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

4/2015

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. BANAI JÁNOS
DR. MIHÁLY EMESE
DR. MIHELLER PÁL
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. TULASSAY ZSOLT **205** A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK KEZELÉSÉNEK KÉRDÉSEI

DR. PALATKA KÁROLY **213** A TESTSÚLYALAPÚ GOLIMUMABKEZELÉS COLITIS ULCEROSÁBAN

DR. VERES GÁBOR
DR. CSEH ÁRON
DR. MÜLLER KATALIN **217** TRANZÍCIÓ VAGY TRANSZFER: A KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN SZENVEDŐ GYERMEKEK ÁTADÁSA A FELNŐTTELLÁTÁSBA

DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. SZÉKELY HAJNAL
DR. TULASSAY ZSOLT **224** A REFLUXBETEGSÉG MEGÍTÉLÉSÉNEK ELLENTMONDÁSAI

DR. NÉMETH JULIANNA **230** SZÉKLETVIZSGÁLATOK EMÉSZTŐRENDSZERI BETEGSÉGEKBEN

DR. NAGY VIKTOR **235** A HALÁLOZÁS CSÖKKENTÉSÉNEK ÚJ LEHETŐSÉGEI SZÍVELÉGTELENSÉGBEN

DR. BIRÓ KRISZTINA **242** ALTERNATÍV ÉS KIEGÉSZÍTŐ TERÁPIÁK AZ ONKOLÓGIÁBAN. EREDMÉNYES MÓDSZEREK, REMÉNYEK – HAMIS ÍGÉRETEK ÉS VESZÉLYEK

EREDETI KÖZLEMÉNY

DR. BALÁZS CSABA
DR. MOLNÁR JEANNETTE **249** A SZELÉNKEZELÉS KEDVEZŐ HATÁSA ENDOKRIN ORBITOPATHIÁBAN

GYÓGYSZEREINK

DR. EGGENHOFER JUDIT **253** GÉNMUTÁCIÓRA HATÓ MOLEKULÁK A CYSTÁS FIBROSIS KEZELÉSÉBEN

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2015/5. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Szirmai Imre: Encephalopathiák

Fülöp Tibor: Milyen kihívást jelent a kardiológus számára a II. típusú cukorbetegség kezelése?

Patai Árpád: Melanoma malignum a vastagbélben

Bagosi Zoltán: Inzulinpumpa-kezelés melletti inzulinigény-változás I. típusú diabeteses beteg terhessége során

Werling Klára: A hepatitis C vírus fertőzés lefolyása és kezelése gyermekkorban

Bajor Judit: Gluténmentes diéta − új divat?

Péter Zoltán: Az epeúti endoszkópos sztent eltávolításának nehézségei

Herr-Tóth Ildikó: Nem májbetegségekhez társuló ascites diagnosztikája és kezelése

Rockenbauer Zoltán: Fehérek közt egy közép-európai − Gustav Mahler

Székely György: Salzburg − nyári ínyencségek

A címlapon *Maike Szenessy: Solaris* c. képe látható (akril/vászon, 120 x 110 cm, 2007, magántulajdon, Maike Szenessy, Brunnenweg 12, D-25436 Tornesch, e-mail: mail@art-arcade.de, www.art-arcade.de)

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Balázs Csaba

Az orvosi egyetemet 1969-ben végezte Debrecenben „Sub Auspiciis Rei Publicae Popularis" minősítéssel. A DOTE I. Sz. Belklinikáján kezdte pályáját, ahol 1974-ben az immuno-endokrin munkacsoport, a kutatólaboratórium és az endokrin szakgondozás megszervezésére kapott megbízást. 1979-ban védte meg kandidátusi disszertációját. 1981-ben nevezték ki a Kenézy Oktató Kórház újonnan szervezett III. Sz. Belgyógyászat vezetőjévé. 1993-ben védte meg MTA doktori disszertációját a Basedow−Graves-kór patomechanizmusa és kezelése témaköréből, 1993-ban habilitált. 1989-ben egyetemi docenssé, 1994-ben egyetemi tanárrá nevezték ki. 1995 és 2000 között a Kenézy Kórház klinikai, oktatási és tudományos igazgatójaként is dolgozott. 2003-2013-ig a Budai Irgalmasrendi Kórház Belgyógyászati Osztályának vezetője, jelenleg a Budai Endokrin Központ munkatársa. 1968 óta vesz részt az egyetem graduális, majd posztgraduális szakorvosképzésében. Irányítása alatt 2 MTA doktori, 5 kandidátus (PhD) értekezés készült el. Tanítványai közül 2 kollégája egyetemi tanár, 3 habilitált egyetemi docens. Több hazai folyóirat (többek között az Orvosi Hetilap, Magyar Belorvosi Archivum) szerkesztőségének tagja és nemzetközi folyóirat (többek között: Immunology Letters, J Endocrinol Invest) felkért bírálója. Közleményeinek száma 242, ezek összesített impakt faktora 132, citációinak száma 326. Tizennyolc külföldi és hazai tankönyv, ill. kézikönyv társszerzője.

Dr. Banai János

Belgyógyász, gasztroenterológus egyetemi tanár. Pályája leghosszabb részét az Orvostovábbképző Intézetben, ill jogutódjaiban töltötte. Itt a gyógyítás mellett jelentős oktatási és tudományos gyakorlatot is szerzett. 2007 óta a HM EK Honvédkórház Gasztroenterológiai Osztályát vezeti. Fő érdeklődési területe az IBD és a felszívódási zavarok.

Dr. Biró Krisztina

Belgyógyász, klinikai onkológus, klinikai farmakológus. Az orvosi egyetem befejezését követően, 1987-ben került az Országos Onkológia Intézetbe, ahol azóta is dolgozik. 1985–86-ban 10 hónapot töltött az Egyesült Államokban, a Yale egyetem onkológiai központjában. A Semmelweis Egyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti klinikájának több munkatársával kialakított munkacsoporttal 1995-ben kezdték meg a heretumoros betegek cisplatin okozta halláskárosodásának vizsgálatát. Eredményeiket számos konferencián előadták, többek között 2006-ban a 2nd Sanghai International Conference on Physiological Biophisics, Audition and Vision konferencián meghívott előadóként. 2009-ben „A heretumoros betegek halláskárosodásának vizsgálata otoakusztikus emissziós készülékkel" című doktori értekezésére megkapta a PhD fokozatot. Rendszeresen tart előadásokat betegeknek és orvosoknak az onkológiában alkalmazott alternatív terápiákról és azok kockázatairól. Tagja a Magyar Onkológiai Társaságnak és főtitkára a Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társaságának (MAGYOT).

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.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:
Dr. Szathmári Miklós
E-mail: szatmik@bel1.sote.hu
Előző főszerkesztők (Past Editors):
Dr. Hetényi Géza (1947–1949)
Dr. Gömöri Pál (1950–1958)
Dr. Julesz Miklós (1959–1962)
Dr. Magyar Imre (1963–1982)
Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)
A szerkesztőbizottság elnöke /
Chief of the Editorial Board:
Dr. Tulassay Zsolt
Szerkesztőbizottság / Editorial Board:
Dr. Balázs Csaba
Dr. 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

Fő érdeklődési területe a gyógyszerhatástan (farmakológia, toxikológia), a gyógyszerkifejlesztés és a klinikai farmakológia/klinikai vizsgálatok.

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.

Dr. Nagy Viktor

Orvosi pályáját 1978-ban kezdte a Károlyi Kórház II. (Kardiológiai) Belgyógyászati Osztályán. Belgyógyász és kardiológiai szakvizsgát követően, 1996 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján. Tagja a Magyar Kardiológusok Társasága Tanácsadó Testületének, vezeti a Társaság Gyógyszerterápiás Munkacsoportját. Európai Kardiológus Diplomával rendelkezik. Az Orvosi Hetilap, a Cardiologia Hungarica és a Granum szerkesztője.

Dr. Németh Julianna

1976-ban végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1979 óta a laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa. Jelenlegi munkahelye a Synlab Hungary Kft., ahol a Budapesti Diagnosztikai Központ Immunológiai Laboratóriumát vezeti. Szakmai érdeklődési területe többek között a gyomor-bél rendszeri betegségek laboratóriumi diagnosztikája, az új diagnosztikai lehetőségek alkalmazása.

Dr. Palatka Károly

A Debreceni Egyetem Gasztroenterológiai Tanszékének docense. A Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézetben belgyógyász és gasztroenterológus szakorvos. Fő érdeklődési területe a gyulladásos bélbetegségek patomechanizmusa, szisztémás hatásai, a biológiai kezelés lehetőségei.

Dr. Veres Gábor

A Semmelweis Egyetem habilitált egyetemi docense, az MTA doktora. Az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika igazgatóhelyettese, a gasztroenterológiai osztály vezetője. Fő érdeklődési köre az immunmediált gasztroenterológiai kórképek, így elsősorban a gyulladásos bélbetegségek (IBD: Crohn-betegség, colitis ulcerosa), lisztérzékenység (cöliákia) és az allergiás eozinofil colitis. Az MTA doktori címet 2013 októberében nyerte el ebben a témakörben. Az Európai Gasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság (ESPGHAN) vezetőségének tagja. A magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság elnöke. 2012-ben a nemzetközi P-ECCO (Gyermekkori Európai Crohn és Colitis Szervezet) öttagú vezetőségébe választották. 2013. január óta a Gyermekgyógyászat folyóirat főszerkesztője. Több külföldi és hazai szaklap szerkesztőbizottsági tagja.

A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK KEZELÉSÉNEK KÉRDÉSEI

Dr. Banai János[(1)], Dr. Mihály Emese[(2)], Dr. Miheller Pál[(2)], Dr. Herszényi László[(2)], Dr. Tulassay Zsolt[(2, 3)]

(1) Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Honvéd Kórház Gasztroenterológiai Osztály
(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
(3) MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A gyulladásos bélbetegségek kezelésének módja az utóbbi években változóban van. Ennek oka részben a betegségek kórélettanáról, kialakulásáról nyert ismereteink bővülése, részben pedig új támadáspontú vegyületek, kezelési módok megjelenése. Az újabb ismeretek számos eddig nem ismert kérdést is felvetnek. A kezelési eljárások fejlődése, a biológiai kezelés különböző formáinak széles körű alkalmazása új megvilágításba helyezett több, még tisztázatlan álláspontot. A szerzők ezek közül három kérdés felvázolására tesznek kísérletet. A biológiai kezelés hatástalansága, a gyógyszerformuláció és a hatás közötti összefüggés, illetve a cytomegalovirus és a gyulladásos bélbetegségek kapcsolata a dolgozat vizsgálódásának célja.***

Kulcsszavak: ***gyulladásos bélbetegségek kezelése, biológiai kezelés hatástalansága, gyógyszerformuláció, cytomegalovirus-fertőzés gyulladásos bélbetegségben***

Banai J, Mihaly E, Miheller P, Herszenyi L, Tulassay Z: SOME ASPECT OF THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES.

SUMMARY: ***The treatment of inflammatory bowel disease has changed in the last years. This change is due to increased knowledge about the disease pathophysiology, the development of the disease, as well as the availability of novel drugs targeting different components in the inflammation cascade. However the emerging knowledge raises unmet questions. With the development of treatment modalities and widely used different types of biological therapies new unanswered situations are faced. The authors discuss three of these situations, questions. The discussion of ineffectiveness (loss of response) of biological therapy, the relationship between the type of pharmaceutical therapy and response, and cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease are the goal of the manuscript.***

Keywords: ***therapy of inflammatory bowel diseases; treatment resistance of biological therapy; drug-formulation; cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *205–212.*

Mit tegyünk, ha a biológiai kezelés hatástalan gyulladásos bélbetegségben?

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) kóreredetére, kezelésére vonatkozó kutatások évtizedek óta intenzíven folynak. Számos fontos eredmény született, a részleteket egyre inkább megismerjük, a betegség azonban ma is ismeretlen eredetűnek számít. Ennek az a következménye, hogy meggyógyítani nem tudjuk, viszont a tüneti kezelés eredményesebb, mint korábban volt. A kezelés célja ma már nemcsak a klinikai remisszió elérése és fenntartása, hanem a nyálkahártya-gyógyulás, az ún. „deep remisszió", sőt a betegség természetes lefolyásának megváltoztatása is.[4]

A kezelésben áttörést hozott az, hogy jobban megismertük a gyulladás kialakulását és krónikussá válását szabályozó folyamatot. Bebizonyosodott, hogy ebben kulcsfontosságú szerepet játszik a tumornecrosis-faktor-α (TNFα) mint gyulladáskeltő anyag, és sikerült kifejleszteni a gyógyászatban is alkalmazható antitestet.[16, 26] A gasztroenterológiai kezelésben ez volt az első biológiai gyógyszer. 1998-ben vált hozzáférhetővé az

Rövidítések: IBD: gyulladásos bélbetegség; HE: hematoxilin-eozin festés; IHC: immunhisztokémia; PCR: polimeráz láncreakció; CMV: cytomegalovirus

infliximab (anti-TNFα kimera antitest) a Crohn-betegség (CD) remissziójának kialakítására és fenntartására. 2005-ben az infliximabot a colitis ulcerosa (UC) kezelésére is törzskönyvezték. Az adalimumab már humán TNFα antitest, 2006 óta a CD, 2011 óta a colitis ulcerosa kezelésére Magyarországon is alkalmazzuk. A gyógyszer bevezetését nagy lelkesedés fogadta, hiszen valóban jelentős eredmények érhetők el az addig kezelhetetlen betegekben is. Emiatt főleg a betegek, de néha a kollégák is túlértékelik, úgy vélik, hogy a siker, különösen, ha tartós, a betegség gyógyulását jelenti. Ez azonban nem így van. Az anti-TNF szerek szintén csak tüneti kezelésre alkalmasak, alkalmazásuk szigorú szabályokhoz kötött, nem minden esetben hatásosak, és mellékhatásuk is lehet.

A számos vizsgálat eredménye úgy foglalható össze, hogy az anti-TNF szerek remissziót 45–50%-ban, klinikai választ valamivel több, mint 50%-ban eredményeznek. A fenntartó kezelésben 40–45%-ban hatásosak.[16, 26] Kétségtelen, hogy ha hatnak, látványos siker érhető el, ami a beteg számára felbecsülhetetlen jelentőségű, hiszen visszatérhet normális életéhez.

Nagy kihívást jelent azoknak a betegeknek a kezelése, akikben a biológiai kezelés hatástalan.

Miért hatástalan vagy nem folytatható az indukciós kezelés?

1. Az ok sok esetben ismeretlen.
2. A gyógyszer fehérjetermészetű anyag, így antitestképződést válthat ki. Korai és késői típusú allergia is előfordulhat, ami miatt a kezelést meg kell szakítani. Ilyen esetben, ha a gyógyszer egyébként hatott, a készítményváltás lehet a megoldás.

3. A hatástalanság vagy szövődmény kialakulásának oka lehet az is, hogy a beteget túl későn, vagy nem megfelelő körültekintéssel kezdtük kezelni. Nyilvánvaló, hogy a már kialakult anatómiai elváltozásokra egyetlen gyógyszer sem hat igazán. A tönkrement, működésképtelen nyálkahártyát, hegesedett bélfalat meggyógyítani nem lehet. A gyulladás mértéke csökkenhet, de az elvesztett működés nem tér vissza, így a beteg állapota sem javul. Fontos tehát a betegek kezelésének időben történő megkezdése. Elfogadható az a nézet, hogy a belgyógyászati kezelés legyen agresszív, ún. akcelerált felépítő kezelés.[21] Lényeges a beteg állapotának, a betegség aktivitásának, elhelyezkedésének felmérése. Ha sipolyozó betegséget kezelünk, akkor a sipoly drenálását biztosítanunk kell. Ellenkező esetben tályog alakul ki, a kezelés nem folytatható. Ezért nem kezelhető konzervatív módszerrel az interintestinalis sipoly. A beteg általános állapota szintén meghatározó. A leromlott, hiánytünetektől szenvedő, anergiás beteg sokkal kevésbé gyógyul, és a kezelést is rosszabbul tűri. A kiegészítő táplálás alapvető jelentőségű.

Miért hatástalan vagy nem folytatható a fenntartó kezelés?

1. Időnként az is tapasztalható, hogy az eddig sikeresen kezelt betegben a gyógyszer már nem hat, de a relapszust kiváltó ok nem ismert. A biológiai hatóanyag ellen antitest (*ADA = antidrug antitest*) alakul/alakulhat ki. A mértéktől függően ez a hatás elvesztéséhez vezethet. Ideális az lenne, ha módunk lenne az ADA mérésére. Ennek hiányában megkísérelhető az adott gyógyszer adagjának növelése (dóziseszkaláció), ennek sikertelenségekor pedig a gyógyszerváltás. Az antitestek kialakulásnak valószínűsége csökkenthető, ha immunszuppresszív szerrel kombinált kezelést alkalmazunk.[21] Ennek akadálya az, ha a beteg például az AZA/6MP kezelést nem tűri.

