletmikrobióta transzplantációjával nagy hatékonyságúnak bizonyult a fertőzés megszüntetésében.[9]

Clostridium difficile fertőzés

A C. difficile fertőzés az antibiotikus kezelést követően kialakuló hasmenések vezető oka, az utóbbi 15–20 évben jelentősen nőtt az incidenciája. Egy új hipervirulens törzs elterjedésével az idősebb betegeken gyakran súlyos lefolyású a betegség, jelentős halálozást is okozva.[7] A betegség átalakulását az is jelzi, hogy a korábban hatékonyan alkalmazott metronidazol és vancomycin egyre gyakrabban hatástalan, illetve mind többször találkozunk rekurrens fertőzéssel, azaz a tünetek a kezelést követően 8 héten belül ismét jelentkeznek. Az első kezelés után 10–20%-ban, a 2. kezelés után 40–65%-os gyakorisággal számolhatunk rekur-

renciával. Ennek hátterében egyrészt a károsodott immunválasz, másrészt a bélflóra diverzitásának jelentős csökkenése áll.[6] Rekurrens C. difficile fertőzésben a székletmikrobióta-transzplantáció hatékonyságát számos közlemény igazolja, metaanalízisek alapján az esetek 90%-ában számolnak be sikeres kezelésről.[6]

Ideális donornak a beteggel közeli kapcsolatban álló, de vele nem egy háztartásban élő egészséges személyt tartják, akinél az anamnesztikus adatok és az elvégzett szűrővizsgálatok alapján kizárható fertőző betegség átvitelének lehetősége.[10] A székletátültetés leghatékonyabban friss székletből készült homogenizátum beadásával végezhető, de szűrt és fagyasztott vagy liofilizált preparátum alkalmazására, illetve tenyésztett preparátumok használatára is vannak törekvések. Ezek a módszerrel szembeni averziókat csökkenthetik, azonban egyelőre kevésbé hatékonyak. A széklethomogenizátum beadása a korábbi közlésekben beöntéssel vagy kolonoszkópos úton történt, de az újabb adatok a nasogastricus vagy nasojejunalis bejuttatást is 90% feletti hatékonyságúnak mutatják.[14, 15, 16] A beadás módjának megválasztását a helyi lehetőségek mellett az adott betegre vonatkoztatott potenciális előnyök és hátrányok mérlegelése is segítheti.[10] A módszer alkalmazásával összefüggésben csak enyhe és gyorsan szűnő mellékhatásokról számolnak be, mint például hányinger, hasi fájdalom. A jelentősebb kockázatok inkább a szondalehelyezéssel vagy a vastagbéltükrözéssel kapcsolatosak.[6, 14, 15]

A széklettranszplantáció alkalmazása szakmailag elfogadott C. difficile infekció alábbi eseteiben:[9]

1. visszatérő vagy relabáló fertőzés (3 vagy több enyhe-középsúlyos, vagy legalább két hospitalizációt igénylő, jelentős morbiditást eredményező megbetegedés),
2. Egyhetes vancomycin- vagy fidaxomicinterápiára nem javuló középsúlyos vagy
3. 48 órán belül nem javuló súlyos / fulmináns megbetegedés.

Gyulladásos bélbetegségek

A C. difficile fertőzés egyik független rizikófaktora a gyulladásos bélbetegség, az ebben szenvedők akár 10%-ában is kialakulhat a fertőzés az immunszupprimált állapot, a gyakori antibiotikum-használat és a többszöri hospitalizáció miatt. Kis esetszámú közlések összesítése alapján gyulladásos bélbetegekben is hatékonynak és biztonságosnak látszik a széklettranszplantáció a refrakter C. difficile fertőzés kezelésére.[1]

A gyulladásos bélbetegségek etiológiájában a bélflórának is fontos szerepet tulajdonítanak. A mikrobióta és a gazdaszervezet kölcsönhatásában bekövetkező, de pontosan még nem karakterizált változások feltételezhetően szerepet játszanak a betegség patomechanizmusában. Nem világos azonban, hogy a dysbiosis és a flóra diverzitásának csökkenése ok vagy következmény. A székletmikrobióta-transzplantáció hatékonysága a clostridiumfertőzésben észlelthez képest gyulladásos bélbetegségben lényegesen kisebb. Egy nemrég közölt metaanalízis alapján klinikai remisszióba a betegek 36%-a került. Colitis ulcerosás betegcsoportban csak 22% volt a remisszió aránya, szemben a Crohn-betegekben észlelt 61%-kal.[3] A gyulladásos bélbetegségben észlelt kisebb hatékonyság hátterében több tényező is állhat: egyrészt a mikrobióta összetételének megváltozása csak egy változó a multifaktoriális betegségben, másrészt a kezelt betegek a klinikai lefolyás és gyógyszeres kezelés szempontjából nagyon heterogének voltak, harmadrészt a donorszelekciós kritériumok, az adagolási mód, a mennyiség és a frekvencia is jelentősen különböztek.

Egyéb javallatok

Irritábilis bél betegségben is számos vizsgálat igazolta az intestinalis mikrobióta szerepét, több jelenlegi terápiás megközelítés is ennek változtatásával célozza a tünetek csökkentését. Ezek közé sorolhatóak a diéta változtatása, a probiotikumok és az antibiotikumok alkalmazása. A székletátültetés kedvező hatásáról még csak néhány esettanulmány számol be mind a hasmenéses, mind a szorulásos alcsoportban, kontrollált vizsgálatok azonban hiányoznak.[2]

A kardiovaszkuláris betegségek kockázatát is fokozhatják bélbaktériumok az atherosclerosist elősegítő metabolitok termelése révén, és az étrendtől is függően. Elhízásban, metabolikus szindrómában, cukorbetegségben is számos vizsgálat igazolta a baktériumflóra szerepét. Sovány donorokból származó széklet átültetése például az inzulinérzékenységet növelte.[2, 17]

Szórványos közlések sclerosis multiplexben, Parkinson-kórban, krónikus fáradtság szindrómában, rheumathoid arthritisben, idiopathiás thrombocytopeniás pupurában, depresszióban is beszámoltak a székletátültetés sikeres alkalmazásáról.[17]

Clostridiumfertőzés bizonyos esetein túl jelenleg csak klinikai vizsgálatok keretében képzelhető el a széklettranszplantáció alkalmazása, mert ezek révén tisztázható a módszer hatékonysága és biztonságossága.

Nyitott kérdések

A székletátültetés gyakorlatában sok a tisztázatlan kérdés. Nem ismerjük például a jó donor ismérveit sem. A jelenlegi gyakorlat a beteg környezetéből választott donort részesíti előnyben, de idegen donor alkalmazása esetén egy donor sok recipiens számára is szolgáltathatna mikrobiótát. Így a sikeresség és a szövődmények jobban nyomon követhetők lennének, másrészt a szűrővizsgálatok költségei is jelentősen csökkennének. A donor szűrővizsgálatai során sem biztos, hogy minden fertőző patogén felismerésre kerül, az elvégzendő vizsgálatokra vonatkozó ajánlások nem egységesek. A transzplantátum előkészítése, tárolása, az adagolás

módja, gyakorisága közötti különbségek jelentősége sem kellően tisztázott.

A széklettranszplantáció az eddigi adatok alapján rövid távon biztonságosnak tekinthető, hosszú távú következményeiről azonban nincsenek információink. Metabolikus betegségekre, elhízásra, cukorbetegségre, kardiovaszkuláris eltérésekre kedvezőtlen hatású is lehet a bél baktréiumflórájának megváltoztatása. Persze az sem ismert, hogy a székletátültetés után a mikrobióta-összetétel változása tartós marad-e, vagy a gazdaszervezetre jellemző korábbi, betegség előtti egyensúlyi helyzet milyen dinamikával rendeződik vissza.

A széklettranszplantáció alkalmazásával kapcsolatos szabályozásokban is sok a nyitott kérdés. Az amerikai Food and Drug Administration 2012-ben a humán székletet gyógyszerré minősítette, és előírta, hogy a széklettranszplantációra használt anyagot kórházi gyógyszertárakban kell tárolni, valamint székletátültetés esetén a vizsgálati készítményekre vonatkozó szabályokat nyilvánította irányadónak. A szigorú szabályozás ellen az infektológiai és gasztroenterológiai társaságok petíciót nyújtottak be, ennek eredményeként rekurrens C. difficile fertőzés egyedi eseteiben 2013 júniusától beleegyező nyilatkozat birtokában elvégezhető a széklettranszplantáció. Kutatáshoz vagy más indikációkban történő alkalmazáshoz azonban továbbra is a hatóság engedélye szükséges.[9] Ezt a gyakorlatot követve hazánkban is etikai engedély birtokában történt székletátültetés az eddig közölt esetekben.

Következtetések

A széklettranszplantáció rekurráló, illetve antibiotikus kezelésre nem reagáló C. difficile fertőzésben nagy hatékonyságúnak bizonyult. A többször visszatérő C. difficile fertőzés kezelésére az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság 2013-ban feltételesen,[13] míg 2014-ben az Európai Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság A-1 evidenciával erősen ajánlja a széklet mikrobióta transzplantációt.[4]

Gyulladásos bélbetegségben is vannak kezdeti kedvező tapasztalatok, de további prospektív vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a heterogén betegpopulációból vannak-e olyan alcsoportok, akiknél a jelenlegi kezelési lehetőségeknél előnyösebb lenne a módszer. Jól tervezett klinikai vizsgálatok szükségesek az eljárás optimalizálására és a biztonságosság értékelésére minden betegségben, ahol felmerül a székletátültetés terápiás alkalmazása.

Irodalom

1. **Anderson J, Edney RJ, Whelan K:** Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2012; **36:** 503-516.
2. **Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S:** Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. Curr Opin Gastroenterol 2014; **30:** 97-105.
3. **Colman RJ, Rubin DT:** Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis, 2014; **8:** 1569-1581.
4. **Debast, SB, Bauer MP, Kuijper EJ:** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2014; **20 (Suppl 2):** 1-26.
5. **Eggesbo M, Moen B, Peddada S, Baird D, Rugtveit J, Midtvedt T, Bushel PR, Sekelja M, Rudi K:** Development of gut microbiota in infants not exposed to medical interventions. Apmis 2011; **119:** 17-35.
6. **Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH:** Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2013; **108:** 500-508.
7. **Kelly CP, LaMont JT:** Clostridium difficile--more difficult than ever. N Engl J Med 2008; **359:** 1932-1940.
8. **Laterre PF, Colardyn F, Delmee M, De Waele J, Legrand JC, Van Eldere J, Vergison A, Vogelaers D:** Antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: guidelines from the Infectious Disease Advisory Board (IDAB). Acta Chir Belg 2006; **106:** 2-21.
9. **Moore T, Rodriguez A, Bakken JS:** Fecal microbiota transplantation: a practical update for the infectious disease specialist. Clin Infect Dis 2014; **58:** 541-545.
10. **Nagy GG, Várvölgyi C, Balogh Z, Orosi P, Paragh G:** Detailed methodological recommendations for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea with faecal transplantation. Orv Hetil 2013; **154:** 10-19.
11. **Schloissnig S, Arumugam M, Sunagawa S, Mitreva M, Tap J, Zhu A, Waller A, Mende DR, Kultima JR, Martin J, Kota K, Sunyaev SR, Weinstock GM, Bork P:** Genomic variation landscape of the human gut microbiome. Nature 2013; **493:** 45-50.
12. **Shreiner AB, Kao JY, Young VB:** The gut microbiome in health and in disease. Curr Opin Gastroenterol 2015; **31:** 69-75.
13. **Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS:** Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol 2013; **108:** 478-498.
14. **van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ:** Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013; **368:** 407-415.
15. **Vigvári S, Nemes, Z, Vincze Á, Solt J, Sipos D, Feiszt, Z, Kappéter A, Kovács B, Péterfi Z:** [Experience with fecal microbiota transplantation in the treatment of Clostridium difficile infection.] Orv Hetil 2014; **155:** 1758-1762.
16. **Vigvári S, Nemes Z, Vincze Á, Solt J, Sipos D, Feiszt Z, Kovács B, Bartos B, Péterfi Z:** Faecal microbiota transplantation in Clostridium difficile infections. Infect Dis (Lond), 2015; **47:** 114-116.
17. **Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, Wang S, Cao XC, Yan F, Wang BM:** Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. World J Gastroenterol 2015; **21:** 102-111.

Levelezési cím: Dr. Vincze Áron
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék
7624 Pécs, Ifjúság u. 13.
e-mail: vincze.aron@pte.hu



Jó éjt! Jó napot!
Nyugodt éjszakák – Aktív nappalok

Controloc Magna
pantoprazol-magnézium

Controloc Magna 40 mg gyomornedv-ellenálló tabletta
40 mg pantoprazol (pantoprazol-hemimagnézium-monohidrátként) gyomornedv-ellenálló tablettánként.
Terápiás javallatok: *Reflux oesophagitisre:* felnőtteknek és legalább 12 éves serdülőknek.
Gyomor-, és nyombélfekélyre illetve Zollinger-Ellison-szindróma és egyéb, kóros gyomorsav túltermeléssel járó állapotokra: csak felnőtteknek.
Adagolás és alkalmazás: *Reflux oesophagitis és gyomorfekély:* Az ajánlott adag napi egy tabletta. Egyedi esetekben a dózis duplázható, főleg, ha más kezelésre korábban nem volt válasz. Általában 4 hét szükséges a kezeléshez, ha ez nem elegendő, a gyógyulás általában elérhető további 4 héten belül.
Nyombélfekély: Az ajánlott adag napi egy tabletta. Egyedi esetekben a dózis duplázható, főleg, ha más kezelésre korábban nem volt válasz. A nyombélfekély általában 2 héten belül meggyógyul, ha a 2 hét nem elegendő, a gyógyulás szinte mindig elérhető további 2 héten belül.
Zollinger-Ellison-szindróma és egyéb, kóros gyomorsav-túltermeléssel járó állapotok: Hosszantartó kezelésre az adagolást napi 80 mg-os dózissal kell kezdeni, majd a gyomorsav-szekréció függvényében beállítani. 80 mg feletti napi dózisokat két részletben kell beadni. A dózis időlegesen felemelhető napi 160 mg pantoprazol fölé, de a megfelelő sav-kontrollhoz szükségesnél tovább nem adható. A kezelés időtartama nincs előre megszabva, az a klinikai igény szerint határozandó meg.
Idős vagy károsodott vesefunkciójú betegeknek a dózis módosítása nem szükséges. Súlyos májkárosodásban a napi 20 mg pantoprazol dózist nem szabad túllépni; ezen betegcsoportnak a Controloc Magna adása nem ajánlott, de a betegek kezelhetők napi 20 mg-os pantoprazol-nátrium adaggal. A Controloc Magna nem ajánlott 12 évesnél fiatalabb gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt. A tablettát nem szabad szétrágni vagy összetörni, azt egészben kell bevenni kevés vízzel, étkezés előtt 1 órával.
Ellenjavallatok: A készítmény hatóanyagával, szubsztituált benzimidazolokkal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
Nemkívánatos hatások, mellékhatások: *Nem gyakori (≥1/1000 - <1/100);* alvászavarok ; fejfájás szédülés; hasmenés, hányinger/hányás, hasfeszülés és puffadás, székrekedés, szájszárazság, hasi fájdalom és diszkomfort érzés; emelkedett májenzim értékek (transzaminázok, γ-GT); bőrkiütés/exanthema/bőrelváltozás; pruritus; csípő-, csukló-, vagy gerinctörések; általános gyengeség, fáradtság és rosszullét. *Ritka (≥1/10 000 - <1/1000):* agranulocytosis; túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciókat és shockot); hyperlipidaemiák és emelkedett triglicerídek és koleszterin szintek, testtömeg-változások; depresszió (és az állapot-rosszabbodás minden formája); ízérzés zavarai; látászavarok / homályos látás; emelkedett bilirubinszint; urticaria ; angiooedema; arthralgia, myalgia; gynaecomastia; hőemelkedés, perifériás ödéma. *Nagyon ritka (<1/10 000):* thrombocytopenia, leukopenia, pancytopenia; dezorientáció (és az állapot rosszabbodás minden formája). *Nem ismert:* hiponatrémia, hipomagnezémia ; hallucináció, konfúzió (főleg az erre hajlamos betegeknél, és korábbi fennállás esetén a tünetek romlása); hepatocelluláris károsodás és elégtelenség, sárgaság; Stevens-Johnson-szindróma, Lyell-szindróma , erythema multiforme, fényérzékenység, hyperhydrosis; interstitialis nephritis.
Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).
Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!
A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Takeda GmbH, Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz, Németország.
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselője: Takeda Pharma Kft. 1138 Budapest, Népfürdő u. 22.
A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2014. január 10.
A dokumentum lezárásának dátuma: 2015. április 8.

Takeda
Takeda Pharma Kft.
1138 Budapest, Népfürdő u. 22.
T: +36-1-270-7030
F: +36-1-239-0968
www.takedahungary.hu

A PROTONPUMPAGÁTLÓ KEZELÉS ÚJABB SZEMPONTJAI

Dr. Herszényi László[(1)], Dr. Müllner Katalin[(1)], Dr. Rácz István[(2)], Dr. Tulassay Zsolt[(1)]

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(2) Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A hatékony savszekréció-gátlás alapvetően megváltoztatta a savfüggő betegségek kezelését és kimenetelét. A protonpumpagátló (PPI-) szerek a leghatékonyabb savgátló gyógyszerek. Az egyes PPI-szerek farmakokinetikai jellemzőinek ismerete segítséget nyújthat az optimális kezelési forma kiválasztásában, és az egyénre szabott savszekréció-gátló terápia kialakításában. Az újonnan kifejlesztett pantoprazol-magnézium nagyobb stabilitása elhúzódó savszekréció-gátlást biztosít. A PPI-szereknek a terhesség és szoptatás ideje alatti alkalmazhatóságát és biztonságosságát is áttekintjük.***

Kulcsszavak: ***protonpumpagátló, farmakokinetika, savfüggő kórkép, nyelőcső refluxbetegség, terhesség, szoptatás***

Herszényi L, Müllner K, Rácz I, Tulassay Z: NEW ASPECTS OF PROTON PUMP INHIBITOR THERAPY

Effective gastric acid suppressive therapy has dramatically improved the therapy and outcome of acid-related disorders. Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective gastric acid suppressants. Better knowledge of pharmacokinetic characteristics of PPIs can help in optimizing and developing personalized treatment. The recently developed pantoprazole magnesium has been developed to provide greater stability and longer systemic exposure, thereby enabling prolonged acid suppression. We also address the management and safety of PPI therapy during pregnancy and lactation.

Keywords: ***proton pump inhibitor, pharmacokinetic, acid-related disorder, gastro esophageal reflux disease, pregnancy, lactation***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *157–162.*

A protonpumpagátlók farmakokinetikai eltéréseinek jelentősége

A gastrooesophagealis reflux (GERD) és az egyéb savfüggő betegségek a népesség széles körét érintik. A gyomor sósavelválasztásának élettani ingere a hisztamin, az acetil-kolin és a gasztrin. A savtermelés végső lépcsője a H^+−K^+-ATP-áz, az ún. „protonpumpa”. A savszekréciót fokozó három mediátor (gasztrin, hisztamin, acetil-kolin) egymással összefüggésben van. A hatékony savszekréció-gátlás alapvetően megváltoztatta a savfüggő kórképek kezelését és kimenetelét. A protonpumpagátlók (PPI) a leghatékonyabb savgátló szerek: hatékonyabban csökkentik a bazális és a stimulált gyomorsav-szekréciót, mint a H2-receptor-antagonisták (H2RA). A PPI-szerek szelektíven és irreverzíbilisen gátolják a gyomorban a parietalis sejt canalicularis membránjának szintjén a H^+−K^+-ATP-áz enzimet („protonpumpát”), amely a savszekréció folyamatának végső lépcsője.[10, 11]

A PPI-vegyületek szerkezetükben hasonlóak, piridinil-szulfinilbenzimidazol vázuk közös. Jelenleg öt protonpumpagátló hatóanyag érhető el a mindennapi gyakorlatban (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol és esomeprazol). Valamennyi PPI hatékony és biztonságos kezelési lehetőséget nyújt a savfüggő kórképekben. A PPI-szerek farmakokinetikai tulajdonságainak áttekintése segítséget nyújthat az optimális kezelési forma kiválasztásában és az egyénre szabott savszekréció-gátló terápia kialakításában.

A protonpumpagátló szerek általános farmakokinetikai jellemzői

A PPI-k ún. „prodrug” gyógyszerek. Orális alkalmazást követően döntően a vékonybélből szívódnak fel. A szisztémás keringéssel eljutva a gyomor parietalis sejtjeihez a gyomorlumen felőli extracelluláris kanalikulusokhoz diffundálnak. A prodrug PPI-kből a parietalis sejtek kanalikulusaiban nem enzimatikus átalakulás nyomán szulfensavak, majd szulfenamidok keletkeznek; ez utóbbiak már a protonpumpát gátló aktív ve-

gyületek. A PPI-k szulfenamid formái kovalensen kötődnek a parietalis sejtek kanalikuláris membránján lévő aktív H^+−K^+-ATP-áz szulfhidril csoportjaihoz (az inaktív pumpák működését nem befolyásolják), ezzel irreverzíbilisen gátolják a protonpumpa aktivitását. A fenti folyamat savfüggő.[26] Az összes PPI-szer a 813-as pozícióban a ciszteinhez kötődik, közel a protonpumpa luminalis oldalához. A pantoprazol mélyen a protonpumpán belül kötődik a cisztein 822-es pozíciójához, emiatt valószínűleg rezisztensebb a sav-újratermelődéssel szemben. Ennek a kötődési mechanizmusnak része lehet a csökkent gyomorsavképződés tartós fennmaradásában. Mivel a protonpumpagátlás a kovalens kötődés miatt irreverzíbilis, a protonpumpák aktivitása új protonpumpák szintézisével áll helyre (bár kisebb részben a diszulfidkötés bontására képes glutation újra aktiválhatja a protonpumpákat). Mivel a parietalis sejtekben lévő H^+−K^+-ATP-ázok folyamatosan *de novo* szintetizálódnak (naponta a pumpák kb. 25%-a termelődik újra), a folyamatos savszekréció-gátló hatás eléréséhez naponta kell szedni a PPI-vegyületeket.[27] A H^+−K^+-ATP-áznak a citoplazmából a szekretoros kanalikulusok membránjára történő transzlokációjának legerősebb serkentője az étkezés, megerősítve azt az ajánlást, amely szerint a protonpumpagátlókat per os közvetlenül az étkezés előtt érdemes alkalmazni.

Az egyes PPI-vegyületek között mind farmakokinetikai, mind farmakodinámiai tulajdonságaik tekintetében eltérések figyelhetők meg, amelyek befolyásolhatják alkalmazásukat. Egy adott PPI-vegyület hatására megfigyelt terápiás válasz is jelentős egyéni eltéréseket mutathat. Az egyéni különbségek hátterében az esetek nagy részében genetikai okok vagy gyógyszerinteракciók állnak.

A gyógyszerek ugyanazon dózisánál a betegek egy részében jelentősen, akár nagyságrendekkel eltérő plazmakoncentráció alakulhat ki. Az egyéni különbségeket leggyakrabban az eltérő metabolizációs képesség magyarázza. Az adott vegyületnél kifejtett metabolizációs kapacitást a metabolizmusban részt vevő enzimeket szabályozó örökletes tényezők, genetikai polimorfizmusok alapvetően befolyásolják endogén (nem, kor, testsúly, hormonális státus, máj- és veseelégtelenség) és exogén (étrend, más gyógyszerek) hatások mellett. Az endogén és az exogén hatások miatt az adott genotípushoz társuló fenotípus további jelentős egyéni variációkat mutathat. Ha az adott metabolizmusban részt vevő enzim genetikai kódolásáért felelős allél génpár egyikén mutáció alakul ki, új vagy a korábbiaktól eltérő aktivitású enzimvariánsok jelenhetnek meg. A mutáció a DNS-lánc több pontját is érintheti, így több mutáns alléllal is számolhatunk. A gyógyszer-metabolizmusok polimorfizmusát általában autoszomális recesszív öröklésmenet jellemzi az adott csökkent aktivitást okozó allélre.

Jellemzően három farmakogenetikai fenotípust különböztetünk meg: *intenzíven metabolizáló* (az adott gyógyszer alacsony plazmakoncentrációival járó, a domináns génre homozigóta), *lassan metabolizáló* (nagy plazmakoncentrációkkal járó, a recesszív/defektív génre nézve homozigóta) és *intermedier* (heterozigóta) típust. A várható terápiás válasz jelentős mértékben függ az adott betegre jellemző fenotípustól.[28]

A PPI-szerekre hasonló féléletidő jellemző, különbségek elsősorban a maximális plazmakoncentrációban (C_{max}) és az AUC-értékekben figyelhetők meg.[27]

Az AUC az omeprazolnál és az esomeprazolnál ismételt adás esetén nem lineáris módon növekszik. A lansoprazol, pantoprazol és rabeprazol esetében viszont ismételt adagoknál lineáris összefüggés észlelhető a C_{max} és az $AUC_{0–24}$ között. Ez az eltérés az omeprazol és az esomeprazol esetében a többi PPI hatóanyaghoz képest azzal magyarázható, hogy jelentősen gátolják azt a citokróm P450 (CYP) izoenzimet (CYP2C19), amely a lebontásukért döntően felelős. Ez a jelenség a lansoprazol, pantoprazol és rabeprazol farmakokinetikájában nem figyelhető meg.[27]

A protonpumpagátlók metabolizmusa a májban

A gyógyszer-metabolizmus I. fázisának leggyakoribb formája az oxidáció, amely során a lipofil karakterű anyagok hidrofilitása fokozódik, ezáltal elősegítve a konjugációt (II. fázis reakciót) követően a vizelettel történő kiürülésüket. A májban történő oxidáció a protonpumpagátlók metabolizmusában is kulcsszerepet tölt be. A gyógyszerek ezen oxidatív átalakításáért jórészt a mikroszomális oxigenáz citokróm P-450 enzimrendszer (CYP) felel, amelynek számos gyógyszer metabolizmusában részt vevő izoenzim formája (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, és CYP3A4) ismeretes. E metabolizáló enzimek kapacitásában megfigyelhető nagy egyéni eltérések részben a citokróm P-450 enzimrendszer (CYP) polimorfizmusából, részben környezeti hatásokból erednek.

Mivel gyógyszer-kombinációk alkalmazása során a betegek gyakran kapnak mikroszomális enzimeket gátló vagy indukáló gyógyszereket, mindez tovább bonyolítja az amúgy is nehezen kiszámítható egyéni farmakoterápiás választ.

Mind az öt PPI-vegyület az eliminációt megelőzően jelentős biotranszformáción megy át a májban. A CYP enzimcsaládnak a különböző izoenzimei közül a protonpumpagátlók metabolizmusában a CYP2C19 (más néven S-mefenitoin-hidroxiláz), ill. CYP3A4 vesz részt.[12] Az egyes PPI-szerek között azonban jelentős eltérések mutatkoznak abban, hogy milyen mértékben függ a lebontásuk az adott CYP izoenzimtől. Valamennyi PPI − a rabeprazol kivételével − elsődlegesen a CYP2C19 izoenzim segítségével metabolizálódik. A rabeprazol metabolizmusának fő útja nem enzimatikus redukció, csupán kis része oxidálódik demetilált rabeprazollá, ill. rabeprazol-szulfonná a CYP2C19 és CYP3A segítségével.[6] Az esomeprazol metabolizmusa alapvetően megegyezik az omeprazoléval, kivéve azt, hogy az 5′-hidroxiláció sebessége az

esomeprazol esetében lassabb a racém keverékhez hasonlítva.[1] Ismételt alkalmazás során az omeprazol és az esomeprazol gátolja a CYP2C19 aktivitását, amely valószínűleg a kezelés folyamán képződő szulfon bomlástermékekhez köthető.[2] Ez a jelenség ismételt alkalmazás során a két fenti PPI-szer esetében felhalmozódáshoz vezethet, míg a többi PPI esetén hasonló akkumuláció nem figyelhető meg.

Súlyos májelégtelenségben a PPI-k csökkent clearance-ét észlelték, ennek az a magyarázata, hogy a CYP2C19 aktivitása kisebb májelégtelenségben. Emiatt a betegek számára a dózis 50%-os csökkentése javasolt.[7] Veseelégtelenségben az alkalmazott dózis módosítása nem szükséges, mivel a vesén keresztül csupán a PPI-metabolitok kisebb és inaktív részének eliminációja történik.[17]

A pantoprazol hemimagnézium-monohidrát farmakokinetikai jellemzői

A pantoprazol hemimagnézium-monohidrát 2014 januárjában került Magyarországon engedélyezésre. Az újonnan kifejlesztett gyógyszermolekulában a nátriumot magnézium váltja fel. A módosítás következtében a pantoprazol magnéziumsója (pantoprazol-Mg) a nátriumsóval (pantoprazol-Na) összehasonlítva eltérő farmakokinetikát mutat. Bár a farmakokinetika eltér, a pantoprazol-Mg és pantoprazol-Na csak a kötődő kationban különbözik, az aktív összetevő (pantoprazol) azonos. Az új molekula javallati köre megegyezik az egyéb PPI-szerekével: reflux oesophagitis, gyomorfekély, nyombélfekély kezelésében, Zollinger−Ellison-szindróma és a kóros gyomorsavtúltengés egyéb állapotai esetén alkalmazható 1-2 x 40 mg/nap dózisban. Biztonságossági és tolerabilitási profilja hasonló, mint a pantoprazol-Na esetében. A farmakológiai profillal összefüggően jellemző az erősen szelektív pH-dependens felhalmozódás a parietalis sejtben.[22] Per os adagolást követően farmakokinetikájára a lineáris, nagymértékben előrejelezhető farmakokinetika jellemző a szokásos adagolási tartományban, azaz az AUC és a C_{max} a dózissal arányosan növekszik. A pantoprazol-Mg esetében csekély a valószínűsége a gyógyszer-(drug-drug) kölcsönhatásoknak.[5, 22]

A hatóanyag szinte kizárólag a májban metabolizálódik. A fő metabolikus út a CYP2C19-en való demetiláció és a következményes szulfát konjugáció, egyéb metabolikus utak között szerepel a CYP3A4 révén történő oxidáció. A pantoprazolmetabolitoknál a vesén keresztüli kiürülés jelenti a kiválasztódás fő útját (kb. 80%), a többi a széklettel ürül. A fő metabolit mind a szérumban, mind a vizeletben a szulfáttal konjugált dezmetil-pantoprazol. Az eliminációs felezési időt, a clearance-t és a megoszlási térfogatot dózisfüggetlennek tekintik. Ismételt orális alkalmazás után a pantoprazol AUC-je hasonló volt az egyszeri adag utánihoz. A pantoprazol-Mg és a pantoprazol-Na azonban nem ekvivalens a plazma-AUC-értékek (görbe alatti terület – area under curve), a C_{max} (a maximális koncentráció) és a lebomlás felezési idő tekintetében. A pantoprazol magnéziumsójának AUC-értéke közelítőleg 93%-a a nátriumsó AUC-értékének, mind evés után, mind éhgyomorra. A C_{max} a pantoprazol-Mg esetén alacsonyabb, a pantoprazol-Na értékeinek kb. 61–69%-a. A farmakokinetikai paraméterekben észlelhető eltérések hátterében valószínűleg a magnéziumtartalmú tabletta gyomorban történő lassú dissolutiója, ill. ennek következtében észlelhető csökkent szolúbilitása állhat.[25] A pantoprazol-Mg lebomlásának felezési ideje a pantoprazol-Na felezési idejénél 23%-kal hosszabb, amely nyújtott gyógyszer-expozíciót, és vélhetően hosszabb tartamú savszekréció-gátlást eredményezhet.