2. Látszólag sikertelen a fenntartó kezelés akkor, ha közben visszaesés (*relapszus*) jelenik meg. Ennek leggyakoribb oka valamilyen *fertőzés*. A biológiai kezelés minden fertőzésre fogékonyabbá tesz. Vannak a kezelés szövődményének tekinthető fertőzések, mint például a tbc, listeriosis stb., amelyek miatt a kezelést, legalábbis átmenetileg, szüneteltetni kell. Az IBD relapszusát okozó fertőzések közül a CMV,[3] bármilyen enterovirus, a Clostridium difficile különös jelentőségű. Ilyenkor a kiváltó ok célzott kezelése mellett a beteg általános állapotának fenntartása vagy javítása a legfőbb feladat. Relapszust válthat ki valamilyen *társbetegség romlása, NSAID szedése, dohányzás (CD)*, *stressz is*. Ezek az esetek mindig egyéni mérlegelést igényelnek, és siker csak a személyre szabott kezeléstől remélhető.

3. Biológiai kezelés közben kialakulhat belgyógyászati kezeléssel nem befolyásolható állapot, szövődmény is, amelyek sebészi megoldása szükséges.[29] Legfontosabb ezek időben történő felismerése és kezelése. A tályog belgyógyászati módszerrel nem kezelhető. Szóba jöhet első lépésként percutan drenázs is, a végső megoldást azonban a szabályos feltárás jelenti. A passzázszavart okozó szűkület szintén műtéti javallat. Ritka, de előfordul a szabad hasüregi átfúródás, ami biológiai/immunszuppresszív kezelés mellett szinte tünetmentes lehet. A toxikus megacolon rettegett szövődmény, ami szintén akut műtét javallata. A műtét ideális időpontjának kiválasztása fontos kérdés. A betegnek a beavatkozást ki kell bírnia, kiegyensúlyozott állapotba kell hoznunk. Az akut beavatkozásnál erre nyilván alig van idő. A halasztható esetekben a leggondosabb előkészítést kell elvégezni. Jó, ha az időpont a két biológiai kezelés között, a félidőben van. A hiányállapot rendezése, a megfelelő kalóriapótlás a gyógyulás valószínűségét jelentősen javítja.

Ma csak egyfajta hatású biológiai szerrel rendelkezünk, ami nem gyógyítja meg a betegséget, és nem minden betegben hatásos. Biztatónak látszik az antiintegrin hatású vedolizumab. Folynak vizsgálatok antiinterleukin antitestekkel, JAK-inhibitorral, transzgenikus probiotikumokkal is. Ma még az a realitás, hogy az IBD-s betegek pontos kórismézése, személyre szabott

összetett kezelése, gondos, szükség szerinti gyakoriságú ellenőrzése a feladatunk.[2, 4, 19]

A gyógyszerformuláció és -hatás összefüggése

A gyulladásos bélbetegségek kezelésére viszonylag kevés hatóanyag áll rendelkezésünkre. Érdemes ezért tisztában lennünk a gyógyszerek alkalmazásának ideális körülményeivel, illetve lehetőségeivel.

Mesalazin

Az 5-aminoszalicilsav- (vagy más néven mesalazin-) tartalmú készítmények hatékonysága colitis ulcerosában bizonyított, Crohn-betegségben inkább csak különleges esetekben alkalmazzuk. A mesalazin akkor hatékony, ha az emésztőrendszerben arra a helyre tudjuk juttatni, ahol a nyálkahártya beteg. Ezért több gyógyszer-technológiai és gyógyszer-formulációs eljárást fejlesztettek ki. A sulphasalazinban (Salazopyrin) egy kapcsolt szulfapiridingyök biztosítja azt, hogy a mesalazin a vastagbélbe jusson. A hatás kívánt helyén baktériumok hasítják el a molekulát, és így felszabadul az aktív hatóanyag. Vastagbél-elhelyezkedésű IBD-ben a sulphasalazin hatékony, mert valószínűleg a sulfagyök is segíti az aktivált T-sejtek apoptózisát. Kedvezőtlen mellékhatásai miatt azonban ritkábban alkalmazzuk.

Az etil-cellulóz-bevonatú mesalazin (Pentasa család tagjai) a bevételtől eltelt idő függvényében, míg az Edragit®-bevonatú készítmények (Salofalk család tagjai) a vegyhatás függvényében bocsátják ki a mesalazin hatóanyagot. Mindkét technológiának előnyei és hátrányai is vannak. Az etil-cellulóz-bevonatú készítmények elsősorban a vékonybél és a proximalis vastagbél betegségében javasoltak, míg az Eudragit®- (akrilátpolimer) bevonatú mesalazin a vastagbél betegségeiben kecsegtet sikerrel. Mindkét készítménycsaládnak van olyan új tagja, amely a formuláció miatt további előnyöket nyújt.

A granulátum forma mindkét bevonatú mesalazinkészítménynél igazoltan előnyös bizonyos klinikai esetekben.

A legújabban bevezetett Salofalk 3 g-os granulátummal UC-ben végzett klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény a sigmában és a rectumban is nagyobb arányban biztosít nyálkahártya-gyógyulást, mint a Salofalk tabletta alkalmazása (56% vs. 37%, illetve 67% vs 43%).[17] Ennek oka a kettős hatóanyagfelszabadulást biztosító technológiában keresendő: pH 6 vegyhatás felett a terminális ileum területén elkezdődik a mesalazin felszabadulása, majd a mátrix magnak köszönhetően a vastagbél teljes hosszán egyenletes hatóanyag-koncentrációt biztosít. Ez a klinikai hatékonyságot is magával vonzza, amely szerint a proctosigmoiditisben szenvedő betegek 78%-ának állapota javul akkor, ha 3 g per os granulátummal, míg csak 55%-ának, ha 3 g mesalazintartalmú tablettával kezelték. Figyelembe véve azt a tényt, hogy a betegek együttműködése a per rectum adott készítményekkel szemben alig éri el a 30%-ot, a proctosigmoiditisben szenvedő betegekben a hatékony per os kezelés javíthatja a tünetmentességi arányt.

A Pentasa granulátum különböző adagjának hatékonyságát vetették össze UC betegek körében a PODIUM vizsgálatban.[5] Az egyéves kezelés végén azt tapasztalták, hogy a napi egyszeri 2 gramm mesalazin granulatum a betegek 70,9%-át, míg a 2 x 1gramm csak a betegek 58,9%-át ($p = 0,024$) tartotta klinikai remisszióban. A napi egyszeri adagolást a betegek kedvezőbbnek ítélték, mint a napi kétszeri alkalmazást. Későbbi elemzés során az is bebizonyosodott, hogy a Mayo 0-val vagy 1-gyel meghatározott endoszkópos remisszió is kedvezőbb volt a napi egyszer 2 gramm kezeléskor a bontott dózishoz képest (84,4%, illetve 78,8%).[1]

Kortikoszteroid

Bár a gyógyszeripar számos szteroidkészítményt ismer, az IBD kezelésében ebből a palettából csak néhányat alkalmazunk. Az adagok megválasztásakor érdemes figyelembe vennünk azt, hogy az egyes készítmények glukokortikoid hatáserőssége eltérő. Ha a hydrocortison gyulladásgátló erősségét egységnyinek tekintjük, akkor a prednisolon mintegy négyszeres, a methylprednisolon pedig ötszörös hatáserősséget képvisel.

Hazánkban elsősorban a methylprednisolon terjedt el mind per os, mind vénás formában. Várandósságban azonban érdemes a prednizolont előnyben részesíteni,[27], mert ez a méhlepényen kevésbé jut át, és így a magzatba is kevesebb szteroid kerül.

Súlyos, akut colitis ulcerosában Nagy-Britanniában elsősorban az osztott dózisú hydrocortison kezelést alkalmazzák 200–400 mg dózisban.[11] Ennek részben történelmi okai is lehetnek, hiszen a korai tanulmányokban, amelyek alapján a szteroidkezelés hatékonyságát igazolni látjuk UC-ben, ezzel a szerrel kezelték a betegeket. A rövidebb féléletidő miatt elképzelhető az is, hogy a sürgőssé váló sebészeti beavatkozások posztoperatív kockázati arányát a gyorsabb szteroidmentesség kedvező irányba befolyásolja. Ilyen irányú klinikai adat azonban egyelőre nem ismert.

Azathioprin

Az azathioprin (AZA) a gyulladásos bélbetegségek kezelésének egyik leghatékonyabb gyógyszere. Crohn-betegségben már a ’90-es évek végén igazolttá vált, hogy az AZA hatékonyan segíti a nyálkahártya gyógyulását.[4] A 70%-os nyálkahártya-gyógyulási arányt 24 hónapos megfigyelési idő alatt érték el. Azóta ismertté vált, hogy az AZA-kezelés legnagyobb hátránya az, hogy a készítmény hatáskezdete 6 hét és 6 hónap között változik, így nem alkalmas indukciós kezelésre.

Sandborn és mtsa vénás töltődózissal kísérelték

meg a készítmény hatékonyságának időpontját előrehozni.[25] Ötvenegy betegben alkalmaztak 40 mg/kg telítő dózist, illetve 45 beteget vontak be a vizsgálatba a placebo karon. A fenntartó kezelést 2 mg/kg per os adagolt AZA-val folytatták 16 héten keresztül, a kezdetben alkalmazott prednisolonkezelést pedig mindkét csoportban leépítették. Mindkét betegcsoportban a vizsgálat 2. hetére kialakult az AZA hatóanyagának, a 6-thioguaninnak stabil szérumszintje, amely a későbbiekben nem változott. A vizsgálat korai fázisaiban azonban, azaz a 8. és 13. héten a CDAI <150 pont feltételekkel meghatározott remisszió nem alakult ki gyakrabban az AZA töltődózissal kezelt csoportban. Ez azt igazolja, hogy az AZA töltődózissal sem stabil szérumszint, sem pedig klinikai javulás nem alakult ki korábban, mint a per os kezeléssel.

Az AZA metabolizmusa során enzimatikus lebontással szabadul fel a biológiai hatásért felelős hatóanyag, a 6-thioguanin (6-TG). A bontó enzimek működésének gyorsításával a 6-TG szérumszintje befolyásolható. Az egyik ilyen enzim a xantin-oxidáz (XO). Az XO aktivitását az allopurinol fokozza. Ha valamilyen ok miatt, megfelelő beteg-együttműködés ellenére a hatóanyag szérumszintje nem megfelelő, úgy párhuzamos allopurinolkezeléssel ez a koncentráció növelhető. E kombináció kellően megalapozott ok nélküli alkalmazását azonban kerülni kell, mert a szérumszint növekedésével a mellékhatásprofil is romlik.

Anti-TNF szerek

A biológiai kezelés legfontosabb képviselői az anti-TNF szerek. Fehérjetermészetük miatt ellenük antitestek alakulhatnak ki, ezért hatékonyságukat nemcsak a szérumszintjük, hanem az ellenük termelődött antitestkoncentráció is befolyásolja.

Mind az adalimumabról, mind az infliximabról igazolódott, hogy az esedékes kezelés előtt vett vérben mért úgynevezett maradék koncentráció (trough level, TL) nagysága befolyásolja a klinikai hatékonyságot és a nyálkahártya-gyógyító hatást.[22, 28] Mindkét értéket, tehát a gyógyszer-TL-t és az antitestszintet is tudjuk mérni, bár gyakorlati klinikai alkalmazásuk egyelőre nem rutinszerű. Ennek részben az az oka, hogy a különböző mérési módszerek eltérősége miatt a pontos határértékek nem határozhatók meg, illetve a mérések költségesek.

A megfelelő szérumkoncentráció megtartásához fontos, hogy az anti-TNF szereket rendszeresen adjuk, kerüljük az úgynevezett epizodikus kezelést. A párhuzamosan alkalmazott immunszuppressziós kezelés nemcsak a készítmény hatékonyságát fokozza, hanem az ellenanyag-képződést is csökkenti. A kezelések előtt alkalmazott szteroid- és/vagy antihisztaminkezelés antitestképződést gátló hatékonysága mellett is szólnak adatok, illetve klinikai tapasztalat, de ez egyelőre nem igazolt.

Ha megfelelő szérumszint és alacsony ellenanyagszint mellett klinikai visszaesés következik be, úgy az anti-TNF szer dózisoptimalizálása a követendő cél. Ha viszont az antitestszint emelkedett, akkor több gyógyszer valószínűleg nem vezet ismét javuló klinikai állapothoz. Ilyen esetekben a hatóanyagváltás mérlegelendő.

Cytomegalovirus-fertőzés és a gyulladásos bélbetegségek

A cytomegalovirus (CMV) a herpeszvírusok családjába tartozik. A CMV-fertőzésnek a gyulladásos bélbetegségekkel (IBD) való összefüggését már évtizedekkel ezelőtt felvetették, kétséget kizáró eredmények azonban nem támogatták ezt a felfogást. A vírusfertőzés és az IBD kapcsolata az utóbbi években ismét az érdeklődés előterébe került.

Epidemiológia és a vírusfertőzés természetes lefolyása

A CMV-fertőzés gyakorisága az általgos népességekben világszerte kb. 70%. Gyakrabban mutatható ki rossz szociális körülmények között élő közösségekben és idősebbekben. A fertőzés testnedvek, vizelet, nyál, vér, könny, anyatej, hüvelyváladék útján terjed.

A heveny vírusfertőzés egészségesekben nem jár tünetekkel. Ritkán alakul csak ki mononucleosisra emlékeztető klinikai kép átmeneti fáradtsággal, hőemelkedéssel, a nyaki nyirokcsomók megnagyobbodásával. A heveny fertőzést követően a vírus az endothelsejtekben, a macrophagokban vagy a granulocyta őssejtekben nyugvó állapotba kerül. A vírus egészségesekben időszakosan ismét aktívvá válhat, amely többnyire nem okoz tüneteket.

Az egészséges emberi szervezet antitestválasza az elsődleges fertőzést és a későbbi aktivitást egyaránt tükrözi. Elsődleges fertőzéskor a szérumban az IgM antitest titere megnő, amely a fertőzés első hetében mutatható ki. Az ezt követő 3–6 hónapban az immunglobulin M (IgM) antitest szint a szérumban fokozatosan csökken, és ezután már nem mutatható ki. Ha a vírus ismét aktívvá válik (reaktiváció vagy ismételt fertőzés), az IgM-szint ismét növekszik. Az immunglobulin G (IgG) antitest termelődése az IgM növekedését néhány hét után követi, és hosszú távon is emelkedett marad, életen át tartó védelmet nyújtva. A CMV aktívvá válásakor az IgG antitest szintje nem változik. Az ismételt aktivitás bizonyítása tehát csak a fertőzést közvetlenül követő IgM-szaporulat alapján lehetséges. A visszatérő aktívvá válás kórismézében ez a jelző azonban nem nyújt biztos támpontot, mert az IgM antitest titer növekedése a reaktivációkor olykor el is maradhat.

A CMV-fertőzés egészségesekben kényes egyensúlyi állapotot alakít ki, a szervezet immunvédekedése mind a heveny fertőzéskor, mind a vírus nyugvó helyzetében és az ismételt aktivitás megjelenésekor is tünetmentes állapottal jár.

Mi történik azonban akkor, ha ez a finom egyensúly

megbomlik, a szervezet védekező képessége csökken, veleszületett vagy szerzett immunhiány vagy az immunrendszer gyógyszerekkel előidézett csökkent védekezőképessége (immunszuppresszió) miatt. Az immunrendszer tartós gyógyszeres visszaszorítása szervátültetésben, immuneredetű kórképekben és IBD-ben is gyakori törekvés. A CMV az immunrendszer károsodásakor drámai klinikai tüneteket okozhat. Kialakulhat súlyos retinitis, valamint hasi fájdalommal, véres széklettel, hasmenéssel, lázzal, testsúlycsökkenéssel járó colitis, amely immunhiányos betegekben, így szervátültetést követően vagy az immunrendszer működését tartósan csökkentő gyógyszerek szedésekor jelentős halálozással jár.

A CMV-fertőzés az emésztőrendszerben, a vastagbélen kívül a nyelőcsövet is érinti. A CMV nemcsak a nyelőcső laphámját, hanem a submucosa fibroblastjait és endothelialis sejtjeit is károsítja. Endoszkópiával a nyelőcső alsó felében felszínes és mélyebb fekélyek egyaránt láthatók. Társbetegséggekkel sújtott idősekben, akikben az immunrendszer károsodása egyébként nem bizonyított, a CMV-colitis súlyos, jelentős halálozással járó tünetcsoportot idézhet elő.

Az IBD kialakulásában az immunrendszer szerepe meghatározó, a kórképek kezelésében pedig az immunrendszert befolyásoló szereket alkalmazzuk. Ez alapján indokolt annak a kérdésnek a felvetése, hogy a CMV-fertőzés és az IBD között van-e összefüggés.

Az eddigi, kis esetszámot áttekintő, retrospektív vizsgálatok nem alkalmasak a kérdés megválaszolására. Az egyes közlések a CMV kimutatására különböző módszereket használtak, és a társuló IBD súlyosságát is eltérő módon határozták meg. A kérdés rövid áttekintése mégis figyelmet érdemel, mert alkalmat nyújthat az IBD-kezelés újabb lehetőségeinek felderítésére.