A pantoprazol-magnézium klinikai hatékonysága

Randomizált, kettős vak, ellenőrzött, többközpontú, ún. „non-inferiority" típusú vizsgálat során GERD-ben szenvedő betegekben a naponta egyszer alkalmazott 40 mg pantoprazol-Mg refluxbetegségre gyakorolt klinikai hatását és biztonságosságát hasonlították össze a napi egyszeri adagban adott 40 mg pantoprazol-Na-éval.[9] A vizsgálat Németország 53 gyógyászati központjában zajlott, résztvevői 18 éves vagy 18 éven felüli, a Siewert által módosított Savary−Miller-féle osztályozási módszer alapján endoszkópos vizsgálattal igazolt egyestől hármas stádiumig (I-III.) terjedő GERD betegségben szenvedtek. A betegeket pantoprazol-Mg 40 mg, valamint placebo, illetve pantoprazol-Na 40 mg és placebo csoportokba randomizálták, mindkét csoport naponta kapott gyógyszert, nyelőcsőgyulladásuk gyógyulási fokától függően négy vagy nyolc héten keresztül. Az elsődleges célkitűzés az endoszkóposan igazolható gyógyult állapot elérése volt a nyolcadik hétre. A kezelni szándékozott (ITT) csoport 636 betegből állt (322 kapott pantoprazol-Mg- és 314 pantoprazol-Na-kezelést). A reflux osesophagitis endoszkóposan igazolható gyógyulása nyolchetes kezelést követően a pantoprazol-Mg-mal kezelt betegek 87,3%-ában (95% CI 83,1−90,7), míg a pantoprazol-Na-mal kezelt betegek 85,0%-ában (95% CI 80,6−88,8) következett be. Négy hét elteltével a gyógyulási arány a pantoprazol-Mg csoportban (72,7% [95% CI 67,5- 77,5]) meghaladta a pantoprazol-Na csoportban észlelt arányt (66,2% [95% CI 60,7, 71,5]). A pantoprazol-Mg a vizsgálat ideje alatt hasonló hatásossággal enyhítette a GERD-del kapcsolatos tünetek széles skáláját, mint a pantoprazol-Na, bár a tünetek enyhülése a negyedik hét után számszerűségében meghaladta a pantoprazol-Mg csoportban a pantoprazol-Na csoportnál tapasztaltakat (statisztikai elemzés nem történt). A betegek mindkét kezelést jól tolerálták, a legtöbb mellékhatás csak enyhe vagy közepes erősségű volt, és nem állt összefüggésben az alkalmazott gyógyszerrel, illetve váratlan gyógyszerbiztonsági aggály sem merült fel a kezelés során. A vizsgálat alapján a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy a panto-

prazol-Mg a GERD I-III. stádiumának kezelésében klinikailag ugyanolyan hatékony és jól tolerálható gyógyszerforma, mint a pantoprazol-Na, a refux oesophagitis endoszkópos gyógyulásának tekintetében nyolc hét elteltével a két szer ugyanolyan jó hatású, míg 4 hét után a pantoprazol-Mg esetében nagyobb arányban érhető el gyógyulás és az ehhez társuló tünetmentesség.

Egy másik vizsgálatban a pantoprazol-Mg és az esomeprazol hatásosságát hasonlították össze GERD-ben szenvedő betegekben.[21] Ebben a multicentrikus (14 brazil vizsgálóhelyen, 9 városban végzett), kettős vak vizsgálatban mindkét csoport betegei 4 héten át, naponta egyszer kaptak 40 mg PPI-t, a nem megfelelően reagáló betegek pedig további 4 hét kezelésben részesültek. A GERD-ben (Los Angeles osztályozás szerint A–D fokozatban) szenvedő betegeket pantoprazol- (n = 290), vagy esomeprazol- (n = 288) kezelési csoportba randomizálták. A reflux oesophagitis endoszkópos súlyosságát és a GERD-del kapcsolatos tüneteket (ReQuest-GI kérdőív segítségével) értékelték. Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akik a 4. hétre komplett remisszióba kerültek (ReQuest-GI pontszám <1,73), és endoszkópiás gyógyulás következett be. Négyhetes kezelést követően mindkét kezelési csoportban a betegek 61%-a került komplett remisszióba (elsődleges végpont), míg a 8. hét után a komplett remisszió aránya a pantoprazol-Mg csoport betegeinek 81%-ában, az esomeprazolt kapó betegek 79%-ában következett be (a csoportok között nem volt szignifikáns különbség). Nyolchetes kezelés során a tünetek enyhülése pantoprazol-Mg alkalmazása mellett szignifikánsan nagyobb arányú volt, mint esomeprazol esetében (91,6% vs. 86,0%, $p = 0{,}0370$). A különbség magyarázata a pantoprazol-Mg csoportnál a 4. héttől a 8. hétig mutatkozó folyamatos tüneti javulás volt. A vizsgálat alapján a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a komplett remisszió elérésében és a nyálkahártya-gyógyulási arány terén a 40 mg pantoprazol-Mg legalább olyan hatásos volt, mint a 40 mg esomeprazol. A tünetek enyhülése azonban pantoprazol-Mg-kezelés során folyamatos és jelentősebb volt a 4. héttől a 8. hétig, mint esomeprazol esetében, amely a pantoprazol-Mg-kezelés elhúzódó hatására utalhat.

Egy prospektív, multicentrikus megfigyeléses vizsgálatban a pantoprazol-Mg 40 mg-os adagjának hatékonyságát értékelték a GERD betegek típusos oesophagealis és atípusos extraoesophagealis tüneteinek, különösen az éjszakai tünetnek a visszaszorításában. A vizsgálat Mexikóban történt.[18] A betegek naponta egyszer kaptak 40 mg pantoprazol-Mg tablettát, a tüneteket egy szerkesztett interjú formájában, illetve a betegek által kitöltött ReQuest in Practice™ kérdőív segítségével értékelték. Az első orvosi viziten megjelent 4343 betegből 3665-öt vizsgáltak meg olyan szempontból, hogy alkalmasak-e a protokoll szerinti hatékonyságvizsgálatra. Az éjszakai tünetekkel is rendelkező betegek (42,7%) esetében nagyobb valószínűséggel jelentkeztek nyelőcsövön kívüli tünetek is ($p < 0{,}001$), mint más GERD-ben szenvedő betegekben. A kiindulási állapothoz képest a napi egyszeri 40 mg pantoprazol-Mg a GERD-hez társuló tünetek széles körét javította (80% az orvosok értékelésében; 68–77% csökkenés a ReQuest in Practice™ kérdőív alapján), ami kiterjedt mind a nappali, mind az éjszaka tapasztalt GERD-panaszokra. A legnagyobb mértékű javulást az éjszakai tünetekkel rendelkező betegek nyelőcsövön kívüli tüneteinek körében tapasztalták. A pantoprazol-Mg-kezelés tolerálhatósága megfelelő volt. A vizsgálatból azt a következtetést lehetett levonni, hogy a pantoprazol-Mg 40 mg jelentős mértékben javította a GERD-hez társuló nyelőcsői és nyelőcsövön kívüli tüneteket, ideértve az alvászavart is, olyan betegekben, akiknek vagy nappali, vagy éjszakai GERD-betegségük volt.

Protonpumpagátlók és a gyógyszer-interakciók

A PPI-készítmények által kiváltott gyógyszer-interakciók farmakokinetikai profiljának adatbázisa az utóbbi években számos új elemmel bővült. Mivel a PPI-készítményeket egyre elterjedtebben és hosszú ideig használják a savindukált kórképek kezelésére, a gyógyszer-interakciók esélye jelentősen megnő.

A PPI-szerek és más gyógyszerek interakciói három farmakokinetikai szempontból csoportosíthatók:

1. a PPI-kezelés gyomor-pH-modulációja miatt kialakult interakciók,
2. a prokinetikus szerek PPI-hatást módosító effektusa,
3. a citokróm P450 enzimrendszer interakcióján alapuló gyógyszerhatás-változások.

A csoportspecifikus interakciók egyike a PPI-szerek gyomor-pH-növelő hatásán alapszik. A megnövelt gyomor-pH mellett egyes más szerek, például a mikofenolát mofetil hidrolízise csökken, és emiatt szignifikánsan és elégtelenül alacsonyabb mikofenolsav plazmakoncentráció alakul ki a szív- és tüdőtranszplantáción átesett betegekben. Megoldásnak látszik az „enteric-coated" mikofenolát-nátrium és pantoprazol-Na együtt adása, ami nem okoz változást a farmakokinetikai paraméterekben.[29, 32] A PPI-szerek által megemelt gyomor-pH mellett csökkenhet más szerek szolúbilitása is. Ennek eredményeként például az orálisan adott ketokonazol biohasznosulását csökkenti a párhuzamos nagy dózisú omeprazolterápia.[32] A PPI-kezelés egyes proteázgátlók biohasznosulását csökkenti, így a 400 mg dózisú atazanavir hatásosságának 90%-a elvész a 60 mg lansoprazol együttes adásakor. Az atazanavir hatásvesztését a megemelt gyomor-pH okozza.[31]

Ezzel szemben a szintén proteázgátló raltegravir maximális expozícióját a 20 mg omeprazol terápia kifejezetten növeli.[13]

A prokinetikus szerek a PPI-készítmények hatását a gyorsult gyomorürülés miatt fokozzák. A prokinetikus hatású mosaprid a rabeprazol maximális hatását 50%-kal növelte a gyorsuló gyomor-bél rendszeri transzport következményeként.[3, 30] A PPI-szerek elsősorban a máj citokróm P450 enzimrendszerében metabolizálódnak a CYP2C19 és a CYP3A4 enzimek igénybevételével. Mivel a thrombocytaaggregáció-gátló clopidogrel is ezeken az enzimeken metabolizálódik, kevesebb aktív clopidogrelmetabolit képződik, így a kedvező szív-érrendszeri hatás csökkenhet. Az interakciós jelenséget omeprazol-clopidorel együtt adásakor mutatták ki, amit ugyanakkor a pantoprazol-Na-kezelés során nem tapasztaltak. A jelenleg elérhető farmakokinetikai adatok szerint a clopidogrel és a PPI-készítmények közötti interakció omeprazol és esomeprazol adásakor észlelhető, ugyanakkor rabeprazolra vonatkozó adatok még nem állnak kellő számban rendelkezésre. Biztosnak látszik, hogy a dexalanzoprazol, lanzoprazol és pantoprazol-Na csak csekély mértékben befolyásolja a clopidogrel thrombocytaaggregáció-gátló hatását.

A lehetséges gyógyszer-interakciók fellépésének esélye tehát a sav által indukált kórképek PPI-szerrel való kezelésének bevezetésekor mindig megfontolandó. Különösen érvényes ez idős és több egyéb, különböző gyógyszerrel kezelt betegek esetében.[4, 14, 15, 16]

Protonpumpagátló kezelés terhesség és szoptatás során

A GERD tünetei a terhességek kb. 30–50%-ában jelentkeznek. A gyomorégés („heartburn”) a legjellemzőbb GERD-panasz, egyes becslések szerint a graviditások akár 80%-ában is kialakulhat. A nagy prevalencia ellenére a gravidák többségében a tünetek enyhék és ritkák is, az esetek többségében életmód-változtatás és diéta hatására szűnnek. A szülést követen a GERD-re jellemző panaszok rendszerint elmúlnak, de ritkábban az is előfordul, hogy a graviditás a már korábban is fennálló GERD-et súlyosbította.[23]

A gravidák legtöbbjében a refluxtünetek a terhesség első vagy második trimeszterében jelentkeznek, ugyanakkor a gyomorégés a késői terhességben a legsúlyosabb. A terhesség végén kezdődő GERD viszonylag ritka, ugyanakkor jellemző, hogy a GERD tünetei a terhesség alatt súlyosbodnak. A testtömegindex önmagában nem prediktív faktora a graviditás során fellépő GERD-nek.

A graviditás alatt kialakult GERD multifaktorális etiológiájú, az alacsony alsó oesophagealis sphincter (LES) nyomás mellett mechanikus tényezők és a lassult tranzit egyaránt okként szerepelhetnek. A terhesség második és harmadik trimeszterében a LES nyomása a normális érték 30-50%-ára csökken, majd a szülést követő 1–4 héten belül normalizálódik. A terhesség alatti GERD ritkán jár szövődményekkel, reflux oesphagitis, vérzés vagy nyelőcsőszűkület szinte alig fordul elő. A terhességben végzett özofago-gasztro-duodenoszkópia megfelelő szedo-analgéziával kockázatmentes, mégis megfelelő kezelés beállításával az endoszkópiát lehetőség szerint el kell kerülni.[19] A terhesség alatt fellépő sav által indukált panaszok, így GERD-tünetek esetén is az ún. felépítő („step up”) terápia megkezdése ajánlott. Elsőként antacidák és alginátok javasoltak az életmód- és diétás változtatások mellett. Progresszív tünetek esetén H2-receptor-antagonisták (H2RA) ajánlottak, mindazonáltal a GERD graviditás során is leghatékonyabban a PPI-szerekkel kezelhető.[19]

A legtöbb kérdés és aggodalom a terhességben adott PPI-kezelés biztonságosságával kapcsolatban merül fel, döntően a teratogén kockázatot illetően. Az FDA a legtöbb PPI-készítményt az úgynevezett B kategóriába sorolta, ami szerint bár nem áll rendelkezésre jól kontrollált biztonsági humán vizsgálat, de az állatkísérletes vizsgálatok nem mutattak magzatkárosodást. Az FDA kivételként az omeprazolt az úgynevezett C kategóriába helyezte, a korábbi állatkísérletekben tapasztalt foetalis toxicitás miatt.[8] Egy metaanalízis szerint, amelyben 1530 gravida kapott PPI-kezelést az első trimeszterben, a veleszületett malformációk esélyhányadosa (OR) 1,12-nek (95% CI 0,86–1,45) bizonyult a PPI-kezelés nélküli kontroll csoporthoz képest. A metaanalízis szerint a PPI-kezelés kora terhességben is biztonsággal alkalmazható. Nagy kohorsztanulmányokból nyert újabb adatok a terhesség alatti omeprazolkezelés biztonságosságáról számolnak be.[8] Pasternak és Hviid kimutatása szerint a megtermékenyítés előtti 4 hétben és az első trimeszterben adott omeprazol 2,9%-os veleszületett károsodással járt a PPI-mentes kontroll 2,6%-os kockázatával szemben.[24] Az újabb adatok összegzésével kimondható, hogy terhesség alatt az omeprazolkezelés viszonylag biztonságosabb, és a korábbi állatkísérletek során, nagy omeprazoldózisok mellett észlelt congentialis toxikus károsodási kockázat miatti aggodalmakat a humán adatok nem támasztották alá.

A szoptatás alatti PPI-kezeléssel kapcsolatban kevés adat ismert. Marshall és munkatársai vizsgálatai szerint az anyatejben megjelenő omeprazol-csúcskoncentráció az anyai szérum-csúcskoncentrációnak csupán 7%-a.[20] A csecsemőkben kialakult PPI-hatást a csecsemők gyomrának savassága is csökkenti. Biztonsággal kimondható tehát, hogy a PPI-szerek anyatejbe történő kiválasztása minimális. Mivel ennek a kiválasztódásnak a jelentősége jelenleg nem ismert, a PPI-terápiát a szoptatás alatt lehetőség szerint kerülni kell. Fontos körülmény, hogy a legtöbb esetben szülést követően a terhesség alatti GERD-tünetek gyorsan megszűnnek, és csak ritkán szükséges a szülés utáni savszekréció-gátló kezelés. Amennyiben a GERD súlyos tüneteket okoz a szülés utáni időszakban, az anya kellő felvilágosításával két kezelési eljárás közül választhatunk: a PPI-kezelés folytatása a szoptatás felfüggesztésével, vagy pedig a GERD-tünetek kezelése más, nem PPI-típusú szerek kombinációjával.

Irodalom

1. **Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Rohss K, Weidolf L:** Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. Clin Pharmacokinet 2001; **40:** 411-426.
2. **Andersson T RK, Bredberg E:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the s-isomer of omeprazole. Aliment Pharmacol Ther 2001; **15:** 1563-1569.
3. **Arai K, Takeuchi Y, Watanabe H, Tsukurimichi A, Uchida N, Imawari M:** Prokinetics influence the pharmacokinetics of rabeprazole. Digestion 2008; **78:** 67–71.
4. **Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ:** Clopidogrel-drug interactions. J Am Coll Cardiol 2011; **57:** 1251–1263.
5. **Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS:** Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Drug Safety 2006; **29:** 769-784.
6. **Desta Z ZX, Shin JG, Flockhart DA:** Clinical significance of the cytochrome P4502C19 genetic polymorphism. Clin Pharmacokinet 2002; **41:** 913-958.
7. **Ferron GM, Preston RA, Noveck RJ, Pockros P, Mayer P, Getsy J, Turner M, Abell M, Paul J:** Pharmacokinetics of pantoprazole in patients with moderate and severe hepatic dysfunction. Clin Ther 2001; **23:** 1180-1192.
8. **Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G:** The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2009; **104:** 1541-1545.
9. **Hein J:** Comparison of the efficacy and safety of pantoprazole magnesium and pantoprazole sodium in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. Clin Drug Investig 2011; **31:** 655-664.
10. **Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z:** A gastrooesophagealis reflux betegség kórisméje és kezelése: a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása. Magy Belorv Arch 2011; **64:** 195-202.
11. **Herszényi L, Hritz I, Rosztóczy A, Madách K, Gál J, Tulassay Z:** A savfüggő kórképek aktuális kérdései. Magy Belorv Arch 2013; **66:** 70–79.
12. **Ishizaki T HY:** Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors: emphasis on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 1999; **13(Suppl. 3):** 27-36.
13. **Iwamoto M, Wenning LA, Nguyen BY, Teppler H, Moreau AR, Rhodes RR, Hanley WD, Jin B, Harvey CM, Breidinger Sa, Azrolan N, Farmer HF Jr, Isaacs RD, Chodakewitz JA, Stone JA, Wagner JA:** Effects of omeprazole on plasma levels of raltegravir. Clin Infect Dis 2009; **48:** 489–492.
14. **Kwok CS, Loke YK:** Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. Aliment Pharmacol Ther 2010; **31:** 810–823.
15. **Laine L:** Proton pump inhibitor co-therapy with clopidogrel: is there GI benefit or cardiovascular harm? Gastroenterology 2011; **140:** 769–772.
16. **Lima JP, Brophy JM:** The potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors: a systematic review. BMC Med 2010; **8:** 81.
17. **Litalien C TY, Faure C:** Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. Clinical Pharmacokinetics 2005; **44:** 441-466.
18. **López-Alvarenga JC, Orr W, Vargas-Romero JA, Remes-Troche JM, Morales-Arámbula M, Soto-Pérez JC, Mateos-Pérez G, Sobrino-Cossío S, Teramoto-Matsubara O, López-Colombo A, Orozco-Gamiz A, Saez-Ríos A, Arellano-Plancarte** A, Chiu-Ugalde J, Tholen A, Horbach S, Lundberg L, Fass R: Relief of Night-time Symptoms Associated With Gastroesophageal Reflux Disease Following 4 Weeks of Treatment With Pantoprazole Magnesium: The Mexican Gastroesophageal Reflux Disease Working Group. J Neurogastroenterol Motil 2014; **20:** 64-73.
19. **Majithia R, Johnson DA:** Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Drugs 2012; **72:** 171-179.
20. **Marshall JK, Thomason ABR, Armstrong D:** Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. Can J Gastroenterol 1998; **12:** 225-227.
21. **Moraes-Filho JP, Pedroso M, Quigley EM, and PAMES Study Group:** Randomised clinical trial: daily pantoprazole magnesium 40 mg vs. esomeprazole 40 mg for gastro-oesophageal reflux disease, assessed by endoscopy and symptoms. Aliment Pharmacol Ther. 2014; **39:** 47-56.
22. **Moreira Dias L:** Pantoprazole: a proton pump inhibitor. Clinical Drug Invest 200 ; **29 (Suppl 2):** 3-12.
23. **Novák J, Takács T, Újszászy L, Bene L, Oláh A, Rácz I:** A gasztroenterológiai megbetegedések ellátása várandósság alatt. LAM 2007; **17:** 289-296.
24. **Pasternak B, Hviid A:** Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med 2010; **363:** 2114-2123.
25. **Remes-Troche JM, Sobrino-Cossio S, Soto-Perez JC, Teramoto-Matsubara O, Morales-Arambula M, Orozco-Gamiz A:** Efficacy, safety, and tolerability of pantoprazole magnesium in the treatment of reflux symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD): a prospective, multicenter, post-marketing observational study. Clin Drug Invest 2014; **34:** 83-93.
26. **Robinson M:** Dyspepsia: challenges in diagnosis and selection of treatment. Clin Ther 2001; **23:** 1130-1144.
27. **Robinson MHJ:** Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. Drugs 2003; **63:** 2739-2754.
28. **Róna K:** Gyógyszermetabolizmus genetikailag determinált különbözőségei és azok klinikai jelentősége. Gyógyszereink 2002; **52:** 3-12.
29. **Rupprecht K, Schmidt C, Raspé A, Schweda F, Shipkova M, Fischer W, Bucher M, Kees F, Faerber L:** Bioavailability of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium is differentially affected by pantoprazole in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2009; **49:** 1196–201.
30. **Takeuchi Y, Watanabe H, Imawari M:** Mosapride citrate, a serotonin HT 4 selective agonist, beneficially affects pharmacokinetics of proton pump inhibitor. Gastroenterology 2005; **128:** A531.
31. **Tomilo DL, Smith PF, Ogundele AB, Difrancesco R, Berenson Cs, Eberhardt E, Bednarczyk E, Morse GD:** Inhibition of atazanavir oral absorption by lansoprazole gastric acid suppression in healthy volunteers. Pharmacotherapy 2006; **26:** 341–346.
32. **Wedemeyer R-S, Blume H:** Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. Drug Saf 2014; **37:** 201-211.

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

A DNS-METILÁCIÓ SZEREPE ÉS KLINIKAI JELENTŐSÉGE A VASTAGBÉLRÁK KIALAKULÁSÁBAN

Dr. Patai Árpád V.[(1)*], Sumánszki Csaba[(1)*], Dr. Sipos Ferenc[(1)], Dr. Molnár Béla[(1, 2)], Dr. Tulassay Zsolt[(1, 2)]

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

*Ezek a szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá ennek a közleménynek a megírásához.

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A vastagbélrák kialakulásában genetikai mutációk mellett epigenetikai tényezők is szerepet játszanak. Ezek közül a DNS-metiláció a legjobban ismert, gyakori eltérés, vastagbélrákban a mutációknál egy nagyságrenddel gyakrabban fordul elő. Segítségével a vastagbélrákok molekuláris szempontból alcsoportokra, úgynevezett epigenotípusokra oszthatók, amelyek egyéb genetikai eltérésekkel kiegészítve prognosztikai tényezőként szolgálhatnak. Mivel a DNS-metilációs eltérések perifériás szövetből/anyagból (vér, széklet) is kimutathatók, ezért a gyakran előforduló metilált gének lehetséges biomarkerként használhatók a vastagbélrák korai felismerésében, prognózisának meghatározásában.***

Kulcsszavak: ***adenoma, biomarker, DNS-metiláció, epigenotípus, fogazott polypus, háttérjelenség, vastagbélrák***

Patai ÁV, Sumánszki Cs, Sipos F, Molnár B, Tulassay Z: ROLE AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF DNA METHYLATION IN COLORECTAL CARCINOGENESIS

SUMMARY: ***Beyond genetic mutations, epigenetic alterations also contribute to colorectal carcinogenesis. Among these, DNA methylation is the most widely known, its frequency is by an order of magnitude higher, than those of genetic mutations. Using DNA methylation profiling colorectal cancers can be molecularly divided into specific subroups, called epigenotypes, that together with other genetic alterations can be used as prognostic factors. Since DNA methylation alterations can also be detected in surrogate tissues (blood, feces), therefore those methylated genes, that occur universally in colorectal cancers might serve as potential biomarkers in the early detection and prognosis of colorectal cancer.***

Keywords: ***adenoma, biomarker, colorectal cancer, DNA methylation, epigenotype, field effect, serrated polyp***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *163–168.*

A vastagbélrák a tüdőrák után a második leggyakoribb rosszindulatú daganat, kialakulásában számos genetikai és epigenetikai elváltozás játszik szerepet.[10, 37] Az elmúlt évtizedek klinikai megfigyelései alapján egyértelművé vált, hogy a vastagbélrák nem egységes betegség. Ezekből a megfigyelésekből kiindulva genetikai, majd epigenetikai vizsgálatokkal a vastagbélrákot molekuláris biológiai szempontból három alcsoportba sorolták be.

Kromoszómainstabilitással rendelkező alcsoport *(chromosome instable neoplasia, CIN)*

A leggyakrabban előforduló, úgynevezett kromoszómainstabilitással rendelkező (chromosome instable neoplasia, CIN) alcsoportra aneuploidia és szomatikus mutációk jelenléte jellemző.[21] A genetikai eltéréseket először 1988-ban a *Vogelstein* és munkatársai által megalkotott adenoma-carcinoma modellben írták le.[50] Ennek értelmében tumorszuppresszor gének (például *APC*, *SMAD4* és *p53*) inaktiváló, valamint onkogének (például *KRAS*, *PIK3CA*) aktiváló mutációja felelős a daganat kialakulásáért.[17, 50, 52] Az utóbbi években publikált, a teljes genomot felölelő exomszekvenálásos vizsgálatok eredményeképpen számos új gén (például *ARID1A*, *SOX9* és *FAM123B*) mutációját is leírták.[5, 11, 39] Ezek a vizsgálatok arra is felhívták a figyelmet, hogy bár a vastagbélrák genomjában több száz mutáció is előfordulhat, az adott daganatokban funkcionálisan csak néhány úgynevezett „driver" gén hozható kapcsolatba a daganat kialakulásával.[39]

CpG-sziget-metilátor fenotípus *(CpG island methylator phenotype, CIMP)*

Vastagbélrákban a genetikai mutációknál nagyságrendnyivel nagyobb számban fordulnak elő epigenetikai

eltérések. Ezek közül a legjobban a DNS-metilációs eltérések ismertek,[31] amelyek szerepét és jelentőségét munkacsoportunk számos közleményben taglalta.[27, 28, 31, 38, 42, 43] A DNS-metiláció a DNS citozin és guanin dinukleotidokban gazdag, úgynevezett CpG-szigetekben lévő citozin nukleotidok 5. szénatomjához kovalensen kapcsolt metilcsoportot jelenti. Az egészséges genomban ez a genomikus régiókban található CpG-szigeteken fordul elő. CpG-szigetek azonban a gének szabályozó, promóter régiójában is előfordulnak (az összes gén 60–70%-a tartozik ide), és egészséges körülmények között, a genomikus régiókkal ellentétben, ezek a metilációtól védve vannak, nem metiláltak. A daganatkialakulás során a genomikus régiók általános hipometiláción mennek keresztül, míg a promóter régiókban hipermetiláció jöhet létre. A mindennapi gyakorlatban ez utóbbit nevezzük DNS-metilációnak. Ha ez a hipermetiláció tumorszupresszor gének promóterében jön létre, akkor az az adott gén elcsendesítéséhez, ezáltal daganat kialakulásához vezethet.[31]

1990-ben Toyota és munkatársai megfigyelték, hogy egyes vastagbélrákok nagyobb gyakorisággal tartalmaznak DNS-metilációt, ezt a daganat altípust CpG-sziget-metilátor fenotípusnak (CpG island methylator phenotype, CIMP) nevezték el.[44–46] Előfordulásukra jellemző még az idősebb kor és a női dominancia.[12] A CIMP-pozitív vastagbéldaganatok gyakorisága fordított arányosságot mutat a CIN-t tartalmazó vastagbéldaganatokkal,[6, 9] ebből következik, hogy a CIMP-pozitív vastagbéldaganatok eltérő útvonalon fejlődnek, ahogy ezt későbbi vizsgálatok is megerősítették.[32, 33]

Mikroszatellita-instabilitást hordozó alcsoport *(microsatellite instable, MSI)*

A harmadik, úgynevezett mikroszatellita-instabilitást hordozó (MSI) alcsoportba a vastagbélrákos esetek 10–20%-a tartozik, erre a DNS-replikáció során fellépő hibák kijavítását végző (mismatch repair, MMR) enzimrendszer funkcionális kiesése jellemző. Ennek hátterében sporadikus daganatokban ezeknek a géneknek (például *MLH1*) a hipermetilációja áll, így a sporadikus MSI daganatok jelentős része a CIMP alcsoport részének is tekinthető.[31–33] Öröklődő formában előforduló MSI daganatok (Lynch-szindróma vagy régi nevén hereditaer nem polyposisos colorectalis carcinoma, HNPCC) kialakulásáért a fenti gének csírasejtes mutációi felelősek. Az MSI és mikroszatellita-stabil (MSS) daganatok prognózisa között minden stádiumban különbség mutatható ki az MSI daganatok javára.[24] Ez II-es stádiumú (nyirokcsomóáttéttel nem rendelkező) vastagbéldaganatok között olyan jelentős,[35] hogy MSI-H megléte esetén kemoterápiát nem javasolnak a sebészeti kezelés kiegészítéseként.

A vastagbélrák epigenotípusai

Mivel a vastagbélrák molekuláris altípusainak elkülönítése mind klinikailag, mind szövettanilag nehéz, ezért az utóbbi évek teljes genomot átfogó vizsgálatai további molekuláris markerek, altípusok meghatározását tűzték ki célul.

Toyota és munkatársai által azonosított CIMP-markerek leírása óta számos újabb marker került felismerésre, ezek közül a leggyakrabban a Weisenberger és munkatársai által leírt markereket (*MLH1, NEUROG1, SOCS1, RUNX3, IGF2* és *CACNA1G*) használják.[51] Ogino és munkatársai a Toyota-féle „klasszikus" öt CIMP-marker alapján a CIMP-et magasan (CIMP high, CIMP-H) és alacsonyan (CIMP low, CIMP-L) metilált alcsoportra, epigenotípusra osztották. Megfigyelték azt is, hogy a CIMP-L gyakrabban fordul elő férfiakban, és összefüggésben van a KRAS-mutációval is.[26]

Shen és munkatársai a vastagbélrákot három csoportba (CIMP1, CIMP2 és CIMP-negatív) sorolták.[36] A CIMP1 alcsoportra a metilált gének nagy száma, MSI (80%) és BRAF-mutáció (53%) jelenléte volt jellemző, ennek alapján ez az altípus a CIMP-H-nak volt megfeleltethető. A CIMP2 alcsoportra mérsékeltebb metiláció, valamint gyakori *KRAS*-mutáció (92%) volt jellemző, amely alapján a CIMP-L-nek felelt meg. A CIMP-negatív esetekre a metiláció hiánya és a *p53*-mutáció (71%) jelenléte volt jellemző.

Yagi és munkatársai egy új megközelítést alkalmazva, a teljes epigenomot vizsgálva új diszkriminációs markereket használtak, amely alapján szintén három epigenotípust határoztak meg: magas, közepes és alacsony metilációs szintű epigenotípust (HME, IME és LME).[53] A korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan a HME szoros kapcsolatban volt a BRAF-mutációval (71%) és az MSI-vel (76%), miközben az IME a KRAS-mutációval mutatott összefüggést (63%), a betegség prognózisa lényegesen rosszabb volt. A *p53*-mutáció IME-ben és LME-ben volt kimutatható, de nem volt jelen HME-ben.