A CMV-colitis kórisméjének lehetőségei

Az emésztőrendszer CMV-fertőzésének kimutatásában az arany standard a szövettani kórisme, amelynek több lehetősége ismert. A biopszia szövettani vizsgálata hematoxilin-eozin festéssel típusos képet tár fel: 2–4-szeresére megnagyobbodott cytomegaliás sejtek láthatók nagy, excentrikus elhelyezkedésű eosinophil zárvánnyal, amelyet gyűrűszerűen világos udvar vesz körül. A jellegzetes megjelenés alapján bagolyszem- (owl's eye) eltérésnek is nevezik (*1. ábra*). A sejtmagok membránja megvastagodott, és a citoplazmában granulált zárványok láthatók.[15] Ez az eltérés csak a gyulladt vagy kifekélyesedett nyálkahártyából vett mintában mutatható ki. Az eltérés jellegzetes (specificitás: 92−100%), érzékenysége azonban csekélyebb (10−87%), felismerése több biopsziás mintát és tapasztalt kórszövettani vizsgálót igényel.[9, 24] Az érzékenység monoklonális antitestet használva immunhisztokémiával, a CMV-antigén kimutatásával növelhető (78−93%).[9]

A cytomegalovirus-DNS kimutatása a vastagbélnyálkahártyából kvalitatív és kvantitatív PCR-rel specifikus (93−98%) és érzékeny (92−97%) módszer.[24] A kvalitatív PCR-rel a vírus-DNS kimutatható ugyan, jelenléte azonban nem jelent egyértelműen betegséget. Ha a fertőzés egyéb szövettani jelei hiányoznak, a vírus-DNS jelenléte inkább nyugvó szakban lévő (latens) CMV-re utal.



1. ábra. Cytomegalovirussal fertőzött sejt (bagolyszemjelenség). Wiebrauk felvétele. 10.1002/ibd. 21275 http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bd.21275/full#fig1

A mennyiségi (kvantitatív) PCR határozottabb állásfoglalást tesz lehetővé. Különböző vizsgálatok tapasztalatai arra utalnak, hogy kórjelző értékhatárként (cut off value) a 250-nél több kópia/mg szövet fogadható el mérsékelt, illetve aktív colitis ulcerosában. Ez a mérték nemcsak a CMV-colitis jelzője, hanem a kezelés eredményességére vonatkozó jósló értékű adat is lehet.[24]

A kórisme megállapításához a szövettani vizsgálat mellett más módszerek háttérbe szorultak (a szérum anti-CMV antitestjeinek kimutatása, vírustenyésztés stb.).

A CMV-colitis endoszkópos jelei sokszínűek: microerosiók, mély fekélyek vagy tumorhoz hasonló eltérések egyaránt előfordulhatnak. A fekélyek morfológiája változatos: szabálytalan, lyukasztószerű, hosszanti (longitudinalis), térképszerű nyálkahártyahiányok is megfigyelhetők. Az endoszkópos kép alapján a kórisme nem állapítható meg.

A cytomegalovirus-fertőzés és az IBD kapcsolata

A gyulladásos bélbetegségben szenvedők cytomegalovirus-fertőzöttségének gyakorisága nem különbözik az átlagosnépességétől, kb. 70%-ban fordul elő.[9] A vírusfertőzés kóroki szerepe az IBD kialakulásában nagy valószínűséggel elvethető. A nyugvó állapotú (latens) vírus aktívvá válása (reaktiváció) azonban az IBD lefolyását befolyásolhatja. IBD-ben a természetes ölő (natural killer, NK-) sejt aktivitás és a nyálkahártya-immunitás károsodott, amely növelheti a CMV aktívvá

válásának lehetőségét. Hommes az IBD-ben szenvedő betegekben a CMV-fertőzés kórlefolyását három szakaszra osztja.[6] A kezdeti szakaszban (I.) a nyálkahártya gyulladása citokinek és kemokinek kifejeződéséhez vezet, amely aktiválja a nyugvó állapotú fertőzött sejteket, és segíti monocyták és dendritikus sejtek be-jutását a nyálkahártyába. A reaktiváció szakaszában (II.) a fertőződött monocyták szöveti macrophagokká és dendritikus sejtekké alakulnak. Az egyensúlyi (konszolidációs) szakaszban (III.) a vírus megkettőződik, elsősorban az endothelsejtekben, amelynek következtében a gyulladás aktívvá válik. Az első két szakaszban a fertőzés nem okoz szöveti károsodást, és a vírus csak DNS-PCR-rel mutatható ki.

A betegek jelentős része immunoszuppresszív, illetve szteroidkezelést kap, amely a vírus aktívvá válásának önmagában is hajlamosító tényezője.

Ezek alapján két kérdés is felvethető:

– A fertőzés aktívvá válása (reaktiváció) összefügg-e az IBD aktivitásával?
– A fertőzés kezelése befolyásolja-e a kórképek lefolyását?

Az első kérdésre az irodalmi adatok alapján jelenleg az a válasz adható, hogy a vírusfertőzés és az IBD aktivitása egymástól független tényező.[15] Az IBD súlyossága, kiterjedése, a gyulladásos markerek mennyisége, illetve a colectomia szükségessé válása nem különbözik a vírussal fertőzött és a vírusmentes IBD-s betegekben.[15]

Matsuoka és munkatársai középsúlyos és súlyos colitis ulcerosában szenvedőkben a CMV-reaktiváció vizsgálatakor a remisszió és az indokolttá váló colectomia arányában nem észleltek különbséget a fertőzött és nem fertőzött betegek között.[18] Az IBD aktivitása és az immunszuppressziós kezelés együttes hatására a nyugvó (latens) CMV-fertőzés nem válik társult kórokozó tényezővé. Számos megfigyelés felvetette azonban azt, hogy a CMV fellángolása (reaktiváció) gyakoribb, szteroiddal nem befolyásolható colitis ulcerosában, és a fertőzés megszüntetésével az immunszuppressziós kezelés hatékonnyá válik.

Roblin és mtsai IBD-ben szenvedők gyulladásos szövetében a CMV-DNS mennyiségét is vizsgálták, azért, hogy a kórjóslat és a kezelés számára a gyakorlatban hasznosítható adatokat nyerjenek.[23] Azt tapasztalták, hogy a vastagbél-biopsziában 250 kópia/mg-nál nagyobb CMV-DNS kórjósló jelentőségű, és arra utal, hogy a szteroidkezelés ilyen esetekben nem hatékony a gyulladásos bélbetegség kezelésében. A gyulladt bélnyálkahártya nagyobb CMV-DNS-tartalma előre jelzi a szteroidrezisztenciát.[23] Roblin eredményei arra utalnak tehát, hogy a CMV nem ártalmatlan társfertőzés okozója, hanem a szteroidkezelés eredménytelenségének meghatározó tényezője.

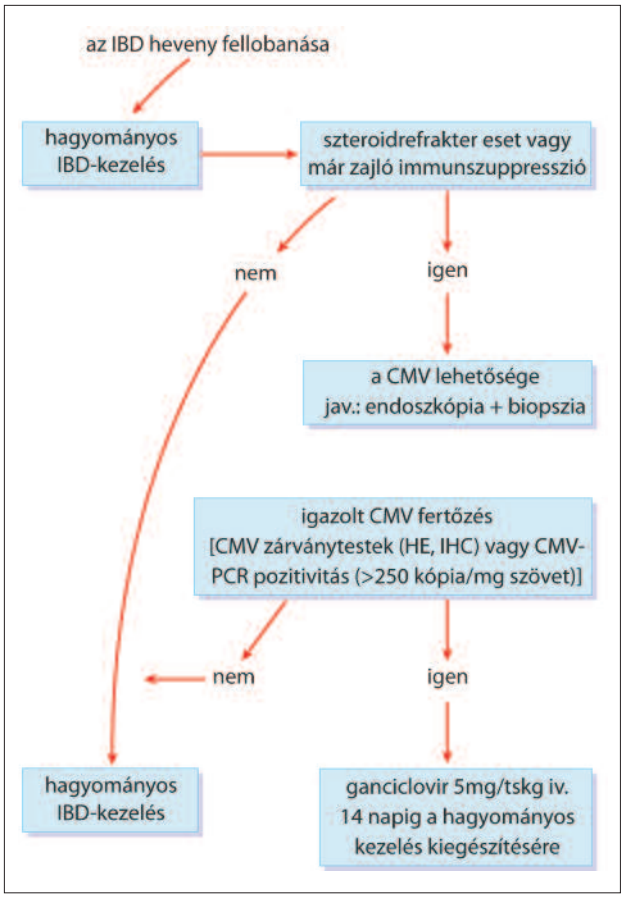
A CMV mennyiségi meghatározása a gyulladásos szövetben nemcsak az immunmodulátor-kezelésre mutatkozó rezisztencia meghatározására alkalmas, hanem felveti annak a lehetőségét is, hogy antivirális kezelés megváltoztatja az IBD befolyásolásának módját, segítve a kezeléssel szemben megjelenő rezisztencia megszüntetését. Ez a megfigyelés vezethet el a második kérdés megválaszolásához. A CMV-fertőzés kezelése miképp befolyásolja az IBD kórlefolyását?

Az irodalmi közlések arra utalnak, hogy a CMV-vel fertőzött IBD-s betegek vírusellenes kezelése után 67−100%-ban remisszió érhető el, és a korábban hatástalannak bizonyult immunszuppressziós kezelés hatékonyan és biztonsággal folytatható.[24] A CMV-colitis kezelése a nukleozidanalóg ganciclovirral történik, amely a vírus DNS-polimerázának gátlása útján hat. A ganciclovir 5 mg/kg adagban, naponta 2-szer, intravénásan adható, 14 napon át. A valganciclovir a ganciclovir prodrugja, amely szájon át is alkalmazható. A ganciclovir gyakoribb mellékhatása a neutropenia, a thrombocytopenia, hypotensio, hányás, fejfájás. A kezeltek 30%-ában 1 év után ganciclovirrezisztencia alakulhat ki, amely az UL97 CMV foszfotranszferáz gén mutációjával függ össze. Ilyen esetekben a kezelés további lehetősége a DNS-polimeráz-gátló foscarnet, amely valamennyi herpeszvírus-fertőzésben hatékony. A foscarnet hatékonyságához nem szükséges az UL97 révén történő foszforiláció, ezért ganciclovirrezisztenciában is hatékony. A foscarnet adagja 90 mg/kg intravénásan, naponta kétszer, 14−21 napon át. A foscarnet mellékhatásai között vesekárosodás, központi idegrendszeri tünetek, anaemia, hypocalcaemia az ismertebbek. Kim előre tervezett, több központ részvételével szervezett vizsgálatában súlyos, szteroiddal nem befolyásolható, colitis ulcerosában szenvedő betegek ganciclovirkezelésével 14-ből 11 esetben ért el remissziót.[13]

Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a CMV-fertőzés szerepe és kezelése az IBD jól körülhatárolt eseteiben számításba vehető.[24] Előre, véletlen besorolással tervezett ganciclovirt, illetve placebót, valamint a hagyományos gyógyszereket is tartalmazó, szteroidra nem válaszoló (rezisztens, refrakter) betegekben végzett, nagy esetszámot feldolgozó tanulmány segíthetne e kérdés pontosabb megválaszolásában. Az európai (ECCO) és amerikai (ACG) ajánlások már a jelenlegi ismeretek alapján is indokoltnak tartják a CMV-ellenes kezelést akkor, ha a vírus a vastagbél nyálkahártyájában kimutatható. Az ECCO állásfoglalása az immunmodulátor-kezelés felfüggesztését csak súlyos, szisztémás tünetekkel járó CMV-aktivitáskor tartja indokoltnak.

A CMV-fertőzés és az IBD összefüggését kísérő fokozott szakmai érdeklődés alapja az a tény, hogy a vírus aktívvá válása gyakori a súlyos IBD-ben szenvedőkben. A reaktiválást a vastagbél-nyálkahártya gyulladása és az immunszuppresszív kezelés egyaránt kiválthatja. Azoknak a betegeknek a kórjóslata rosszabb, akikben a CMV aktivitása kimutatható. A vírusellenes kezelés viszont kedvezően befolyásolhatja a kórkép lefolyását. Ennek alapján tehát felvetődik annak a lehetősége, hogy az IBD aktivitásában a CMV-fertőzés szerepet játszhat.

A szakmai előrelátás ezért már ma is azt sugallja,



2. ábra. Az IBD-hez társuló CMV-colitis kezelésének vázlata (Sager[24] nyomán)

hogy a CMV-fertőzést minden súlyos IBD-ben vizsgálnunk kell.[3, 7, 8, 10, 14] A korai kórisme különösen azokban a betegekben fontos, akik szteroid- vagy egyéb második vonalbeli immunszuppresszív kezelésre nem válaszolnak (*2. ábra*). A CMV kórisméje a vírus kimutatásán alapul a colon nyálkahártyájában. A biopszia feldolgozása hematoxilin-eozin festéssel, immunhisztokémiával célszerű, de a CMV-DNS real-time PCR a legpontosabb. E módszerrel >250 kópia/mg szövet határérték kórjósló értékű szteroidrezisztenciára, és a vírusellenes kezelés ilyen esetekben tartósabb, 6 hónapon túli javuláshoz (remisszió) vezethet.[20, 23]

A CMV-fertőzés az IBD kórlefolyásában új szempontot és kiterjesztett kezelési lehetőséget vet fel. Ez az ismeret akkor válhat a mindennapok gyakorlatává, ha az eddigi megfigyeléseket széles körű, célratörően megtervezett, véletlen besorolású, mértékadó vizsgálatok erősítik majd meg.

Irodalom

1. **Bokemeyer B:** Mesalazine in left-sided ulcerative colitis: efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing. J Crohns Colitis 2012; **6:** 476-482.
2. **Cheng J:** Novel agents in the future: Therapy beyond anti-TNF agents in inflammatory bowel disease. J Dig Dis 2014; **15:** 585-590.
3. **Delvincourt M, Lopez A, Pillet S, Bourrier A, Seksik P, Cosnes J, Carrat F, Gozlan J, Beaugerie L, Roblin X, Biroulet-Peyrin L, Sokol H:** The impact of cytometalovirus reactivation and its treatment on the course of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2014; **39:** 712-720.
4. **D'Haens GR:** Future directions in inflammatory bowel disease. J of Crohn's and Colitis 2014; **8:** 726-734.
5. **Dignass AU:** Mesalazine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; **7:** 762-769.
6. **Do Carmo MA, Santos MF, Ortiz-Agostinho LC, Nishitokukado L, Frota SC, Gomes UF, de Arruda Leite ZA, Pannuti SC, Vilas Boas SL, Teixeira GM, Sipahi MA:** Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease is not associated with worsening of intestinal inflammatory activity. PLOS One 2014; **9:** 11, e111574.
7. **Domenech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, Garcia-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Boix J, Cabré E, Gassull MA:** Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. Inflamm Bowel Dis 2008; **14:** 1373-1379.
8. **Garrido E, Carrera E, Manzano R, Sanroman-Lopez A:** Clinical significance of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2013; **19:** 17-25.
9. **Goodman LA, Murray DC, Watkins J, Griffiths DP, Webster PD:** CMV in the gut: a critical review of CMV detection in the immunocompetent host with colitis. Eur J Clin Micribiol Dis 2015; **34:** 13-18.
10. **Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel J:** The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. Inflamm Bowel Dis 2004; **10:** 245-250.
11. **Islam M, Grainger S:** Do we know how to use corticosteroids in acute severe ulcerative colitis. Frontline Gastroenterology 2012; **3:** 248-251.
12. **Karigane D, Takaya S, Seki Y, Mastumoto Y, Onose A, Kosakai A, Sugaya N, Mori T:** Cytomegalovirus enteritis in immunocompetent subjects: A case report and review of the literature. J Infect Chemother 2014; **20:** 325-329.
13. **Kim YS, Kim YH, Kim JS:** The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. J Clin Gastroenterol 2012; **46:** 51-56.
14. **Kopylov U, Raz-Eliakim N, Szilagy A, Seidman E, Horin-Ben S, Katz L:** Antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. World J. Gastroenterol 2014; **20:** 2695-2703.
15. **Lawlor G, Moss CA:** Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? Inflamm Bowel Dis 2010; **16:** 1620-1627.
16. **Leal RF, Planell N, Kajekar R, Lozano JJ, Ordás I, Dotti I, Esteller M, Masamunt MC, Parmar H, Ricart E, Panés J, Salas A:** Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to-anti-TNFα therapy, Gut 2015; **64:** 233-242.

17. **Leifeld L, Pfützer R, Morgenstern J, Gibson PR, Marakhouski Y, Greinwald R, Mueller R, Kruis W:** Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis − a pooled analysis. Aliment Pharmacol Ther 2011; **34:** 1115-1122.
18. **Matsuoka K, Iwao Y, Mori T:** Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. Am J Gastroenterol 2007; **102:** 331-337.
19. **Montinel:** Therapy with stem cells in inflammatory bowel disease. Wordl J gastroenterol 2014; **20:** 1211-1227.
20. **Pillet S, Pozzetto B, Jarlot C, Paul S, Roblin X:** Management of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases. Digestive and Liver Disease 2012; **44:** 541-548.
21. **Renna:** Optimisation of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. Word J Gastroeneterol 2014; **20:** 9675-9690.
22. **Roblin X:** Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; **12:** 80-84.
23. **Roblin X, Pillet S, Oussalah A, Berthelot P, Tedesco DE, Phelip MJ, Chambonniere LM, Garraud O, Biroulet-Peyrin L, Pozzetto B:** Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2011; **106:** 2001-2008.
24. **Sager K, Alam S, Bond A, Chinnappan L, Probert SC:** Review article: cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2015; **41:** 725-733.
25. **Sandborn WJ:** Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. Gastroenterology 1999; **117:** 527-535.
26. **Stidham A:** The efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2014; **39:** 1349-1362.
27. **Van Assche G:** The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J Crohns Colitis 2010; **4:** 63-101.
28. **Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, Stitt L, Zou GY, Singh S, Lockton S, Hauenstein S, Ohrmund L, Greenberg GR, Rutgeerts PJ, Gils A, Sandborn WJ, Vermeire S, Feagan BG:** The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. Gut 2014; **64:** 1539-45. doi:10.1136/gutjnl-2014-307883
29. **Vester-Andersen MK:** Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2014; **109:** 705-714.