Hinoue és munkatársai szintén a teljes epigenomot profilozták Illumina Infinium DNS-metilációs arrayvel. Megfigyeléseik alapján korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan három epigenotípust (CIMP-H, CIMP-L és nem-CIMP) különítettek el, amelyek jellemzői megfeleltek a korábban leírtaknak.[14] A *p53*-mutáció gyakoriságát illetően a nem-CIMP csoportot további két alcsoportra osztották. Az elsőben szignifikánsan nagyobb volt a *p53*-mutáció gyakorisága (65%), és inkább a distalis vastagbélben fordult elő, míg a második csoport elsősorban a végbélben helyezkedett el, és nem volt daganatspecifikus DNS-metiláció és mutáció kimutatható a mintákban.

Rákmegelőző állapotok epigenetikai eltérései

DNS-metiláció szempontjából a vastagbélrák rákmegelőző állapotai is besorolhatók a fenti három epigeno-

típus valamelyikébe.[54] A sporadikus vastagbéldaganatok többségéről az volt az általánosan elfogadott nézet, hogy azok a Vogelstein által leírt adenoma-carcinoma szekvencián keresztül hagyományos adenomákból alakulnak ki.[50] Az utóbbi évek intenzív kutatásai azonban bebizonyították, hogy létezik az előbbihez képest egy alternatív, úgynevezett fogazott útvonal is, amelyről részletesen a Magyar Belorvosi Archívum előző évi számában is beszámoltunk.[29, 30] Ezeknek egy speciális fajtájára, az elsősorban a jobb oldali vastagbélben elhelyezkedő sessilis fogazott adenomákra (sessile serrated adenoma, SSA) a CIMP-H daganatokhoz hasonlóan *BRAF*-mutáció, valamint számos gén metilációja jellemző,[4, 18, 20, 23-25, 34, 49, 51] ezért ezek joggal tekinthetők a CIMP-H daganatok rákmegelőző állapotainak. Ezzel szemben a hagyományos adenomáknál ezek a genetikai és epigenetikai elváltozások ritkábban fordulnak elő, illetve más gének metilációja jellemző.[4, 28] A legújabb vizsgálatok eredménye alapján az adenomák a DNS-metiláció foka alapján két, egy gyakori és egy ritkán metilált csoportba oszthatók, amelyek további alcsoportokra bonthatók.[22] A fenti megfigyeléseket összegezve arra következtethetünk, hogy az epigenotípus kialakulása a daganatfejlődés során már az adenoma fázisban befejeződik.

DNS-metiláció jelenléte a tumor melletti egészséges nyálkahártyában: háttérjelenség *(field effect, field cancerization)*

Bizonyos daganatkeltő ágensek (például krónikus gyulladás, dohányzás) hatására a makroszkóposan és mikroszkóposan épnek tetsző nyálkahártyában (epi)genetikai elváltozások alakulhatnak ki,[47] amelyek daganatképződésre érzékeny területeket hozhatnak létre akár az egész nyálkahártyában. Ezek a területek ismételt behatásokra malignizálódhatnak. Ezt a jelenséget a szakirodalomban *field effect*nek vagy *field cancerization*nek nevezik,[40, 47] amelyet háttérjelenségnek fordítottunk le. Ez a magyarázata annak a jól ismert klinikai megfigyelésnek is, hogy sebészi eltávolítás ellenére a kiváltó karcinogén ágens (dohányzás, alkohol) hatására a szájüregi rákok a nyálkahártya egy másik részén recidiválhatnak.

A daganatos betegek látszólagosan egészséges nyálkahártyájában kimutatott génelváltozások lehetséges predikciós és prognosztikai markerként is szolgálhatnak. Munkacsoportunk a vastagbélrák kialakulásában központi szerepet játszó WNT útvonal negatív szabályozóját, az *SFRP1* gént vizsgálta ebben az összefüggésben.[48] A korábbi vizsgálatok eredményeivel megegyezően úgy tűnik, hogy az epigenetikai háttérjelenség kialakításában elsősorban az öregedésben megfigyelt, úgynevezett A (*aging*) típusú metilált géneknek van szerepe.[2, 3, 15, 16, 19, 41]

DNS-metilációs markerek klinikai alkalmazása

A vastagbélrák arany standard szűrőmódszere a vastagbéltükrözés, invazivitása miatt azonban a tünetmentes betegek körében alacsony az elfogadottsága. Emiatt olyan előszűrő (*prescreening*) módszerekre lenne szükség, amelyek megfelelő érzékenység és fajlagosság mellett képesek a tünetmentes betegek közül azok kiszűrésére, akiknek valójában vastagbéltükrözésre van szükségük, azaz nagy valószínűséggel rákmegelőző állapottal vagy daganattal rendelkeznek.[31] A rutin klinikai gyakorlatban alkalmazott, a székletbeli okkult vér kimutatására szolgáló tesztek mérsékelt érzékenységük és fajlagosságuk miatt erre kevéssé alkalmasak, álpozitivitásuk miatt sok felesleges vizsgálatot generálnak, ugyanakkor gyakoriak az álnegatív esetek is, különösen a jobb oldali daganatok esetében.[13, 42]

A vastagbéldaganatban gyakran előforduló metilált gének ilyen célú alkalmazása kézenfekvőnek tűnik. A Mayo Klinikán kifejlesztett székletbeli DNS-t vizsgáló teszt az első tanulmányokban jó eredményt mutatott,[1] ugyanakkor elterjedésének a teszt körülményessége (ti. nagy mennyiségű széklet gyűjtése) határt szabhat. Munkacsoportunk is hozzájárult a metilált *SEPT9* gén vérmarker fejlesztéséhez, amely eset-kontroll tanulmányokban közel 100%-os érzékenységet mutatott.[42, 43] A kezdeti kiváló eredmények okozta lelkesedést némileg csillapította egy tavaly megjelent multicentrikus tanulmány, ahol közel 8000 tünetmentes, 50 év feletti egyénben a *SEPT9* teszt csak 48%-os érzékenységgel tudta kimutatni a vastagbélrákot,[7] utalva arra, hogy további vizsgálatok szükségesek ideális marker(ek) megtalálására.[55]

A daganatos betegségek kezelésében a kemoterapeutikumokra bekövetkező hatásvesztés (kemorezisztencia) gyakori probléma, ezért ennek előjelzésére alkalmas (prediktív) biomarkerek azonosítása létfontosságú. Nagy érdeklődést váltott ki az a közelmúltban publikált, több mint 200 beteget magába foglaló multicentrikus tanulmány, amelyben egy transzkripciós faktort kódoló gén (*TFAP2E*) metilációja sikeresen előrejelezte a vastagbélrák kemoterápiájában alapszernek számító 5-fluorouracilra való kemorezisztenciát.[8]

Következtetések

A DNS-metiláció a vastagbéldaganatokban és rákmegelőző állapotaiban gyakran előforduló eltérés. Pontosabb ismerete nemcsak a vastagbélrák kialakulásának megértésében segíthet, hanem megfelelő markerek esetén a vastagbélrák korai felismerésében, kórjóslatának és a kezelésre adott válasz felmérésében is segíthet.

A dolgozat az OTKA K 111743 támogatásával készült.

Irodalom

1. **Ahlquist DA, Zou H, Domanico M, Mahoney DW, Yab TC, Taylor WR, Butz ML, Thibodeau SN, Rabeneck L, Paszat LF, Kinzler KW, Vogelstein B, Bjerregaard NC, Laurberg S, Sorensen HT, Berger BM, Lidgard GP:** Next-generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas. Gastroenterology 2012; **142:** 248-256.
2. **Ahuja N, Issa JP:** Aging, methylation and cancer. Histol Histopathol 2000; **15:** 835-842.
3. **Belshaw NJ, Elliott GO, Foxall RJ, Dainty JR, Pal N, Coupe A, Garg D, Bradburn DM, Mathers JC, Johnson IT:** Profiling CpG island field methylation in both morphologically normal and neoplastic human colonic mucosa. Br J Cancer 2008; **99:** 136-142.
4. **Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD, Passarelli MN, Phipps AI, Wurscher MA, Grady WM, Zhu LC, Upton MP, Makar KW:** Genomic aberrations occurring in subsets of serrated colorectal lesions but not conventional adenomas. Cancer Res 2013; **73:** 2863-2872.
5. **Cancer Genome Atlas Network:** Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature 2012; **487:** 330-337.
6. **Cheng YW, Pincas H, Bacolod MD, Schemmann G, Giardina SF, Huang J, Barral S, Idrees K, Khan SA, Zeng Z, Rosenberg S, Notterman DA, Ott J, Paty P, Barany F:** CpG island methylator phenotype associates with low-degree chromosomal abnormalities in colorectal cancer. Clin Cancer Res 2008; **14:** 6005-6013.
7. **Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, Mongin SJ, Burger M, Payne SR, Castaños-Vélez E, Blumenstein BA, Rösch T, Osborn N, Snover D, Day RW, Ransohoff DF, PRESEPT Clinical Study Steering Committee, Investigators and Study Team:** Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. Gut 2014; **63:** 317-325.
8. **Ebert MP, Tänzer M, Balluff B, Burgermeister E, Kretzschmar AK, Hughes DJ, Tetzner R, Lofton-Day C, Rosenberg R, Reinacher-Schick AC, Schulmann K, Tannapfel A, Hofheinz R, Röcken C, Keller G, Langer R, Specht K, Porschen R, Stöhlmacher-Williams J, Schuster T, Ströbel P, Schmid RM:** TFAP2E-DKK4 and chemoresistance in colorectal cancer. N Engl J Med 2012; **366:** 44-53.
9. **Goel A, Nagasaka T, Arnold CN, Inoue T, Hamilton C, Niedzwiecki D, Compton C, Mayer RJ, Goldberg R, Bertagnolli MM, Boland CR:** The CpG island methylator phenotype and chromosomal instability are inversely correlated in sporadic colorectal cancer. Gastroenterology 2007; **132:** 127-138.
10. **Grady WM, Carethers JM:** Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. Gastroenterology 2008; **135:** 1079-1099.
11. **Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh GL, Hunter C, Bignell G, Davies H, Teague J, Butler A, Stevens C, Edkins S, O'Meara S, Vastrik I, Schmidt EE, Avis T, Barthorpe S, Bhamra G, Buck G, Choudhury B, Clements J, Cole J, Dicks E, Forbes S, Gray K, Halliday K, Harrison R, Hills K, Hinton J, Jenkinson A, Jones D, Menzies A, Mironenko T, Perry J, Raine K, Richardson D, Shepherd R, Small A, Tofts C, Varian J, Webb T, West S, Widaa S, Yates A, Cahill DP, Louis DN, Goldstraw P, Nicholson AG, Brasseur F, Looijenga L, Weber BL, Chiew YE, DeFazio A, Greaves MF, Green AR, Campbell P, Birney E, Easton DF, Chenevix- Trench G, Tan MH, Khoo SK, Teh BT, Yuen ST, Leung SY, Wooster R, Futreal PA, Stratton MR:** Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. Nature 2007; **446:** 153-158.
12. **Hawkins N, Norrie M, Cheong K, Mokany E, Ku SL, Meagher A, O'Connor T, Ward R:** CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability. Gastroenterology 2002; **122:** 1376-1387.
13. **Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L:** Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. Am J Gastroenterol 2008; **103:** 1541-1549.
14. **Hinoue T, Weisenberger DJ, Lange CP, Shen H, Byun HM, Van Den Berg D, Malik S, Pan F, Noushmehr H, van Dijk CM, Tollenaar RA, Laird PW:** Genome-scale analysis of aberrant DNA methylation in colorectal cancer. Genome Res 2012; **22:** 271-282.
15. **Hiraoka S, Kato J, Horii J, Saito S, Harada K, Fujita H, Kuriyama M, Takemoto K, Uraoka T, Yamamoto K:** Methylation status of normal background mucosa is correlated with occurrence and development of neoplasia in the distal colon. Hum Pathology 2010; **41:** 38-47.
16. **Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB:** Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. Nat Genet 1994; **7:** 536-540.
17. **Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC, Sistonen P, Kinzler KW, Vogelstein B, Hamilton SR:** Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. N Engl J Med 1994; **331:** 213-221.
18. **Kambara T, Simms LA, Whitehall VL, Spring KJ, Wynter CV, Walsh MD, Barker MA, Arnold S, McGivern A, Matsubara N, Tanaka N, Higuchi T, Young J, Jass JR, Leggett BA:** BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. Gut 2004; **53:** 1137-1144.
19. **Kawakami K, Ruszkiewicz A, Bennett G, Moore J, Grieu F, Watanabe G, Iacopetta B:** DNA hypermethylation in the normal colonic mucosa of patients with colorectal cancer. Br J Cancer 2006; **94:** 593-598.
20. **Kim YH, Kakar S, Cun L, Deng G, Kim YS:** Distinct CpG island methylation profiles and BRAF mutation status in serrated and adenomatous colorectal polyps. Int J Cancer 2008; **123:** 2587-2593.
21. **Kinzler KW, Vogelstein B:** Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell 1996; **87:** 159-170.
22. **Luo Y, Wong CJ, Kaz AM, Dzieciatkowski S, Carter KT, Morris SM, Wang J, Willis JE, Makar KW, Ulrich CM, Lutterbaugh JD, Shrubsole MJ, Zheng W, Markowitz SD, Grady WM:** Differences in DNA methylation signatures reveal multiple pathways of progression from adenoma to colorectal cancer. Gastroenterology 2014; **147:** 418-429.
23. **Maeda T, Suzuki K, Togashi K, Nokubi M, Saito M, Tsujinaka S, Kamiyama H, Konishi F:** Sessile serrated ade-

noma shares similar genetic and epigenetic features with microsatellite unstable colon cancer in a location-dependent manner. Exp Ther Med. 2011; **2:** 695-700.
24. **Merok MA, Ahlquist T, Røyrvik EC, Tufteland KF, Hektoen M, Sjo OH, Mala T, Svindland A, Lothe RA, Nesbakken A:** Microsatellite instability has a positive prognostic impact on stage II colorectal cancer after complete resection: results from a large, consecutive Norwegian series. Ann Oncol 2013; **24:** 1274-1282.
25. **O'Brien MJ, Yang S, Mack C, Xu H, Huang CS, Mulcahy E, Amorosino M, Farraye FA:** Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. Am J Surg Pathol. 2006; **30:** 1491-1501.
26. **Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, Loda M, Fuchs CS:** CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) in colorectal cancer: possible associations with male sex and KRAS mutations. J Mol Diagn 2006; **8:** 582-588.
27. **Patai AV, Barták BK, Péterfia B, Hollósi P, Kalmár A, Patai A, Valcz G, Wichmann B, Tóth K, Leiszter K, Schöller A, Spisák S, Nagy Z, Tulassay Z, B Molnár B:** Methylation matters: The importance of DNA methylation in colorectal cancer. Z Gastroenterol 2013; **51:** A54.
28. **Patai AV, Galamb O, Kalmár A, Wichmann B, Valcz G, Patai Á, Leiszter K, Tóth K, Tulassay Z, Molnár B:** Non-sequential DNA methylation alterations in the adenoma-dysplasia-carcinoma sequence in the distal colon. Gut 2011; **60 Suppl 3:** A76.
29. **Patai AV, Micsik T, Botár Z, Patai A, Sipos J, Ringelhan B, Molnár B, Tulassay Z:** Prevalence of preneoplastic serrated polyps in Hungary. Z Gastroenterol 2014; **52:** A52.
30. **Patai ÁV, Micsik T, Péter Z, Horváth R, Molnár B, Tulassay Z:** A fogazott polypok jelentősége a vastagbélrák kialakulásában. MBA. 2014; **67:** 225-233.
31. **Patai AV, Molnár B, Kalmár A, Schöller A, Tóth K, Tulassay Z:** Role of DNA methylation in colorectal carcinogenesis. Dig Dis 2012; **30:** 310-315.
32. **Patai AV, Molnár B, Tulassay Z, Sipos F:** Serrated pathway: alternative route to colorectal cancer. World J Gastroenterol 2013; **19:** 607-615.
33. **Patai AV, Molnár B, Tulassay Z, Sipos F:** Serrated pathway: alternative route to colorectal cancer. World Clin Gastroenterol 2014; **1:** 241-249.
34. **Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, Goldblum JR, Guillem JG, Kahi CJ, Kalady MF, O'Brien MJ, Odze RD, Ogino S, Parry S, Snover DC, Torlakovic EE, Wise PE, Young J, Church J:** Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. Am J Gastroenterol 2012; **107:** 1315-1329.
35. **Samowitz WS, Curtin K, Ma KN, Schaffer D, Coleman LW, Leppert M, Slattery ML:** Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; **10:** 917-923.
36. **Shen L, Toyota M, Kondo Y, Lin E, Zhang L, Guo Y, Hernandez NS, Chen X, Ahmed S, Konishi K, Hamilton SR, Issa JP:** Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; **104:** 18654-18659.
37. **Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E:** Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; **62:** 220-241.
38. **Sipos F, Műzes G, Patai AV, Fűri I, Péterfia B, Hollósi P, Molnár B, Tulassay Z:** Genome-wide screening for understanding the role of DNA methylation in colorectal cancer. Epigenomics 2013; **5:** 569-581.
39. **Sjoblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, Mandelker D, Leary RJ, Ptak J, Silliman N, Szabo S, Buckhaults P, Farrell C, Meeh P, Markowitz SD, Willis J, Dawson D, Willson JK, Gazdar AF, Hartigan J, Wu L, Liu C, Parmigiani G, Park BH, Bachman KE, Papadopoulos N, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE:** The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. Science 2006; **314:** 268-274.
40. **Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W:** Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. Cancer 1953; **6:** 963-968.
41. **Suzuki H, Watkins DN, Jair KW, Schuebel KE, Markowitz SD, Chen WD, Pretlow TP, Yang B, Akiyama Y, Van Engeland M, Toyota M, Tokino T, Hinoda Y, Imai K, Herman JG, Baylin SB:** Epigenetic inactivation of SFRP genes allows constitutive WNT signaling in colorectal cancer. Nat Genet 2004; **36:** 417-422.
42. **Tóth K, Sipos F, Kalmár A, Patai AV, Wichmann B, Stoehr R, Golcher H, Schellerer V, Tulassay Z, Molnár B:** Detection of methylated SEPT9 in plasma is a reliable screening method for both left- and right-sided colon cancers. PLoS One 2012; **7:** e46000.
43. **Tóth K, Wasserkort R, Sipos F, Kalmár A, Wichmann B, Leiszter K, Valcz G, Juhász M, Miheller P, Patai ÁV, Tulassay Z, Molnár B:** Detection of methylated Septin 9 in tissue and plasma of colorectal patients with neoplasia and the relationship to the amount of circulating cell-free DNA. PLoS One 2014; **9:** e115415.
44. **Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP:** CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999; **96:** 8681-8686.
45. **Toyota M, Ho C, Ahuja N, Jair KW, Li Q, Ohe-Toyota M, Baylin SB, Issa JP:** Identification of differentially methylated sequences in colorectal cancer by methylated CpG island amplification. Cancer Res 1999; **59:** 2307-2312.
46. **Toyota M, Issa JP:** CpG island methylator phenotypes in aging and cancer. Semin Cancer Biol 1999; **9:** 349-357.
47. **Ushijima T:** Epigenetic field for cancerization. J Biochem Mol Biol 2007; **40:** 142-150.
48. **Valcz G, Patai ÁV, Kalmár A, Péterfia B, Fűri I, Wichmann B, Műzes G, Sipos F, Krenács T, Mihály E, Spisák S, Molnár B, Tulassay Z:** Myofibroblast-derived SFRP1 as potential inhibitor of colorectal carcinoma field effect. PLoS One 2014; **9:** e106143.
49. **Vaughn CP, Wilson AR, Samowitz WS:** Quantitative evaluation of CpG island methylation in hyperplastic polyps. Mod Pathol 2010; **23:** 151-156.

50. **Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL:** Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med 1988; **319:** 525-532.
51. **Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, Kang GH, Widschwendter M, Weener D, Buchanan D, Koh H, Simms L, Barker M, Leggett B, Levine J, Kim M, French AJ, Thibodeau SN, Jass J, Haile R, Laird PW:** CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. Nat Genet 2006; **38:** 787-793.
52. **White RL:** Tumor suppressing pathways. Cell 1998; **92:** 591-592.
53. **Yagi K, Akagi K, Hayashi H, Nagae G, Tsuji S, Isagawa T, Midorikawa Y, Nishimura Y, Sakamoto H, Seto Y, Aburatani H, Kaneda A:** Three DNA methylation epigenotypes in human colorectal cancer. Clinical Cancer Res 2010; **16:** 21-33.
54. **Yagi K, Takahashi H, Akagi K, Matsusaka K, Seto Y, Aburatani H, Nakajima A, Kaneda A:** Intermediate methylation epigenotype and its correlation to KRAS mutation in conventional colorectal adenoma. Am J Pathol 2012; **180:** 616-625.
55. **Yi JM, Dhir M, Guzzetta AA, Iacobuzio-Donahue CA, Heo K, Yang KM, Suzuki H, Toyota M, Kim HM, Ahuja N:** DNA methylation biomarker candidates for early detection of colon cancer. Tumour Biol 2012; **33(2):** 363-372.

Levelezési cím: Dr. Patai Árpád V.
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
Interdiszciplinális Gasztroenterológiai Munkacsoport (IGA)
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
e-mail: arpad.patai@gmail.com

A REFLUXBETEGSÉG LÉPCSŐZETES KEZELÉSE A MINDENNAPOKBAN: AZ ELVEK ÉS A GYAKORLAT SZEMPONTJAI

Dr. Herszényi László[(1)], Dr. Rosztóczy András[(2)], Dr. Rácz István[(3)], Dr. Kalabay László[(4)], Dr. Wittmann Tibor[(2)], Dr. Tulassay Zsolt[(1)]

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(2) Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
(3) Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr
(4) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Tanszék, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A hatékony savszekréció-gátló szerek képezik a nyelőcső-refluxbetegség (GERD) kezelésének alapját. A GERD gyógyszeres kezelésében két stratégia ismert: a protonpumpagátló- (PPI-) alapú leépítő („step-down") stratégia, valamint a H_2-receptor-antagonista-alapú felépítő („step-up") stratégia. A nemzetközi és a hazai szakmai ajánlások a leépítő („step-down") stratégiát részesítik előnyben. Ennek ellenére, az alapellátásban végzett friss hazai felmérés szerint a családorvosok 50%-a a felépítő („step-up") stratégiát alkalmazza. Emiatt áttekintjük a két stratégia előnyeit és korlátait.***

Kulcsszavak: ***nyelőcső-refluxbetegség, „step-up" stratégia, „step-down" stratégia, kezelés, protonpumpagátló, H_2-receptor-antagonista***

HERSZÉNYI L, ROSZTÓCZY A, RÁCZ I, KALABAY L, WITTMANN T, TULASSAY Z: THE STEPWISE TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN EVERYDAY ROUTINE: STANDPOINTS OF PRINCIPLES AND PRACTICE

SUMMARY: ***Effective acid-suppressing agents are the mainstay of the treatment of GERD. For the medical management of GERD, two different strategies can be proposed: either the most effective therapy, i.e. proton.-pump inhibitors (PPIs) can be given first ("step-down" approach), or histamine H2-receptor antagonists (H2RAs) can be attempted first (the "step-up" approach). International and national guidelines suggest "step-down" strategy as the therapeutic approach of choice. Despite this recommendation, according to a recent Hungarian survey conducted at primary care level, "step-up" strategy was used in 50% by Hungarian family doctors. Therefore we analysed the advantages and pitfalls of both "step-down" and "step-up" strategies.***

Keywords: ***gastroesophageal reflux disease, "step-up" strategy, "step-down" strategy, treatment, proton-pump inhibitor, H2-receptor antagonist***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *169–176.*

Bevezetés

A nyelőcső-refluxbetegség (gastroesophageal reflux disease, GERD) gyógyszeres kezelése során a nyelőcső perisztaltikájának és az alsó nyelőcső-záróizom (lower esophageal sphincter, LES) működésének prokinetikus szerekkel történő befolyásolása, valamint a gyomorsav-szekréció savszekréció-gátlókkal történő csökkentése jön szóba. A jelenleg rendelkezésre álló *prokinetikus szerek* (metoclopramid, domperidon), vagy a közeljövőben esetleg bevezetésre kerülő hatóanyagok (pl. GABA-B-receptor-agonista baclofenanalógok) hatékonysága rendszerint nem megfelelő. A szokványosan alkalmazott prokinetikus szerekkel szemben gyakori a tolerancia kialakulása, a baclofen-analógok rutinszerű alkalmazásának pedig határt szabnak a mellékhatások.

A fentiek miatt az elsődleges terápiás célt ma az jelenti, hogy a gyomor savszekréciójának gátlásával, ill. enyhe esetekben savközömbösítők vagy nyálkahártya-bevonó szerek alkalmazásával védjük meg a nyelőcsövet a refluxátum irritatív hatásától. A hatékony savszekréció-gátlás képezi a savfüggő betegségek kezelésének alapját. A gyomor sósavelválasztásának élettani ingere a hisztamin, az acetil-kolin és a gasztrin, amelyek egymással összefüggenek. A savtermelés végső lépcsőjét a H^+/K^+-ATP-áz, az ún. „protonpumpa" jelenti. A klinikai gyakorlatban a savszekréció-gát-

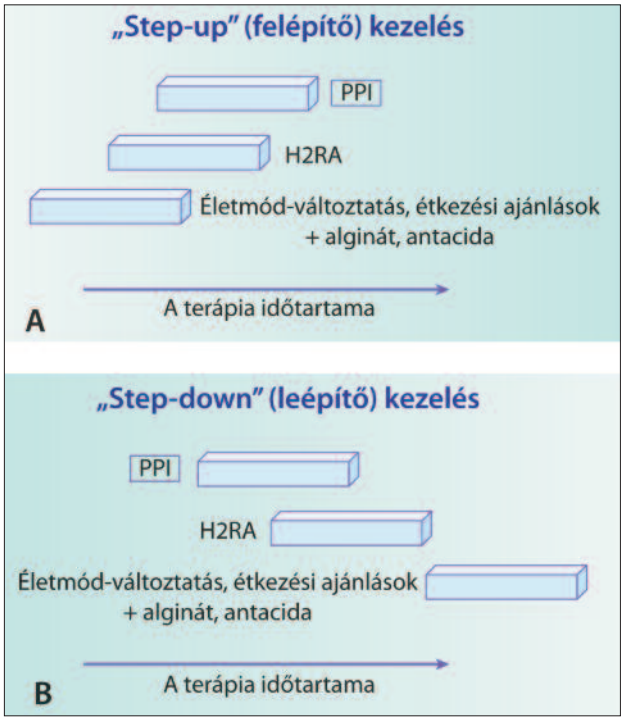
lás terápiás hatékonysága messze felülmúlja a savközömbösítőktől és a bevonószerektől várható eredményt. A savszekréció-gátló szerek közül ma a GERD kezelésére elsődlegesen a *protonpumpagátló (PPI) szerek* használatosak. A PPI szerek szelektíven és irreverzíbilisen gátolják a gyomorban a parietalis sejt canalicularis membránjának szintjén a H^+/K^+-ATP-áz enzimet („protonpumpát"), amely a savszekréció folyamatának végső lépcsője. A PPI-kezelés a GERD minden stádiumában hatékonyabb, mint a H_2-receptor-antagonista- (H2RA-) terápia.

A *H_2-receptor-antagonisták (H2RA szerek)* rövid távon hatékonyan csökkentik a bazális és a serkentett gyomorsav-elválasztást. Alkalmazásuk elsősorban a GERD enyhébb, valamint időszakos („on-demand") kezelést igénylő eseteiben javasolható.

A GERD lépcsőzetes kezelése

A gyógyszeres kezelés során két felfogás ismert: a kezdettől fogva PPI-kezelésen alapuló leépítő („step-down"), valamint a felépítő („step-up") kezelés (amelynek csupán a legutolsó lépcsőjét jelenti a PPI-kezelés) (*1. ábra*). A nemzetközi és a hazai ajánlások a PPI szerek fokozatos dóziscsökkentésén alapuló, leépítő („step-down") kezelési stratégiát részesítik előnyben.[2, 20, 28, 29]

A „step-down" stratégia vonatkozásában egyértelmű különbséget kell tenni a típusos, szövődménymentes kórforma, ill. a szövődményes formák (intraluminalis szövődmények: nyelőcsőfekély, vérzés, strictura, dysphagiával, odynophagiával szövődő GERD), valamint az extraoesophagealis manifesztációk (pl. nem szíveredetű mellkasi fájdalom, légúti szövődmények) között.



1. ábra. A GERD lépcsőzetes kezelése. (A) Felépítő („step-up") stratégia, (B) leépítő („step-down") stratégia

PPI: protonpumpagátló; H2RA: H2-receptor-antagonista

A „step-down" stratégia értelmében szövődménymentes, típusos esetekben az indító kezelés általában alap dózisú, súlyosabb vagy szövődményes esetekben dupla dózisú PPI szer adását jelenti. Típusos, szövődménymentes esetekben a tünetmentesség elérését követően 2–4 héttel a dózis felezhető, majd további tünetmentesség esetén megkísérelhető a PPI szer teljes elhagyása, és áttérés az igény szerinti, alkalomszerű („on-demand") kezelési stratégiára.

A jelentős relapszusarány miatt általában fenntartó kezelés is szükséges. A fenntartó kezelés során a tünetmentességre és a még hatékonynak bizonyuló savszekréció-gátlásra kell törekednünk. A fenntartó kezelés általában megegyezik a leépítő („step-down") kezeléssel, amelynek során csökkentett dózisú PPI- vagy H2RA-kezelésre térhetünk át. Enyhe, ritkábban jelentkező GERD-tünetek, ill. remisszióban lévő NERD esetében elfogadható álláspont az ún. alkalomszerű („on-demand") kezelés, amelynek során a PPI és a H2RA egyaránt hatékonyak lehetnek.

Szövődményes formák és extraoesophagealis manifesztációk esetén a fenntartó terápia szuverén eszköze a PPI, sőt adott esetben az emelt dózisú PPI-kezelés.

Nehézségek a mindennapos gyakorlatban

A GERD új, Montreal-meghatározása szerint a GERD a gyomortartalom visszaáramlásából adódó állapot, amely a betegnek kellemetlenséget okozó tünetek és szövődmények összessége. A GERD korábbi, morfológiai alapú endoszkópos osztályozásával szemben a Montreal-osztályozás a klinikai tünetek értékelését helyezi előtérbe (alapvetően tünetvezérelt osztályozás), és csak másodlagosan támaszkodik az endoszkópos eltérésekre.[21, 50]

A Montreal-osztályozás definíciója azonban nem ad megfelelő diagnosztikus és terápiás támpontokat a mindennapi gyakorlat számára: nem tér ki a tünetek gyakoriságára, nem mérlegeli a GERD-tünetek súlyosságát, nem jelöli meg sem a kezdeti, sem a hosszú távú kezelés stratégiáját. Mindezek alapján nem alkalmas a savszekréciógátló kezelés hatékonyságának értékelésére sem.[22]

A gyomorégés és a savas visszaáramlás (regurgitáció) jellegzetes tünetek, fennállásuk esetén – ha a betegnek nincsenek organikus betegségre utaló vészjósló („alarm") tünetei (pl. nyelészavar, fogyás, vérszegénység, vérzés, hányás) – első lépésben nem szükséges eszközös vizsgálatok végzése. Ez a *tüneteken alapuló kórisme*, amelyet a Montreal-osztályozás is hangsúlyoz. Típusos tünetek esetén a kórismét megerősítheti a savaszekréció-gátló kezeléssel elérhető tünet-

mentesség. Az PPI-*terápiás teszt* (*ex juvantibus* elkezdett PPI adására észlelt kedvező terápiás válasz) sok esetben hasznos módszer. Az utóbbi időben azonban egyre több adat utal arra, hogy a PPI-terápiás tesztnek alacsony a specificitása, emiatt segítségével az alapellátásban gyakran nehéz a GERD megfelelő kórismézése.[1, 6, 34] Ilyen esetekben az ajánlások a kórisme eszközös vizsgálatokkal történő megerősítését írják elő.[20]

A fentiek miatt a mindennapos gyakorlat és az alapellátás során fontos lenne olyan egyszerű kérdőív, amely a tünetek gondos elemzését alapul véve hozzásegíthetne ahhoz, hogy akár endoszkópos vizsgálat nélkül is mérlegelhessük a GERD súlyosságát, ill. segítségével lemérhessük az alkalmazott savszekréciógátló kezelés hatékonyságát. A korábban kidolgozott GERD-kérdőívek bonyolultságuk, időigényességük miatt nehezen alkalmazhatók a mindennapos gyakorlatban. Ráadásul a kérdőíven alapuló elsődleges kórismét megnehezíti az a tény, hogy a tünetek szubjektív súlyossága nem mutat szoros összefüggést a GERD klinikai súlyosságával.[4, 39]

Ugyanakkor egy egyszerű tüneti kérdőív alkalmazása segíthet a beteg panaszainak standard körülmények közötti rögzítésében, és segítségével objektívebben megítélhető a terápia hatékonysága is, amely a hosszú távú kezelés vezetését is megkönnyítheti.