Levelezési cím: Dr. Banai János
Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Honvéd Kórház Gasztroenterológiai Osztály
1062 Budapest, Podmaniczky u. 111.
e-mail: banaij@freemail.hu

TESTSÚLYALAPÚ GOLIMUMABKEZELÉS COLITIS ULCEROSÁBAN

Dr. Palatka Károly

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A transzgenikus technológiával kifejlesztett, teljes egészében humán monoklonális immunglobulin G1 TNF-alfa elleni antitest golimumab (Simponi) új lehetőséget jelent a középsúlyos-súlyos colitis ulcerosa kezelésében a hagyományos szerekre nem reagáló esetekben. A felezési idő, stabilitás/oldékonyság, immunogenitás, epitópkötés és -affinitás kedvező tulajdonságai eredményeként a 0. és 2. héten subcutan adott 200/100 mg indukciós dózist követően négyhetente 50 mg, illetve 100 mg fenntartó dózisok használhatók. Miután egyértelmű pozitív összefüggés mutatkozott a szérumgolimumab átlag- és völgykoncentráció, valamint a fenntartható remisszió között, joggal feltételezhető, hogy a kis dózisok mellett nagy testsúlyú betegekben észlelhető csökkent hatékonyság az alacsonyabb gyógyszerszintnek tulajdonítható, míg a nagyobb dózisok melletti jobb eredmények a magasabb gyógyszerszintre vezethetők vissza. A testsúly szerinti kezelés a szükséges és elégséges adagok alkalmazásával a mellékhatások előfordulását is csökkenti.***

Kulcsszavak: ***colitis ulcerosa, TNF-alfa-gátlók, golimumab, testsúlyalapú kezelés***

Palatka K: WEIGHT BASED DOSING GOLIMUMAB TREATMENT IN ULCERATIVE COLITIS

SUMMARY: ***Golimumab (Simponi), a fully human monoclonal immunglobulin G1 type antibody against TNF-alpha developed by transgenic technology provides new opportunities in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis for patients who have had an inadequate response to conventional therapy. Favourable characteristics in half-life, stability/solubility, immunogenicity, epitope binding and affinity result in a subcutaneously administered induction dosage of 200/100 mg on weeks 0 and 2, followed by 50 mg or 100 mg maintenance dose every four weeks. As a positive association between serum golimumab and serum golimumab trough concentrations and sustained clinical remission was demonstrated, it is supposed that decreased efficacy at lower doses in higher body weight patients can be attributed to lower serum drug levels, while better results at higher doses can be attributed to higher serum drug levels. Weight based dosing, only applying the necessary and sufficient doses also decreases the frequency of adverse events.***

Keywords: ***ulcerative colitis, TNF-alpha inhibitors, golimumab, weight based dosing***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *213–216.*

A colitis ulcerosa kezelésében mérföldkövet jelentett a tumornekrózis faktor-alfa (TNFα) elleni antitestek bevezetése a remisszió indukciójára és fenntartására egyaránt. Az intravénás kiméra infliximab és a subcutan humán adalimumab anti-TNFα után a subcutan, teljesen humán golimumab (Simponi) jelenti az új lehetőséget a középsúlyos-súlyos colitis ulcerosa kezelésében a hagyományos szerekre nem reagáló esetekben.

Az infliximab és az adalimumab hatékony, általában jól tolerált és biztonságos, de sok beteg állapota nem javul az indukciós kezelésre (primer non-responder), míg másoknál a kezelés során az adag növelése válik szükségessé a válaszcsökkenés miatt (másodlagos non-responder).[1] A kezelés optimalizálása a kezelési intervallumok csökkentésével, az adagok növelésével, valamint immunmoduláns szerek társításával érhető el. E kezelési stratégiák ellenére a semlegesítő antitestek mellett kialakuló hatásvesztés és a mellékhatások megjelenése nem ritka. Ezekben a betegekben is új lehetőséget jelent a legújabb technológiával előállított TNFα-gátló golimumab, amelynek eltérő előállítási módja új fizikokémiai és farmakokinetikai tulajdonságokat eredményez, amelyeknek klinikai előnyei jól hasznosíthatók.

Új TNFα-gátló: golimumab

A golimumab a legújabb biotechnológiai módszerrel előállított TNFα-ellenes antitest, elsősorban a TNF-receptor iránti affinitással és fehérjestabilitással jellemezhető. Egy transzgenikus technológiával kifejlesztett, teljes egészében humán monoklonális immunglobulin G1 antitestről van szó, amely a TNF-molekula egy jellegzetes epitópja ellen irányul.[3, 8] A preklinikai

vizsgálatok eredményei alapján a golimumabnak nagyobb az affinitása a szolúbilis TNF-α-receptorhoz, valamint TNFα-neutralizáló képessége is jobb, mint az adalimumab és az infliximab hasonló paraméterei, továbbá a golimumab jobb konformációs stabilitással is rendelkezik. Állatmodellben a TNF-mediált arthritis golimumabkezelése jelentős klinikai, biokémiai és hisztológiai gyulladáscsökkentő hatást eredményezett, szignifikánsan csökkentve a betegség progresszióját már kis adagok (1 mg/kg) mellett is, szemben az infliximab 10 mg/kg adagjával.[13] Összességében, a megváltozott előállítási technológia kedvező irányú változást hozott a golimumab olyan jellemzőiben, mint a felezési idő, stabilitás/oldékonyság, immunogenitás, epitópkötés, -affinitás. Mindezek eredményeként a korábbi TNF-gátlókhoz képest ritkábban, havonta, ill. négyhetente adagolva, kis injekciós volumenben jelentős adag vihető be subcutan (50 mg/0,5 ml, illetve 100 mg/1 ml), a helyi injekciós reakciók ritka előfordulásával. A klinikai vizsgálatok eredményei alapján a golimumab elfogadásra került a TNFα-mediált krónikus gyulladásos kórképek kezelésére. Az első eredmények a rheumatoid arthritis (RA), az arthritis psoriatica (AP) és a spondylitis ankylopoetica (SpA) kezeléséből származnak, amelyek gyorsan megjelenő megfelelő hatékonyság mellett kedvező mellékhatásprofilt mutatnak.[2, 4–7, 14]

A golimumab colitis ulcerosában

A golimumab 2013 óta javasolt középsúlyos-súlyos colitis ulcerosa kezelésére felnőttekben. A klinikai eredmények a PURSUIT (The Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment) placebokontrollált vizsgálatból származnak, amelyben indukciós és fenntartó (egy éves) kezelés során TNFα naiv, korábbi szteroidkezelésre dependens vagy 5-ASA, orális szteroid és azathioprin adására nem javuló, 6-tól 12-ig terjedő Mayo-pontszámmal rendelkező betegeket vizsgáltak. A 0. és 2. héten subcutan adott 400/200 mg, illetve 200/100 mg indukciót követően a betegek egyéves fenntartó kezelésre kerültek, négyhetente 100 mg, illetve 50 mg fenntartó sc. dózisokkal. A klinikai válasz, a klinikai remisszió, a nyálkahártya-gyógyulás és az életminőség (IBDQ) változása képezték a végpontokat, amelyeket a 6., 30. és 52. héten értékeltek. Az indukciós vizsgálatot hatékonynak és biztonságosnak értékelték a vizsgált paraméterek alapján a 6. héten, ugyanakkor kiemelendő, hogy már a 2. héten jelentkeztek a javulás jelei, ami colitis ulcerosa esetében kiemelten fontos.[11] A farmakokinetikai vizsgálat állandó dózisfüggő golimumabkoncentrációt mutatott subcutan és intravénás adagolás során is.[12] Az egyéves fenntartó kezelés során a placebo csoporthoz képest szignifikáns különbség mutatkozott a klinikai válasz fennmaradása (elsődleges végpont) és a nyálkahártya-gyógyulás tekintetében, az alkalmazott golimumabdózistól függetlenül.[12]

Farmakokinetikai adatok golimumabkezelésben

A PURSUIT vizsgálat fontos eredménye, hogy a magasabb szérumgolimumab-koncentrációk mellett jobb klinikai eredményeket lehetett észlelni a sc. indukciós kezelés 6. hetében, és ezt a dózisfüggő hatást a 200/100 és a 400/200 mg-ot kapó csoportokban is észlelték. A fenntartó vizsgálat adatai megerősítették, hogy a klinikai válasz és a remisszió aránya jobb volt magas golimumab völgykoncentráció mellett. A gyógyszerszint-monitorozás hasznának megállapításához további vizsgálatok lehetnek szükségesek, amelyek eldönthetik a klinikai kimenet, a mellékhatások és a golimumab völgykoncentráció összefüggéseit. Az infliximab és adalimumab esetében a neutralizáló, gyógyszerszint-csökkentő antitestek klinikai jelentősége ismert,[9] így további fontos adat lehet, hogy antigolimumab antitestek megjelennek-e a kezelés során, és hogyan befolyásolják a kezelési eredményeket.

A golimumab farmakokinetikájára (PK) vonatkozóan a legtöbb adat reumatológiai kórképekben áll rendelkezésre. Egészségesekben, valamint RA, AP és SpA betegcsoportok vizsgálata során a sc. adagolás biohasznosulása kb. 53% volt, a szérum csúcskoncentráció 2–6 nap alatt alakult ki, az egyensúlyi állapot kialakulásához 12 hét kellett (50 mg négyhetente történő adagolása mellett), a fél életidő két hét volt. Antitestek megjelenése esetén alacsonyabb átlag- és völgykoncentrációt lehetett mérni. A kor, a nem, a rassz nem okozott klinikai választ befolyásoló változást, ugyanakkor speciális betegcsoportokra, máj- és veseelégtelenségre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.[16]

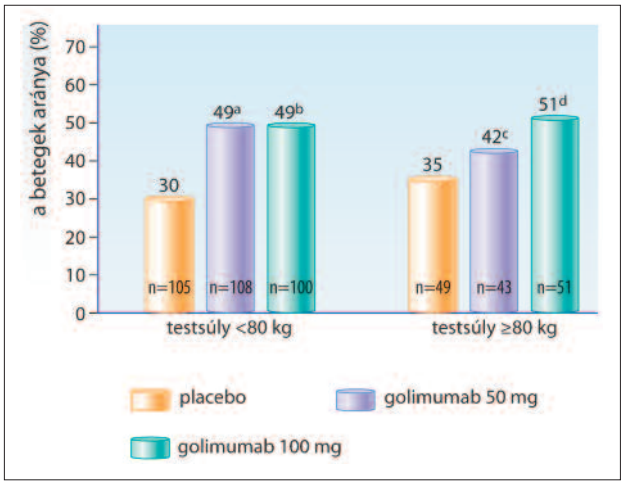
A testsúly fontos tényezőként jelent meg a különböző vizsgálatokban. RA-ban a testsúly növekedésével nő a clearance, és a testsúly fontos kovariáns a központi eloszlási térfogatban.[16]

Egy aktív SpA betegcsoportban a PK hasonlónak mutatkozott az egészséges és az AP csoporthoz. A testsúly és a golimumab elleni antitest-koncentráció jelentősen befolyásolták a golimumab clearance-ét. Így nem megfelelő klinikai válasz esetén mindkét tényező figyelembevétele javasolható.[15]

A golimumabkezelés optimalizálása: testsúlyalapú kezelés

A testsúly, valamint a dózis és a klinikai hatás összefüggésére utaló adatok alapján vált indokolttá a PURSUIT tanulmány testsúlyalapú szubanalízise, amelynek során külön értékelték a 80 kg alatti és fölötti testsúlyú betegek csoportjait. Annak ellenére, hogy a vizsgálatot nem ilyen szempontok alapján tervezték, jelentős különbségek voltak kimutathatók a fenntartó kezelés során a két betegcsoport között. Azokban a betegekben, akiknek testsúlya 80 kg alatt volt, a golimumab 50 és 100 mg fenntartó kezelés azonos hatékonyságú volt az 54 hetes fenntartott klinikai válaszban, a 30. és 54. heti klinikai remisszióban, valamint a 30. és

54. héten a nyálkahártya-gyógyulásban. Ezzel szemben, bár kevés beteg tartozott a 80 kg vagy annál nagyobb testsúlyú csoportba, a golimumab 50 mg és 100 mg kezelés között klinikailag jelentős különbség mutatkozott az előbbi végpontokban *(1. ábra)*.[10] A szérumgolimumab-koncentrációt vizsgálva a testsúly függvényében, 50 mg dózis mellett átlagosan 25%-kal alacsonyabb értékeket lehetett észlelni a 80 kg, vagy ennél nagyobb testsúlyú betegek csoportjában a 80 kg-nál kisebb testsúlyúak csoportjához képest. Miután egyértelmű pozitív összefüggés mutatkozott a golimumab átlag- és völgykoncentráció, valamint a fenntartható remisszió között (p = 0,0016, p = 0,0002), joggal feltételezhető, hogy a kis dózisok mellett a nagy testsúlyú betegekben észlelhető kisebb hatékonyság az alacsonyabb gyógyszerszintnek tulajdonítható, míg a nagyobb dózisok melletti jobb eredmények a magasabb gyógyszerszintre vezethetők vissza.



1. ábra. Az 54 hetes fenntartott klinikai válasz aránya a placebo, ill. az 50 és 100 mg-os golimumabkezelés során a testsúly alapján

[a]p<0,05, [b]p<0,01, [c]p>0,10, [d]p<0,10 vs. placebo
(PURSUIT-Fenntartó vizsgálat; Rutgeerts P és mtsai: United European Gastroenterology Journal; 2014: 2, Supplement 1)[10]

Fontos lehet az adag kérdése a mellékhatások szempontjából is. Bár a randomizált betegekben az összes mellékhatások aránya nem különbözött jelentősen az 50 mg-os és 100 mg-os csoport között (72,7% vs. 73,4%), a súlyos mellékhatások tekintetében már figyelemre méltó a különbség a placebo és az 50 mg-os, valamint a 100 mg-os csoport között (7,7% és 8,4% vs. 14,3%). Valószínűleg részben ezzel hozható összefüggésbe a kezelés felfüggesztésének aránya is: 6,4% és 5,2% a placebo és az 50 mg-os csoportban, szemben a 9,1%-kal a 100 mg-os csoportban. Feltételezhető, hogy a testsúly figyelembevételével, a szükséges és elégséges adagok alkalmazásával a mellékhatások egy része is csökkenthető lenne.

A vizsgálati eredmények alapján a testsúlytól függő adagolási előírás született az európai hatóság részéről a colitis ulcerosa fenntartó kezelését illetően. Míg az indukcióra a testsúlytól függetlenül azonos adagot javasol a hatóság, addig a fenntartó kezelésben a 80 kg-nál kisebb testsúlyú betegek esetén a négyhetente adott 50 mg-ot javasolja, szemben a 80 kg vagy ennél nagyobb testsúlyú betegek 100 mg-os adagjával.

Következtetések

A TNFα-antagonisták választása középsúlyos-súlyos colitis ulcerosában a napi gyakorlat hosszú távú tapasztalati eredményei, a kezelőorvos tapasztalata, a helyi szabályozási viszonyok és az ebből adódó költségek alapján történhet, természetesen szem előtt tartva a beteg véleményét. A klinikai hatékonyságra és a mellékhatásokra vonatkozó jövőbeni eredmények és tapasztalatok segítenek majd eldönteni, hogy milyen helyzetben melyik az optimális kezelés. A golimumab esetén mindenképpen üdvözlendő lehetőség, hogy a beteg testsúlya alapján lehetőségünk van a megfelelő dózis választására.

A közlemény megjelenését az MSD Pharma Hungary Kft. tette lehetővé. Az itt közölt információk a szerző(k) (eredményeit és) véleményét tükrözik, amely eltérhet az MSD Pharma Hungary Kft. álláspontjától. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

1. **Armuzzi A, Pugliese D, Nardone OM, Guidi L:** Management of difficult-to-treat patients with ulcerative colitis: focus on adalimumab. Drug Des Devel Ther 2013; **7:** 289–296.
2. **Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante EJ, Churchill M, Park W, Pons-Estel BA, Doyle MK, Visvanathan S, Xu W, Rahman MU:** Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009; **60:** 2272-2283.
3. **Hutas G:** Golimumab, a fully human monoclonal antibody against TNFalpha. Curr Opin Mol Ther 2008; **10:** 393–406.
4. **Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J:** Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo- controlled, phase III trial. Arthritis Rheum 2008; **58:** 3402-3412.
5. **Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, Zrubek J, Mudivarthy S, Mack M, Visvanathan S, Beutler A:** Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four

weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2009; **60:** 976–986.

6. **Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, Hsia EC, Han J, Wagner C, Xu Z, Visvanathan S, Rahman MU:** Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Arthritis Rheum 2008; **58:** 964-75.
7. **Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubek J, Wiekowski M, Visvanathan S, Wu Z, Rahman MU:** Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor alpha given by monthly subcutaneous injections in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GOFORWARD Study. Ann Rheum Dis 2009; **68:** 789–796.
8. **Lonberg N:** Human antibodies from transgenic animals. Nat Biotechnol 2005; **23:** 1117–1125.
9. **Peyrin-Biroulet L:** Anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a huge review. Minerva Gastroenterol Dietol 2010; **56:** 233–243.
10. **Rutgeerts P, Reinisch W, Feagan B, Sandborn WJ, Tarabar D, Habzda Z, Weng H, Yao R, Zhang H, Marano C, Strauss R:** Weight-based maintenance dosing of golimumab in patients with moderate to severe ulcerative colitis. United European Gastroenterology Journal 2014; **2 (Suppl 1)**.
11. **Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group:** Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014; **146:** 85-95.
12. **Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P; PURSUIT-Maintenance Study Group:** Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014; **146:** 96-109.
13. **Shealy DJ, Cai A, Staquet K, Baker A, Lacy ER, Johns L, Vafa O, Gunn G 3rd, Tam S, Sague S, Wang D, Brigham-Burke M, Dalmonte P, Emmell E, Pikounis B, Bugelski PJ, Zhou H, Scallon BJ, Giles-Komar J:** Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor alpha. MAbs 2010; **2:** 428-439.
14. **Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, Gaylis N, Murphy FT, Neal JS, Zhou Y, Visvanathan S, Hsia EC, Rahman MU; GO-AFTER study investigators:** Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet 2009; **374:** 210–221.
15. **Xu ZH, Lee H, Vu T, Hu C, Yan H, Baker D, Hsu B, Pendley C, Wagner C, Davis HM, Zhou H:** Population pharmacokinetics of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: impact of body weight and immunogenicity. Int J Clin Pharmacol Ther 2010; **48:** 596-607.
16. **Zhou H, Jang H, Fleischmann RM, Bouman-Thio E, Xu Z, Marini JC, Pendley C, Jiao Q, Shankar G, Marciniak SJ, Cohen SB, Rahman MU, Baker D, Mascelli MA, Davis HM, Everitt DE:** Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. J Clin Pharmacol 2007; **47:** 383-396.

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

TRANZÍCIÓ VAGY TRANSZFER: A KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN SZENVEDŐ GYERMEKEK ÁTADÁSA A FELNŐTTELLÁTÁSBA

Dr. Veres Gábor, Dr. Cseh Áron, Dr. Müller Katalin

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Gyermekklinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A krónikus gyulladásos bélbetegség (IBD) immunmediált kórkép, relapszusokkal és remissziókkal. A betegséget egyre gyakrabban kórisмézik gyermek- és adoleszcens korban. A betegek 15–25 százaléka ebbe az életkorba tartozik. Ebből következik, hogy a gyermek- és a felnőttgasztroenterológusoknak egyaránt tudniuk kell azokat az ismereteket, amelyek a gyermek és felnőtt tranzícióról szólnak. IBD-n kívüli diszciplinákban (diabetes mellitus) végzett kutatások egyértelműen kimutatták, hogy a tranzíció idején rosszabb mutatók (magasabb vércukor) igazolhatók. Szervezett tranzíciós programmal a betegek együttműködése és indikátorai (HbA1c) javulnak. Ennek megfelelően a tranzíciós klinika és a tranzíció javasolt az adoleszcens IBD-s fiatalok számára is. Általánosságban elmondható, hogy a tranzíció az adoleszcensek számára tervezett átadás a gyermekkoriból a felnőttkori gondozásba. Ezzel ellentétben a transzfer egy egyszeri és egyszerű átadás a felnőttgondozásba. Sajnos jelenleg nincs ideális modell sem a tranzíciós programra, sem a tranzíciós klinikára vonatkozóan. Nincsenek továbbá kontrollált vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy a strukturált tranzíciós program milyen hatást gyakorol a klinikailag fontos végpontokra, a betegségkontrollra és a kórházi felvételre. Ebben a közleményben a szerzők összefoglalják azokat a gyakorlati ismereteket, amelyek a gyermek- és a felnőttgasztroenterológusok számára hasznosak lehetnek, hogy segítsék az adoleszcens fiatalokat a tranzícióban.***

Kulcsszavak: ***gyulladásos bélbetegség, gyermek, felnőtt, tranzíció, transzfer***

Veres G, Cseh Á, Müller K: TRANSITION OR TRANSFER: MOVEMENT OF CHILDREN WITH CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE TO ADULT CARE SYSTEM

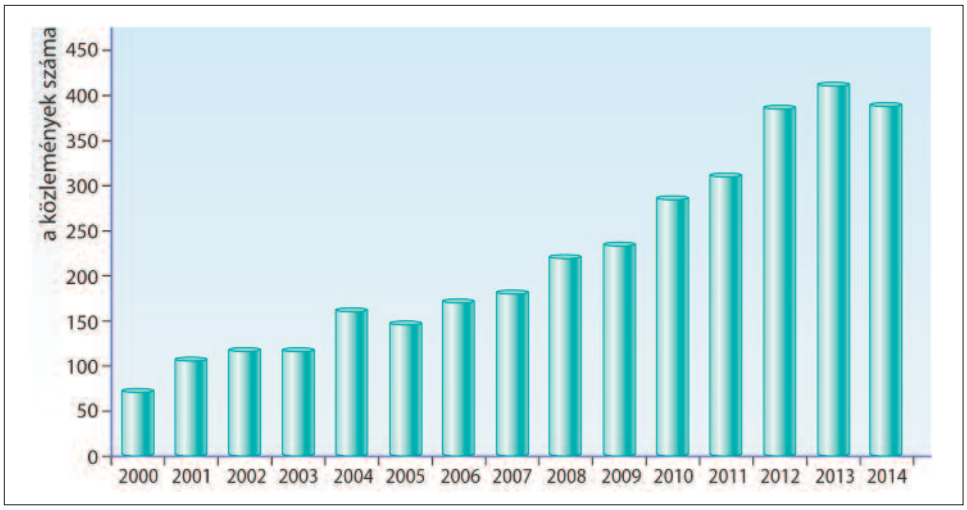
SUMMARY: ***Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, immune-mediated disease of remitting and relapsing nature that is increasingly diagnosed in childhood or adolescence. Fifteen-twenty five percent of IBD patients present in the pediatric years. Therefore, there is a need for both pediatric and adult gastroenterologists to better understand issues related to the process of transition from pediatric to adult care. Research from other disciplines (diabetes mellitus) outside of IBD provide evidence that the transition period can be associated with poorer health outcomes (higher blood sugar) and that a structured transition program may improve patient compliance and disease control (HbA1c). Therefore, transition clinic, transition process is recommended in this "transitional life-period" of an adolescent with IBD also. Generally, definition of transition is a planned movement of adolescents with chronic physical and medical conditions from child-oriented to adult-oriented healthcare systems. In contrast, transfer only indicates the actual move from paediatric to adult health care system. Unfortunately, the ideal model of the transition program and clinic has not been established. Controlled trials are not available to measure the impact of a structured transition program on clinically relevant endpoints such as disease control and hospital admissions. In this paper authors summarized some practical guidelines for the paediatric and adult gastroenterologist that can be used as an aid to help adolescents through the transition process.***

Keywords: ***inflammatory bowel disease, paediatric, adult, transition, transfer***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *217–223.*

A tranzíció fogalma és problémaköre

A krónikus betegségben szenvedő gyermekek a felnőttkort elérve új feladat elé állítják a gyermek- és a felnőttgyógyászt; ez a feladat a beteg átadása-átvétele. Komoly gondot jelentett, mikor az első cystás fibrosisos betegek elérték a felnőttkort, hiszen a belgyógyászok számára gyakorlatilag ez a betegség ismeretlen volt. Egyre több olyan krónikus betegségben szenvedő gyermek éli meg a felnőttkort (epilepszia, juvenilis rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, veleszületett szívfejlődési rendellenesség miatt gondozott betegek,



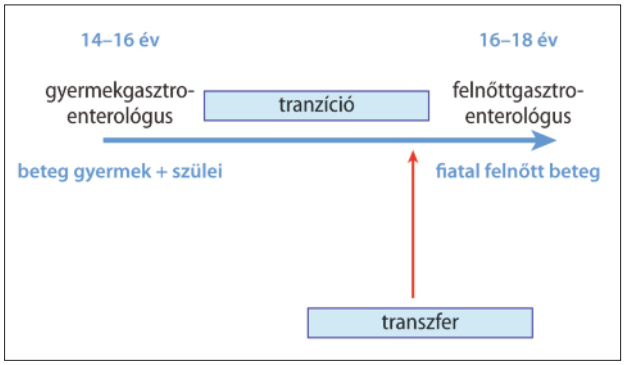
1. ábra. Talált cikkek száma a „transition to adulthood" keresésre a Pubmeden (2015. 04. 01.) 2000 és 2014 között

szervtranszplantáltak), akik korábban életüket vesztették a felnőttkor elérése előtt. Egy részük olyan ritka betegségben szenved, amellyel a felnőttgyógyászok nem találkoznak rendszeresen. Ennek is köszönhető, hogy manapság az adoleszcens korú krónikus beteg átadásának kérdésköre egyre nagyobb hangsúlyt kap. Az elmúlt években a „transition to adult care" kereső-szóval egyre több publikáció jelent meg (*1. ábra*). Az Egyesült Államokban becslések szerint minden 5. gyermek speciális ellátást igényel (olyan személy, akiben fennáll a kockázata, hogy krónikus fizikai, fejlődésbeli, viselkedésbeli kórállapot alakul ki, és aki a rutin egészségügyi ellátásnál magasabb szintű ellátást igényel).[8] Ez a szám növekszik, mivel egyre több krónikus betegségben szenvedő gyermek éri meg a felnőttkort. Az Egyesült Államokban, Nagy-Britanniában külön irányelvek születtek arra vonatkozóan, hogy milyen elvek szerint kerüljenek ezek a gyermekek a felnőttgondozásba.[2, 11]

A gyermekkori gyulladásos bélbetegség (IBD) gyakorisága saját vizsgálatainak (HUPIR: HUngarian Pediatric IBD Registry) alapján is nő. Mivel az IBD 10−25%-a gyermekkorban kezdődik, egyértelmű, hogy ebben a kórképben is kiemelt fontosságú a tranzíció.

Transzfer vagy tranzíció?

A nemzetközi irodalomban két fogalmat különítenek el a felnőttgondozásba átadás kapcsán: a tranzíciót és a transzfert. A tranzíció az az adoleszcens korú beteg egyéni igényeihez igazított, tervezetten zajló folyamat, amelyben a beteg gyermek felkészül arra a pillanatra, amikor érett felnőttként egy adott időpontban átkerül a felnőttgondozásba (*2. ábra*).[13] Ezzel ellentétben transzfernek nevezzük a beteg átadásának pillanatát, amelyet



2. ábra. A tranzíció és transzfer fogalma, egymáshoz való viszonya (Escher JC, Dig Dis 2009; 27: 382-386. alapján[12])

gyakorlatilag semmilyen előkészítés nem előz meg, a beteg egyszerűen a következő kontrollra már a felnőttrendelésre kér időpontot.

Felmerülhet a kérdés, hogy valós problémáról van-e szó, hiszen eddig is átkerültek ezek a gyermekek a felnőttgondozásba. Kell-e változtatni a jelenlegi gyakorlaton, és ha igen, akkor miért kell változtatni? Elfogadott, hogy a krónikus betegek folyamatos, proaktív ellátása jobb betegségkimenetelt és kisebb költséget jelent. Ismert, hogy az átadás kapcsán a betegek egy része kikerül a gondozásból, gyakoribb a non-compliance ebben az időszakban. Feltételezhetően ennek következtében gyakoribbá válnak a szövődmények, ráadásul a súlyosabb állapotú betegek kezelése komplikáltabb és költségesebb. Az átadás jelentőségét jelzi, hogy a diabetes mellitusos adoleszcensek hospitalizációja 7,6/100 beteg-évről 9,5/100 beteg-évre emelkedik az átadást követő két évben. Egy retrospektív vizsgálatban 1507 I-es típusú diabetes mellitusban szenvedő fiatal adatait elemezték 20 éves korukig. Az orvos-

1. táblázat. A felnőtt- és gyermekgasztroenterológiai ellátás különbségei
(Escher JC, Dig Dis 2009; 27: 382-386. alapján[12])

	Gyermekgasztroenterológus	Felnőttgasztroenterológus
A gondozás fő szempontja	növekedés, pubertás, tápláltsági állapot megfelelő biztosítása	malignitás elkerülése, új terápiás eszközök
Endoszkópia	ritkán, általános anesztéziában	rendszeresen, szedálásban
A beteghez való közelítés	a beteg gyermekkel kedvesség, közvetlenség	a beteg egy a sok közül, „üzleties" partnerviszony
A családhoz való attitűd	családbarát, családedukáció	a szülők kizárása

váltás elmaradása protektív tényezőnek bizonyult a hospitalizáció szempontjából.[23] Hasonlóképpen egy másik munkacsoport megállapította, hogy a tranzíció időszakában a májtranszplantáción átesettek adherenciája csökkent.[3] A felnőtt- és a gyermekellátás jelentős különbségeket mutat (*1. táblázat*), amelyek hozzájárulhatnak a compliance csökkenéséhez. Emellett a fentiek magyarázatához hozzájárulhat, hogy az átadás körüli időszak az, amikor a betegek egyébként is szembesülnek azzal, hogy betegségük későbbi életminőségükre is jelentős befolyással van. Ez a felismerés nyilvánvalóan elutasítást vált ki a betegséggel, a gyógyszerekkel és a gondozó orvosokkal szemben egyaránt. Az ellátás megszakítása hátterében több tényező állhat: 1. a szülők és a gyermek felkészületlensége; 2. stressz a váltás miatt; 3. bizalmatlanság az új orvos irányában; 4. elégtelen hozzáférés a felnőtteket ellátó rendszerhez (biztosítás problémaköre). Egy kanadai felmérés szerint a krónikus szívbetegek 61%-a tűnt el a gondozásból a tranzíció időszakában[25].

Jelenleg kevés evidencia áll rendelkezésünkre, ami alátámasztaná, hogy tranzíció hiányában, a rosszabb compliance, az ellátásból történő kiesés valóban több szövődmény kialakulásával jár, nagyobb egészségügyi terhet jelent. A fentieket megerősíti azonban az a vizsgálat, amelyben kedvezőbb volt a HbA1c-szint azokban, akiknél tranzíció történt, összehasonlítva azokéval, akik csak egy átadólevéllel (transzfer) keresték fel a felnőtt diabetológust.[8]

Tranzició a gyakorlatban

A tranzíció három célja tehát: 1. a beteg gyermek felkészítése, oktatása, 2. a szülők felkészítése; 3. a felnőttellátó számára a megfelelő információ átadása. A transzfer maga 16–18 éves kor között történik. Szerencsés, ha rendelkezésre áll egy protokoll, ami segítséget nyújt a beteg tranzíciójának megtervezésében. Jelenleg már világszerte léteznek általános és betegségspecifikus irányelvek a tranzíció megszervezésére.[1, 4, 11] Az AAP (American Academy of Pediatrics), AAFP (American Academy of Family Physicians) és az ACP (American College of Physicians) 2002-ben nyilvánosságra hozott konszenzusa szerint: A tranzíció célja a speciális egészségügyi ellátást igénylő fiatalok számára a folyamatos, megszakítatlan ellátás biztosítása és ezzel a lehető legteljesebb élet elősegítése („to maximize lifelong functioning")[1]. Ennek megfelelően megjelent egy részletes összefoglaló a tranzíció megszervezésének szempontjairól.[2] A brit irányelv arra is kitér, milyen készségeknek kell megfelelni ezzel kapcsolatban a gondozó orvosnak.[11] 2009–2010-ben végeztek egy felmérést mintegy 17 000 12–18 éves beteg szüleinek körében a tranzíciót illetően. Rákérdeztek többek között arra, hogy esett-e szó a felnőttgondozásba történő átadásról, ehhez kapcsolódóan a változó egészségügyi ellátásról, a gyermek felkészültségéről saját egészségi állapotát illetően, az önmenedzselés szükségességéről, valamint a biztosítás változásának kérdéséről. Eszerint a fiatal felnőttek 21%-a esett át tranzíción, és 23%-uk állította, hogy a tranzíció kapcsán kapott információt egészségbiztosítási ügyekben.[21]

A tranzíció hatékonyságának mérőeszközei

A tranzíció kulcsfontosságú lépése a beteg felkészültségének megítélése, azaz a beteg megfelelő egészségügyi műveltségének felmérése: érti-e, ismeri-e az alapvető, egészséggel, egészségüggyel kapcsolatos információkat ahhoz, hogy felelősségteljesen vehessen részt egészségi állapotát érintő döntésekben. Ezen készségek kialakítása, ellenőrzése a gondozó orvos feladata. Egy randomizált vizsgálatban krónikus szívbetegség miatt gondozott gyermekeket 6 hónapon keresztül a rendszeres orvosi kontrollok kapcsán egy nővér előre tervezett program szerint készített fel az átadásra. A betegek felkészültségének változását értékelték a vizsgálat végén.[19] A betegek saját betegségük ellátására vonatkozó felkészültségét a TRAQ (Transition Readiness Assessment Questionnaire) kérdőívvel mérték fel. Ez a kérdőív három fő témában méri fel a betegek felkészültségét a felnőttellátásba történő átadásra: 1. A saját egészségi állapot menedzselése (gyógyszerek, a saját állapot megítélése); 2. Az egészségügyi ellátóval való kapcsolattartás (egészségügyi dokumentáció gondozása, hozzáférés az egészségügyi ellátóhoz, kommunikáció az ellátó orvossal, egészségügyi biztosítás); 3. A tranzícióhoz kapcsolódó egyéb tevékenysé-

gek (munkavállalás, tanulás, napi tevékenységek). A TRAQ pontszám szignifikánsan emelkedett az intervenciós ágban, összehasonítva azokkal, akik nem vettek részt a programban. Hasonlóképpen a saját szívbetegségükről való tájékozottságukat mérő MyHeart kérdőíven is szignifikánsan nagyobb értéket értek el azok a gyermekek, akik oktatásban részesültek. Mindezek szerint a rendszeres, nővér által végzett képzés lényegesen javította a betegek tájékozottságát és önállóságát betegségük terén. Egy másik vizsgálatban egy interaktív web- és mobiltelefon-alapú program alkalmazásának hatásosságát vizsgálták cystás fibrosisos, diabeteses és IBD-ben szenvedő gyermekek körében.[16] Eszerint a 8 hónapos programban részt vevő gyermekek egészségi állapotukkal kapcsolatos műveltsége nőtt, ennek megfelelően a TRAQ-pontszámuk is emelkedett.