Egy ilyen hiánypótló, pontrendszeren alapuló kérdőívre tettünk korábban javaslatot (*1. táblázat*), amely ötvözi a típusos és az extraoesophagealis tüneteket, valamint az endoszkópos eltéréseket, és a betegség súlyossága alapján tesz javaslatot a terápiára. Ez a kérdőív a GERD egyénre tervezett kezelését is elősegítheti, de ahhoz is hozzásegíthet, hogy megfelelően alkalmazzuk a lépcsőzetes kezelési stratégiát.[22]

1. táblázat. A GERD egyénre tervezett indító kezelését elősegítő kérdőívjavaslat

Nyelőcsőégés		**Regurgitáció**	**Nem szíveredetű mellkasi fájdalom**	
Intenzitás	*Gyakoriság*	*Gyakorisága*	*Intenzitás*	*Gyakoriság*
Igen erős ☐ 9	havonta ☐ 1	havonta ☐ 1	igen erős ☐ 9	havonta ☐ 1
Erős ☐ 6	hetente ☐ 3	hetente ☐ 3	erős ☐ 6	hetente ☐ 3
Mérsékelt ☐ 3	hetente többször ☐ 6	3 naponta ☐ 6	mérsékelt ☐ 3	3 naponta ☐ 6
Gyenge ☐ 1	naponta ☐ 9	naponta ☐ 9	gyenge ☐ 1	naponta ☐ 9

Dysphagia tunetek	**Odynophagia**	**Extraoesophagealis**	**Endoszkópos lelet**
Nyelészavar	Fájdalmas nyelés	Köhögés ☐ 9	Normális ☐ 3
☐ igen 9	☐ igen 9	Nehézlégzés ☐ 9	LA A ☐ 3
☐ nem 0	☐ nem 0	Rekedtség ☐ 9	LA B ☐ 6
Torokfájás ☐ 9			LA C ☐ 9
			LA D ☐ 12

PPI 1x1 vagy H2RA mérlegelendő (Score ≤ 11)	**PPI 1x1 (Score ≥12)**	**PPI 2x1**
+Endoszkópos lelet: 3 **(Normális vagy LA A)**	Függetlenül az endoszkópos LA értékeléstől	Függetlenül az endoszkópos LA-értékeléstől
	vagy	
		Extraoesophagealis tünetek
Nyelőcsőégés:		Mellkasi fájdalom (score ≥6)
Intenzitás: 3	– Dysphagia	
Hetente: 3	– Odynophagia	*vagy*
Regurgitáció		
Gyakoriság: 3	*vagy*	Endoszkópia: LA C/D (mérlegelendő)
Mellkasi fájdalom:		
Intenzitás: 1	– Endoszkópia: LA B	*vagy*
Gyakoriság: 1		
		Barrett-nyelőcső

LA: Los Angeles endoszkópos osztályozás

Mi a valós gyakorlat az alapellátásban?

Jól ismert tény, hogy az utóbbi években a GERD feltételezett kezdeti diagnózisának felállítása, a savszekréció-gátló kezelés kezdeményezése és hatékonyságának ellenőrzése egyre inkább a családorvosok kompetenciájává vált.[11, 12, 43]

Magyarországon nemrég részletes felmérés készült az alapellátásban arról, hogy a családorvosok milyen stratégiát alkalmaznak a GERD terápiájában. A felmérés célja a hazai családorvosi terápiás stratégiák megismerése mellett a betegség súlyosságának becslését és az egyéni terápiás terv készítését támogató fenti pontrendszeres kérdőív használhatóságának és fogadtatásának megítélése volt.[27] A keresztmetszeti tanulmányban a megkeresett 756 családorvos közül 493 töltötte ki a kérdőívet. A válaszadók 88%-a szükségesnek tartana egy egyszerű, tüneteken alapuló pontrendszert, amely segítené a GERD súlyosságának megítélését és a gyógyszeres kezelés szervezését, 91%-uk pedig elfogadta és hasznosnak találta a fenti pontrendszerjavaslatot.[27]

Nemzetközi adatok arra utalnak, hogy az alapellátásban a családorvosok nem követik minden esetben szigorúan az érvényben lévő ajánlásokat, beleértve a PPI szerek fokozatos dóziscsökkentésén alapuló, leépítő („step-down") kezelési stratégiát.[8, 30]

Kalabay és mtsai által végzett széles körű, reprezentatív felméréséből néhány eredmény feltétlenül kiemelendő: a válaszadó családorvosok 50%-a a felépítő („step-up") stratégiát választja; enyhe GERD esetében H2RA szert választ elsőként; a gyógyszer kiválasztásakor a családorvosok 97%-a figyelembe veszi a GERD-tünetek gyakoriságát, súlyosságát.[27] A felmérés alapján is megállapítható, hogy a mindennapos gyakorlatban (a valós életben) a családorvosok nem törekednek mereven a szakmai ajánlásokban elsődlegességet élvező leépítő („step-down") kezelési stratégiához.

Az alapellátásban végzett hazai reprezentatív felmérés is alátámasztja, hogy időről időre érdemes kritikus szemmel áttekinteni a két stratégia („step-down", „step-up") előnyeit és korlátait.

A helyes kezelési gyakorlat: a következetesen alkalmazott „step-down" stratégia

Az alábbiakban az érvényben levő irányelveket igazoló evidenciák mellett azok racionalitását támogató tényezőket is áttekintjük. A betegek túlnyomó részét (80%) az egyszerű szövődménymentes és a háziorvosi praxisban könnyen kezelhető, típusos tüneteket okozó kórforma jellemzi. Ez az úgynevezett szimptomatikus GERD, amikor a kezelés alapjául a betegségre jellemző tünetek (gyomorégés, savas felböfögés) szolgálnak. Ezek megszűnése jelenti a terápia eredményességét (l. a GERD Montreal-definícióját).

Mivel a GERD krónikus betegség, a Montreal-definícióból kiindulva a terápia célját a beteget zavaró tüneteknek és/vagy a reflux következtében kialakuló szövődmények tartós megszűntetése jelenti. A refluxbetegek túlnyomó részét magába foglaló szimptomatikus GERD-ben (típusos tünetek esetében) egyszerűbb a helyzet, mert ilyenkor a cél a tartós tünetmentesség elérése. Természetes, hogy ezt a leghatékonyabb savszekréció-gátló szerekkel lehet a betegek legnagyobb hányadában elérni. A terápiában használatos gyógyszercsoportok hatékonyságát több randomizált és kontrollált klinikai vizsgálat is összehasonlította. Ezeket foglalja össze a Sigtermann és mtsai által közölt metaanalízis, amely egyértelműen bizonyítja, hogy a PPI-szerek eredményesebben kontrollálják a GERD-re jellemző tüneteket, mint a H2RA-szerek.[45]

Nem véletlen tehát, hogy szimptomatikus GERD-ben, az eszköz nélküli diagnosztika elemeként a PPI-teszt és nem pedig a H2RA-teszt vált ismertté, és terjedt el széles körben. A PPI-teszt elvégzése voltaképpen a „step-down" terápiás stratégia első lépését jelenti, vagyis eredményesség esetén nem a gyógyszer azonnali elhagyása, hanem a beteg számára adekvát savszekréció-gátló kezelés titrálása a követendő eljárás.

Egy másik metaanalízis azt is igazolta, hogy a tüneti relapszus esélye szignifikánsan kisebb a PPI-kezelés mellett, mint H2RA alkalmazása esetén.[7]

A „step-down" stratégia mellett szóló érv továbbá a költséghatékonyság is: közepes-súlyos GERD-tünetek esetében a PPI-alapú első vonalbeli kezelés mellett a betegségmentes napok száma, valamint az ehhez szükséges terápiás költség szignifikánsan kedvezőbb, mint a H2RA-alapú „step-up" terápia esetében.[15, 16]

A „step-up" stratégiát választók gyakran abból indulnak ki, hogy a súlyosabb szubjektív tüneteket súlyosabb reflux okozza. A „step-up" stratégia ellen szól azonban az a tény, hogy a tünetek és a kórkép súlyossága között nincs szoros összefüggés. Jellemző példa erre az ún. funkcionális gyomorégés, amikor számottevő refluxtevékenység nélkül is jelen vannak a refluxra jellemző tünetek. Ilyenkor a GERD kezelésében egyébként használt gyógyszerek rendszerint hatástalannak bizonyulnak. Mivel más funkcionális kórképekhez hasonlóan ez a kórforma is gyakori, „step-up" kezelési stratégiát választva ezek a betegek általában tartós, emelt dózisú, olykor még egyéb szerekkel (H2RA, alginát, antacida, bevonószer) is kombinált, mégis elégtelen eredményű terápiát kapnak. Ez mindenképp kerülendő, hiszen a hatás nem megfelelő, ráadásul mindez jelentős felesleges terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre is. Ilyen esetekben az adekvát dózisú PPI-terápiás teszt elvégzését követő tüneti értékelés segít elkerülni ezt a csapdát, hiszen az eredménytelen PPI-teszt után kötelező az eszközös vizsgálatok (endoszkópia, nyelőcsőfunkciós vizsgálatok) elvégzése, amelyek segítségével nagy pontossággal igazolható vagy kizárható a GERD fennállása.

Nem ritka a fordított helyzet sem, amikor enyhe tünetek vagy akár tünetmentesség mellett súlyos szövődmények vannak jelen. Ilyen esetekben a „step-up"

terápiás stratégia alkalmazása magában hordozza az aluldozírozás és következményesen a kórkép klinikai progressziójának lehetőségét. Szemben a szimptomatikus GERD-del, ezekben az esetekben a terápia hatékonyságának leméréséhez nem elégséges a tünetek változásának követése, az csak eszközös vizsgálatokkal (endoszkópia, pH-metria) igazolható.[40, 41, 42]

A „step-up" stratégia hiányosságait a *2. táblázat* foglalja össze.

2. táblázat. A felépítő („step-up") kezelés hiányosságai

Lassúbb, fokozatosabb klinikai és endoszkópos javulás
Gyakoribb relapszus
Tolerancia (tachyphilaxia) lehetősége folyamatos, tartós H2RA-kezelés esetén
A PPI-teszt hatékonyabb, és jobban alkalmazható, mint a H2RA-terápiás teszt
Közepes-súlyos GERD-tünetek esetében kevésbé költséghatékony, mint a PPI-alapú első vonalbeli kezelés
Funkcionális gyomorégés esetén késleltetheti a kivizsgálást és a helyes kórisme felállítását
Tünetszegény kórformához társuló súlyos szövődmények esetén az aluldozírozás és a progresszió veszélye

Mi a hiba a mindennapos kezelési gyakorlatban?

A nem megfelelő körültekintéssel alkalmazott, rosszul értelmezett „step-down" stratégiával összefüggően elkövetett hibákat a *3. táblázat* foglalja össze. Számos adat arra utal, hogy az alapellátásban és a sürgősségi osztályokon a PPI-kezelést gyakran nem megfelelő javallattal és fölöslegesen hosszú ideig folytatják, illetve az ajánlásokat figyelmen kívül hagyva, indokolatlanul magas kezdő dózist alkalmaznak. Mindez közvetett és közvetlen módon is jelentősen növeli az egészségügyi kiadásokat.[3, 9, 35, 48]

Minderre jó példa az US Veterans Administration felmérése, miszerint 1621 beteg adatainak elemzése során 1243 betegben (77%) standard kezdő dózisú, míg a betegek csaknem ¼-ében (378 beteg, 23%) indokolatlanul nagy kezdő dózisú PPI-kezelést alkalmaztak. Kétéves követés során a nagy kezdő dózisú PPI-kezelésben részesülő betegek csupán 7%-ában alkalmazták a „step-down" stratégiát, a többi beteg továbbra is folytatta az indokolatlanul nagy dózisú PPI-terápiát. A felmérés azt is igazolta, hogy a kezdeti szakorvosi gyógyszerajánlások 80%-ában nem szerepelt a dóziscsökkentés javallata, ill. annak a későbbiekben történő mérlegelése.[13]

3. táblázat. A GERD helytelen kezelése

Megfelelő javallat nélküli PPI-kezelés (PPI-abúzus)
Indokolatlanul hosszú ideig alkalmazott PPI-kezelés
Indokolatlan nagy kezdő dózisú PPI-kezelés
Éveken át nem történik meg a PPI-kezelés leépítése
Szakorvosi gyógyszerajánlásokban nem szerepel a PPI-dózis csökkentésének javallata, ill. annak későbbi mérlegelése
A „PPI-függőség" („PPI-dependencia") helytelen értelmezése
Savszekréció „visszacsapás" jelensége („rebound" hiperszekréció)
Hosszú távú PPI-kezelés lehetséges mellékhatásai
Az indokolatlan, tartós PPI-kezelés nem költséghatékony

Számos vizsgálat eredménye hangsúlyozza a megfelelő javallat nélkül, indokolatlanul alkalmazott PPI-kezelés (PPI-abúzus) jelenségét, veszélyét.[17, 18, 24, 33] Egy amerikai felmérés szerint annak ellenére, hogy a nyelőcső-pH-mérés negatívnak bizonyult, vagyis nem igazolódott GERD, a betegek több mint 40%-a folytatta az indokolatlan PPI-kezelést.[14] Ezeket a megfigyeléseket a hazai alapellátásban végzett felmérés eredményei és a savellenes szerek felírására vonatkozó gyógyszerforgalmi adatok is támogatják.

A felesleges túladagolás és indokolatlanul hosszú PPI-kezelés jogos kritikája mellett a relatív „PPI-függőség" („PPI-dependencia") kérdésére is fontos kitérni. A relatív függőség egyik fontos oka lehet a savszekréció ún. visszacsapás („rebound" hiperszekréció) jelensége, amikor a PPI-kezelés leállításakor – a terápia következtében kialakult hypergastrinaemia miatt – átmeneti savszekréció-fokozódás következhet be. Egészséges önkénteseken igazolták, hogy 8 hetes terápiát követően a PPI-kezelés felfüggesztése az addig tünetmentes egyének csaknem felében refluxos és dyspepsiás tüneteket okozott. Ezért a PPI-kezelést nem szabad hirtelen abbahagyni, mert a frissen jelentkező („rebound") panaszok akár önmagukban is tartós PPI-igényhez vezethetnek.[5, 31, 37] A „step-down" stratégia megfelelő alkalmazásakor a PPI-kezelés fokozatos leépítése során, valamint az alkalomszerű („on-demand") PPI-kezelés esetén nem észlelték a visszacsapás („rebound") klinikai jelenséget.[26]

A relatív PPI-függőségtől elkülönítendő a klinikai szempontból valódi PPI-dependencia fogalma, amely alatt a súlyos, szövődményes kórformák esetén megjelenő, folyamatos alap- vagy emelt dózisú PPI-igényt értünk. A valódi PPI-dependencia – megfelelő kivizsgálást követően – az antireflux műtét egyik fontos javallatának tekinthető.[52]

A tartósan, indokolatlanul vagy a szükségesnél nagyobb dózisban szedett PPI-szerek hosszú távú alkalmazásával kapcsolatban több mellékhatás lehetősége is felmerült, Jóllehet a mellékhatások valós kockázata kismértékű, a kérdés jelentősége nem lebecsülendő. A lehetséges mellékhatások nemzetközi és hazai konferenciák és rangos szaklapok témájául szolgáltak.[19, 23, 38, 47, 49, 51]

A gyakran évekig, indokolatlanul történő PPI-kezelés gazdaságossága megkérdőjelezhető, az alapellátásban enyhe esetekben a „step-up" kezelés költséghatékonyabb stratégia.[10] Mindezek miatt PPI-dependencia

gyanúja esetén szükséges a nyelőcsőfunkciót jellemző vizsgálatok elvégzése. Ha ezek a vizsgálatok megerősítik a jelenség fennállását, akkor a PPI-kezelés fenntartása vagy antireflux műtét végzése szükséges. Kizáró esetben viszont elkerülhető a szerek felesleges, abúzusszerű alkalmazása.[46]

Mi a megoldás?

A szakszerűen és megfelelő javallattal alkalmazott „step-down" kezelés létjogosultsága jól megalapozott. Az első kérdés azonban, amire a PPI- (vagy egyéb savszekréció-gátló) kezelés bevezetése előtt választ kell adnunk, hogy egyáltalán megfelelő javallattal tervezzük-e a terápiát. Láthattuk, hogy a hosszú távú PPI-kezeléssel kapcsolatban mellékhatások lehetősége is felmerült. Jóllehet ezeknek a mellékhatásoknak a valós veszélye csekély, a hosszú távú PPI-kezelés esetén időről időre mérlegelnünk kell az alábbiakat: (a) valóban szükség van-e az adott dózisú kezelésre; (b) csökkenthető-e a PPI adagja; (c) fennáll-e az elért/elérhető terápiás előnyt meghaladó kockázati tényező; (d) elégséges lehet-e a PPI-kezelésnél enyhébb savgátlás. A fenntartó kezelés során a tünetmentességre és a még hatékonynak bizonyuló, legkisebb adagú savszekréciógátlásra kell törekedni. Ennek értelmében a kezelés során az alkalmazott PPI adagja fokozatosan (szövődménymentes esetekben 2–4 hetente) mérséklendő, majd a fél dózisú PPI elérése után következő lépésként a H2RA adása is megkísérelhető, majd utolsó lépcsőként a savellenes kezelés teljes leállítására is sor kerülhet. Nemzetközi adatok szerint körültekintő javallat és megfelelő betegkövetés mellett a helyesen alkalmazott „step-down" stratégiának megfelelően az esetek 50-60%-ában a PPI-kezelés H2RA-kezelésre váltható, majd a betegek kb. 15%-ában a savszekréció-gátló kezelés tartósan le is állítható.[25, 36] Tüneti relapszus esetén a legkisebb, még hatékony dózisú savszekréciógátló terápia állítandó vissza, és amennyiben ez tartós PPI-kezelést jelent, úgy PPI-dependencia gyanúját kell felvetni, és el kell végezni a nyelőcsőfunkciós vizsgálatokat. Speciális esetet jelentenek az intermittálóan jelentkező refluxos tünetek. Ilyenkor elégséges lehet az ún. alkalomszerű („on-demand") terápiás stratégia, amelyhez az iniciális „step-down" kezelés tapasztalatai alapján választandó meg a savszekréció-gátló kezelés (PPI vagy H2RA) módja és dózisa.

Hol van a helye a H_2-receptor-gátlóknak a GERD terápiájában?

Ahogy az a fentiekből látható, a H2RA alkalmazásának helye elsősorban a „step-down" stratégia utolsó előtti lépcsője. Mivel a hazai és nemzetközi adatok arra utalnak, hogy a GERD betegek túlnyomó részét az alapellátásban ismerik fel és kezelik, törekedni kell a helyes kezelési stratégia széles körben történő megismertetésére.[11, 12, 27, 43]

Ennek nem nélkülözhető eleme a betegek állapotváltozásának követése, amelyet megkönnyíthet a tüneteket és az endoszkópos képet egyaránt rögzítő egyszerű kérdőív használata. Igazolt szimptomatikus GEERD esetén segítségével úgy monitorozható a klinikai állapot változása, hogy közben nem feledkezünk meg a terápiás stratégia lényegét jelentő fokozatos dóziscsökkentésről. Amennyiben a fentiek eredményeképp a klinikai remisszió fenntartása lehetséges H2RA alkalmazásával, úgy feltétlenül erre kell törekedni, és ehelyett hibát jelent a PPI alkalmazása.

A friss hazai felmérés eredményei arra utalnak, hogy az alapellátásban a családorvosok nem törekednek mereven a leépítő („step-down") kezelési stratégiához, amely felhívja a figyelmet arra, hogy a mindennapos gyakorlatban szelektált beteganyagban körültekintően a „step-up" kezelés is mérlegelendő. A H2RA-kezelés mellett nagy valószínűséggel elkerülhetők a hosszú távú PPI-kezeléssel összefüggésben leírt lehetséges mellékhatások. A H2RA szerek folyamatos, tartós alkalmazása esetén azonban felléphet a tolerancia (tachyphilaxia) jelentkezése, ezért lehetőség szerint az intermittáló kezelést érdemes előnyben részesíteni.[32] Az intermittáló kezelés és az alkalomszerű („on-demand") terápia során jól kihasználható a H2RA kezdeti igen gyors savszekréció-gátló hatása, egyúttal elkerülhető a tolerancia kialakulása is. Mindebben a nemzetközi viszonylatban közkedvelt vény nélkül (OTC) kapható H2RA készítmények is nagy segítséget jelenthetnek.[44]

Irodalom

1. **Aanen MC, Weusten BL, Numans ME, de Wit NJ, Baron A, Smout AJPM:** Diagnostic value of the proton pump inhibitor test for gastro-oesophageal reflux disease in primary care. APT 2006; **24:** 1377-1884.
2. **Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, Hollingworth R, Hunt RH, Kahrilas PJ, Mayrand S, Moayyedi P, Paterson WG, Sadowski D, van Zanten SJ; Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group:** Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults – update 2004. Can J Gastroenterol 2005; **19:** 15-35.
3. **Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL:** Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. Postgrad Med J 2007; **83:** 66-68.
4. **Bergquist H, Agréus L, Tillander L, Johnsson F, Sörngård H, Sjöstedt S, Hellström PM:** Structured diagnostic and treatment approach versus the usual primary care approach in patients with gastroesophageal reflux disease: a cluster-randomized multicenter study. J Clin Gastroenterol 2013; **47:** e65-73.
5. **Bjornsson E:** It is difficult to discontinue PPI treatment in patient with GERD. Am J Gastroenterol 2011; **106:** 367-368.
6. **Bytzer P, Jones R, Vakil N, Junghard O, Lind T, Wernersson B, Dent J:** Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; **10:** 1360-1366.

7. **Caro JJ, Salas M, Ward A:** Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. Clin Ther 2001; **23:** 998-1017.
8. **Chey WD, Inadomi JM, Booher AM, Sharma VK, Fendrick AM, Howden CW:** Primary-care physicians' perceptions and practices on the management of GERD: results of a national survey. Am J Gastroenterol 2005; **100:** 1237-1242.
9. **Craig DG, Thimappa R, Anand V, Sebastian S:** Inappropriate utilization of intravenous proton pump inhibitors in hospital practice – a prospective study of the extent of the problem and predictive factors. QJM 2010; **103:** 327-356.
10. **Eggleston A, Wigerinck A, Huijghebaert S, Dubois D, Haycox A:** Cost effectiveness of treatment for gastro-oesophageal reflux disease in clinical practice: a clinical database analysis. Gut 1998; **42:** 13-16.
11. **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.
12. **Flook NW, Moayyedi P, Dent J, Talley NJ, Persson T, Karlsson 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.
13. **Gawron AJ, Pandolfino JE, Miskevics S, Lavela SL:** Proton pump inhibitor prescriptions and subsequent use in US veterans diagnosed with gastroesophageal reflux disease. J Gen Intern Med 2013; **28:** 930-937.
14. **Gawron AJ, Rothe J, Fought AJ, Fareeduddin A, Toto E, Boris L, Kahrilas PJ, Pandolfino JE:** Many patients continue using proton pump inhibitors after negative results from tests for reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; **10:** 620-625.
15. **Gerson LB, Robbins AS, Garber A, Hornberger J, Triadaflilopoulos G:** A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2000; **95:** 395-407.
16. **Habu Y, Maeda K, Kusuda T, Yoshino T, Shio S, Yamazaki M, Hayakumo T, Hayashi K, Watanabe Y, Kawai K:** "Proton-pump inhibitor-first" strategy versus "step-up" strategy for the acute treatment of reflux esophagitis: a cost-effectiveness analysis in Japan. J Gastroenterol 2005; **40:** 1029–1035.
17. **Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM:** Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk. Am J Gastroenterol 2009; **104 (Suppl 2):** S27-S32.
18. **Heidelbaugh JJ, Godlberg KL, Inadomi JM:** Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. Am J Manag Care 2010; **16:** e228-234.
19. **Hershcovici T, Fass R:** Pharmacological management of GERD: where does it stand now? Trends in Pharmacol Sci 2011; **32:** 258-264.
20. **Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z:** A gastrooesophagealis reflux betegség kórisméje és kezelése: A Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása. Magy Belorv Arch 2011; **64:** 195-202.
21. **Herszényi L:** A GERD új osztályozása. Magy Belorv Arch 2008; **61 (Suppl 1):** 103-105.
22. **Herszényi L, Rosztóczy A, Kalabay L, Wittmann T, Tulassay Z:** A nyelőcső refluxbetegség osztályozásának nehézségei. Magy Belorv Arch 2013; **66:** 61-69.
23. **Herszényi L., Varga M. Zs., Tulassay Z:** A savgátlás valós helyzete. Magy Belorv Arch 2012; **65:** 127-132.
24. **Hollingworth S, Duncan EL, Martin JH:** Marked increase in proton pump inhibitors use in Australia. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; **19:** 1019-1024.
25. **Inadomi JM, Jamal R, Murata GH:** Step-down management of gastrooesophageal reflux disease. Gastroenterology 2001; **112:** 1095-1000.
26. **Juul-Hanasen P, Rydning A:** Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease: is rebound hypersecretion of acid is a problem? Scand J Gastroenterol 2011; **46:** 398-405.
27. **Kalabay L, Márkus B, Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z:** A GERD kezelése a napi gyakorlatban. Magy Belorv Arch 2014; **67:** 15-18.
28. **Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV, American Gastroenterological Association:** American Gastroenterological Association Medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2008; **135:** 1383-1391.
29. **Katz PO, Gerson LB, Vela MF:** Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2013; **108:** 308-328.
30. **Khan N, Bukhari S, Lakha A, Qaz B, Davis N, Shapiro AB, Kavin H:** Gastroesophageal reflux disease: the case for improving patient education in primary care. J Fam Pract 2013; **62:** 719-725.
31. **McColl KE, Gillen D:** Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. Gastroenterology 2009; **137:** 20-22.
32. **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.
33. **Naunton M, Peterson GM, Blaesel MD:** Overuse of proton pump inhibitors. J Clin Pharm Ther 2000; **25:** 333-340.
34. **Pace F, Pace M:** The proton pump inhibitor test and the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2010; **4:** 423-427.
35. **Ramirez E, Lei SH, Borobia AM, Pinana E, Fudioo S, Munoz R, Campos A, Carcas AJ, Frias J:** Overuse of PPIs in patients ad admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. Curr Clin Pharmacol 2010; **5:** 288-297.
36. **Ramser KL, Sprabery LR, Hamann GL, George CM, Will A:** Results of an intervention in an academic internal medicine clinic to continue, step-down, or discontinue proton pump inhibitor therapy related to a Tennessee Medicaid Formulary change. J Manag Care Pharm 2009; **15:** 344-350.
37. **Reimer C, Söndergaard B, Hilsted L, Bytzer P:** Proton-pump inhibitor therapy indices acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology 2009; **137:** 80-87.
38. **Reimer C:** Safety of long-term PPI therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013; **27:** 443-454.

39. **Rey E, Barceló M, Zapardiel J, Sobreviela E, Munoz M, Diaz-Rubio M:** Is the reflux disease questionnaire useful for identifying GERD according to the Montreal definition? BMC Gastroenterol 2014; **14:** 17.
40. **Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Lind T, Bolling-Sternevald E, Junghard O, Talley NJ, Agreus L:** Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population-the Kalixanda study. Aliment Pharmacol Ther 2006; **23:** 1725-1733.
41. **Rosztóczy A, Izbéki F, Róka R, Németh I, Gecse K, Vadászi K, Kádár J, Vetró E, Tiszlavicz L, Wittmann T:** The evaluation of oesophageal function in patients with different types of oesophageal metaplasia. Digestion. 2011; **84:** 273-280.
42. **Rubenstein JH, Morgenstern H, Appelman H, Scheiman J, Schoenfeld P, McMahon LF Jr, Metko V, Near E, Kellenberg J, Kalish T, Inadomi JM:** Prediction of Barrett's esophagus among men. Am J Gastroenterol 2013; **108:** 353-362.
43. **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.
44. **Shi CW, Gralnek IM, Dulai GS, Towfigh A, Asch S.** Consumer usage patterns of non-prescription histamine2-receptor antagonists. Am J Gastroenterol 2004; **99:** 606-610.
45. **Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME.** Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31; **5:**CD002095.
46. **Simon L, Lonovics J, Tulassay Zs, Wittmann T (szerk.):** A gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD) – emésztőszervi és más megjelenési formák. Budapest, Astra Zeneca Könyvtár, Budapest, 2003.
47. **Tepes B.** Long-term acid inhibition: benefits and harms. Dig Dis 2011; **29:** 476-481.
48. **Thomas L, Culley EJ, Gladowski P, Goff V, Fong J, Marche SM.** Longitudinal analysis of the costs associated with inpatient initiation and subsequent outpatient continuation of proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis in a large managed care organization. J Manag Care Pharm 2010; **16:** 122-129.
49. **Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H.** Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. World J Gastroenterol 2010; **16:** 2323-2330.
50. **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R.** The Montreal definition and classification of Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) – a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006; **101:** 1900-1920.
51. **Vakil N.** Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? Drugs 2012; **72:** 437-445.
52. **Wittmann T, Banai J, Bálint A, Forgács A, Horváth ÖP, Kiss J, Papp J, Tulassay Z.** A GORB belgyógyászati kezelésének határterületei, a sebészi kezelés kérdése. Eur J Gastroenterol Hepatol – Magyar Kiadás, 200; **4:** 57-58.