A beteg és szülei felkészítése mellett a gondozó orvos feladata a megfelelő dokumentáció összeállítása. Számos, akár online elérhető tartalom létezik, amelyek segítik a szükséges adatok összeállítását (pl. www.gottransition.org,). A torontói SickKids Hospital egy, különféle kórállapotokban jól alkalmazható online felületet állított össze (HealthPassport), amely kinyomtatható, és a fontosabb adatokat (diagnózis, diagnózis időpont, alkalmazott kezelések stb.) tartalmazza.

Arra vonatkozóan is különböző modellek léteznek, hogy hogyan történjék az átadás. Az egyik lehetséges verzió, amikor az utolsó időszakban a felnőtt- és a gyermekellátó együtt van jelen az egyes kontrollok alkalmával (évente 3–5 alkalom). Ez lehetőséget ad a terápiás döntések közös megvitatására, a közvetlen tapasztalatcserére a felnőtt- és a gyermekellátó számára. Egy másik modellben az utolsó időszakban felváltva találkozik a beteg a leendő és az aktuális kezelőorvossal, ami logisztikai szempontból könnyebben megvalósítható, és még mindig igen szoros együttműködést tesz lehetővé. A harmadik modellben egyetlen kombinált vizitet javasolnak a transzfer előtt.[12]

A tranzíciós programok eredményessége

Eddig kevés olyan publikáció született, ami a tranzíciós programok eredményét mutatja be. McDonagh és munkatársai juvenilis arthritisben szenvedő gyermekek számára kidolgozott tranzíciós program eredményességét mutatták be. A tranzíciós program kapcsán 308 adoleszcens korú beteg életminőségét vizsgálták a program kezdetekor, majd 6 és 12 hónappal később, és szignifikáns javulásról számoltak be a vizsgálat során.[20] Egy friss közleményben összefoglalták az eddig megjelent tanulmányokat, amelyek tranzíciós modelleket, illetve ezek eredményeit mutatták be.[10] Huszonöt vizsgálatot elemeztek, amelyek különböző betegségekben (diabetes, szervtranszplantáció, sarlósejtes anaemia, HIV-fertőzés, epilepszia, juvenilis rheumatoid arthritis, cystás fibrosis, gyulladásos bélbetegségek) szenvedők tranzíciós ellátásáról számoltak be. A vizsgálatok igen heterogének mind a tranzíció megoldásában, mind a kimenetel mérésében. A diabetológiai betegek a tanulmányok (n = 8) többségében a HbA1c javulását, a diabeteses ketoacidosis, a hospitalizációt igénylő szövődmények, a nephropathia kontrollálását elemezték. A vizsgálatok többségében a tranzíciós programok ezen paraméterek javulását mutatták. Hasonlóképpen a négy, vesetranszplantáltakról szóló tanulmányban a kilökődés gyakorisága és az adherencia tekintetében a tranzíciós programok eredményesnek tűntek.

Összefoglalva, a gyermekgyógyászati gondozásból felnőttgondozásba történő átadás időszaka kritikus időszak a krónikus betegségben szenvedők életében. Az eddigi vizsgálatok szerint a tranzíciós programok segíthetik a folyamatos ellátás fenntartását, és ezzel a szövődmények kialakulásának megakadályozásában/késleltetésében jelentős szerepet tölthetnek be.

Tranzíció IBD-ben: elméleti megfontolások

A gyulladásos bélbetegség (IBD) incidenciája egyre nő mind a felnőttek, mind a gyermekek körében.[5] Hazánkban a gyermekkori IBD gyakorisága a hazai gyermek-IBD-regiszter (HUPIR) szerint 7,8/100 000.[22] Egyre több, hosszú évek óta IBD miatt kezelt gyermek kerül felnőttgondozásba. A gyermekkorban jelentkező IBD rendszerint kiterjedtebb és súlyosabb lefolyású, mint a felnőttkorban induló. A növekedésre, a pszichoszociális és szexuális fejlődésre negatív hatással lehet, akárcsak a későbbi munkavállalásra, párkapcsolatra.[24] Mindezek miatt az IBD-s gyermek átadása a felnőttgondozásba összetett feladat. Széles körű ismereteket igényel ezen korcsoport pszichoszociális és egyéb fejlődési folyamatai, valamint a gyermekkori IBD terén. Ezért lenne előnyös, ha az adoleszcens korú IBD-seket, míg el nem érik a megfelelő érettséget, ezen a területen jártasabb gyermekgyógyász gondozná, és az átadás fokozatos lenne, figyelembe véve a beteg egyéni felkészültségét és érettségét. Hasznos lenne az is, ha a 16−18 éves, frissen diagnosztizált IBD-sek gyermekgyógyászokhoz kerülhetnének átmenetileg. A probléma összetettségét felismerve 2002-ben jelentette meg a North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition a tranzícióra vonatkozó általános javaslatait.[4]

Mi is történik a tranzíció, transzfer során a folyamat *négy szereplőjével* – a felnőttgasztroenterológussal, a gyermekgasztroenterológussal, a beteggel és a beteg szüleivel −, ki mit él át?

Nagyjából 16–18 éves korra lehetőleg a *beteg gyermeknek* beteg felnőtté kell érnie. Azaz meg kell tanulnia a gyógyszerei nevét, hogyan kell őket szednie, meg kell ismernie a tüneteit, saját kórelőzményét, mikor forduljon orvosához, mi az egyes vizsgálatok célja. Ismernie kell az alkalmazott kezelés mellékhatásait, és meg kell értenie a malignus betegségek kockázatát, a gyermekvállalás kérdéseit. Képessé kell válnia a gaszt-

roenterológussal történő párbeszédre, partnerré kell válnia a terápiás döntések meghozatalában.[12] Ugyanakkor egy torontói felmérés szerint a fiatalok 22%-a ismerte betegsége lokalizációját, és csak 55%-uk tudta megmondani a diagnózis időpontját.[6] Egy friss, 2015 januárjában megjelent közlemény hasonló eredményeket mutatott be. A Cincinatti Children's Hospital IBD központjában kezelt 195, 16–25 év közötti IBD-s beteg felkészültségét vizsgálták az önálló betegségmenedzselés tekintetében a TRAQ kérdőív alkalmazásával. Kiváló minősítést azonban csak a betegek 5,6%-a ért el. Az életkor előrehaladtával a betegek felkészültsége egyértelműen javult.[14]

A *szülők* számára kifejezetten nehéz ez az időszak. A jól ismert „doktor néni/bácsi" helyett egy felnőttgasztroenterológushoz kísérik el gyermeküket. Eddig az ő bevonásukkal zajlottak a klinikai döntések, a transzfert követően azonban a rendelő előtt kell várakozniuk.

A *gyermekgasztroenterológus* kulcsszerepet játszik a tranzíció folyamatában: 1. Az ő feladata a beteg és szülei oktatása; 2. A felnőttellátásban várható különbségek ismertetése (*1. táblázat*); 3. A beteg felkészültségének megítélése; 4. A felnőttellátó kiválasztásának támogatása; 5. A kiválasztott felnőttellátóval a lehető legmagasabb szintű együttműködés (tranzíciós modelltől függően). Ehhez igen sokrétű ismeretre és készségre van szüksége. Figyelemfelkeltő annak a vizsgálatnak az eredménye, amelyben 74 IBD-s gyermek betegségére vonatkozó tájékozottságát elemezték, majd összevetették a betegek felkészültségét a felnőttgondozásba történő átadásra azzal, hogy a gondozó orvos mennyire látta őket felkészültnek. Míg a tesztek a gyermekek 11%-ában igazoltak megfelelő felkészültséget, a gasztroenterológus 47%-ban ítélte meg úgy, hogy a beteg felkészült az átadásra.[17]

Átadáskor a *felnőttgasztroenterológus* komplex beteget kap: rendszerint a betegség extenzív lokalizációjú, gyakran terápiarezisztens, a beteg nehezen fogadja el a műtét szükségességét, gyakori a növekedés elmaradása, a pszichoszociális distressz. Gyakori megállapítás, hogy az adoleszcens korú beteget nem érdekli a betegsége, nem tekinti magát felelősnek saját gondozásáért. Lényeges, hogy a gasztroenterológusok mintegy fele jelezte egy vizsgálatban, hogy nem kapott meg minden szükséges információt a gyermekgasztroenterológustól, amikor átvette a betegét. A megkérdezett orvosok 90%-a tartotta lényegesnek a növekedés és mentális fejlődés kérdését ebben az időszakban, azonban csak 46%-uk érezte kellően képzettnek magát ebben.[15]

Tranzíció IBD-ben: gyakorlati megfontolások

A tranzíció valódi hatékonyságát igazoló tanulmányok eddig nem születtek, néhány olyan vizsgálat jelent meg, amelyek a hatásosságát igazolják, azaz, a tranzíciós programban részt vevő fiatalok compliance-e az átadást követően jobbnak bizonyult.

Az Erasmus Egyetemen 2006 óta működik tranzíciós klinika, ahol 14−18 éves gyermekeket látnak el évente egy alkalommal kombinált vizitek keretében, míg a többi kontrollt a gyermekgasztroenterológus végzi. Kifejlesztettek egy kérdőívet a gyermek átadásra való felkészültségének megítélésére. A kérdések között szerepelt többek között, hogy képesnek tartod-e magad arra, hogy egyedül konzultálj, ismered-e az egészségügyi biztosítódat, a gyógyszereidet. A szülők, a betegek és orvosaik vizuális analóg skálán (VAS) értékelték, hogy mennyire voltak önállóak a betegek. A három csoport az önállóvá válást hasonlóan értékelte, azaz a kialakított kérdőív jól alkalmazható az átadásra való felkészültség felmérésére.[12]

Dabadie és munkatársai közleményükben a fentieket megerősítve arról számoltak be, hogy már egy egyszeri egyórás közös konzultációt követően a betegek 85%-a és a szülők 74%-a érezte késznek magát az átadásra.[9]

Bollegalla és munkatársai a transzfer előtti és utáni egy évben vizsgálták 95 IBD-s beteg (46 Crohn-beteg) hospitalizációjának gyakoriságát, compliance-ét, a kontrollok és a sebészeti beavatkozások gyakoriságát.[7] Annak ellenére, hogy ritkábbak voltak a felnőttellátásban a kontrollvizsgálatok, és gyakoribbá vált a noncompliance, nem volt különbség a sürgősségi ellátások és a sebészeti beavatkozások gyakoriságában. A betegségaktivitás magasabbnak bizonyult a gyermekkori ellátás idején, mint felnőttkorban. Ezek az eredmények sok kérdést vethetnek fel, de leginkább arra világítanak rá, hogy a felnőtt- és gyermekgasztroenterológiai ellátás sok szempontból jelentősen különbözik. Ebben a vizsgálatban nagyjából hasonló gyakorisággal történt endoszkópos vizsgálat, ugyanakkor a gyermekkorban gyakoribbak voltak az aktivitást mutató endoszkópiák (46% vs. 28%), ami arra világíthat rá, hogy a gyermekgasztroenterológusok csak igen indokolt esetben végeznek invazív vizsgálatot, míg a felnőttgasztroenterológusok küszöbe az endoszkópia indikációjának felállításában alacsonyabb, ami magyarázhatja a gyakoribb negatív vizsgálatot.

Az átadás időpontját előre meg kell tervezni, bevonva a családot. Az átadás lehetőleg remisszióban történjen. Míg a gyermek-IBD ellátása centrumokban történik − gyakran messze a beteg lakóhelyétől −, a váltás kapcsán lehetőség van közelebbi gondozót választani. Érdemes figyelembe venni a gyermek későbbi terveit, pl. azt, hogy hol fog továbbtanulni, dolgozni.

Következtetések

A tranzíció folyamata IBD-ben többlépcsős felkészítési folyamat, amelynek utolsó pillanata a felnőttellátó kezébe történő átadás. A folyamat résztvevői: 1. A beteg és a szülei, akiknek megfelelő ismeretekre kell a folyamat során szert tenniük (*2. táblázat*); 2. A gyermekgasztroenterológus, aki az edukáció mellett a folyamatot koordinálja (*3. táblázat*) és a felnőttgasztro-

2. táblázat. Az adoleszcens korú beteg számára szükséges ismeretek, teljesítendő feladatok felnőttellátásba történő átadás előtt

- Diagnózis, diagnózis ideje, ellátó orvos neve
- Betegséglokalizáció, extraintestinalis manifesztáció, szövődmények
- Hospitalizációk dátuma, oka
- A sebészeti beavatkozások formái, dátuma
- Az alkalmazott (aktuális és korábbi) gyógyszerek neve, adagjai, jellemző mellékhatásai
- Időpontkérés kontrollvizsgálatra, gyógyszerfelíratás
- Vérvétel megszervezése
- A relapszus tüneteinek felismerése, a sürgősség esetén hívható telefonszámok ismerete
- Gyermekvállalás szempontjainak ismerete
- (Megfelelő biztosítás megkötése)

enterológus, aki új ellátóként jelenik meg egy korábbi bizalmi körben, alapvetően más szemlélettel a beteggondozásban és esetleg a betegség ellátásában is (*4. táblázat*).

3. táblázat. A gyermekgasztroenterológus számára fontos szempontok a tranzícióval kapcsolatban

- A tranzíció a diagnózis felállításakor induló folyamat
- Egyeztetés a családdal és a beteggel a tranzíció folyamatáról – mik az elvárásaik?
- A beteg oktatása betegségére és a kezelésre vonatkozóan (írásban is)
- Alkalmat biztosítani, hogy a beteg a kontrollon önállóan, egyedül jelenjen meg
- Írásban rögzített, a beteggel-szülőkkel összeállított terv a tranzícióról
- Oktatás a felnőtt- és a gyermekellátás közötti különbségekről (pl. kolonoszkópia nem altatásban történik, colitis ulcerosában 10 évvel a diagnózis után a surveillance-kolonoszkópiáról)

Összefoglalva, a tranzíció lényege, hogy hidat képezzen a felnőtt- és gyermekgondozás között. Feltételezhető, hogy így jobb lesz a compliance, jobb a betegségkontroll, kevesebb szövődmény, kevesebb kórházi bennfekvés érhető el, ami végeredményképpen kevesebb egészségügyi kiadást jelenthet. Elkerülhető továbbá a fiatal beteg sérülése, a szülők bizalmatlansága és a felnőttgasztroenterológus frusztrációja.

Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan vizsgálat, ami a tervezett tranzíció hatásosságát igazolná. Kedvező eredményeket közöltek diabetes mellitusban a glykaemiás kontroll elérésében. Nélkülözhetetlenek tehát azok az elemzések, amelyek megmutatják a tranzíció

4. táblázat. A felnőttgasztroentrológus számára fontos szempontok a tranzíciót illetően

- A gyermekgyógyászati gondozásból érkező beteg az első találkozó alkalmával feltehetően még nem elég felkészült, nem ismeri a két rendszer különbségeit
- A beteg tájékoztatása a felnőttellátó rendszerről
- A beteg IBD-re, terápiás tervekre vonatkozó ismereteinek tisztázása
- A gyermekgasztroenterológussal történő együttműködés (pl. „tranzíciós kontroll"), közös rendelés, közös döntéshozatal
- Az első kontrollok a gyermekgyógyászati gondozásból érkező betegnél valószínűleg hosszabb időt vesznek igénybe
- Jellemző, hogy a szülők továbbra is kulcsszereplők akarnak lenni gyermekük ellátásában, a teljes anamnézisről rendszerint a beteg nem tud szülei nélkül beszámolni. A cél, hogy a beteg átvegye a felelősséget saját egészségét illetően, de ez a folyamat rendszerint fokozatosan megy végbe

valós hatásosságát a krónikus betegségek kontrolljának, a kórházi ellátás szükségességének, az életminőség javulásának terén.

Irodalom

1. **American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, American Society of Internal Medicine:** A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. Pediatrics 2002; **110:** 1304-1306.
2. **American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley WC, Sagerman PJ:** Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. Pediatrics 2011; **128:** 182-200.
3. **Annunziato RA, Emre S, Shneider B, Barton C, Dugan CA, Shemesh E:** Adherence and medical outcomes in pediatric liver transplant recipients who transition to adult services. Pediatr Transplant 2007; **11:** 608-614.
4. **Baldassano R, Ferry G, Griffiths A, Mack D, Markowitz J, Winter H:** Transition of the patient with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; **34:** 245-248.
5. **Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM:** Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. Inflamm Bowel Dis 2011; **17:** 423-439.
6. **Benchimol EI, Walters TD, Kaufman M, Frost K, Fiedler K, Chinea Z, Zachos M:** Assessment of knowledge in adolescents with inflammatory bowel disease using a novel transition tool. Inflamm Bowel Dis 2011; **17:** 1131-1137.
7. **Bollegala N, Brill H, Marshall JK:** Resource utilization during pediatric to adult transfer of care in IBD. J Crohns Colitis 2013; **7:** e55-60.

8. **Cadario F, Prodam F, Bellone S, Trada M, Binotti M, Trada M, Allochis G, Baldelli R, Esposito S, Bona G, Aimaretti G:** Transition process of patients with type 1 diabetes (T1DM) from paediatric to the adult health care service: a hospital-based approach. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; **71:** 346-350.
9. **Dabadie A, Troadec F, Heresbach D, Siproudhis L, Pagenault M, Bretagne JF:** Transition of patients with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care. Gastroenterol Clin Biol 2008; **32:** 451-459.
10. **Davis AM, Brown RF, Taylor JL, Epstein RA, McPheeters ML:** Transition care for children with special health care needs. Pediatrics 2014; **134:** 900-908.
11. **Department of Health/Child Health and Maternity Services Branch L, UK:** Department of Health, 2006: Transition: getting it right for young people–improving the transition of young people with long term conditions from children's to adult health services. https://www.bspar.org.uk/DocStore/FileLibrary/DFs/Transition-%20getting%20it%20right%20for%20young%20people%20-%2023rd%20March%202006.pdf.
12. **Escher JC:** Transition from pediatric to adult health care in inflammatory bowel disease. Dig Dis 2009; 27: 382-386.
13. **Goodhand J, Hedin CR, Croft NM, Lindsay JO:** Adolescents with IBD: the importance of structured transition care. J Crohns Colitis 2011; **5:** 509-519.
14. **Gray WN HE, Morgan PJ, Saeed SA, Denson LA, Hommel KA:** Transition readiness skills acquisition in adolescents and young adults with inflammatory bowel disease: findings from integrating assessment into clinical practice. Inflamm Bowel Dis 2015; **21:** 1125-1131.
15. **Hait E, Arnold JH, Fishman LN:** Educate, communicate, anticipate-practical recommendations for transitioning adolescents with IBD to adult health care. Inflamm Bowel Dis 2006; **12:** 70-73.
16. **Huang JS, Terrones L, Tompane T, Dillon L, Pian M, Gottschalk M, Norman GJ, Bartholomew LK:** Preparing adolescents with chronic disease for transition to adult care: a technology program. Pediatrics 2014; **133:** e1639-1646.
17. **Huang JS, Tobin A, Tompane T:** Clinicians poorly assess health literacy-related readiness for transition to adult care in adolescents with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; **10:** 626-632.
18. **Lemly DC, Weitzman ER, O'Hare K:** Advancing healthcare transitions in the medical home: tools for providers, families and adolescents with special healthcare needs. Curr Opin Pediatr 2013; **25:** 439-446.
19. **Mackie AS, Islam S, Magill-Evans J, Rankin KN, Robert C, Schuh M, Nicholas D, Vonder Muhll I, McCrindle BW, Yasui Y, Rempel GR:** Healthcare transition for youth with heart disease: a clinical trial. Heart 2014; **100:** 1113-1118.
20. **McDonagh JE, Southwood TR, Shaw KL, British Society of Paediatric Adolescent Rheumatology:** The impact of a coordinated transitional care programme on adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2007; **46:** 161-168.
21. **McManus MA, Pollack LR, Cooley WC, McAllister JW, Lotstein D, Strickland B, Mann MY:** Current status of transition preparation among youth with special needs in the United States. Pediatrics 2013; **131:** 1090-1097.
22. **Müller K, HUPIR Group, Veres G:** A gyermekkori gyulladásos bélbetegségek hazai regiszterének (HUPIR) eredményei és az 5 éves nyomon követés hatása a diagnosztikai gyakorlatra Magy Belorv Arch 2013; **66:** 215-222.
23. **Nakhla M, Daneman D, To T, Paradis G, Guttmann A:** Transition to adult care for youths with diabetes mellitus: findings from a Universal Health Care System. Pediatrics 2009; **124:** e1134-1141.
24. **Rosen DS:** Pubertal growth and sexual maturation for adolescents with chronic illness or disability. Pediatrician 1991; **18:** 105-120.
25. **Williams RG:** Transitioning youth with congenital heart disease from pediatric to adult health care. J Pediatr 2015; **166:** 15-19.

Levelezési cím: Dr. Veres Gábor
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Gyermekklinika
1083 Budapest, Bókay János u. 53.
e-mail: veres.gabor@med.semmelweis-univ.hu

A REFLUXBETEGSÉG MEGÍTÉLÉSÉNEK ELLENTMONDÁSAI

Dr. Herszényi László, Dr. Székely Hajnal, Dr. Tulassay Zsolt

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

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az eosinophil oesophagitis prevalenciája növekvő tendenciát mutat. A gyakorló orvosok számára fontos a betegség ismerete. Az eosinophil oesophagitis és a protonpumpagátló kezelésre reagáló nyelőcsőeosinophilia elkülönítése gyakran komoly kihívást jelent. A legtöbb savas reflux epizód és refluxos tünet étkezést követően jelentkezik, amely látszólag ellentmond annak a ténynek, hogy az étkezés pufferhatása részben semlegesíti az intragastricus savas közeget. Ez az ellentmondás vezetett a „savtasak" felfedezéséhez. Szerzők összefoglalják a savtasak kórélettani és klinikai jelentőségét. A savtasak a gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) kezelés lehetséges célpontjának tekinthető. A protonpumpagátló (PPI-) szerek a leghatékonyabb savgátló gyógyszerek. Az egyes PPI-szerek farmakokinetikai és farmakodinámiás jellemzőinek ismerete segítséget nyújthat az optimális kezelési forma kiválasztásában, és az egyénre szabott savszekréció-gátló terápia kialakításában.***

Kulcsszavak: ***eosinophil oesophagitis, savtasak, alginát, farmakokinetika, gastrooesophagealis reflux betegség, protonpumpagátló***

Herszényi L, Székely H, Tulassay Z. SPECIAL ASPECTS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

SUMMARY: ***The prevalence of eosinophilic oesophagitis is increasing. It is important for practitioners to be aware of the disease. Distinguishing between eosinophilic oesophagitis from proton-pump inhibitor (PPI)-responsive esophageal eosinophilia is challenging. The majority of acidic gastroesophageal reflux episodes and symptoms occur after eating, which is somewhat paradoxical given that the buffering effect of food causes a reduction in intra-gastric acidity. This paradox prompted the discovery of the "acid pocket". The authors summarize the pathophysiological and clinical significance of acid pocket. The acid pocket should also be considered as a potential target for GERD therapy. Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective gastric acid suppressants. Better knowledge of pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of PPIs can help in optimizing and developing personalized treatment.***

Keywords: ***eosinophilic oesophagitis, acid pocket, alginate, pharmacokinetic, gastro esophageal reflux disease, proton pump inhibitor***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *224–229.*

A gastrooesophagealis reflux betegség és az eosinophil oesophagitis elkülönítésének újabb szempontjai

Az eosinophil oesophagitis (EO) idült, allergén/immunmediált betegség, amely nyelőcsőbetegségre utaló tünetekkel jár, és amelyben a nyelőcső nyálkahártyájában jelentős eosinophil sejtes beszűrődés mutatható ki. Az EO szövettani kórisméjének feltétele a nyelőcső nyálkahártyájában nagy nagyítású látóterenként legalább 15 vagy annál több eosinophil sejt jelenléte.

A kórkép kezelésében az elkerülő étrend mellett elsősorban kortikoszteroidok jönnek szóba, biológiai kezeléssel még kevés az értékelhető tapasztalat, az endoszkópos tágítás pedig csak a szűkülettel járó formákban alkalmazható. Protonpumpagátló- (PPI-) kezelés lehetősége éppen az immunológiai összefüggés és vélhető kóreredet miatt nem vetődött fel.

Az EO-t önálló tünetcsoportként 1978-ban határozták meg. Az azóta eltelt évtizedekben a kórkép megítélése nem változott érdemben. 2011-ben azonban Molina-Infante és munkatársai arról számoltak be, hogy az EO esetek 50%-ában PPI-vel a jellegzetes klinikai és szövettani eltérések jól befolyásolhatók.[21]

Az EO és gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) elkülönítése egyébként sem könnyű, hiszen a tünetek hasonlóak, és GERD-ben is észlelhető olykor eosinophil sejt szaporulat. További vizsgálatok is megerősítették e kételyt, amely számos kérdést vetett fel.[5, 8, 32]

Miképp magyarázható az, hogy a bizonyítottan immunológiai hátterű EO esetek jelentős részében a PPI is hatékony kezelési mód? Jogos-e az EO és a GERD megkülönböztetése?

Ezek a kérdések ismételten megfogalmazódtak az elmúlt évek EO-val foglalkozó közléseiben. A kérdések megválaszolásához Dellon és mtsai lényeges ada-

tokkal járultak hozzá. Immunhisztokémiai vizsgálatokkal igazolták, hogy a nyelőcső-nyálkahártya biopsziás mintájában a gyulladás és az eosinophil aktivitás markereinek kimutatásával az EO és a GERD elkülöníthetők egymástól. Három marker változásait vizsgálták. A nyelőcső epitheliumában a mastocyták sűrűsége fokozott, amely felveti e sejtek kulcsszerepét az EO kialakulásában. Triptázfestéssel a mastocyták előfordulása, denzitása jól mérhető. Az eutaxin-3 az eosinophil sejtekből származó hatékony kemokin, amely az EO allergiás eredetének központi eleme. Immunhisztokémiai vizsgálattal egy, az eosinophil sejtekből származó fehérje (major basic protein, MBP) is vizsgálható, amely az eosinophil sejtek degranulációjának következménye. Dellon és munkatársainak eredményei szerint a három marker, a mastocyta, a citokin, és az eosinophil granulocyta eredetű fehérje (MBP) rutin immunhisztokémiai festésével az EO és a GERD elkülöníthető egymástól. EO-ban mindhárom marker szintje szignifikánsan növekedett a GERD esetekkel összehasonlítva, amelyekben ez a fokozott denzitás nem állapítható meg. Vizsgálataik szerint a három jelző együttes alkalmazása az elkülönítő kórisme alapja lehet.[6] A három marker együttes meghatározása, azok egyirányú jellegzetes változása megerősíti azt az álláspontot, hogy mivel immunhisztokémiai tulajdonságaik lényegesen eltérnek egymástól, az EO és a GERD két különálló entitásnak tekinthető.

A klinikai tapasztalatok szerint az EO betegek jelentős része PPI-vel tünetmentessé tehető, és a szövettani eltérések is megszűnnek. Ezek alapján több kérdés is felvetődik. A PPI-vel gyógyítható esetek valóban megfelelnek-e EO-nak? Az EO a különböző kezelések eredményessége alapján alcsoportokra osztható-e? A PPI-kezelésnek van-e a savelválasztás gátlásán kívül olyan hatása, ami az EO kialakulásában szerepet játszó folyamatokat is befolyásolja?

Az utóbbi hónapok közléseiből részben ezekre a kérdésekre is választ kaphatunk.

Dellon és mtsai a három jellegzetes immunhisztokémiai markert a PPI-re válaszoló és a nem reagáló EO betegek csoportjaiban is megvizsgálták.[6] Arra a következtetésre jutottak, hogy a két különböző kezelési csoportban az EO-ra jellegzetesnek tartott markerek változásai azonosak voltak. Az immunhisztokémiai jelzők által meghatározott jellegzetességek tehát a PPI-re adott választól függetlenül minden esetben kimutathatók. A PPI-kezelés eredményessége tehát nem választóvonal az EO megítélésében, és ennek alapján nem állapítható meg az esetek között semmiféle különbözőség.

A következő kérdés az, hogy a nyilvánvalóan immunológiai, allergiás kóreredetű EO-ban miért hatásos a savelválasztás gátlása? Souza és mtsai vizsgálatai alapján részleges választ erre a kérdésre is kaphatunk.[30]

E vizsgálatok arra utaltak, hogy az EO betegekből származó nyelőcsőepithelium-sejtekben a PPI gátolja az eotaxin által kiváltott citokinfelszabadulást. Ez alátámasztja azt a sejtést, hogy a PPI a savgátlástól független, számos farmakológiai hatást is megvalósít.

Van Rhijn és munkatársai igazolták, hogy a PPI gátolja az EO másik kulcsfontosságú folyamatát a STAT-6-nak az eotaxin-3 protomeréhez való kötődése révén.[31] Van Rhijn munkacsoportja igazolta azt is, hogy a PPI csökkenti a sejtek közötti (intercelluláris) rések tágulatát, mérsékli az epithelium átjárhatóságát. E hatás révén csökken annak a lehetősége, hogy az ételantigének a nyelőcső nyálkahártyába jussanak EO-ban szenvedő betegekben. Ez megelőzi azt, hogy antigének az antigénfelismerő dendritikus sejtekhez jussanak, elindítva az allergiás választ és a gyulladásos folyamatot.

Az EO-val összefüggő gén megismerésére széles körű vizsgálatok történtek, eredményeik azonban még nem használhatók a klinikai gyakorlatban.[28] A jellegzetes tünetekkel járó GERD és az EO elkülönítése nem okoz gondot. A kórkép osztályozását, meghatározását az ún. „szürke zóna" nehezíti, amelyben a tünetek nem jellegzetesek. Az orvosi megítélés ilyenkor sok esetben az átmeneti, egymást átfedő (overlap) tünetcsoport megjelölést használja. Ennek nyilvánvaló oka az, hogy a kórképek, jelenségek, a vizsgálatok adott szakaszában nem sorolhatók be jól körülírt, kizárólagos jellemzőkkel meghatározott csoportokba. A jelenségek elnevezése sokszor nem is elsődleges jelentőségű, mivel nem az elnevezés, hanem a tartalom a fontos. Katzka ezzel kapcsolatban Shakespeare-t idézi „What's in a name? That which we call a rose by any other name would smell as sweet." (Rómeó és Júlia II. felvonás 2. jelenet.) Kosztolányi Dezső fordításában: „Mi is a név? Mit rózsának hívunk mi, bárhogy nevezzük, épp oly illatos."[17]

A „szürke zóna" ellentmondásai idővel tisztázódhatnak. Részben azért, mert tudásunk is gyarapszik, részben pedig azért, mert a kórképek a kezdeti határozatlan tüneteket meghaladva, markáns, jól körülírt, egy irányba mutató jelleget öltenek, és ezáltal egyértelművé, felismerhetővé és osztályozhatóvá válhatnak. Addig viszont ismereteink szerint a legjobb beosztásra és kezelésre kell törekednünk, remélve, hogy a jelenségek tisztázása megszünteti a „szürke zónákat".

A savtasak (acid pocket) fogalma, jelentősége

Az étkezés pufferhatása eredményeként csökken a gyomortartalom savassága. Ennek ellenére a pH-méréssel is dokumentálható savas refluxesemények többsége az étkezést követő időszakban jelentkezik, és a regurgitátum pH-értéke az intragastricus pH-nál kisebb. Ezt a látszólagos paradoxont Fletcher és mtsai magyarázták meg a savtasak (acid pocket) fogalmának bevezetésével. Sorozatos pH-mérésekkel igazolták, hogy étkezést követően 15 perccel az alsó nyelőcsőzáróizom (lower esophageal sphincter, LES) közelében, a gyomortartalom felszínén egy igen savas pH-jú réteg helyezkedik el, és ebből erednek a postprandialis savas refluxesemények.[7]

A savtasak kialakulását a gyomor fiziológiás motoros aktivitása, az étkezést követően eltérő gyomorfunkciók magyarázzák: a proximalis részben döntően tárolás zajlik, a distalis részben a fokozott perisztaltika a gyomortartalom keverését és továbbítását szolgálja. Az étkezés által stimulált, újonnan szekretált gyomorsav a gyomor proximalis részének csökkent mértékű kontrakciós aktivitása következtében kevéssé keveredik az elfogyasztott étellel, így lehetővé válik, hogy egy réteget képezzen a hatékonyan pufferolt distalis gyomortartalom felszínén. A savtasak pH-értéke átlagosan 1,6, míg a táplálék által pufferolt distalisabb részeken a gyomortartalom pH-értéke 4,4.[1, 3, 14]

A savtasak olyan rezervoárt képez, amelyből a savas tartalom a LES nyomásának átmeneti csökkenésekor (transient LES relaxation, TLESR) könnyen a nyelőcsőbe juthat.