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

PROPOFOLOS MÉLY SZEDÁCIÓBAN VÉGZETT KOLONOSZKÓPOS BEAVATKOZÁSOK HATÉKONYSÁGÁNAK ÉS SZÖVŐDMÉNYEINEK PROSPEKTÍV VIZSGÁLATA

Dr. Gellért Bálint[1], Dr. Murányi Miklós[2], Dr. Madácsy László[2], Dr. Lippai Dóra[3], Dr. Tulassay Zsolt[3]

(1) Semmelweis Egyetem Doktori Iskola, Budapest
(2) Endo-Kapszula Endoszkópos Centrum, Székesfehérvár
(3) Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Napjainkban a gastrointestinalis endoszkópos vizsgálatok több mint 90%-át propofolos mély szedációban végzik Nyugat-Európában és az USA-ban. Hazánkban a látványosan jobb betegelégedettség és elenyészően ritka szövődmények ellenére ez az arány jóval kisebb. A vizsgálat célja 1000 propofolos mély szedáció mellett végzett kolonoszkópos vizsgálat értékelése endoszkópos és aneszteziológus sikerráta, szövődménymentesség és betegelégedettség szempontjából. A betegek adatait prospektív módon értékelték, amelynek során elkülönítettek egy nubaint és propofolt (n = 190) és egy csak propofolt (n = 810) kapó csoportot. Kiszámolták a coecumelérési arányt, a major vagy minor cardialis vagy pulmonalis szövődmények gyakoriságát, a propofol teljes és indító dózisának átlagát, továbbá az oxigénszaturáció alakulását, a szedáció kezdetétől a beteg spontán ébredéséig eltelt időt és a lábadozási időt, elemezték a Post-Anesthetic Discharge Scoring System (PADSS) pontszámait. Végezetül vizuális analóg skálán (VAS) összehasonlították a betegelégedettséget 55 propofolos szedációban részesült és 55 éberen kolonoszkopizált betegből álló csoportok között. A coecumintubációk aránya az összes betegben 97,3%, a nubain vs. propofolos csoportokban 98,4% vs. 96,8% (p = 0,31) volt. Két percnél tovább tartó major cardiorespiratorcius szövődmény egyszer sem fordult elő. Két percnél rövidebb 80-90% közötti deszaturációt 12 betegben, 80% alatti deszaturációt 5 betegben mértek. A beadott összes propofol mennyiség átlaga 185,5 ± 99,1 mg, ez a nubain vs. propofol csoportokban 80,5 ± 32,8 mg vs. 210,1 ± 93,2 mg (p <0,0001). Az indító propofol dózis a teljes beteganyag esetében 102,6 mg ± 50,7 volt, 40,1 mg ± 13,4 vs.117,2 mg ± 44,8 (p <0,0001). Az ébredési idő átlaga 29,9 perc ± 10,7 (30 perc ± 10,7 vs. 29,83 perc ± 10,7, p = 0,5), a lábadozási idő átlaga 52,7 perc ± 19,3 (51,7 perc ± 23,4 vs. 49,5 perc ± 21,7, p = 0,4), a PADSS-értékek átlaga 9,97 ± 0,3 (9,85 ± 0,6 vs. 10 ± 0,0, p <0,0001) volt. A VAS eredményei a propofol vs. éber betegekben 9,66 ± 0,99 vs. 7,01 ± 2,23 (p <0,0001) voltak. A propofolos szedáció mellet végzett kolonoszkópos vizsgálatok teljesen biztonságosak voltak, kiváló coecumelérési eredményt adtak, és a betegek pozitívabban értékelték az éberen végzett vizsgálatokhoz képest.***

Kulcsszavak: ***kolonoszkópia, propofolos mély szedáció, biztonságosság***

Gellért B, Murányi M, Madácsy L, Lippai D, Tulassay Z: SAFETY AND EFFECTIVENESS DURING OUTPATIENT COLONOSCOPY CARRIED OUT IN DEEP PROPOFOL SEDATION – A PROSPECTIVE STUDY FROM THE ANAESTHESIOLOGIST AND ENDOSCOPIST POINT OF VIEW

SUMMARY: ***More than 90% of gastrointestinal endoscopy procedures are nowadays performed under propofol deep sedation in the Western countries. This ratio is significantly lower in Hungary, despite of the obviously better patient satisfaction and the very low risk of complications during deep sedation. The aim of the study was to evaluate 1000 colonoscopies carried out in deep propofol sedation with respect to endoscopic and anaesthesiologist success rate, complications and patient satisfaction. Prospective collection and evaluation of patient data was performed. 190 patients receiving nalbuphine and propofol and another 810 patients receiving propofol alone were investigated. The cecal intubation rate, the incidence of major and minor cardiovascular and respiratory complications were measured. The propofol induction and total dose, the time from induction to spontaneous awakening, the recovery time and Post Anaesthetic Discharge Scoring System (PADSS) were also compared. Finally, patient satisfaction was evaluated, by comparing the results of visual analogue scales (VAS) filled by 55 patients receiving deep propofol sedation and by 55 patients who underwent conscious colonoscopy. Coecum intubation rate in the whole population was 97.3%, 98.4% vs. 96.8% (p=0.31) in nubain+propofol vs. propofol groups. No major cardiorespiratoric complication lasting more than 2 minutes (min) occurred. Desaturation to SpO2 between 80-90% lasting less than 2 min was seen in 12 patients. SpO2 under 80% last-***

ing less than 2 min was present in 5 patients. The induction propofol dose was 102.6 mg±50.7, corresponding to mean doses of 80.5±32.8 mg and 210.1±93.2 mg in the nubain+propofol and propofol alone groups respectively (p<0.0001). Mean awakening time was 29.9 min±10.7 (30 min±10.7 vs. 29.83 min±10.7, p=0.5), recovery time 52.7 min±19.3 (51.7 min±23.4 vs. 49.5 min±21.7, p=0.4), PADSS results 9.97±0.3 (9.85±0.6 vs. 10±0.0, p<0.0001). VAS's results yielded 9.66±0.99 vs. 7.01±2.23 (p<0.0001) in the propofol vs. conscious group respectively. Colonoscopy procedures implemented in propofol deep sedation turned out to be completely safe, with excellent coecum intubation rate and even patient satisfaction was significantly higher compared to conscious sedation.

Keywords: ***colonoscopy, propofol deep sedation, safety***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *177–183.*

A gastrointestinalis (GI) endoszkópia napjainkra a gasztroenterológia elsődleges diagnosztikus és terápiás eljárásává vált. A vastagbéltükrözés (kolonoszkópia) a colorectalis carcinoma prevenciójában elsődlegesen javasolható, és költséghatékony szűrőeljárás az 50–65 év közötti korcsoportban tünet- és panaszmentes egyénekben is. Hátránya azonban, hogy a kolonoszkópia a betegek számára viszonylag kellemetlen beavatkozásnak számít, ezért a vizsgálati adherencia 50% alatti. Korábbi kérdőíves felméréseink szerint a kolonoszkópia az általunk vizsgált betegek 50%-ában nem, vagy csak minimális kellemetlenséget okozott, míg a betegek 30%-ában elviselhető, és a maradék 20%-ban nem tűrhető hasi fájdalom jelentkezett a vizsgálat alatt az endoszkópos orvos technikai tudásától függetlenül. Ennek ellenére hazánkban a kolonoszkópiát a legtöbb endoszkópos centrumban rutinszerűen éber állapotban végzik. Habár az endoszkópos beavatkozások valóban kivitelezhetők éber állapotban, ennek legnagyobb hátrányát két amerikai tanulmány is kimutatta, amelyek szerint a szedáció nélkül végzett beavatkozásoknak 16%–56%-át idő előtt be kell fejezni a páciens fájdalmai vagy kooperációs zavarok miatt.[18, 20]

A minőségi kolonoszkópia legfontosabb célja a coecum látótérbe hozatala a betegek több mint 95%-ában. Korábbi tanulmányok szerint megfelelő premedikáció és szedáció mellett nagyobb arányban sikerül a coecum elérése, mint szedáció nélkül,[20, 25] megnövelve a tumor vagy polypus felismerésének esélyét. Nem elhanyagolható szempont továbbá, hogy mind az özofago-gasztro-duodenoszkópia, mind a kolonoszkópia esetében elégedettebbek a betegek, és inkább hajlandóak szükség esetén évekkel később jelentkezni a kontrollvizsgálatokra, ha az első vizsgálat szedáció mellett történik.[13] Nem szabad elfelejteni azt sem, hogy a fájdalomérzet nem csupán kellemtelen szubjektív élmény, hanem nem élettani mértékű stresszreakció indukciójára utal. Közismert, hogy minden kóros mértékű stresszhelyzet jelentős kockázatot jelent a szív- és érrendszeri betegségek esetében, amelyek a magyar népesség körében gyakoriak. Ennek következtében a szedáció nélkül végzett endoszkópos vizsgálatok nem elhanyagolható mértékben növelik a kardiovaszkuláris komplikációk esélyét a vizsgálat alatt, amelynek gyakoriságáról pontos statisztikák hazánkban nem állnak rendelkezésre. Jelen tanulmány célja az intézetünkben elvégzett 1000 propofolos mély szedációban történt kolonoszkópos vizsgálat endoszkópos és aneszteziológiai siker, betegelégedettség, illetve komplikációgyakoriság szerinti értékelése volt.

Betegek és módszerek

Kutatásunk során az 2009−2014 közötti időszakban propofolos mély szedációban kolonoszkópián átesett 1000 beteg adatait vizsgáltuk prospektív módon a coecumelérés aránya, az endoszkópos komplikációk gyakorisága, a propofollal történő altatás hatékonysága, biztonságossága és a fájdalommentesség szempontjából. Az adatokat aneszteziológus által kitöltött vizsgálólap és az endoszkópos lelet alapján gyűjtöttük össze. Minden betegnél, aki propofolos altatásban részesült, beválogatási kritérium volt az ASA ≤3 érték. A kutatás során megadtuk a beadott propofol teljes és indító dózisát, kiszámoltuk a coecumelérés arányát, és megadtuk, hogy ebből mennyi volt a ténylegesen sikertelen vizsgálat. A propofolos mély szedáció alatt értékeltük a major vagy minor cardialis vagy pulmonalis szövődmények gyakoriságát. Major szövődménynek tekintettük a malignus ritmuszavar vagy apnoe kialakulását, vagy a 2 percnél tovább tartó vérnyomás- (BP-) kiugrást vagy -esést, tachycardiát, bradycardiát, ill. deszaturációs epizódot. Minor szövődménynek vettük a 2 percnél rövidebb BP-kilengéseket, tachycardia-, bradycardia- vagy deszaturációs epizódokat. Közepes fokú deszaturációt SpO_2 80–89% esetén állapítottunk meg, míg súlyosnak a 80% alatti szaturációértéket tekintettük. Vizsgáltuk továbbá a szedáció kezdetétől a beteg spontán ébredéséig eltelt időt, és az elengedésig szükséges lábadozási időt is. Elemeztük a Post-Anesthetic Discharge Scoring System (PADSS) értékeit a szedáció utáni panaszmentes ébredés értékelésének céljából.[2] A cardiorespiratoricus szövődmények kivételével minden adat megadása során elkülönítettünk egy nubaint és propofolt (n = 190), valamint egy csak propofolt (n = 810) kapó betegcsoportot.

Végezetül a betegelégedettséget prospektív módon, kérdőíves rendszerrel, vizuális analóg skálával (VAS)

1. táblázat. Betegelégedettségi kérdőív

Páciens életkora: **Neme:**

1. **Milyennek találta az aktuális beavatkozást?** Kérjük 0–10-ig terjedő skálán értékelje; 0: ha sokkal rosszabb volt, mint amire számított, 5: ha a várakozásoknak megfelelő volt, 10: ha sokkal jobb volt, mint amire számított
   Értékelés: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2. **Összességében milyen élménynek élte meg a beavatkozást?** Kérjük 0–10-ig terjedő skálán értékelje; 0: ha szörnyű volt, 10: ha kiváló
   Értékelés: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. **Mennyire volt fájdalmas a beavatkozás?** Kérjük 0–10-ig terjedő skálán értékelje; 0: ha ez volt élete legnagyobb fájdalma, 10: ha egyáltalán nem fájt
   Értékelés: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4. **Szükség esetén alávetné-e magát még egyszer a vizsgálatnak?** Kérjük 1–10-ig értékleje; 1: ha soha többé, 2: csak ha nincs más lehetőség, 5: ha szükséges, igen, 7: ha igen, önként, 10: ha igen, másnak is ajánlom
   Értékelés: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. **Mennyire volt kellemetlen a vizsgálat?** Kérjük 0–10-ig értékleje; 1: ha nagyon kellemetlenül, 2: ha a vizsgálat alatt hosszú ideig kellemetlenül érezte magát. 5: annyira volt kellemetlen, amennyire vártam. 7: A vizsgálat nagy része alatt kényelmesen érezte magát. 10: Az egész vizsgálat alatt kényelmesen érezte magát.
   Értékelés: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

55 betegben propofolos mély szedáció mellett és 55 kontroll betegben premedikáció nélkül végzett kolonoszkópos vizsgálat után mértük fel. Ennek során egy korábban validált kérdőívben 5 kérdést tettünk fel a vizsgálattal kapcsolatos szubjektív élményekről, amelyeket a betegek VAS-on 1-től 10-ig értékeltek (*1. táblázat*). A nagyobb pontszám jobb szubjektív élményt jelentett. Az első kérdés arra irányult, hogy a vizsgálatot utólag olyannak találta, mint amilyennek gondolta, ill. jobbnak vagy rosszabbnak élte meg. A második kérdésben azt kérdeztük, hogy összességében szubjektíven milyennek élte meg a vizsgálatot. A hármas kérdés arról szólt, hogy mennyire volt fájdalmas a vizsgálat, a négyes pedig arról, hogy szükség esetén alávetné-e magát még egyszer a vizsgálatnak. Az utolsó pontban arra voltunk kíváncsiak, hogy összességében mennyire volt kellemetlen a vizsgálat. Ezen betegek altatása csak propofollal történt. A kérdőívre adott válaszok eredményeit összehasonlítottuk 55 éber kolonoszkópián átesett beteg által kitöltött ugyanilyen kérdőív eredményeivel.

Statisztikai módszerek és adatfeldolgozás

Az elemzés során feljegyeztük vizsgálatonként az indító és teljes propofol dózist, az altatás kezdetén és közben mért legkisebb oxigénszaturáció értéket, valamint a vizsgált közbeni legmagasabb és legalacsonyabb vérnyomás- (BP_{max} és BP_{min}) és pulzusértékeket (P_{max} és P_{min}). Megadtuk minden érték kapcsán az átlagot, legnagyobb és legkisebb értékeket és a szórást. Az adatok kiértékelése során a vizsgált paraméterek tekintetében a betegcsoportok közti különbségek kimutatása céljából kétmintás t-próbát alkalmaztunk, az eredmények között szignifikáns különbséget 0,05 alatti p-érték esetén állapítottuk meg.

Eredmények

Az 1000 kolonoszkópiás vizsgálatból 942 során sikerült a coecumot intubálni. A sikertelen esetek közül 13 esetben volt endoszkóppal nem átjárható tumoros szűkület, 19 esetben korábban bélreszekció történt, melyből mind a 19 esetben sikerült elérni az anastomosist. Összességében így a teljes beteganyagot tekintve 2,6% (26 alkalom) volt ténylegesen sikertelen a coecumelérések aránya. A tumoros szűkületeket és a bélreszekciós betegeket kizárva a sikeres totál kolonoszkópiák aránya 942/968, azaz 97,3%-nak adódott. A nubainos és a csak propofolt kapó csoport között nem volt szignifikáns különbség a coecumintubáció tekintetben (CI 95%, 98,4% vs. 96,8%, p = 0,31).

A beavatkozások alatt minden beteget folyamatosan monitoroztunk, EKG-, vérnyomás- és szaturációmérés mellett. A propofolos mély szedációban végzett kolonoszkópiák alatt egyszer sem lépett fel malignus szívritmuszavar, ill. tartós apnoeepizód. A vizsgálatok során nem volt súlyos, 2 percnél tovább tartó deszaturációs epizód. Összességében az 1000 propofolos mély szedációban végzett kolonoszkópos vizsgálat során

major szövődményünk nem fordult elő. Két percnél rövidebb, mérsékelt fokú, 90% alatti deszaturációt 12 betegben, súlyos fokú, 80% alatti deszaturációt 5 betegben dokumentáltunk, mely minden esetben 60 másodpercen belül reverzíbilis volt maszkos, 100% oxigénnel történő mechanikus lélegeztetéssel, intubáció nélkül. Az átlagos szaturációérték 98,3% ± 2,4 volt, a legalacsonyabb 72% volt. Az induló BP-érték a teljes betegcsoport esetében átlagosan 142/73 Hgmm ± 20/13 volt. A vizsgálatok során feljegyeztük az egyes beavatkozások alatt mért legmagasabb és legalacsonyabb BP-értékek átlagát (BP_{max} és BP_{min} átlag): BP_{max} 130/68 Hgmm ± 18/13, a BP_{min} 104/53 Hgmm ± 13/12. A kolonoszkópos vizsgálatok során mért legmagasabb BP-érték 198/104 Hgmm, míg a legalacsonyabb 59/27 Hgmm volt. Az induló pulzusérték 84/min ± 15 volt. A mért legmagasabb pulzusértékek átlaga 84/min ± 13,5, míg a legalacsonyabb pulzusértékek átlaga 72/min ± 12,5 volt. A legmagasabb szívfrekvencia 136/min, míg a legalacsonyabb 36/min volt. Egyik kritikus tachycardiavagy bradycardiaepizód sem tartott tovább 2 percnél, a bradycardiákat atropin, a tachycardiákat pedig metoprolol intravénás adásával kezeltük (*2. és 3. táblázat*).

A teljes betegcsoport esetében a beadott összes propofol mennyisége átlagosan 185,5 mg ± 99,1 volt. A nubaint is kapó csoportban ez az érték 80,5 ± 32,8 mg, míg a csak propofolt kapó betegeknél 210,1 ± 93,2 mg volt. Szignifikáns különbség mutatkozott ebben a tekintetben a két csoport között ($p < 0,0001$). Az indító propofoldózis a teljes betegcsoport esetében átlag 102,6 ± 50,7 mg volt. A propofol mellett nubaint is kapó csoportban 40,1 ± 13,4 mg, a csak propofolt kapó betegekben pedig 117,2 ± 44,8 mg volt az indító dózis. Ebben az esetben is szignifikáns különbség volt a csoportok közt ($p < 0,0001$). A propofol beadása és a spontán ébredés közötti időtartam átlagosan 30 ± 10,7 percet tett ki mindkét csoportban, ebből átlagosan 14 perc volt maga a kolonoszkópia elvégzése. Szignifikáns különbség nem mutatkozott ebben a tekintetben (CI 95%, 30 ± 10,7 perc vs. 29,83 ±10,7 perc, $p = 0,5$). A lábadozási idő átlaga az összes betegben 54,1 ± 19,5 perc volt, és a két betegcsoport között itt sem volt szignifikáns eltérés (CI 95%, 51,7 ± 23,4 perc vs. 49,5 ± 21,7 perc, $p = 0,4$). PADSS pontérték átlagban 9,97 ± 0,3 volt, és a két csoport között szignifikáns különbség mutatkozott (CI 95%, 9,85 ± 0,6 vs. 10 ± 0,0, $p < 0,0001$), mert csak a nubaint és propofolt is kapó csoportban fordult elő egyedül vizsgálat utáni múló hányinger, hányás és rosszullét 12 esetben.

A vizsgálatot követően elégedettségüket VAS-on jelző, szedációban részesült betegek 58%-a nő volt, az átlagéletkor 48,9 évnek mutatkozott. A kolonoszkópián éberen átesett betegek 44%-a volt nő, és az átlagéletkor 56,4 év volt. A nemet és életkort tekintve

2. táblázat. A vizsgált paraméterek eredményei

Betegszám	1000
BP_{max} (Hgmm)	198/104
BP_{min} (Hgmm)	59/27
BP_{max} átlag (Hgmm)	130/68 ± 18/13
BP_{min} átlag (Hgmm)	104/53 ± 13/12
P_{max} (/perc)	138
P_{min} (/perc)	36
P_{max} átlag (/perc)	84 ± 15
P_{min} átlag (/perc)	72 ± 12,5
Sat. $O_{2\ min}$ (%)	72
Sat. $O_{2\ min}$ átlag (%)	98,3 ± 2,4

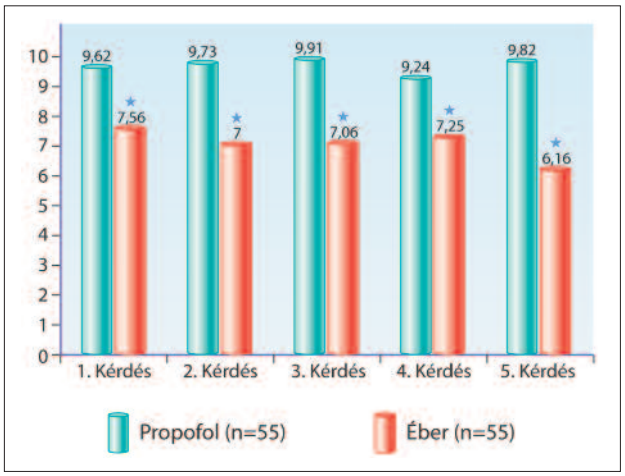
BP_{max}: a mért legmagasabb vérnyomásérték; BP_{min}: a mért legalacsonyabb vérnyomásérték; BP_{max} átlag: minden betegnél mért legmagasabb vérnyomásértékek átlaga; BP_{min} átlag: minden betegnél mért legalacsonyabb vérnyomásértékek átlaga; P_{max}: a mért legmagasabb pulzusérték; P_{min}: a mért legalacsonyabb pulzusérték; P_{miax} átlag: minden betegnél mért legmagasabb pulzusértékek átlaga; P_{min} átlag: minden betegnél mért legalacsonyabb pulzusértékek átlaga; Sat. $O_{2\ min}$: a mért legalacsonyabb oxigénszaturáció-érték; Sat. $O_{2\ min}$ átlag: minden betegnél mért legalacsonyabb oxigénszaturáció-értékek átlaga)

3. táblázat. További vizsgált paraméterek eredményei

	Teljes betegcsoport (n = 1000)	Nubain+propofol (n = 190)	Propofol (n = 810)	Szignifikancia szint (p<0,05)
Coecumelérési arány (%)	97,3	98,4	96,8	p=0,31
Teljes propofoldózis (mg)	185,5 ± 99,1	80,5 ± 32,8	210,1 ± 93,2	p<0,0001
Indító propofoldózis (mg)	102,6 ± 50,7	40,1 ± 13,4	117,2 ± 44,8	p<0,0001
PADSS átlag	9,97 ± 0,3	9,85 ± 0,6	10 ± 0,0	p<0,0001
Az altatás időtartama (perc)	29,9 ± 10,7	30 ± 10,7	29,83 ± 10,7	p=0,5
Lábadozási idő (perc)	52,7 ± 19,3	51,7 ± 23,4	52,9 ± 18,3	p=0,4

PADSS (post anaesthetic discharge scoring system): altatás utáni állapotfelmérő pontrendszer

a két betegcsoport között nem volt szignifikáns különbség. A válaszok VAS-on jelzett eredményeit tekintve minden kérdés esetében szignifikánsan jobb pontszám született a propofolos szedációban részesült betegcsoportban a kontrollhoz képest: 1. kérdés: 9,6 ± 1,11 vs. 7,6 ± 2,14, p <0,0001. 2. kérdés: 9,7 ± 0,56 vs. 7 ± 2,24, p <0,0001. 3. kérdés: 9,9 ± 0,35 vs. 7,1 ± 1,90, p <0,0001. 4. kérdés: 9,2 ± 1,63 vs. 7,3 ± 2,70, p <0,0001, 5. kérdés: 9,8 ± 0,51 vs. 6,2 ± 1,95, p <0,0001. Az öt kérdésre adott értékelések összesített eredményének átlaga 9,7 ± 0,99 vs. 7,0 ± 2,23, p <0,0001 (*1. ábra*).



1. ábra. Szubjektív betegelégedettség a propofolt kapó és az éberen kolonoszkopizált betegekben a VAS eredményi alapján

*p <0,05

Megbeszélés

Tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat hazánkban, ahol propofolos mély szedáció mellett kolonoszkópián átesett nagyszámú beteget vizsgáltak a propofolos altatás biztonságossága, hatékonysága, valamint a vizsgálat fájdalommentessége és a mellékhatások szempontjából. Az intézetünkben 2009 és 2014 között 1000 propofolos mély szedációban végzett kolonoszkópos vizsgálatot elemeztük prospektív módon a fenti kritériumok alapján. Míg Magyarországon egy 2011-ben megjelent multicentrikus tanulmány alapján a kolonoszkópiák mindössze 29%-ában alkalmaztak valamilyen szedációt,[14] addig ugyanez az arány például Németországban 91% volt egy 2013-as felmérés alapján.[19] Ugyanekkor ez a szám a gasztroszkópia és kolonoszkópia vonatkozásában egy 2006-ban készült tanulmány szerint az USA-ban 98% fölötti érték volt.[4] Az endoszkópiában az elmúlt évtizedben a premedikációra leggyakrabban használt szedatívumok a benzodiazepinek önmagukban, vagy opiátokkal kombinációban adva. A leggyakrabban alkalmazott benzodiazepinek a midazolam és a diazepam, míg a fentanyl és meperidin a legtöbbet használt opiátszármazékok.[24] Nyugat-Európában és az USA-ban az utóbbi 10 évben egyre nagyobb teret nyer a propofolos mély szedáció szinte kizárólagos alkalmazása az endoszkópos beavatkozások során.[8]

A propofol nagyfokú lipidoldékonyságának következtében gyorsan átjut a vér-agy gáton, és hamar (30–60 mp) csökkenti az ébrenlétet. A kezdeti bolus propofol beadása után a hatás gyorsan kialakul, de percek alatt gyengül, és 5–10 percen belül meg is szűnik (2–4 perces felezési idő), mert gyorsan eloszlik más, kevésbé jól átáramlott szövetekben, és konjugációja azonnal megkezdődik a májban. Ezért tartósabb hatáshoz szükség van fenntartó dózisú infúzióra, vagy további, kisebb dózisú bolusok ismételt adására. Ezek a hatások kiváló anesztetikummá teszik a propofolt olyan rövid ideig tartó beavatkozások során, mint a kolonoszkópia. A propofol adható önmagában is, ilyenkor viszonylag nagyobb adag adása szükséges a megfelelő mértékben mély szedatív hatás eléréséhez. Ez azonban könnyen a szűk terápiás tartomány átlépéséhez vezethet, aminek hypotonia és átmeneti apnoe lehet a következménye. Ezek a szövődmények azonban gyorsan visszafordíthatók a szer további fenntartó adagjának csökkentésével.[21] A propofolt benzodiazepinnel vagy opiáttal együtt adva hipnotikus és szedatív hatása potencírozható, és így a propofol szükséges dózisa csökkenthető,[15] azonban a légzésdepriméló mellékhatás összeadódhat.

A szedáció és analgesia mértéke alapján 4 szintet különböztetünk meg az aneszteziológiában (*4. táblázat*). Az endoszkópos beavatkozások korábban *éber* tudati állapotú szedáció mellett történtek. Ezzel ellentétben a propofol adása *mély szedációt* idéz elő, mely során az altatott beteget nem lehet könnyen felébreszteni, de ismételt szóbeli vagy fájdalmas taktilis ingerekre még mindig célzott választ tud adni. Légzéstámogatásra ilyenkor már szükség lehet.[24]

A propofolos narkózisban történő gastrointestinalis endoszkópiák terjedésének egyik oka Nyugaton, hogy minden, a témában megjelent tudományos közlemény szerint a propofol adása mellett végzett endoszkópos beavatkozások teljesen biztonságosak a cardiopulmonalis szövődmények szempontjából. Több olyan összefoglaló tanulmány is született, amelyek randomizált kontrollált vizsgálatokat gyűjtöttek össze, és elemeztek annak kiderítése céljából, hogy a propofol adása előnyösebb-e a hagyományosan használt szedatívumokkal szemben a GI endoszkópiák terén. Ezek részletesen kifejtik, hogy a propofol adása során nem léptek fel súlyos cardiorespiratoricus szövődmények, ellenben gyorsabb ébredési és lábadozási időt, szövődménymentesebb ébredés utáni lábadozást és a páciensek részéről nagyobb együttműködést figyeltek meg, mint a többi szer esetében.[1, 5, 13, 17, 23]

Ezen felül a nemzetközi irodalmi adatok alapján propofol adása kiválónak bizonyult akár a minőségi kolonoszkópia, akár a coecumelérési idő, akár az eszköz kihúzási ideje, polypusdetektálás vagy a nyugodt

4. táblázat. A szedáció és analgesia formái

	Minimális szedáció/ anxiolysis	Éber tudati állapotú szedáció	Mély szedáció	Általános anesztézia
Válaszkészség	Normális válasz verbális ingerekre	Adekvát válasz verbális és taktilis stimulusokra	Adekvát válasz ismételt verbális vagy fájdalom-ingerekre történő ébresztés után	Ébreszthetetlen még fájdalomingerekkel is
Légutak biztosítása	Nincs szükség beavatkozásra	Nincs szükség beavatkozásra	Néha beavatkozás szükséges	Mesterséges lélegeztetés gyakran szükséges
Spontán légzés	Változatlan	Adekvát	Inadekvát lehet	Gyakran elégtelen
Szív- és érrendszer	Változatlan	Adekvát	Általában nem érintett	Befolyásolhatja a működését

beavatkozás szempontjából.[26] Ezek az adatok megegyeznek a saját vizsgálataink során tapasztaltakkal, ugyanis a mi vizsgálataink során sem fordult elő egyszer sem malignus szívritmuszavar vagy tartós apnoeepizód.

További érvként mutatkozik a propofol használata mellett, hogy a betegek számára teljesen fájdalom- és kellemetlenségmentessé teszi a vizsgálatot nagyszámú irodalmi adat alapján. Koshi és mtsai 274, idősebb korosztályhoz tartozó betegen végzett prospektív vizsgálata során összehasonlították a propofol adása,valamint a midazolam, ill. meperidin adása mellett végzett GI endoszkópiákat a betegelégedettség és a biztonságosság szempontjából. Azt találták, hogy a propofol mellett kétszer jobb volt a betegek komfortérzete, mélyebb szedációt eredményezett, és az ébredési, valamint lábadozási idő is rövidebbnek mutatkozott a beavatkozások során.[12] Ezeket az eredményeket tovább erősítették Jackson és mtsai adatai,[10] és teljesen hasonló eredményekre jutottak más szerzők is.[3, 9, 23] Itt fontosnak tartjuk megemlíteni, hogy a beteg által megélt jobb szubjektív élmény azon kívül, hogy a páciens számára elviselhetőbbé teszi a kolonoszkópos vizsgálatot, szignifikánsan javítja a coecumelérési arányt, és így hozzájárul a minőségi kolonoszkópia elsődleges céljához. Saját kérdőíves prospektív vizsgálatunk során kapott eredményeink is alátámasztják azt, hogy a betegek inkább részesítik előnyben a propofollal történő mély szedáció mellett végzett kolonoszkópiát, mint az éberen történő beavatkozásokat.

A tápcsatornai endoszkópiák során a propofollal végzett szedáció elterjedésével együtt a nem aneszteziológus által adott propofollal (non-anesthesiologist administerd propofol, NAAP) történő beavatkozás is egyre elterjedtebb lesz Nyugat-Európában és az USA-ban. Ennek hátterében elsősorban a költséghatékonyság áll. Ilyenkor egy aneszteziológus szakasszisztenst vagy magát az endoszkópos orvost külön tanfolyamon képezik ki a propofol adására és a lehetséges szövődmények kezelésére. Ennek során a propofolt adó személyzetnek képesnek kell lennie a felső és alsó légúti komplikációk kezelésére, amely magába foglalja a manuális légútbiztosítást, oralis és nasalis lélegeztetőgépek használatát és a megfelelő ballonos lélegeztetési technikákat. Természetesen az újjáélesztési protokollok (basic és advanced life support, BLS és ALS) ismerete és alkalmazása is feltétel. Fontos feltétele azonban a NAAP vizsgálatoknak, hogy a propofol adását végző és a beteget monitorozó személy nem lehet azonos az endoszkópos beavatkozást végző teammel (endoszkópos orvos és szakasszisztens). Több irodalmi adatot is találunk arra vonatkozóan, hogy az ily módon történő altatás mellett végzett endoszkópos beavatkozások biztonságosak egészséges páciensek (ASA-kockázat 0−2) esetében, és az aneszteziológus jelenléte nem jelent előnyt a vizsgálat kimenetelének szempontjából, viszont nagyon költséges.[6, 11, 22, 27] Hazánkban egyelőre nem engedélyezett az NAAP, és a mi vizsgálataink is ennek megfelelően történtek. Véleményünk szerint a beteg altatási kockázatának megfelelő meghatározása és az esetleges súlyos szövődmények kezelésének szükségessége miatt egyértelműen indokolt az aneszteziológus jelenléte a propofol adása mellett történő GI endoszkópiák során. Különösen szükség van aneszteziológus jelenlétére nagyobb kockázatú, egyidejűleg több betegségben is szenvedő, kórházi fekvő betegek esetében (ASA >3). Napjainkig csak korlátozott számú olyan tudományos közlemény áll rendelkezésre, amely nagyszámú betegben, véletlenszerű besorolással összehasonlította volna az NAAP és az aneszteziológus által adott propofol (anesthesiologist administerd propofol, AAP) alkalmazásával végzett vizsgálatokat a szövődmények szempontjából, és egyértelműen alátámasztotta volna az előbbi kockázatmentességét. Konkrétan ezzel a témával kapcsolatban mindössze egy 90 beteget felölelő vizsgálat látott napvilágot. Ennek során 18 és 80 év közötti, ASA 1 vagy 2 csoportba tartozó betegeket vizsgáltak, és nem találtak különbséget a két módszer között a vizsgálat nehézsége, a coecumelérési idő és a teljes vizsgálati idő szempontjából.[16] Emellett arról is születtek már eredmények, hogy a

komplikációmentesség ellenére a vizsgálat nyugodtságát tekintve a NAAP-vizsgálatokkal sem az endoszkópiát végző orvos, sem a betegek nem voltak annyira elégedettek, mint az AAP-vizsgálatok esetében.[7]

Következtetések

Vizsgálatunk alátámasztotta a szakirodalomban tapasztaltakat, miszerint az aneszteziológus által irányított, propofollal végzett mély szedáció mellett a kolonoszkópos beavatkozások biztonságosak az egynapos ellátási protokollal és aneszteziológiai tárgyi minimumfeltételekkel rendelkező intézmények keretei között. Amellett, hogy a betegek számára fájdalom- és kellemetlenségmentessé teszik az endoszkópos vizsgálatot, diagnosztikai szempontból is előnyösebbek. Az is megállapítható, hogy szövődmények kialakulásának esélye nem növekszik a hagyományos benzodiazepinnel elért szedációhoz képest, és súlyos szövődmények kialakulására csak elenyészően kicsi az esély.

Irodalom

1. **Bo LL, Bai Y, Bian JJ, Wen PS, Li JB, Deng XM:** Propofol vs traditional sedative agents for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2011; **17:** 3538-3543.
2. **Chung F, Chan VW, Ong D:** A post-anesthetic discharge scoring system for home readiness after ambulatory surgery. J Clin Anesthesia 1995; **7:** 500-5066.
3. **Cohen LB, Hightower CD, Wood DA, Miller KM, Aisenberg J:** Moderate level sedation during endoscopy: a prospective study using low-dose propofol, meperidine/fentanyl, and midazolam. Gastrointestinal Endoscopy 2004; **59:** 795-803.
4. **Cohen LB, Wecsler JS, Gaetano JN, Benson AA, Miller KM, Durkalski V, Aisenberg J:** Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. Am J Gastroenterol 2006; **101:** 967-974.
5. **Ferreira AO, Cravo M:** Sedation in gastrointestinal endoscopy: Where are we at in 2014? World J Gastrointestinal Endoscopy 2015; **7:** 102-109.
6. **Friedrich K, Stremmel W, Sieg A:** Endoscopist-administered propofol sedation is safe – a prospective evaluation of 10,000 patients in an outpatient practice. J Gastrointestinal Liver Dis 2012; **21:** 259-263.
7. **Goudra BG, Singh PM, Gouda G, Borle A, Gouda D, Dravida A, Chandrashakhara V:** Safety of Non-anesthesia Provider-Administered Propofol (NAAP) Sedation in advanced gastrointestinal endoscopic procedures: Comparative meta-analysis of pooled results. Dig Dis Sci 2015.
8. **Heuss LT, Inauen W:** The dawning of a new sedative: propofol in gastrointestinal endoscopy. Digestion 2004; **69:** 20-26.
9. **Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Kato N, Kamijima T, Ichise Y, Tanaka N:** Safety and effectiveness of propofol sedation during and after outpatient colonoscopy. World J Gastroenterol 2012; **18:** 3420-3425.
10. **Jackson FW:** Re: Koshy et al. − Propofol versus midazolam and meperidine for conscious sedation in GI endoscopy. Am J Gastroenterol 2001; **96:** 2523.
11. **Kim EH, Lee SK:** Endoscopist-directed propofol: pros and cons. Clin Endosc 2014; **47:** 129-134.
12. **Koshy G, Nair S, Norkus EP, Hertan HI, Pitchumoni CS:** Propofol versus midazolam and meperidine for conscious sedation in GI endoscopy. Am J Gastroenterol 2000; **95:** 1476-1479.
13. **McQuaid KR, Laine L:** A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. Gastrointestinal Endoscopy 2008; **67:** 910-923.
14. **Müllner K, Tulassay Z:** [Sedation and analgesia during gastrointestinal endoscopy]. Orvosi Hetilap 2011; **152:** 428-436.
15. **Paspatis GA, Manolaraki M, Xirouchakis G, Papanikolaou N, Chlouverakis G, Gritzali A:** Synergistic sedation with midazolam and propofol versus midazolam and pethidine in colonoscopies: a prospective, randomized study. Am J Gastroenterol 2002; **97:** 1963-1967.
16. **Poincloux L, Laquiere A, Bazin JE, Monzy F, Artigues F, Bonny C, Abergel A, Dapoigny M, Bommelaer G:** A randomized controlled trial of endoscopist vs. anaesthetist-administered sedation for colonoscopy. Dig Liver Dis 2011; **43:** 553-558.
17. **Qadeer MA, Vargo JJ, Khandwala F, Lopez R, Zuccaro G:** Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; **3:** 1049-1056.
18. **Rex DK, Lehman GA, Hawes RH, O'Connor KW, Smith JJ:** Performing screening flexible sigmoidoscopy using colonoscopes: experience in 500 subjects. Gastrointestinal Endoscopy 1990; **36:** 486-488.
19. **Riphaus A, Geist F, Wehrmann T:** Endoscopic sedation and monitoring practice in Germany: re-evaluation from the first nationwide survey 3 years after the implementation of an evidence and consent based national guideline. Zeitschrift fur Gastroenterologie 2013; **51:** 1082-1088.
20. **Rodney WM, Dabov G, Orientale E, Reeves WP:** Sedation associated with a more complete colonoscopy. J Family Practice 1993; **36:** 394-400.
21. **Short TG, Plummer JL, Chui PT:** Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. Br J Anaesth 1992; **69:** 162-167.
22. **Sieg A:** Propofol sedation in outpatient colonoscopy by trained practice nurses supervised by the gastroenterologist: a prospective evaluation of over 3000 cases. Zeitschrift fur Gastroenterologie 2007; **45:** 697-701.
23. **Singh H, Poluha W, Cheung M, Choptain N, Baron KI, Taback SP:** Propofol for sedation during colonoscopy. The Cochrane database of systematic reviews. 2008: CD006268.
24. **Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal E, Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, Anderson MA, Banerjee S, Dominitz JA, Fanelli RD, Gan SI, Harrison ME, Ikenberry SO, Shen B, Stewart L, Khan K, Vargo JJ:** Sedation and anesthesia in GI endoscopy. Gastrointestinal Endoscopy 2008; **68:** 815-826.
25. **Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Vatn MH:** Patient tolerance of colonoscopy without sedation during screening examination for colorectal polyps. Gastrointestinal Endoscopy 2000; **52:** 606-610.
26. **Triantafillidis JK, Merikas E, Nikolakis D, Papalois AE:** Sedation in gastrointestinal endoscopy: current issues. World J Gastroenterol 2013; **19:** 463-481.
27. **Vargo JJ, Cohen LB, Rex DK, Kwo PY:** Position statement: Nonanesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. Am J Gastroenterol 2009; **104:** 2886-92.

Levelezési cím: Dr. Gellért Bálint
Semmelweis Egyetem Doktori Iskola; Endo-Kapszula Endoszkópos Centrum, Székesfehérvár
8000 Székesfehérvár, Budai út 316.
Telefon: +3630/249-55-75
e-mail: gelbnt@hotmail.hu

KIFEJEZETT SUGÁRKÁROSODÁS RÉGIÓS EMLŐBESUGÁRZÁS UTÁN – ESETTANULMÁNY

Kiscsatári Laura[(1)], Dr. Végváry Zoltán[(1)], Dr. Nagy Nikoletta[(2)], Dr. Széll Márta[(2)], Dr. Haracska Lajos[(3)], Dr. Kahán Zsuzsanna[(1)]

(1) Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika
(2) Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet
(3) MTA Szegedi Biológiai Kutató Központ, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A szerzők hetvenhárom éves emlőrákos nőbetegük adjuváns onkológiai kezelését követő radiogén szöveti károsodás esetét ismertetik. A közepes általános állapotú idős betegnél a nagy rizikójú emlőrák miatt alkalmazott komplex onkológiai kezelés [adjuváns CMF (cyclophosphamid, methotrexat, 5-fluorouracil) kemoterápia, az operált emlő, a nyirokrégiók és a tumorágy besugárzása, és tamoxifenterápia a sugárkezeléssel egy időben] után 3 évvel a besugárzásnak megfelelően progresszív radiogén tüdőfibrosist és lágyrész-károsodást figyeltek meg. Utóbbi következményeként a jobb felső végtag lymphoedemáját, artériás és vénás keringési zavarát és neurogén károsodását is előidézte. Kombinált fibrosisellenes terápiát (pentoxyfillin és E-vitamin) alkalmazva idővel némi javulás következett be. A genetikai vizsgálat az ataxia teleangiectasia mutated (ATM) gén, illetve a BRCA1 és BRCA2 gének mutációját kizárta. Az esetbemutatással arra kívánják felhívni a figyelmet, hogy az adjuváns terápia megtervezésekor a sugárkárosodás rizikótényezőjeként figyelembe kell venni a beteg korát, általános állapotát, társbetegségeit, a szisztémás terápiák hatását és a régiós besugárzás kifejezettebb károsító hatását. A munkát részben a TÁMOP 422A-11/1/KONV-2012-0035 pályázat támogatásával végezték.***

Kulcsszavak: ***ataxia teleangiectasia (ATM) gén, BRCA gének, emlőrák, sugárérzékenység, sugárkárosodás***

Kiscsatári L, Végváry Z, Nagy N, Széll M, Haracska L, Kahán Zs: SIGNIFICANT RADIATION-INDUCED DAMAGE AFTER REGIONAL BREAST IRRADIATION

This is a case report of a 73-year old patient who after having been treated with adjuvant oncological therapy, developed significant late radiation damage. The patient with high-risk breast cancer in acceptable physical performance status received complex adjuvant oncological therapy (CMF chemotherapy, concomitant tamoxifen treatment with postoperative radiotherapy to the operated breast, lymph node regions and the tumor bed); 3 years later, the progressive damage of the ipsilateral lung and the soft tissues was observed. As a consequence, the obstruction of the lymphatic and blood circulation of the right upper extremity, and its neurogenic defect were observed. Combined anti-fibrosis therapy (with pentoxyfillin and vitamin E) resulted in slight improvement after a while. Genetic tests excluded the mutation of the ataxia teleangiectasia mutated (ATM) or the BRCA1 and BRCA2 genes. The authors conclude that the risk factors of radiation sequelae such as the age, the general performance status and comorbidities of the patient, the effects of systemic therapies and the increased potential of regional radiotherapy to cause radiogenic damage should be considered when treatment decision is to be made. This work was partly supported by the TÁMOP 422A-11/1/KONV-2012-0035 research grant.

Keywords: ***ataxia teleangiectasia (ATM) gene, BRCA genes, breast cancer, radiation damage, radiosensitivity***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *184–188.*

Esetbemutatás

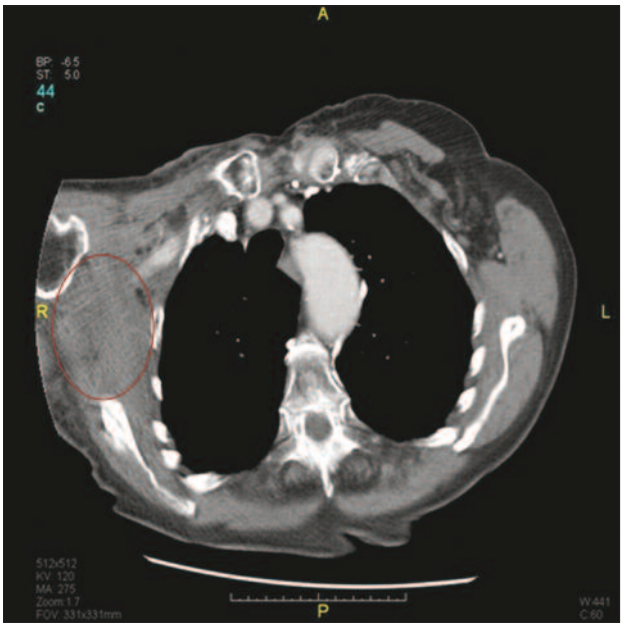
A 73 éves nőbeteg 2005-ben vette észre a jobb emlő tumorát. Klinikai vizsgálattal a jobb emlő külső negyedeinek határán 2 cm-es, mobilis kemény csomó, a jobb axillában körülbelül 2 cm nagyságú nyirokcsomó volt tapintható. Széles excisio történt axillaris block dissectióval. Szövettani eredmény: invazív ductalis carcinoma, grade 3, pT2 (22 mm), érinvázió, pN2 (4/11); ER: 90%, PR: 40%, HER2: 1+, posterior reszekciós szél: 0,1 mm. A műtét után kemoterápiát (6 ciklus CMF), tamoxifenterápiát (20 mg 5 éven át) és azzal egy időben posztoperatív sugárkezelést kapott (operált emlő és nyirokrégiók: 25 x 2 Gy, tumorágy boost: 8 x 2 Gy).

A beteg legközelebb 3 év múlva jelentkezett klinikánkon vizsgálatra, amikor felmerült, hogy a jobb emlő és a jobb felső végtag krónikus duzzanata, fájdalma hátterében vénás thrombosis és/vagy daganatos recidí-

va áll. Elmondta, hogy a sugárkezelés után körülbelül egy évvel egyre fokozódó kéz-, illetve végtagduzzanat jelentkezett, fájdalommal. Fizikális vizsgálattal a jobb felső végtag lymphoedemája, a vállövnek megfelelően tágult vénás kollaterális hálózat látszott, az emlő kemény tapintatú volt. Doppler-ultrahang-vizsgálat a jobb felső végtag subcutan szöveteinek oedemája és tágult kanyargós vénái mellett a v. subclavia szabályos keringését mutatta, a jobb felső végtag mélyvénás keringése végig megtartott volt, de a v. cephalica és basilica feltehetőleg kompressziójuk miatt nem volt felismerhető. Sem mélyvénás thrombosis, sem daganatkiújulás nem volt igazolható. A panaszok fokozódásával a jobb kar izomereje is csökkent, emiatt önellátásra is képtelenné vált (*1. ábra A*). A jobb kéz esetenkénti rohamszerű elfehéredéséről is beszámolt. Fizikális vizsgálattal a jobb felső végtag oedemás, mozgása beszűkült és paretikus volt. A vállnak megfelelően tágult vénás kollaterálisok mutatkoztak, a kéz ujjai sápadtak, kontraktúrában rögzültek. Az emlő zsugorodott, az ellenoldalinál lényegesen kisebb és a hónalj felé elhúzott, állománya fibroticus volt, a mellkasfal lágy részei páncélszerűen feszültek. Mellkasi CT-vel a besugárzott régiónak megfelelően kiterjedt lágyrész- és tüdőfibrosis látszott (*2. ábra, 3. ábra A*).



1. ábra. A) Radiogén károsodás tünete a besugárzásnak megfelelően: a jobb emlő zsugorodott, bőre megvastagodott, fényes, a vállnak megfelelően tágult vénás kollaterálisok, végtagoedema; a váll mozgása beszűkült, a jobb felső végtag izomereje csökkent. Diffúz hiperpigmentáció, a mamillának megfelelően hipopigmentáció. B) Fibrosisgátló kezelés hatására az eltérések javultak



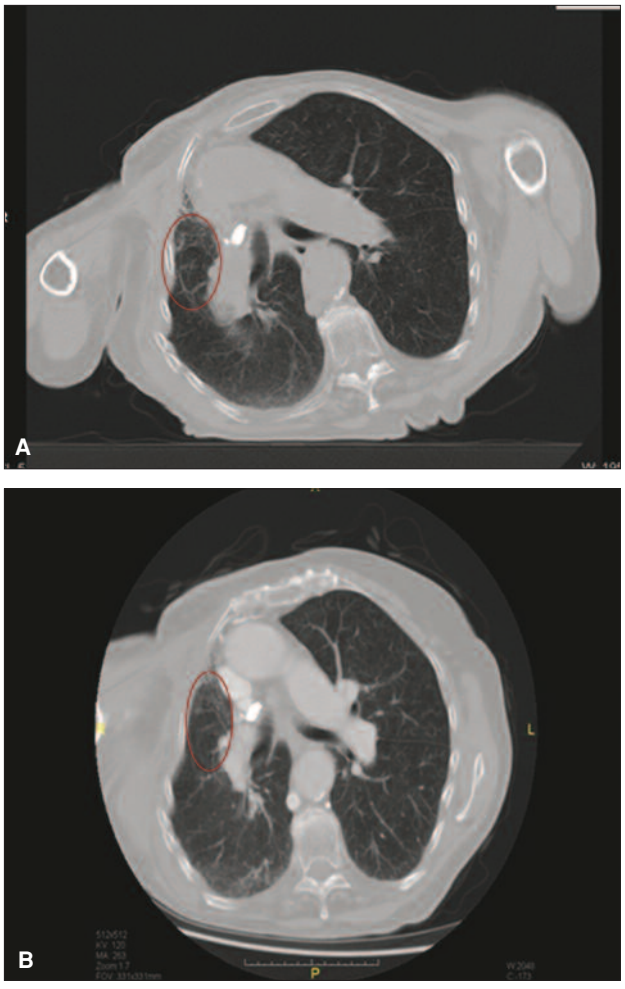
2. ábra. A jobb axillában fibroticus lágyrész-többlet látható, amelyen belül az erek komprimáltak

Terápia

A tumor recidívája lokoregionálisan vagy távoli áttétként nem igazolódott. Az eltéréseket kifejezett késői sugárkárosodással magyaráztuk, és felmerült a beteg fokozott egyéni sugárérzékenysége is. Fibrosisgátló terápiaként 2 x 1200 mg pentoxyfillint és 100 mg E-vitamint adtunk, amelyet azóta is, immár 2 éve szed. A rendszeres ellenőrzések során beszámolt panaszainak fokozatos csökkenéséről, fájdalma megszűnt, a korábbiakkal ellentétben fájdalomcsillapítót nem szed. A jobb felső végtag duzzanata csaknem teljesen megszűnt, a vénás kollaterális hálózat eltűnt, izomereje javult (*1. ábra B*). Mellkasi CT-n az eltérések jelentős javulása látszott (*3. ábra B*).

Genetikai vizsgálatok

Az egyéni fokozott sugárérzékenység hátterében álló esetleges genetikai hajlamosító eltérés azonosítása céljából vizsgálatokat végeztünk. A beteg előzetes tájékoztatását és írásbeli beleegyezését követően perifériás



3. ábra. A) A jobb felső tüdőlebeny 3. szegmentumában ventrolateralisan 35 x 25 mm dystelectasia, fibrosis és medialisan bronchiectasia látható a hilusig követhetően. Kyphoscoliosis, deformált mellkas, a jobb mellkasfél retrahált. A középső mediastinumban nagyobb, meszes azygos nyirokcsomó. A jobb axillában fibroticus lágyrész-többlet látható, melyen belül az a. subclavia ábrázolódik. B) A jobb oldalon ventralisan megfigyelhető radiogén tüdőfibrosis kissé javult, a tüdő légtartalma növekedett

vérmintát vettünk, amelyből genomi DNS-t izoláltunk (QIAamp DNA Blood mini kit, Qiagen, BioMarker Kft., Gödöllő). Specifikus primerek alkalmazásával polimeráz láncreakcióval felszaporítottuk az ataxia teleangiectasia mutated (*ATM*) gén azon kódoló szakaszait, amelyek esetében korábban már közöltek olyan mutációt, amely familiáris emlődaganat és/vagy fokozott sugárérzékenység kialakulását eredményezte.[20] Az *ATM* gén 11 exonja került felszaporításra (exon 2, 3, 4, 7, 39, 40, 41, 42, 47, 49, 50), majd direkt szekvenálásra. A beteg szekvenálási eredményeinek egészséges vad típusú szekvenciákkal történő összehasonlítása során a vizsgált régiókban összesen egy heterozigóta polimorfizmust (rs659243) azonosítottunk, mutációnak imponáló eltérést nem találtunk. Genetikai vizsgálatainkat a *BRCA1* és *BRCA2* gének összes kódoló szakaszára kiterjesztettük, amelyeket új generációs szekvenálással vizsgáltuk. Eredményeink szerint a talált polimorfizmusok hasonlóan fordulnak elő az egészséges populációban és az örökletes emlő- vagy petefészekrákban szenvedő egyéneknél, a beteg a vizsgált régiókban nem hordoz mutációt.

Vizsgálataink szerint a kifejezett sugárkárosodást nem az általunk vizsgált genetikai tényezők magyarázzák, de természetesen nem zárhatjuk ki annak lehetőségét, hogy egyéb, általunk nem vizsgált génben van a beteg fokozott sugárérzékenységét okozó genetikai variáns. A kialakult klinikai kép hátterében állhatnak nem genetikai tényezők is, mint a beteg nagy volumenű sugárkezelése, idős kora, gyenge fizikai állapota és a sugárkezeléssel együtt alkalmazott szisztémás terápia (megelőző kemoterápia és konkomittáns tamoxifenkezelés).

Megbeszélés

A mellrák komplex kezeléseként alkalmazott sugárterápia javítja a túlélést, de komoly, akár halálos szövődményeket okozhat.[7] A sugárterápia abszolút haszna függ a relapszuskockázattól, indikációját és módszerét a rizikóhoz szükséges illeszteni. A nyirokcsomó-pozitív esetekben a nyirokrégiók besugárzása jelentősen javítja a túlélést, akár 1–3 pozitív nyirokcsomó esetében is.[14, 16, 22]

A sugárkezelés által kiváltott korai mellékhatások a sugárterápia befejeződése után 6 hónapon belül jelentkeznek radiodermatitis, esetleg radiogén pneumonitis formájában.[10] Később krónikus, akár progresszív fibroticus állapot alakulhat ki a bőr megvastagodásával, pigmentzavarával, az emlő megjelenésbeli eltérésével. A tüdőgyulladásos eltérés körülírt fibrosissá alakulhat, amely ritkán okoz funkcionális károsodást. A mintegy 10 évvel később jelentkező radiogén szívkárosodás legtöbbször koszorúér-keringési zavart okoz, és valószínűleg a szívizomsejtek károsodását, bár ennek előfordulása kevésbé tisztázott. A sugárkárosodás mértéke függ a besugárzott volumentől, a teljes dózistól, a frakciódózistól, más struktúrák, szervek károsodásától, az egyéb cardiotoxicus kezelések alkalmazásától, az egyéni sugárérzékenységtől és az életkortól.[1, 9]

A BRCA gének és az emlőrák kapcsolata

Nyugat-Európában és az Egyesült Államokban körülbelül 12 nőből egyben alakul ki emlőrák, ahol az örökletes tényezők csak az esetek 5%-ában játszhatnak szerepet. A diagnosztizált invazív emlőrákos betegek akár 15%-ában, megelőzőleg, legalább egy első ágú női rokon (anya, testvér vagy lánya) érintett.[5] A klinikai gyakorlatban a BRCA1 mutációt hordozók közül a becslések szerint >81% az esélye az emlőrák és ~63% az esélye a petefészekrák kialakulásának a 80 éves

életkorig, míg a BRCA2 mutációt hordozóknál a becslések szerint 83% az esélye a mellrák és 18% az esélye a petefészekrák kialakulásának a 70 éves életkorig. A BReast CAncer génekre az autoszomális domináns öröklődés jellemző, így a hibás gén apai és anyai eredetű egyaránt lehet, és az utódok 50%-os eséllyel öröklik a daganat iránti hajlamot.[12] A BRCA1 nagy penetranciát mutató mutációi a BRCT domén csonkolásának eredményeként alakulnak ki a 17-es kromoszómán, amely nagymértékben rontja a BRCA1 fehérje stabilitását és feladatainak ellátását. A BRCA2 misszensz mutációi elsősorban a DNS-kötő doménnél fordulnak elő a 13-as kromoszóma rövid karján (13q 12-q13).[6, 24]

Az ataxia telangiectasia molekuláris háttere

A klasszikus ataxia telangiectasia (A-T; OMIM 607585) korai életkorban jelentkező, progresszív neurodegeneratív betegség, amelyet az *ATM* gén funkciójának elvesztése okoz.[1] Az érintett betegek már tinédzser korban képtelenek önállóan járni. Ennek a tünetnek a hátterében leggyakrabban az *ATM* gén biallélikus null mutációja szerepel, amely az ATM fehérje diszfunkcióját okozza. Az ATM fehérje számos más fehérje foszforilációját végzi, mint például a H2AX, MDC1, 53BP1, Nbs1, BRCA1, Chk2 és p53 fehérjék, amelyek feladata, hogy szabályozzák a DNS-javítást, a kromatinátalakítást, a sejtciklus „check point" aktivációkat, géntranszkripciót, proteintranszlációt és az apoptózist. A-T-ban a hibás ATM negatívan befolyásolja a sejtes folyamatokat. A klinikumban az A-T igen heterogén módon jelentkezik. Néha a klinikai lefolyás enyhe, mert az ATM fehérje expressziója megmarad az ATM kináz aktivitással együtt. Előfordulhat, hogy a mitigált klinikai kép miatt az *ATM* gén mutációt felnőttkorban diagnosztizálják. Kimutatták, hogy az egyszeri *ATM* gén hibát hordozóknak kétszeres kockázatuk van emlőrák kialakulására.[13, 17] A misszensz mutációk jelenléte is megnöveli az emlőrák kialakulásának esélyét.[3, 18] Annak lehetőségét, hogy betegünk *ATM* gén eltérést hordozhat arra alapoztuk, hogy az irodalomból számos olyan *ATM* gén mutáció ismert, amelyet radioterápia után észlelt fokozott sugárérzékenységet mutató emlőrákos betegben írtak le.[4, 19]

A sugárkárosodás megelőzése

A sugárkárosodás kockázata csökkenthető konformális sugárterápia alkalmazásával, amely lehetővé teszi a rizikószervek terhelésének elkerülését, illetve kontrollálását a besugárzás során.[21] Indokolt esetben különleges besugárzási technika alkalmazása válhat szükségessé, amely lehetővé teszi a védendő szervek sugárterhelésének további csökkentését.[15] Csak az elmúlt években vált egyértelművé, hogy a tamoxifen sugárkezelés alatt történő alkalmazása jelentősen megnöveli a radiogén szövődmények kockázatát, ezért ennek kerülése indokolt.[2, 8, 11] Idős beteg hasonló esetéről Herrmann és munkatársai is beszámoltak, bár a hormonterápia típusát nem adták meg.[8]

A sugárkárosodás kezelése

Számos tanulmány és felmérés foglalkozik sugárvédő szerek alkalmazásával, illetve a késői sugárkárosodás kezelésével. A lokálisan alkalmazható kortikoszteroidok (mometazon furoát, dexpanthenol és 0,1% metilprednizolon aceponát krém) az akut bőrreakciók, a sugárzás okozta dermatitis, bőrpír, hámlás, erózió vagy hiperpigmentáció megelőzésében segíthetnek. A helyileg alkalmazható nem szteroid gyulladásgátló krémek közül az Aloe vera, Biafine krémeket használják a bőrreakciók enyhítésére. Az amifostint szisztémásan alkalmazzák mint sejtvédő szert. A már kialakult fibrosis kezelésére pentoxifyllin és E-vitamin alkalmazásával próbálkozhatunk.[23]

A munkát részben a TÁMOP 422A-11/1/KONV-2012-0035 pályázat támogatásával végeztük.

Irodalom

1. **Andratschke N, Maurer J, Molls M, Trott KR:** Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention. Radiother Oncol 2011; **100:** 160–166.
2. **Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M, Overgaard J:** Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. J Natl Cancer Inst 1996; **88:** 918-922.
3. **Bernstein JL, Teraoka S, Southey MC, Jenkins MA, Andrulis IL, Knight JA, John EM, Lapinski R, Wolitzer AL, Whittemore AS, West D, Seminara D, Olson ER, Spurdle AB, Chenevix-Trench G, Giles GG, Hopper JL, Concannon P:** Population based estimates of breast cancer risks associated with ATM gene variants c.7271T4G and c.1066-6T4G (IVS10-6T4G) from the Breast Cancer Family Registry. Hum Mutat 2006; **27:** 1122–1128.
4. **Byard PJ, Srinivasan V, Last JI, Smith A, Biggs P, Carney EF, Exley A, Abson C, Stewart GS, Izatt L, Taylor AM:** Severe reaction to radiotherapy for breast cancer as the presenting feature of ataxia telangiectasia. Br J Cancer 2011; **106:** 262-268.
5. **Couch FJ, Nathanson KL, Offit K:** Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. Science 2014; **343:** 1466-1470.
6. **Davies K:** Breast cancer genes. Further enigmatic variations. Nature 1995; **378:** 762-763.
7. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group:** Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2000; **355:** 1757–1771.
8. **Herrmann T, Günther C, Csere P:** Localized morphea-a rare but significant secondary complication following breast cancer radiotherapy. Case report and review of the literature on radiation reaction among patients with scleroderma/morphea. Strahlenther Onkol 2009; **185:** 603-607.

9. **Kahán Z, Csenki M, Varga Z, Szil E, Cserháti A, Balogh A, Gyulai Z, Mándi Y, Boda K, Thurzó L:** The risk of early and late lung sequeale after conformal radiotherapy in breast cancer patients. Int. J Radiation Oncology Biol Phys 2007; **68:** 673-681.
10. **Kahan Z, Hideghety K, Varga Z:** The risks of breast radiotherapy, and how to avoid them. In: Kahan Z, Tot T (szerk.): Breast cancer, a heterogeneous disease entity. The very early stages. Springer, Dordrecht, Heidelberg, London, New York, 2011. pp. 241-268.
11. **Koc M, Polat P, Suma S:** Effects of tamoxifen on pulmonary fibrosis after cobalt-60 radiotherapy in breast cancer patients. Radiother Oncol 2002; **64:** 171-175.
12. **Oláh E:** A BRCA1 és BRCA2 gének. Magyar Tudomány 2005; **8:** 989.
13. **Olsen JH, Hahnemann JM, Borresen-Dale AL, Brondum-Nielsen K, Tretli S, Yuen J, Boice JD Jr, Tucker M:** Cancer in patients with ataxia-telangiectasia and in their relatives in the Nordic countries. J Natl Cancer Inst 2001; **93:** 121–127.
14. **Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J:** Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. Radiother Oncol 2007; **82:** 247-253.
15. **Polgár Cs, Major T, Fodor J:** Korszerű sugárkezelés emlőmegtartó műtét után. Orv Hetil 2012; **153:** 45-55.
16. **Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Weir L, Gelmon K, Le N, Durand R, Coldman AJ, Manji M:** Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia Randomized Trial. J Natl Cancer Inst 2005; **97:** 116-126.
17. **Renvick A, Thompson D, Seal S, Kelly P, Chagtai T, Ahmed M, North B, Jayatilake H, Brafoot R, Spanova K, McGuffog L, Evans DG, Eccles D, Easton DF, Stratton MR, Rahmann N:** ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. Nat Genet 2006; **38:** 873-875.
18. **Stankovic T, Kidd AM, Sutcliffe A, McGuire GM, Robinson P, Weber P, Bedenham T, Bradwell AR, Easton DF, Lennox GG, Haites N, Byrd PJ, Taylor AM:** ATM mutations and phenotypes in ataxia telangiectasia families in the British Isles: expression of mutant ATM and the risk of leukemia, lymphoma, and breast cancer. Am J Hum Genet 1998; **62:** 334–345.
19. **Taylor AMR, Byrd PJ:** Molecular pathology of ataxia telangiectasia. J Clin Pathol 2005; **58:** 1009-1015.
20. **Thorstenson YR, Roxas A, Kroiss R, Jenkins MA, Yu KM, Bachrich T, Muhr D, Wayne TL, Chu G, Davis RW, Wagner TMU, Oefner PJ:** Contributions of ATM mutations to familial breast and ovarian cancer. Cancer Res 2003; **63:** 3325-3333.
21. **Varga Z, Cserháti A, Kelemen G, Boda K, Thurzó L, Kahán Z:** Role of systemic therapy in the development of lung sequeale after conformal radiotherapy in breast cancer patients. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2011; **80:** 1109–1116.
22. **Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I, Chapman JW, Chua B, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Craighead P, Nolan MC, Bowen J, McCready DR, Pritchard KI, Levine MN, Parulekar W:** NCIC-CTG MA.20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. J Clin Oncol (Meeting Abstract) 2011; **29 (18 Suppl):** LBA 1003.
23. **Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, Eaby-Sandy B, Lacouture ME:** Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. Support Care Cancer 2013; **21:** 2933-2948.
24. **Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G:** Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995; **73:** 789–792.

Levelezési cím: Dr. Kahán Zsuzsanna
Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 12.
Tel: 62/545404; fax: 62/545922
e-mail: kahan.zsuzsanna@med.u-szeged.hu

A TERÁPIÁS HATÁS ÉS A GYÓGYSZERFORMA KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS

Dr. Eggenhofer Judit

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A terápiás hatás és a gyógyszerforma szoros összefüggést mutat. A szerző részletesen felsorolja és elemzi azokat a gyógyszer-technológiai megoldásokat, eljárásokat, amelyek szerepet játszanak a gyógyszeres kezelés sikerében.***

Kulcsszavak: ***terápiás gyógyszerhatás, gyógyszer-technológia, kontrollált hatóanyag-leadást biztosító gyógyszertechnológiai eljárások***

Eggenhofer J: THE CONNECTION BETWEEN THE THERAPEUTICAL EFFECT AND THE DRUG FORMULATION

SUMMARY: ***There is a close connection between the therapeutical effect and the formulation of drug. The author lists and evaluates those drug formulation systems which highly contribute to the therapeutical efficacy of the given drugs.***

Keywords: ***therapeutical effect, drug formulation system, drug systems for controlled release of active substances***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *189–193.*

A forgalomban lévő gyógyszerekkel szembeni kötelező hármas követelmény az előírásoknak megfelelő minőség, a bizonyított hatás és az elfogadható biztonságosság. A *minőségi követelmény* egyaránt vonatkozik a hatóanyagra és magára a gyógyszerkészítményre. A *terápiás hatást* széles körű állatkísérletekkel és klinikai vizsgálatokkal kell bizonyítani, mivel ez biztosítja az alapvető, igazolt hatásosságot, ami az ún. evidence based medicine. A terápiás hatással egyenrangú igény a gyógyszerek bizonyított *biztonságossága*. Ezt fejezi ki az ún. benefit/risk arány, amellyel szembeni követelmény ennek kedvező volta.

A hármas követelményben talán a terápiás hatás látszik a legfontosabbnak, de fontos szerepet játszik ennek megjelenésében mind a minőség, mind a gyógyszerbiztonság. A terápiás hatás alapvető feltétele, hogy a hatóanyag a hatás helyén optimális koncentrációban, megfelelő ideig legyen jelen.

A terápiás hatást befolyásoló tényezők

Azt gondolhatnánk, hogy a gyógyszerek hatása csak a hatóanyag farmakológiai hatásának köszönhető. Bármennyire is meglepő azonban, jelentős *szubjektív, pszichés tényezők* is szerepet játszanak abban, hogy egy gyógyszer alkalmazása hatásos lehessen. A beteg bizalma, a terápia elfogadása, azaz a compliance, a placebo hatás mind-mind komoly tényező lehet egy-egy terápia sikerében.

Természetesen a gyógyszerkészítmény farmakológiai hatásából eredő effektus, a vizsgálatokkal bizonyított hatás a legfontosabb tényezője a terápia sikerének. Melyek a hatást „tudományosan” befolyásoló tényezők?

A bevezetőben említett hármas követelmény mindegyike szerepet játszik a gyógyszeres kezelés eredményességében. A minőségi követelmény analitikai és tisztasági előírások betartását jelenti. Ezek nemcsak a hatást befolyásolják, hanem a gyógyszerbiztonságnak is fontos elemei. A megfelelő gyógyszerminőség kivédheti az esetleges toxikus szennyezések megjelenését. A gyógyszerbiztonság legfontosabb támaszai az állatkísérletes, ún. toxikológiai vizsgálatok. Ezek eredményeiből ismerhető meg az adott gyógyszer toxikológiai profilja, azaz, hogy a klinikai alkalmazás során milyen mellékhatásokat, toxikus tüneteket okoz, vagy legalábbis okozhat.

A terápiás hatást befolyásoló tényezők szempontjából a legfontosabbak természetesen a farmakológiai, farmakodinámiás célú preklinikai és klinikai vizsgálatok, valamint az ehhez kapcsolódó farmakokinetikát és metabolizmust tanulmányozó speciális vizsgálatok. Ez utóbbiak adnak választ arra, hogy milyen az adott hatóanyagnak önmagában, illetve a végleges gyógyszerké-

szítményből való felszívódása, milyenek a farmakokinetikai állandói, a biohasznosulása.

Mit nevezünk gyógyszerkészítménynek?

A gyógyszerkészítmények a ható- és segédanyagokból megfelelő technológiai eljárással készülő, közvetlen felhasználásra alkalmas készítmények.

Hatóanyagnak nevezzük a gyógyszerkészítmény minden olyan összetevőjét, amelyet valamely betegség diagnózisában, kezelésében vagy megelőzésében farmakológiai hatás vagy egyéb közvetlen hatás kifejtésére, vagy az emberi, ill. állati szervezet felépítésének vagy működésének farmakológiai úton történő befolyásolására szánnak.

Segédanyagnak nevezünk minden olyan összetevőt, amelyet a gyógyszerkészítmény tartalmaz, vagy amelyet előállításához felhasználnak. A segédanyag lehet a hatóanyag hordozója (vivőanyag vagy készítményalap) vagy a hordozó egyik összetevője. Befolyásolhatja a termék stabilitását, küllemét, felhasználhatóságát, megkönnyítheti az előállítást. Egy készítmény általában többféle segédanyagot tartalmaz.[5, 8]

A gyógyszerfejlesztés egyik igen fontos, az eddigiekben már említettekre épülő ága a gyógyszertechnológia.

Mi a gyógyszertechnológia és mi a feladata?

A gyógyszerkészítmények előállításával összefüggő elméleti és gyakorlati ismeretek összessége. Kémiai, biológiai és növényi eredetű gyógyszeranyagok gyógyszerkészítménnyé való feldolgozása, a műveletek közben fellépő fizikai, kémiai, mikrobiológiai és hatástani változások vizsgálata. A gyógyszerkészítéshez használt gépek, eszközök, berendezések, műveletek, segédanyagok ismertetése. Természetesen *az alapvető feladat a megfelelő gyógyszerforma megtervezése és előállítása*.

A továbbiakban elsősorban nem a terápiás hatás részletezése lesz a fő célpont, hanem azok a speciális gyógyszerformák, amelyek különbözőképpen segítik, biztosítják a készítmény sikeres és biztonságos alkalmazását.

Melyek a kifejlesztendő gyógyszerformával kapcsolatos elvárások?

A gyógyszer tervezőjének, a gyógyszerforma kialakítójának ismernie kell a tervezett gyógyszer hatóanyagának gyógyszerminőségi, gyógyszerhatástani és toxikológiai tulajdonságait, a kialakítandó gyógyszer alkalmazásának módját.

A gyógyszerkészítménnyel szembeni alapvető elvárás az, hogy biztosítsa a hatóanyagnak a hatás helyére juttatását. A gyógyszerforma megválasztása az alkalmazás módjának függvénye. Az alkalmazás módja lehet orális, parenteralis, lokális. Ez utóbbi külsőleges felhasználást jelent, de nem jelent minden esetben lokális hatást. Jól ismertek azok a külsődleges tapaszok, ahol a hatóanyag a bőrön átjutva szívódik fel, és vált ki szisztémás hatást.

A gyógyszer terápiás hatásának megjelenésében a hatóanyag felszabadulásnak sebessége határozza meg a felszívódás sebességét és mértékét, a hatás megjelenésének idejét, a hatás mértékét alapvetően befolyásoló biohasznosulást. Ezeket a fontos lépéseket gyógyszertechnológiai módszerekkel lehet szabályozni, lassítani vagy gyorsítani. Itt mutatkozik meg a gyógyszerhatás és a gyógyszertechnológia összefüggése, egymást kiszolgáló sajátossága.[9]

Az alkalmazási módok széles körére nem terjedhet ki egy ilyen jellegű és terjedelmű közlemény, ezért a továbbiakban csak az orálisan alkalmazott készítmények olyan speciális gyógyszerformájával foglalkozunk, amelynél valóban a gyógyszer-technológia játszik központi szerepet a kívánt terápiás hatás eléréséhez.

Orálisan alkalmazott készítmények

A szájon át alkalmazandó készítmények esetén több irányú szempont figyelembevétele szükséges. Az első és egyik legfontosabb a terápia céljának figyelembevétele. Mit akarunk elérni? Gyorsan jelentkező, azaz akut hatás, vagy lassan kialakuló, tartósan fennálló hatás elérése a cél.

Akut hatás eléréséhez gyors hatóanyag-kioldódású gyógyszerforma (immediate-release form) kialakítása szükséges. A hatóanyag felszívódásához a gyógyszer − tabletta vagy kapszula − szétesése szükséges. A hatóanyag szabaddá válását követően válhat lehetővé annak felszívódása és a hatás gyors megjelenése. Itt tehát gyorsan széteső készítmény kialakítása szükséges. Az akut hatás előnye, hogy gorsan alakul ki, hátrányai között szerepel ugyanakkor, hogy a felszívódott hatóanyag nem vált ki folyamatos, egyenletes plazmaszinteket, hanem gyorsan lecsengő plazmaszintcsúcsérték jelentkezik. Nem alakul ki ún. steady-state állapot, amelyre állandó, terápiás értékű plazmaszint jellemző.[3]

Tartós hatás eléréséhez az esetek többségében gyógyszer-technológiai megoldás szükséges. Ismertek azonban olyan hatóanyagok, amelyek farmakokinetikai sajátosságuk révén tartós, hosszú felezési idővel rendelkeznek. Ezeknél egyszerű gyógyszerkészítmények – tabletták, kapszulák – is tartósan fennálló terápiás plazmaszintet biztosítanak, tehát a tartós hatás eléréséhez nem szükséges speciális gyógyszer-technológia alkalmazása. Ez azonban ritka, és így gyakran kell a gyógyszer-technológiát segítségül hívni a tartós terápiás hatás eléréséhez.

Módosított hatóanyag-leadású gyógyszerformák (modified-release forms)

Más elnevezéssel ezek a szabályozott vagy programozott hatóanyag-leadó készítmények.[11] Mi a programo-

zás fogalma? A programozás − más kifejezéssel a szabályozás – azt jelenti, hogy a gyógyszerforma képes a terápiás hatás szabályozására. Ez a szabályozás befolyásolhatja a terápiás hatás időtartamát, a hatás helyét vagy mindkettőt. Más megközelítéssel, a gyógyszerforma szabályozhatja a hatóanyag koncentrációját a célszövetben. Bizonyos szempontból ezek a készítmények hagyományos értelemben nem gyógyszerformák, hanem terápiás rendszerek.

A programozott hatóanyag-leadás lényege kettős:
- a terápiás hatás időtartamát nem a hatóanyag farmakokinetikai tulajdonsága, hanem a programozott hatóanyag-leadás időtartama határozza meg,
- a hatóanyag plazma-, illetve szöveti szintje állandó marad az optimálisnak választott ideig.

Melyek a programozott hatóanyag-leadású rendszerek előnyei a hatóanyagot gyorsan leadó készítményekkel szemben?
- a terápiás dózis felszívódása a megkívánt sebességgel történik,
- a hatóanyag plazmaszintje a kezelés időtartama alatt optimális marad,
- nincsenek csúcs plazmaértékek,
- állandó, ún. steady-state plazmaszint alakul ki,
- biztosított a maximális dózis-hatás összefüggés,
- ritkább a nemkívánatos mellékhatások megjelenése,
- csökkenthető a gyógyszeradagolás napi gyakorisága,
- javítja a compliance-t.

Mivel a programozás lényege a hatóanyag felszabadulásának szabályozása, elvileg a programozásra számos fizikai-kémiai jelenség felhasználható.

A szabályozott vagy programozott hatóanyag-leadású rendszerekben − gyakoribb elnevezésük a módosított hatóanyag-leadású gyógyszerforma − két gyógyszerformát különböztethetünk meg:
- tartós hatóanyag-leadású gyógyszerforma (prolonged-release form),
- késleltetett hatóanyag-leadású gyógyszerforma (delayed-release form).

Mindkét gyógyszerforma kialakítása akkor helyénvaló, ha ezekre a készítményekre jól meghatározott klinikai igény áll fenn, illetve, ha egységes, összehangolt fiziológiai, farmakodinámiás és farmakokinetikai megfontolások, ismeretek állnak rendelkezésre.[7]

Tartós hatóanyag-leadású gyógyszerforma

- Ennek a gyógyszerformának a kifejlesztése akkor elfogadható, ha a szóban forgó hatóanyag bizonyítottan hatásos és alkalmazása biztonságos,
- nem szükséges a szervezetben ismételt magas koncentráció vagy ún. wash-out periódus,
- a kívánt terápiás hatás már egy kis dózisban is biztosított.

Késleltetett hatóanyag-leadású gyógyszerforma

Itt a hatóanyag a bélben, a bélrendszer meghatározott szakaszán szabadul fel. A késleltetett, a bélben történő hatóanyag-leadás két okból válhat szükségessé:

Számos esetben a gyógyszer hatóanyaga a gyomornyálkahártyát károsító, eróziót vagy fekélyt okozó hatású. Ez a hatás kivédhető, ha a gyógyszerkészítmény szétesés nélkül halad át a gyomron, így a készítményből a hatóanyag a gyomorban nem szabadul fel, és ez a gyomornyálkahártyát károsító hatást kivédi. Itt tehát a gyomor védelme a cél. Más esetben viszont a hatóanyag szorul védelemre. A gyomor erősen savas – pH = 1-2 − közege hatástalaníthatja a hatóanyagot, és itt ezért szükséges a gyomorban történő szétesés megakadályozása.

Tabletták

Az orálisan alkalmazott készítmények leggyakoribb formája a tabletta. A tabletták a gyógyszerkönyv definíciója szerint préseléssel előállított, meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmazó adagolt szilárd gyógyszerkészítmények. A tabletta − mint gyógyszerforma – kialakulása az első tablettázó gépek megjelenésével egyidejű. Ez a XIX. század közepét jelenti. A tabletták alkalmazásuk szerint négy csoportba sorolhatók:
- *bevételre szánt tabletták:* ezek alkalmazásának célja a tablettának az emésztőrendszerbe történő bejuttatása, ahol annak adott pontján a tabletta hatóanyagát előre meghatározott módon leadja,
- *parenteralis tabletták:* idesorolhatók az
  - *injekciós tabletták:* ezek olyan speciális készítmények, amelyek oldószer hatására igen rövid idő alatt maradék nélkül oldódnak, és az
  - *implantációs tabletták:* ezeket sebészi beavatkozással ültetik be a beteg bőre alá
- *külsőlegesen alkalmazott tabletták:* vaginalis tabletták: általában lokális kezelésre használják,
- *oldatkészítésre szánt tabletták*: ezek külsőlegesen vagy belsőlegesen alkalmazott oldatok készítéséhez használt tabletták.

A tabletták felépítésük szerint lehetnek *normál* vagy *bevont* tabletták. Az utóbbiak egy magból és egy azt körülvevő bevonatból állnak.

A cukros drazsírozással bevont tabletták a *drazsék*. Itt a tablettamagra először egy alapozó réteget, majd erre több cukorréteget, legutoljára pedig egy fényező viaszréteget visznek fel. A drazsírozás célja legtöbbször a hatóanyag kellemetlen ízének elfedése, a hatóanyag védelme vagy tetszetős külső biztosítása.

A *filmtabletták* speciális vékony bevonattal előállí-

tott tabletták. A filmbevonat szerves oldószerrel vagy ritkábban vízzel készült oldatát viszik fel a tabletta felületére. A bevonat általában száradás után a tabletta felületén egybefüggő réteget biztosító polimer. Ezek leggyakrabban az eudragitok. Az eudragitok célzott hatóanyag-leadást biztosító polimer bevonatok alkotórészei. Alkalmazhatók védett vagy elhúzódó hatóanyag-leadású készítményeknél. A hatóanyag-leadás védelmet élvez addig, amíg a készítmény el nem éri a gyomor-bél rendszer megfelelő pH-értékű szakaszát. A filmbevonat célja lehet a hatóanyag kioldódásának befolyásolása is. A bevonat lehet oldhatatlan, de permeábilis burok. Ez lassú, elhúzódó hatóanyag-kioldódást biztosít. A bevonat − mivel a gyomorban nem oldódik − védheti a gyomrot a hatóanyagtól vagy a hatóanyagot az erősen savas gyomornedvtől. A filmbevonat ezeken túl a fénytől, a nedvességtől is nyújthat védelmet, de ízfedésre is alkalmas lehet.[15]

A *granulátum* rendszerint kötőanyag segítségével porból készített szemcsehalmaz. Alkalmas orális retard gyógyszerkészítmény előállítására (Rácz 518 I. kötet). Előnye, hogy viszonylag nagy mennyiségeket is egyszerűen lehet alkalmazni. A megfelelő módon előkészített granulátum számára a kapszula jó adagolási forma, de önmagában tasakokba töltve is alkalmazható. Ennél a gyógyszerformánál az a lehetőség is fennáll, hogy magát a kapszulát látjuk el pl. intestinosolvens bevonattal, vagy a kapszulafalat keményítjük formaldehiddel. A kapszulába töltött hatóanyag szemcseméretе, nedvességtartalma, a kapszula töltési foka alapvetően befolyásolhatja a hatóanyag leadásának sebességét.[12]

A szabályozott hatóanyag-leadású orális rendszereknek két fő csoportja ismert:

Az ún. *flotációs rendszerek*, amelyek általában a biológiai folyadékokkal érintkezve megduzzadnak, lebegő tömeget képeznek, és a hatóanyag a mátrix folyamatos eróziója során válik szabaddá.

Az orális *ozmotikus terápiás rendszerek*ben (Oral Osmotic Therapeutic System, OROS) a tabletták hagyományos megjelenésűek, amelyekben membrán által szabályozott ozmotikus nyomás adja a hatóanyag felszabadulásához szükséges energiát. Az ozmotikus aktivitást a gyomor-bél rendszerben lévő víz biztosítja, amely a szemipermeábilis membránon keresztül bejutva a rendszerbe feloldja a hatóanyagot, amely az ozmózisnyomásnak megfelelő sebességgel a nyíláson keresztül folyamatosan áramlik a keringésbe. A kiáramlást biztosító nyílás általában lézertechnika alkalmazásával készül.[10]

Néhány példa a nálunk forgalomban lévő, speciális gyógyszer-technológiájú készítményekből.

Nifedipintartalmú GITS rendszerű retard filmtabletta (Adalat GITS retard filmtabletta)

A GITS rendszer a Gastrointestinal Therapeutic System rövidítése. A GITS forma egy szemipermeábilis membránnal körülvett hatóanyagtartályt tartalmaz, amelyen a gyógyszert tartalmazó oldalon egy, precíziós lézertechnikával kialakított nyílás van. A GITS forma a nifedipin esetében 24 órán át megközelítőleg állandó mennyiségű nifedipinkiáramlást tesz lehetővé. A membránkontrollált, ozmotikus pumpa rendszerű tablettából a nifedipin egyenletes mennyiségben szabadul fel.

A technológiai rendszer megakadályozza annak lehetőségét, hogy a hatóanyag egyszerre szabaduljon fel. A felszabaduló hatóanyag felszívódását a gyomor-bél rendszeri pH-érték vagy a bélrendszeri motilitás nem befolyásolja. A folyamatos, tartós adagolás a nifedipin esetében gyógyszerbiztonsági szempontból jelentős. A GITS rendszer napi egyszeri adagolást tesz lehetővé, amely a beteg compliance-ét kedvezően befolyásolja.[1, 4, 6]

Metoprolol retard tabletta (Betaloc ZOK filmtabletta)

A kontrollált hatóanyag-leadású készítmény több száz metoprolol-szukcinát szemcsét tartalmaz. Minden egyes szemcse polimer membránbevonattal van ellátva, ami a metoprololfelszabadulás sebességét szabályozza. A bevételt követően a tabletták gyorsan szétesnek, a szemcsék eloszlanak a gyomor-bél traktusban. A metoprolol a szemcsékből kb. 24 órán át folyamatosan szabadul fel. A hatóanyag-leadás mértéke független a pH-értékétől, az étkezéstől és a perisztaltikától.[2]

Meszalazin retard granulátum (Salofalk retard garnulátum)

Egyedülálló, kettős hatóanyag-felszabadulást biztosító mátrix technológiájú készítmény. A könnyebb lenyelhetőség kedvéért a granulátumot kívülről megduzzadó, vanília ízű bevonat borítja. Ezen belül található a hatóanyag korai felszabadulását kivédő gyomorsav-ellenálló bevonat. A gyomron való akadálytalan átjutást a kis granulátumátmérő (kb. 1,2 mm) teszi lehetővé. Ez egyben függetleníti a bevételt az étkezések idejétől. A következő réteg a terminális ileumtól kezdődően pH-függő (pH >6,0), megbízható hatóanyag-felszabadulást biztosít. Ezt követően következik be a polimer mátrix magból a késleltetett hatóanyag-felszabadulás. A homogén hatóanyag-eloszlás a vastagbél teljes hosszában egészen a rectumig fennáll. A készítmény gyógyszer-technológiai rendszere lehetővé teszi a napi egyszeri alkalmazást.[13, 14]

Összefoglaló megjegyzések

A leírtak megpróbálták megtalálni a terápiás hatás és a gyógyszer-technológia közötti összefüggést, különös tekintettel a technológiai lehetőségre. Ezek mellett megpróbálták megerősíteni azt az ismert tényt, hogy eredményes gyógyszeres terápiához elengedhetetlen a gyógyszer-technológia magas szinten történő ismerete

és alkalmazása. A gyógyszer-technológiával foglalkozó szakembernek eredményes munkájához részleteiben kell ismernie az adott hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és gyógyszerbiztonsági tulajdonságát. Minden új gyógyszer-technológiai megoldás tovább erősítheti az eredményes gyógyszeres terápiát.

Irodalom

1. Adalat GITS retard filmtabletta (Bayer Pharma AG): Hivatalos Alkalmazási előírás
2. Betaloc ZOK filmtabletta (EGIS Gyógyszergyár Zrt): Hivatalos Alkalmazási előírás
3. **Eggenhofer J:** A gyógyszerhatás és a gyógyszerforma kapcsolata. IX. Gasztroenterológiai továbbképző tanfolyam 2009. febr. 16-18.
4. **Grundy JS, Fosler RT:** The nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). Evaluation of pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacological properties. Clin Pharmacokinet 1996. **30:** 28-51.
5. hu.wikipedia.org/wiki/Gyógyszer
6. Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System (Adalat GITS): Therapy fact sheet. Bayer HealthCare
7. Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms. Section II CPMP/EWP/280/96 London l999.
8. Ph. Hg.VII. A Magyar Gyógyszerkönyv VII. kiadása
9. **Rácz I, Selmeczi B:** Gyógyszertechnológia 1. kötet. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001, 563.
10. **Rácz I, Selmeczi B:** Gyógyszertechnológia 1. kötet Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001, 572.
11. **Rácz I, Selmeczi B:** Gyógyszertechnológia. 3. kötet. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001, 619.
12. **Rácz I, Selmeczi B:** Gyógyszertechnológia. 3. kötet. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001, 408.
13. Salofalk gyomornedv-ellenálló retard granulátum. Hivatalos alkalmazási előírás. Dr. Falk Pharma GmbH
14. Salofalk gyomornedv-ellenálló retard granulátum. Törzskönyvi dokumentáció.
15. Wikipedia.org/wiki/Tabletta

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
1051 Budapest, Zrínyi utca 3.
e-mail: eggenhofer.judit@ogyei.gov.hu

HEPATOLÓGIAI TANFOLYAM 2015

Januárban a Semmelweis Egyetem II. Számú Belgyógyászati Klinika rendezte meg a gasztroenterológiai szakvizsga előtti kötelező Hepatológiai Tanfolyamot, amelynek elvégzésével 48 kreditpontot szerezhettek a téma iránt érdeklődő belgyógyász és gasztroenterológus szakorvosok, és pontszerzési lehetőség volt PhD hallgatóknak is.

A tanfolyamot *prof. dr. Tulassay Zsolt* akadémikus, egyetemi tanár nyitotta meg, aki kiemelte, hogy hosszú idő után ismét a II. Számú Belgyógyászati Klinika ad otthont a továbbképzésnek.

Az első előadás a májbetegségek laboratóriumi diagnosztikáját foglalta össze. A hallgatóság megtudta, hogy *Magyar Imre* professzor úr 1961-ben megjelent német nyelvű könyvében elsőként foglalta össze a májbetegségek biokémiai diagnosztikáját. Az előadás kiemelte a gamma-GT jelentőségét a mindennapi diagnosztikában. Az enzim megtalálható a májsejtek membránján és az endoplazmás retikulumban, így jelzi a májsejtkárosodást. Emellett fontos mutatója a cholestasisnak, mert az epeutak epitheljén is jelen van. A gamma-GT „de novo" szintetizálódik a májban, ezért az enziminduktor hatású szerek – alkohol, gyógyszerek – megemelik a szintjét. Az enzim szintje jól korrelál a CEA-szinttel colontumor májmetasztázisa esetén, és májcirrhosisban a tartósan magas GGT-szint korai stádiumú májtumorra utal. *Dr. Gervain Judit* főorvosnő összefoglalta a vírushepatitisek laboratóriumi diagnosztikáját, kiemelve annak gyakorlati jelentőségét. *Prof. dr. Schaff Zsuzsa* akadémikus asszony, mint a hazai hepatopatológia legnagyobb alakja, fantasztikus előadást tartott a különböző fokális májlaesiókról. A rutin festési eljárások mellett megemlítette a HNF1 és a β-katenin gén mutációjának jelentőségét a hepatocellularis adenoma differenciáldiagnosztikájában. Professzor Asszony előadásában hallhattunk a májpatológia legújabb eredményeiről, beszélt a glypican 3 jelentőségéről a hepatocellularis carcinoma (HCC) diagnosztikájában, és összefoglalta a cholangiocellularis carcinoma és a HCC elkülönítő diagnosztikáját. Megtudtuk, hogy a legutóbbi adatok felvetik annak lehetőségét, hogy a hepatitis E-vírus nemcsak akut, de krónikus májbetegséget is okoz.

A délutáni előadásokat a radiológus kollégák indították. *Dr. Jakab Zsuzsa* főorvosnő a májbetegségek képalkotó diagnosztikáját, *dr. Doros Attila* docens úr az intervenciós radiológiai eljárásokat foglalta össze. Előadásukat szemléletes képekkel tették érzékletesebbé. Az első nap utolsó három előadása az akut májbetegségekről, a súlyos szövődményekről szólt. *Dr. Péter Zoltán* főorvos úr beszélt a májcirrhosisban jelentkező vérzésekről, a tünetekről, a portalis hypertoniáról, a lehetséges vérzésforrásokról, a kezelési lehetőségekről és a kezelési stratégiákról. A gyógyszeres kezelések mellett hallhattunk az endoszkópos beavatkozásokról, a TIPS-ről és a shuntműtétekről egyaránt. *Dr. Makara Mihály* főorvos úr a heveny májgyulladások kapcsán megemlítette, hogy hazánkban az elmúlt években jelentősen megnövekedett a hepatitis A-fertőzések száma. *Dr. Schuller János* főorvos úr igen fontos témát foglalt össze. Szerencsére ritkán találkozunk fulmináns hepatitisszel. Ilyenkor a betegek életét mentheti meg, ha időben történik a felismerés és kezelés. A nagyszerű összefoglaló mindannyiunk számára sokat segített ebben.

A második napot a SE II. Sz Belgyógyászati Klinika hepatológusai nyitották. *Dr. Lengyel Gabriella* docens asszony az alkoholos májbetegségeket, jómagam a nem alkoholos eredetű zsírmájat, míg *dr. Hagymási Krisztina* egyetemi adjunktus a gyógyszer okozta májkárosodásokat foglalta össze. *Prof. dr Pár Alajos* egyetemi tanár az autoimmun hepatitis mellett beszélt a primer biliaris cirrhosisról, a primer sclerotizáló cholangitisről és az overlap szindrómákról. Összefoglalta a legújabb ismereteket az autoimmun betegségek genetikai hátteréről, beszélt a citotoxikus T-sejt asszociált antigén 4-ről, amely a T-sejt-aktiváció negatív regulátora, és felelős lehet a T-sejt válasz kontrolljáért. A résztvevők hallhattak egy új altípusról, az IgG4-pozitív plazmasejtes autoimmun hepatitisről, melyre jellemző, hogy a májban IgG4 típusú plazmasejt szaporulat, a szérumban magas IgG4-szint van, a betegség súlyos hepatitis klinikai képében jelentkezik, és kitűnően reagál prednisolonra. *Dr. Vince Áron* docens úr a terhességben jelentkező májbetegségeket foglalta össze. Ezek a betegségek mindig komoly fejtörtést okoznak hepatológusnak, szülésznek egyaránt, mert az anya mellett a magzat életére is oda kell figyelni. Gyorsan fel kell mérni a betegség súlyosságát, a lehetséges kezelést, és bizonyos esetekben akár a terhesség megszakításáról is dönteni kell. Terhesség alatt jelentkezhet hyperemesis gravidarum, terhességi cholestasis, terhességi akut zsírmáj, praeeclampsia, eclampsia és HELLP-szindróma. A krónikus májbetegek terhessége is fokozott odafigyelést igényel a gondozó orvostól, hisz a terhesség alatt javulhat, de romolhat is a májbetegek állapota. A délutáni előadások a krónikus vírushepatitisekről szóltak. *Dr. Horváth Gábor* főorvos úr a hepatitis B-, *prof. dr. Hunyady Béla* egyetemi tanár a hepatitis C-vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikáját és a kezelésre vonatkozó legújabb szakmai ajánlásokat mutatta be. Ez utóbbi betegség gyógyításában jelentős fejlődés ment végbe az elmúlt években. Az új vírusellenes gyógyszerek a krónikus C-vírus hepatitisben szenvedő betegek 90–100%-át gyógyítják meg, így reálisnak tűnik, hogy az elkövetkezendő évti-

zedekben a krónikus C-vírus hepatitis gyógyítható betegség lesz. *Dr. Lohinszky Júlia* esetismertetés segítségével beszélt a hepatocellularis carcinoma kivizsgálásának és kezelésének lépéseiről. A napot *Nemesánszky* professzor úr zárta, aki a megszokott, magas színvonalú előadásában összefoglalta a biológiai terápiák és májbetegségek kapcsolatát. A biológiai szerek az alapbetegségen túlmenően terhelik a májműködést, fokozzák az autoantitestek expresszióját és a krónikus gyulladásos májbetegségek, a hepatitisvírusok aktivációját okozhatják. Biológiai kezelés előtt kötelező elvégezni a HBsAg-, anti-HBs-, anti-HBc- és anti-HCV-meghatározásokat. Pozitivitás esetén hepatológus konzílium szükséges a vírusellenes kezelés indokoltságának megítéléséhez.

Az utolsó napon a Transzplantációs Klinika munkatársai kezdték az előadások sorát. *Prof. dr. Kóbori László* egyetemi tanár a májbetegségek sebészeti kezelését foglalta össze a műtéteket bemutató, szemléletes képekkel. *Dr. Gerlei Zsuzsa* egyetemi adjunktus beszámolt arról, hogy az évi 40-50 májtranszplantáció helyett 2014-ben 70 fölé emelkedett a műtétek száma. A májátültetés hátterében leggyakrabban hepatitis C-vírus fertőzés okozta májbetegség áll. Az adjunktus asszony több, mint 450 beteget gondoz. Örömmel hallottuk, hogy a Transzplantációs Klinika kiváló szakembereinek köszönhetően a túlélési arányok megegyeznek a fejlettebb országokban észleltekkel. Ezt követően a májcirrhosis szövődményeiről szóló előadások következtek. *Dr. Bálint Hajna* főorvosnő a májbetegségek kardiopulmonológiai szövődményeit, *dr. Abonyi Margit* egyetemi docens a hepaticus encephalopathiát foglalta össze. *Dr. Tornai István* egyetemi docens az ascites kialakulásáról, kezeléséről, a hyponatraemia okairól és a hepatorenalis szindróma patogenezisérő, kezelési lehetőségeiről számolt be. Mindannyiunk számára fontos információkat hallhattunk a béta-receptorblokkoló kezelésről májcirrhosisban. Dekompenzált májcirrhosisban csökkentik a bakteriális transzlokációt és a varixruptura esélyét, ezért ajánlott adásuk. Végstádiumú májcirrhosisban csökkentik a túlélést, mert negatívan hatnak a kardiális rezervre és csökkentik a szervek perfúzióját, ezért adásuk nem javasolt. *Dr. Vitális Zsuzsa* docens asszony beszélt a krónikus májbetegségeknél kialakuló akut májelégtelenség (ACLF) okairól, felismerésének lehetőségeiről. Az ACLF egy olyan, cirrhosisban előforduló klinikai entitás, amelyet szervi elégtelenség és magas mortalitás jellemez. Különbözik a „egyszerű" akut dekompenzációtól, gyakori kiváltó tényezői a spontán bakteriális peritonitis és a pneumonia. Az infekció során kialakuló szervkárosodás hátterében a szervezet kóros immunválasza és/vagy a szerveknek a gyulladásos válasszal szembeni csökkent toleranciája állhat. A docens asszony kiemelte, hogy cirrhosisban a vesefunkció romlása hasonló jelentőségű, mint a kardiológiában az ST-eleváció. Az előadások sorát *dr. Nagy István* docens úr zárta, aki a májbetegek gondozásának kérdéseit foglalta össze.

A szépszámú hallgatóság remélhetőleg rengeteg hasznos információval lett gazdagabb a három nap alatt.

Dr. Werling Klára

Meskó Éva (szerk.): ANGIOLÓGIA

Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet, Egészségügyi Emberi Erőforrás Fejlesztési Főigazgatóság, Budapest, 2013

Az *angiológia* fontos, jelentős szakterület, szívesen köszöntjük a kötetet. Az alcím: Élettani, klinikai ismeretek. A címoldalon megjegyzés: A kardiológiai és angiológiai szakasszisztensképzés kézikönyve. A fejezeteket a szerkesztővel együtt húszan írták. *Meskó Éva* biztonsággal választotta ki a jeles szerzőket, lévén a szakág kiváló tudora. (A szerzők adatai az 5-6. oldalon vannak.)

A szerkesztő az Előszóban a tárgykör hazai helyzetét vázolja, utalva az oktatás eddigi, sajnálatosan rövid történetére. Ugyanacsak szerzője „a szakasszisztensek hivatása" fejezetnek. Idézi legnagyobb epikus költőnket, *Arany János*t: „ember lenni mindig, minden körülményben".

Vázlatosan áttekintjük az anyagot, az Olvasó elé tárva annak sokoldalúságát.

A vérkeringési rendszer funkcionális felépítése – *Ivanics Tamás* – közérthetően írt, kitűnő ábrákkal. *Monos Emil* az élettani alapokat közli, a vérnyomásról is tájékoztatva. *Nádasy György* kórélettani áttekintést ad. A közegészségügyi jelentőségre is kitér, valamint a „vascularis öregedésre". *Landi Anna* fejezete: érbetegségek kialakulása, károsító tényezők. A kitűnő klinikus oldalai gondos összegzést adnak. A diagnosztikáról: *Farkas Katalin*. A lehetőségeket kritikusan közli *Meskó Éva* írása: arteriás occlusiv érbetegségek.

Részletes, gondos összeállítások a következők is. *Szegedi János* napi gondokat elemez, a cukorbetegek neuropathiáját. *Soltész Pál, Veres Katalin* szintén időszerű írása: primer szisztémás vasculitisek, antifoszfolipid szindróma. *Sallai László, Járai Zoltán* a konzervatív kezelés körében kitér a veszélyeztető tényezők alapos figyelembevételére. *Tasnádi Géza* a gyermekkori érbetegségeket mutatja be. A továbbiakban a radiologiai vizsgálatok – *Nemes Balázs* –, majd a sebészeti kezelés – *Járányi Zsuzsanna* – különösen informatív, bőséges képdokumentummal. Akut vénabetegségek: *Nádas Iván* példás adatai többek között az utazási thrombosisról, *Pécsvárady Zsolt* az idült vénás betegség ismérveit, *Bihari Imre* a visszérbetegség sebészeti ellátását közli. *Daróczy Judit* a nyirokoedema tüneteit, kezelését ugyancsak sok tapasztalat alapján tárja elénk. Érthető, hogy nélkülözhetetlen a rehabilitáció, a gondozás – *Ballagi Farkas. Nemes Attila* igen lényeges témái: felelősség, etika, jogesetek. E részek is – mint a többiek – nagyon fontosak az orvosok számára is, jó érzéssel számukra szintén ajánljuk a kötetet.

199–200. oldal: a rövidítések jegyzéke. Ezután tárgymutató (6 oldal), ajánlott irodalom (3 oldal). Igen jó szerkesztői ötlet a fejezetenkénti összefoglalás, kérdések, feladatok. Szabadjon egyetlen „panaszt" említenem: a postthromboticus szindróma kezelésében elismert, értékes, számos országban, tudományos társaságban méltatott a *Linton–Winter*-műtét; Budapesten sok száz operált beteg utánvizsgálatában vehettem részt, elsőrendű eredményeket észlelve.

Dr. Vértes László

AKI HITT A SORSSZERŰSÉGBEN: FRICSAY FERENC – INTERJÚ CSOBÁDI PÉTERREL



Fricsay Ferenc magyar karmester száz éve született Budapesten, 1914. augusztus 9-én, és Bázelben hunyt el 1963. február 20-án.

A budapesti Zeneakadémián Bartók Béla, Kodály Zoltán, Weiner Leó, Dohnányi Ernő tanítványaként tűnt ki tehetségével. Zenész családból származott, önálló pályáját apjához hasonlóan katonakarmesterként kezdte Szegeden. A II. világháború végéig szegedi zenekarokat vezényelt, a háború után Budapesten folytatta a pályát egy rövid ideig az Állami Operaházban, ám 1947-től már a nemzetközi zenei élet egyik ünnepelt fiatal karmestere.

A nemzetközi hírnevet osztrák zeneszerző barátja, Gottfried von Einem Danton halála című művének salzburgi bemutatója hozta meg 1947-ben, melyre Otto Klemperer kérte fel. 1948-tól már a berlini Deutsche Oper és a berlini rádiózenekar, azaz a RIAS vezető karmestere. Rövid amerikai kitérő után a müncheni Staatsoper karmestere, majd 1960-tól ismét Berlinben dolgozott. Legkedvesebb művészei közé tartozott Fischer Annie zongoraművész, Palló Imre énekes, Yehudi Menuhin hegedűművész és Dietrich Fisher-Dieskau énekes. Külföldi karrierjét a magyar zene népszerűsítésére is felhasználta: ő mutatta be például Kodály Zoltán szimfóniáját Luzernben, a leggyakoribb ráadásszáma pedig a Rákóczi-induló volt. Utolsó koncertjét 1961-ben adta Londonban, melynek szólistája Vásáry Tamás volt. 1963-ban, 49 éves korában hunyt el súlyos betegségben bázeli otthonában. A Deutsche Grammophon kizárólagos szerződést kötött vele, sok évig sorozatban vették fel vele a zeneirodalom legjelentékenyebb darabjait. Legendás Mozart-, Beethoven- és Bartók-felvételeit a mai napig újra és újra kiadja a Deutsche Grammophon lemeztársaság.

Csobádi Péter professzor az európai zenei élet egykori óriásainak gyakorlati munkájához elengedhetetlen hátteret nyújtó alakja: leghíresebb munkáltatói közé tartozott Fricsay Ferenc és Herbert von Karajan. Magyarországon született, ahol 1956-ig újságíróként, zenekritikusként dolgozott. A magyar forradalom után emigrált, Bécsben majd Berlinben, később Salzburgban dolgozott: rádióműsorokat szerkesztett, volt a bécsi Kurier munkatársa, dolgozott zeneműkiadónál. A magyar emigránsok világhírű zenekarának, a Philharmonia Hungaricának volt igazgatója. Fricsay Ferenc legközelebbi munkatársául választotta, s a neves karmester haláláig mellette dolgozott. Ezt követően Herbert von Karajan a Berlini Ünnepi Hetek sajtófőnökének választotta, miközben a kölni székhelyű Deutsche Welle zenei osztályának vezetője is volt. A salzburgi Húsvéti Játékok megalakulásakor az alapító Karajan sajtófőnöke, s a neves művész haláláig egyik legbensőbb munkatársa lett. Egyetemi kurzusai Salzburgban, nyugdíjba vonulásáig rendkívül népszerűek voltak. Az osztrák szövetségi kancellár professzori címmel tisztelte meg. Csobádi Péter professzor, író, újságíró, az osztrák és az európai kulturális közélet különösen népszerű, ismert alakja. Visszaemlékezéseit hangzó formában („Hörbuch") is kiadták Ausztriában.

Hogyan ismerkedett meg Fricsay Ferenccel?

Személyesen első ízben a bécsi Hotel Sacher eszpresszójában találkoztunk, az 1961-es év elején. Ennek a találkozásnak azonban meglehetős bonyolult előzményei voltak, amelyek szervesen tartoztak az akkori idők politikai történetébe. Hadd fűzzem hozzá, hogy minden józan és tárgyilagos szemlélet mellett is volt ebben a találkozásban egy bizonyos sorsszerűség.

Az ötvenes évek elején a Boldizsár Iván vezette „Magyar Nemzet" munkatársa voltam, ahol irodalmi és zenei cikkeket írtam. A világhírű hegedűművész, Yehudi Menuhin adott hangversenyt Pesten. Boldizsár Iván megbízott, hogy készítsek vele interjút. Ez ma egyszerűen hangzik, ám akkor hihetetlen feladatot és főleg felelősséget jelentett. Menuhin csodálatra méltó emberi és művészi őszintesége felejthetetlen benyomást tett rám, a beszélgetés során egyre közelebb kerültem hozzá, s egyre közvetlenebb hangot ütöttünk meg. Persze szó esett az akkori politikai helyzetről is, amelyben tulajdonképpen minden ember feje felett a letartóztatás lehetősége lebegett. „Ha kijut Nyugatra", mondta Menuhin, „keresse fel Fricsayt, aki jó barátom, ő segítő kezet fog nyújtani Magának. Írok neki." „Azt a levelet én soha meg nem kaptam", mondta Fricsay, majd egy évtizeddel később Bécsben. „De látja, mégis összekerültünk" – fűzte hozzá.

Hogy és hol történt?

Én akkor a történelmi multú Doblinger Zeneműkiadó lektora voltam. Doblinger többek között egy zeneműsorozatot adott ki Mozart kortársainak műveiből. Közte volt Haydnnak az a miséje, melyet Mária Teréziának, mint magyar királynőnek ajánlott. A kiadó igazgatója azon a véleményen volt, hogy ennek a még

alig ismert műnek az ősbemutatóját egy magyar karmester dirigálja. És ezt összehozni Csobádi dolga lenne … Így azonnal lelkes levelet írtam a Haydn-miséről Fricsay Ferencnek Svájcba, amelyre nem érkezett válasz. Míg egy napon Fricsay hívott telefonon. „Itt vagyok Bécsben, és akarok Magával beszélni. A Sacher Hotel eszpresszójában várom!" Persze azonnal izgatottan odasiettem, kezemben a Haydn-mise partitúrájával – ez Fricsayt azonban kevéssé érdekelte. Rövid mondatokban közölte, hogy az én személyemre zeneszerző barátja, Gottfried von Einem hívta fel a figyelmét. Fricsayt az épülőben lévő Deutsche Oper Berlin főzeneigazgatójának nevezte ki a nyugat-berlini kormány, ezen felül a Radio Symphonie Orchester vezető karmestere, dirigálnia kell Salzburgban, Luzernben, a bécsi zenei fesztivál keretében – mindehhez szüksége van egy munkatársra, aki autóvezetéstől partitúraolvasásig „mindent tud …" Sem a Doblinger Kiadónál érvényes hathónapi felmondási idő, sem az igazgatóság meghökkenése nem számított: huszonnégy órával a beszélgetés után Fricsay mellett ültem a Berlinbe induló repülőgépen, az elkövetkező kilenc évre.

Mire alapozta Fricsay a választásait az életben?

Hallatlan éleslátású intelligenciája mellett nagy szerepet játszott döntéseiben Fricsay érzésvilága. Minden szentimentalitástól függetlenül hallgatott az úgynevezett belső hangra. Nem egyszer fejtette ki előttem gondolatait arról, hogy a józan elme és az okozati összefüggések mellett milyen fontos az egészséges ösztön. Ez vonatkozott nála mind az emberi kapcsolatokra, mind a zene területére. A művészeti együttműködés majd' mindig összefonódott nála egyfajta baráti kapcsolattal. A legtöbb zenei partnert újra meg újra hívta, újra meg újra foglalkoztatta. A Fricsay-koncerteken Fischer Annie és Anda Géza ült leggyakrabban a zongoránál, Dietrich Fischer-Dieskau énekelte a bariton szerepeket és Yehudi Menuhin volt a kedvelt és nagyrabecsült hegedű szólista. Nem szólva a mély lelki és művészi vonzódásról, mely Fricsayt például Palló Imréhez kötötte.

Volt-e valamilyen zenei specialitása Fricsaynak?

Anélkül, hogy a kérdezőt dicsérném, meg kell, hogy mondjam, hogy a kérdések mélyre hatnak, és megkövetelik, hogy a válaszok se maradjanak a felszínen. Fricsay zenei érdeklődésében az érték fogalma volt irányadó. Az érték, pontosabban az értékelés szubjektív jellege. Ami a zeneműveket illeti, Fricsay értékelésében fontos szerepet játszott a fantázia, a zenei invenció, az eredetiség, de mondjuk ki őszintén a szót: a hatás, amelyet a mindenkori darab a hallgatóságnál kiváltott. Ezt persze minden karmesterről, minden művészről elmondhatjuk, de Fricsay e téren rendkívüli készséggel rendelkezett. Egy-egy különösen sikerült interpretáció – lett légyen Beethoven 7. szimfoniája vagy a Háry János szvit – valóságos tapsvihart váltott ki, nem szólva a hangversenyei után következett mindenkori Rákóczi-indulóról.

A már említett nevek mellett kik, illetve mely művek, szerzők álltak legközelebb hozzá?

A művész lelkülete – minden életrajzi kutatgatás ellenére – titok és az is marad. Külső jelek megkönnyítik a feltételezést. Ha operáról volt szó, Fricsay elsősorban Mozart műveit vezényelte a különböző operaházakban éppúgy, mint a lemezfelvételeken. Az ő zenei vezetése alatt realizált „Don Giovanni" vagy „Figaro" maradandó értékű. Nem kevésbé autentikus a mű stílusát tekintve, de a művészi hatás, az effektus területén is Fricsay Verdi-interpretációja. Hadd említsek egy személyes zenei élményt, amely több mint egy fél évszázad óta felejthetetlen. Münchenben dolgoztam 1959-60-ban, mint a már említett Doblinger Zeneműkiadó lektora. Egy alkalommal mint ilyen, kaptam jegyet egy Verdi-előadásra. A müncheni operaház még romhalmaz volt, az előadásokat az úgynevezett Prinz Regent Theaterben tartották. Az operaest zenei hangvétele, egész színvonala mély benyomást tett rám. Később tudtam meg, hogy a számomra akkor még ismeretlen karmester Fricsay volt.

Meg lehet fogalmazni, milyen jellegzetes vonásai ragadták meg, s ezek miben nyilvánultak meg?

Művészi profiljához tartozott egy rendkívüli karizma. Akik az asztrológiában hisznek, azok boldogan vették tudomásul, hogy Fricsay az oroszlán jegyében 1914. augusztus 9-én született. Első pillantásra illenek is az általánosan ismert oroszlán tulajdonságok Fricsayra. A majd' egy esztendei szoros együttlét tapasztalatai alapján mondhatom, hogy Fricsay jellegzetes jellemvonási közé egy megalkuvás nélküli szigor is tartozott, egy szigor, amelyet ő önnönmagával szemben is alkalmazott. Minden területen megkövetelte a tökéletességet, az optimalitást. Nemcsak a művészetben, de emberi magatartásban, a feladatok kivitelezésében is, hogy minden a lehető legjobb legyen. Ez volt az Ő elvárása mindenkivel, de főleg önmagával szemben. A Berlini Opera megnyitása után – 1961 őszén – a premier előadás folytatásaként Don-Giovanni-sorozatot dirigált Fischer-Dieskauval a címszerepben. Közben egyre rosszabb lett az egészségi állapota. Közvetlenül az egyik előadás előtt erős hidegrázás fogta el, alig tudott egy hangot kimondani. Gondterhelten próbáltam segíteni, hívtam a színházi orvost, s vele egyetértésben kértem, mondja le az előadást, ami nyilván percekkel kezdés előtt igen kellemetlen helyzet volt. Hihetetlen erőfeszítéssel felkelt, koncentrált, és lement a karmesteri pulthoz. A zenekar dermedten figyelte minden mozdulatát. Az előadás megkezdődött, és Fricsay, mint mindig, kézben tartotta az utolsó taktusig. Úgyszólván

ölben vittem fel az öltözőbe, ahol lerogyott, hogy kicsit összeszedje magát. Kérdésemre, hogyan sikerült egy ilyen emberfeletti teljesítményt létrehoznia, egyetlen szóval válaszolt: „fegyelem …"

Milyen volt a kapcsolata zenészeivel, hogyan próbált és milyen előadó volt?

Rövid válasz a három kérdésre: a zenészekhez való kapcsolata baráti volt, de szigorú. Ezt minden zenekar elfogadta, mert a tagok tudták, hogy a próba a siker alapja. Fricsay különlegessége volt, hogy tegezte a zenekart. Másik különlegessége volt az ő speciális német nyelvhasználata, tele a zenészektől humorosan idézett kifejezésekkel. Minden zenei utasítás azzal kezdődött, hogy: „Seid so lieb!" (legyetek szívesek) és a zenekar neve „fricsayul" hímnemű tehát „der Orchester" volt, mert ahogy ő az őt kijavítóknak elmagyarázta: „a németben minden szó, amely er-rel végződik, mint a Tischler (asztalos), Schneider (szabó) der Tischler, der Schneider, hímnemű. Ugyanígy a szó „Orchester" – er-rel végződik, tehát „der Orchester." Mind a 140 zenekari tag számára az „Orchester" – d e r Orchester volt.

Fricsay lemezfelvételei a kor kiemelkedő produkciói voltak, s ebben a Deutsche Grammophonnak hatalmas szerepe volt. Hogy alakult ki ez a rendkívül termékeny és értékes kapcsolat?

Fricsay a Deutsche Grammophon Gesellschaft kizárólagos művésze volt, és természetesen ennek is története van. A „DGG" a Siemens konszern leányvállalata volt, a magyar származású Elsa Schiller professzor művészeti vezetése alatt. Elsa nagyreményű zongoraművésznek indult, méghozzá Budapesten! Dohnányi Ernő egyik legkiválóbb tanítványának számított.

A harmincas évek elején, Németországban, szoros baráti kapcsolatba került a neves Siemens családdal, amely kész volt Elsát az üldöztetések első időszakában a nácik elől rejtegetni. Elsa azonban nem akarta Siemenséket veszélybe sodorni, így elhagyta a védett Siemens házat, s azonnal deportálták is a theresienstadti koncentrációs táborba. Szerencsésen túlélte a megpróbáltatásokat. A háború után a berlini RIAS rádió zenei vezetője, majd a Deutsche Grammophon művészeti igazgatója lett. Fricsayt Ő mutatta be a Siemens családnak. Fricsay egyénisége és művészi jelentősége mintegy természetes módon hozzájárult ahhoz, hogy a Siemens család őt is és feleségét is szeretettel vette körül. Dr. Peter von Siemens feleségével az ermatingeni Fricsay-ház gyakori és nagy örömmel fogadott vendégei közé tartozott.

Elsa Schiller szakmai segítsége, támogatása tehát döntő szerepet játszott Fricsay életében?

Így van! A hanglemeziparnak annak idején sokkal nagyobb szerepe volt a zenei életben, mint ma. Ez kihatott a lemezcégek által szerződtetett művészek karrierjére is. A nagy cégek között, mint a DECCA, ELECTROLA a Deutsche Grammophon Gesellschaft vezető szerepet játszott. Ebben a nemzetközi művészeti konstrukcióban Elsa Schiller hatalmas tekintély volt, a „hatalom" szó teljes értelmében. Zenei ízlése, tapasztalata, tanácsai a már akkor nagy tekintélyű Herbert von Karajan számára is irányadók voltak.

Hogyan értékelné Fricsay helyét az előadóművészet történetében?

A zene és zenélés történetében – hogy Kodály Zoltán fogalmazását idézem – a 19. század óta fontos fejezetet írtak a karmesterek mint Artur Nikisch, Furtwängler, Bruno Walter, Toscanini. Jelentőségük abban is állt, hogy a tolmácsolt zenemű struktúráját éppúgy, mint a benne rejlő érzéki hatását a lehető legnagyobb zenei pontossággal tolmácsolták. Ezek a követelmények jellemezték Fricsay karmesteri munkáját is. Itt kell megemlítenem Fricsay műsorpolitikai elkötelezettségét a magyar zene iránt. Bartók és Kodály műveinek lelkes és következetes tolmácsolója volt, beleértve Kodály I. szimfóniájának ősbemutatóját a Luzerni Fesztiválon, 1961 augusztusában.

Hogyan alakult később kettejük személyes kapcsolata?

Erről külön fejezetetben tudnék beszámolni. Ez a kapcsolat magán viselte egyfelől a főnök és a munkatárs közötti viszony szigorú jellegzetességeit, másfelől azonban azokat a vonásokat is, amelyek két embert összekötnek, ha egész sor körülmény táplálja a kapcsolat bennsőségességét: magyarságunk, beleértve a hazai humort, emigráns létünk, a zene, benne a magyar zene iránti lelkesedésünk. Ő érezte, milyen őszinte tisztelettel és ragaszkodással viseltettem irányában. Én pedig éreztem, hogy mindez nem maradt viszonzatlanul.

Dr. Székely György
Hof bei Salzburg, 2014. december

Magyar Belgyógyász Társaság
Dunántúli Szekciója
LVIII. Vándorgyűlése

KAPOSVÁR, 2015. JÚNIUS 18–20.



A RENDEZVÉNY VÉDNÖKEI:

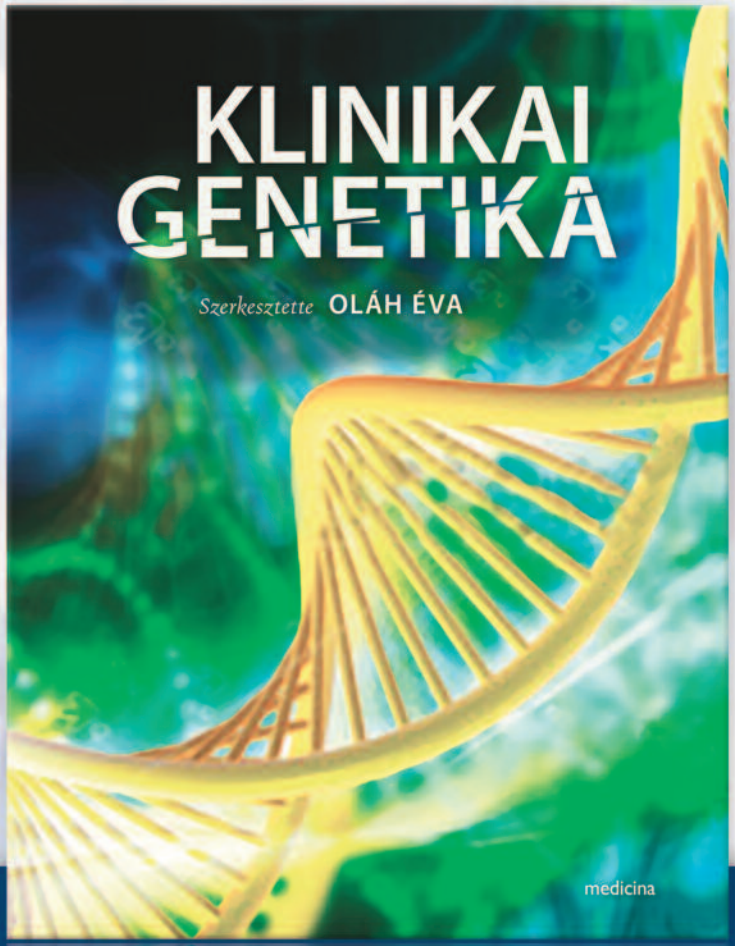
Dr. Zombor Gábor, Emberi Erőforrások Minisztériuma, egészségügyért felelős államtitkár
Szita Károly, Kaposvár polgármestere
Prof. Dr. Rácz Károly, Magyar Belgyógyász Társaság elnöke
Prof. Dr. Szávai Ferenc, Kaposvári Egyetem rektora
Prof. Dr. Repa Imre, Kaposvári Egyetem Egészségügyi Centrum elnöke
Dr. Betlehem József, Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar dékánja
Dr. Moizs Mariann, Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház főigazgatója

MIÉRT JÖJJÖN KAPOSVÁRRA?

A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciója kétévenként rendezi meg vándorgyűlését. Kaposvár 2001-ben látta utoljára vendégül a rendezvényt. Az elmúlt több, mint 10 esztendőben mind a város, mind a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, mind pedig a Kaposvári Egyetem látványos fejlődésen ment keresztül. Megújult a belváros, jelentős infrastrukturális fejlesztések zajlottak le a Kórházban, és 2014-ben az Egyetem Egészségügyi Centrumában átadták az ország első PET-MR egységét. Változott, változik természetesen a belgyógyászat is. Az elmúlt két év újdonságainak áttekintése mellett mód lesz az egyes tudományos-betegellátó műhelyek munkájának bemutatására, és – a hagyományoknak megfelelően – bemutatkozási lehetőséget kapnak a fiatal belgyógyász kollégák is. A rendezvény kitűnő alkalmat kínál továbbá a személyes kapcsolatok felelevenítésére, új kapcsolatok kialakítására, és – a hasznos mellett – várhatóan kellemes időtöltésre is.

„Több, mint genetika. Maga az ember...”

Hamarosan a
MEDICINA KÖNYVKIADÓ
kínálatában



medicina

Medicina Könyvkiadó Zrt.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
tel.: 36(1)312-2650

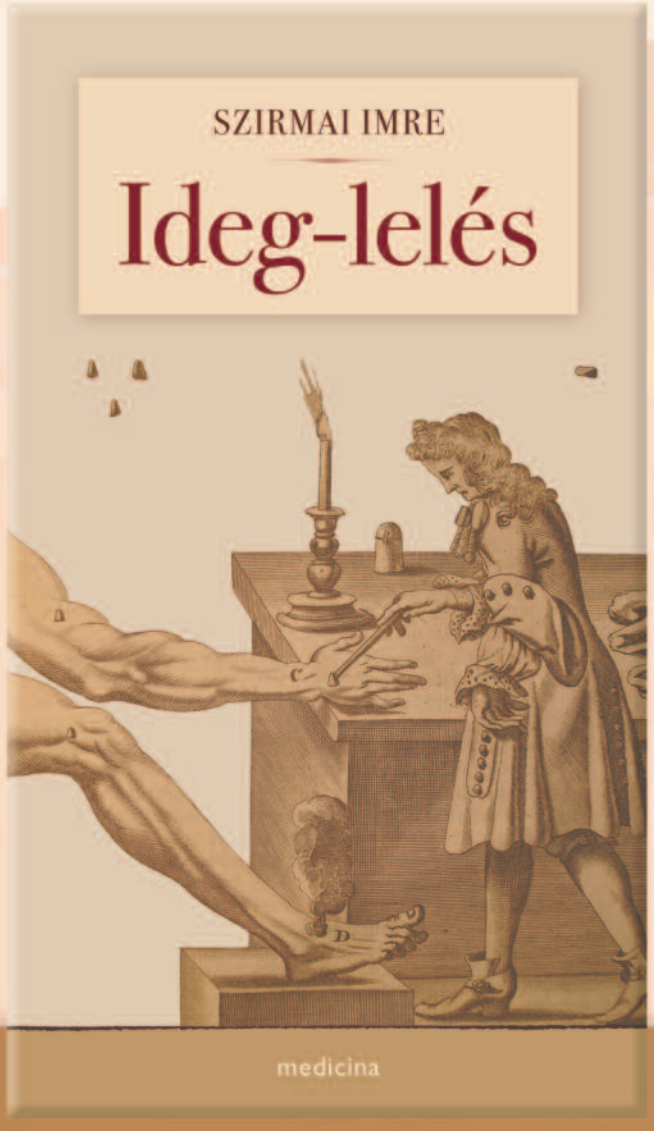
Keresse könyveinket a **honlapunkon** • **www.medicina-kiado.hu**
valamint **márkaboltjainkban**

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618 • 1091 **Budapest**, Üllői út 89/C. tel.: 36(1)216 0596
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931 • 4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720 • 6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *újdonságai*



Ára: 2600 Ft
Terjedelem: 252 oldal
Méret: 143 x 217 mm



Ára: 3100 Ft
Terjedelem: 340 oldal
Méret: 120 x 210 mm

medicina

Keresse könyveinket a **honlapunkon** • **www.medicina-kiado.hu**
valamint **márkaboltjainkban**

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618 • 1091 **Budapest**, Üllői út 89/C. tel.: 36(1)216 0596
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931 • 4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720 • 6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418