A savtasak rekeszhez viszonyított helyzete alapvető jelentőségű a savas reflux jelentkezésében. Szcintigráfiás módszerrel igazolni lehetett, hogy a savtasak rekesz feletti elhelyezkedése esetén az összes TLESR 70-85%-át savas reflux is kíséri. Ezzel szemben a savtasak rekesz alatti helyzetekor ez az arány 7–20%.

A savtasak helyzetét döntően befolyásolja a rekeszsérv jelenléte; a hiatusban elhelyezkedő savtasak tovább növeli a savas reflux lehetőségét. A savas refluxhoz társuló TLESR aránya a kontrollcsoport 3%-ához képest kisméretű hiatus hernia esetén 43%-ra, nagyméretű (>3 cm) rekeszsérv jelenlétekor 64%-ra növekedett. Ez magyarázhatja a hiatus hernia mérete, a nyelőcső savas expozíciója és a következményes nyálkahártya-károsodás mértéke közötti szoros összefüggést.[2]

A savtasak a savas reflux kiváltásában és a tünetképzésben betöltött szerepe mellett egyúttal új terápiás célpontként is szerepel.[10, 11]

Az alginátok jellemzői

Az alginátok természetes poliszacharid polimerek, amelyeket a barna tengeri algából (Phacophycae) izolálnak. Az algák sejtfalának strukturális elemei. Az egyes fajtákat eltérő D-mannuron és L-guluronsav arány jellemzi.

A gyomorsavval kontaktusba kerülve az alginátok kicsapódnak, és percek alatt alacsony sűrűségű, viszkózus, közel semleges pH-jú géllé alakulnak. A pH-változás az alginát tartalmú készítményben levő nátrium-bikarbonátból szén-dioxid felszabadulását eredményezi. Ez teszi lehetővé, hogy az alginát gél a gyomortartalom felszínén helyezkedjék el. A gélszerkezet tartósságát intrinszik (nagyobb molekulatömeg, nagyobb guluronsavarány) és extrinszik tényezők (kalciumionok jelenlétében kialakuló keresztkötések) növelik. ^{99}m Tc-pertechnetát szcintigráfiás vizsgálattal kimutathatóvá vált, hogy az alginát gél a hámátmenet közelében alakul ki, ott, ahol a savtasak is képződik. Az alginátok vélhetően az újonnan képződő gyomorsavval folyamatosan reakcióba lépve, annak felszínén elhelyezkedve képesek a savtasakhoz alkalmazkodva a refluxeseményeket befolyásolni.

Egyedi hatásmódja révén fizikai barriert képez a gyomortartalom regurgitációja ellen, és a savtasak distalis irányú elmozdítására is képes. Az alginát nyálkahártya- és sejtvédő hatást fejt ki: amennyiben a reflux mégis bekövetkezik, az alginát preferenciális módon regurgitálódik a nyelőcsőbe, a nyelőcső-nyálkahártyát bevonva védi azt a gyomortartalom (sav, pepszin, illetve epesav) nyelőcső-nyálkahártyát károsító hatásától. Hatása viszonylag tartós, a gyomortartalom felszínén 4 óra elteltével is kimutatható, és a táplálék felszínén marad annak gyomorból történő kiürüléséig.

Az alginátokat az antacidákhoz képest hosszabb hatástartam, míg a H_2-receptor-antagonistákhoz (H_2RA) és a PPI-szerekhez képest gyorsabb hatáskezdet jellemzi.

Az alginátok jól tolerálható, nem szisztémás kezelési lehetőséget jelentenek. A lokális hatásmód révén biztonságos, terhességben és a gyermekgyógyászatban is alkalmazható készítmények.[18, 25]

Az alginátok terápiás hatékonysága

A refluxtünetek kialakulását több tényező befolyásolja: a refluxátum kémiai és fizikai jellemzői, a nyelőcső-nociceptorok és felszálló idegrostok érzékenysége, valamint a központi idegrendszeri szenzitivitás. Lényeges lehet azonban a nyelőcső-nyálkahártya integritása is.

A GERD-kezelés alapját a PPI-készítmények jelentik. A PPI-készítmények igen hatékonyak a refluxoesophagitis gyógyításában, de hatásosságuk a GERD-re jellemző nyelőcsőégés és savas regurgitáció esetében átlagosan kb. 50–70%, nem szíveredetű mellkasi fájdalom és egyéb extraoesophagealis tünetek (köhögés, rekedtség, torokfájdalom, laryngitis, asthma) esetében kisebb mértékű. A refluxbetegek nagyobb hányadát érintő nem erozív (NERD) betegségformában a PPI-kezelésre adott tüneti válasz az erozív betegségformához képest kisebb arányú (átlagosan 35–40%).

A kezelés elégtelenségének oka, hogy a PPI nem hat közvetlenül a GERD alapvető kóroki tényezőire, érdemben nem befolyásolja a gyengén savas/epés refluxot, a nyelőcső visceralis túlérzékenységét, valamint a nyelőcső-nyálkahártya integritásának károsodását.

Felmérések alapján a refluxbetegek 10–40%-ában a standard dózisú PPI-kezelés mellett a terápiás válasz elégtelen.

Amennyiben 12 héten át adagolt maximális dózisú (napi 2-szer) PPI mellett fennáll, és heti legalább 3 alkalommal jelentkezik a reflux, akkor PPI-refrakteritásról beszélhetünk. Megfelelő PPI-kezelés mellett is fennálló vagy súlyosbodó refluxtünetek esetén a kórisme pontosítása, illetve egyéb okok kizárása céljából endoszkópos vizsgálat javasolható.[26] Szcintigráfiás vizsgálattal igazolni lehetett, hogy PPI-kezelés ellenére is a betegek többségében (89%-ban) kialakul a savtasak. Ezen betegek esetében a savtasak pH-ja átlago-

san 4 volt (1,6–5,9), míg PPI-kezelést nem folytatóknál ezt az értéket 0,9-nek (0,7–1,2) találták. Azt is dokumentálták, hogy PPI-kezelés mellett a savtasak mérete kb. 30%-kal csökken, és distalisabban helyezkedik el.[26]

A savtasak pH értékének, méretének és helyzetének változása magyarázza, hogy PPI-kezelés mellett csökken a savas refluxesemények aránya. Ha elfogadjuk, hogy PPI-kezelés mellett is a savtasak a refluxesemények fontos kiváltója, ennek befolyásolását célzó kezelés hatékony lehet a PPI mellett is tartósan fennálló panaszok esetében.

A savtasak és a nyelőcső közötti fizikai barrier képzésével (pl. az alginátok által formált rácsszerkezet révén) a refluxtünetek mérséklése várható függetlenül attól, hogy az savas vagy nem savas jellegű (PPI-kezelés mellett a perzisztáló panaszokat 80%-ban gyengén savas/epés reflux okozza).

A savtasak a PPI-kezelést folytató betegek esetében is fontos kezelési célpontnak tekintendő. Erre utal az a gyakorlat is, miszerint a PPI-kezelést folytató GERD betegek 42%-a alkalmaz valamilyen egyéb készítményt a panaszok mérséklésére.[16]

A PPI-kezelésre kevésbé reagáló NERD betegcsoportban az alginátok a savgátló kezelés alternatívájaként vagy kiegészítéseként alkalmazhatók.

Az alginátok hatékonyságát felmérő, 183 beteg bevonásával végzett 4 hetes kettős vak, randomizált tanulmányban napi 3 x 20 ml alginátszuszpenzió hatását hasonlították össze napi 1 x 20 mg omeprazol hatékonyságával NERD betegekben. A két készítmény hasonló mértékben csökkentette a nyelőcsőégést és a savas regurgitatiót (55% vs. 50%). Az alginát csoport betegeinek 41,7%-a, az omeprazol csoport betegeinek 39,8%-a esetén teljes tünetmentességet dokumentáltak a tanulmány végén. A placebo hatással összevetve az alginát és az omeprazol összességében 25–30%-kal nagyobb arányban eredményezett lényeges tünetmérséklődést vagy teljes tünetmentességet.[4]

PPI-kezelést folytató, 76 NERD beteg bevonásával végzett négyhetes tanulmány adatai alapján az igazolódott, hogy az omeprazol + alginát csoportban lényegesen nagyobb arányban lehetett tünetmentességet elérni a PPI monoterápiát folytató csoporthoz képest (56,7% vs. 25,7%).[19]

A NERD betegcsoportra a nyelőcső-nyálkahártya integritásának károsodása jellemző: a makroszkóposan épnek mutatkozó nyálkahártya esetén mikroszkópos elváltozások (tágabb intracelluláris terek), illetve funkcionális eltérések (csökkent transepithelialis ellenállás, fokozott permeabilitás) jellemzőek. NERD betegekben vélhetően a fokozott visceralis érzékenység magyarázza a PPI-kezelés ellenére fennálló tüneteket, illetve a normális vagy kis mennyiségű, savas vagy gyengén savas reflux okozta panaszok jelentkezését. Ezzel is magyarázható, hogy a helyileg ható, nyelőcsőnyálkahártya-védő hatással rendelkező készítmények alkalmazása indokolt lehet.

Az alginátszuszpenzió a nyelőcső-nyálkahártyához tapadó vékony viszkózus réteget képez: védi az érzékeny nyálkahártyát a sav/epesav/pepszin károsító hatásától.[34]

Az alginátok kedvező hatását az erozív betegségforma esetén is dokumentálni lehetett. A tünetek kedvező változását a GOOD tanulmányban közölték. A 14 napos multicentrikus, randomizált, kettős vak non-iferiority vizsgálatban a Gaviscon és az omeprazol hatását hasonlították össze ERD betegekben. A vizsgálatban 278 beteg bevonásával igazolták, hogy napi 4 x 10 ml Gaviscon hasonlóan hatékony, mint a napi 1 x 20 mg omeprazol közepesen súlyos (hetente jelentkező nyelőcsőégés) GERD betegekben a tünetek gyors (24 órán belüli) mérséklésében. A szerzők véleménye szerint az alginát a gyakorlatban megfelelően hatékony rövid távú kezelési lehetőség lehet az enyhe és közepesen súlyos GERD, illetve az alkalmanként jelentkező refluxtünetek befolyásolásában.[23]

Mi alapján válasszunk protonpumpagátló szert?

A gyomorsav elválasztásának 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-k) a leghatékonyabb savszekréció-gátló szerek: hatékonyabban csökkentik a bazális és a stimulált gyomorsav-szekréciót, mint a H_2RA-k. A PPI-szerek szelektíven és irreverzibilisen gátolják a gyomorban a parietalis sejt szintjén a H^+/K^+ ATP-áz enzimet („protonpumpát”), amely a savszekréció folyamatának végső lépcsője.[12]

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 lehetőséget nyújt a savfüggő kórképek kezelésében. Az egyes PPI-vegyületek között bizonyos farmakokinetikai és farmakodinámiás különbségek vannak, amelyek befolyásolhatják alkalmazásukat. Egy adott PPI-vegyület hatására megfigyelt terápiás válasz is egyéni eltéréseket mutathat. Az egyéni különbségek hátterében az esetek nagy részében genetikai okok vagy gyógyszer-interakciók állnak.

Felmerül a kérdés: a klinikai gyakorlatban milyen szempontok szerint választunk PPI szert? Megkülönböztethetünk orvosi (objektív-tudományos) és egyéb (részben szubjektív) szempontokat. A hazai és nemzetközi tapasztalat azt mutatja, hogy az egyéb, részben szubjektív szempontok (a PPI szer költségei, a hozzáférhetőség, a kezelőorvos egyéni tapasztalata, a beteg korábbi tapasztalata, igénye) jobban befolyásolják döntéseinket, mint a szigorúan vett orvosi-tudományos szempontok.[13]

Az orvosi-tudományos szempontok közül a gyógyszer-interakciós potenciál, a hatásgyorsaság és a hatáserősség befolyásolhatják döntésünket.

A lehetséges gyógyszer-interakciók fellépésének esélye a sav kiváltotta kórképek PPI szerrel való kezelésének bevezetésekor mindig megfontolandó. Különösen érvényes ez idős, egyidejűleg több betegségben szenvedő, több gyógyszert szedő betegek esetében. A legtöbb gyógyszer-interakciót a legrégebbi PPI szerrel, az omperazollal kapcsolatban írták le, míg gyógyszer-interakció tekintetében a pantoprazol tekinthető a legbiztonságosabb PPI szernek. Ezt a tényt idős beteg esetében feltétlenül figyelembe kell venni.[33]

A PPI szerek hatásgyorsaságának kisebb a klinikai jelentősége. A PPI szerekre hasonló féléletidő jellemző, különbségek elsősorban a maximális plazmakoncentrációban (C_{max}) és a görbe alatti terület (area under curve, AUC) értékekben figyelhetők meg.[24, 29]

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 van 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. A hatásgyorsaság jelentősége elsősorban az alkalomszerű, intermittáló, valamint az ún. beteg által vezérelt („on-demand") kezelés során mérlegelendő, folyamatos, tartós PPI-kezelés során kevésbé számottevő kérdés.

A PPI szerek hatáserőssége alapvetően dózisfüggő. A hosszú féléletidő tartósabb savszekréció-gátlást eredményezhet, ilyen szempontból a pantoprazol, mivel irreverzibilisen és specifikusan gátolja a protonpumpát, elhúzódóbb, tartósabb savszekréció-gátló hatást fejt ki, amely a klinikai gyakorlatban figyelembe vehető.[22] A hatáserősséget érdemes mérlegelni a PPI-kezelésre adott nem megfelelő kezdeti terápiás válasz esetén. Ilyen esetekben a gyógyszerváltáskor jól kihasználható az esomeprazol közismert hatáserőssége vagy a pantoprazol-magnézium elhúzódóbb hatása.[9, 15, 20, 27]

Irodalom

1. **Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J:** The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. Gut 2010; **59:** 441-451.
2. **Boeckxstaens GE:** Alterations confined to the gastro-oesophageal junction: the relationship between low LOSP, TLOSRs, hiatus hernia and acid pocket. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; **24:** 821-829.
3. **Bredenoord AJ, Pandolfi JE, André JP:** Gastro-oesophageal reflux disease. Lancet 2013; **381:** 1933–1942.
4. **Chiu CT, Hsu CM, Wang CC:** Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. Aliment Pharmacol Ther 2013; **38:** 1054-1064.
5. **Dellon ES, Speck O, Woodward K:** Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. Am J Gastroenterol 2013; **108:** 1854-1860.
6. **Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Gebhart JH, Chen X, Woosley JT, Shaheen NJ:** Markers of eosinophilic inflammation for diagnosis of eosinophilic esophagitis: and proton pump inhibition-responsive esophageal eosinophilia: A prospective study. Clin Gastroenterology Hepatology 2014; **12:** 2015-2022.
7. **Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE:** Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. Gastroenterology 2001; **121:** 775-783.
8. **Francis DL, Foxx-Orenstein A, Arora AS:** Results of ambulatory pH monitoring do not reliably predict response to therapy in patients with eosinophilic esophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2012; **35:** 300-307.
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 Zs:** 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, Rosztóczy A, Kalabay L, Wittmann T, Tulassay Z:** A savtasak jelentősége a gastrooesophagealis refluxbetegségben. Magy Belorv Arch 2014; **67:** 11-14.
12. **Herszényi L, Hritz I, Rosztóczy A, Madách K, Gál J, Tulassay Z:** A savfüggő kórképek aktuális kérdései. Magy Belorv Arch 2013; **66:** 70–79.
13. **Herszényi L, Tulassay Z:** A protonpumpa gátlók összehasonlító vizsgálata. Orv Hetil 2001; **142:** 1953-1961.
14. **Holloway RH, Sifrim DA:** The acid pocket and its relevance to reflux disease. Gut 2008; **57:** 285-286.
15. **Hoogendoorn RJ, Groeneveld L, Kwee JA:** Patient satisfaction with switching to esomeprazole from existing proton pump inhibitor therapy for gastro-oesophageal reflux disease: an observational, multicentre study. Clin Drug Investig 2009; **29:** 803-810.
16. **Kahrilas PJ, Boeckxstaens G, Smout AJ:** Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013; **27:** 401-414.
17. **Katzka DA:** Eosinophilic esophagitis and proton pump-responsive esophageal eosinophilia: What is in a Name? Clin Gastroenterol and Hepatol 2014; **12:** 2023-2025.
18. **Kwiatek MA, Roman S, Fareeduddin A:** An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. Aliment Pharmacol Ther 2011; **34:** 59–66.
19. **Manabe N., Haruma K, Ito M:** Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with non-erosive reflux disease: a randomized clinical trial. Dis Esophagus 2012; **25:** 373-380.

20. **Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M:** Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. Am J Gastroenterol 2003; **98:** 2616-2620.
21. **Molina-Infante J, Ferrando-Lamana A, Ripoll C:** Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; **9:** 110-117.
22. **Moreira Dias L:** Pantoprazole: a proton pump inhibitor. Clin Drug Investig 2009; **29 (Suppl. 2):** 3-12.
23. **Pouchain D, Bigard MA, Liard F:** Gaviscon® vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. a direct comparative randomised trial. BMC Gastroenterol 2012; **12:** 18.
24. **Robinson MHJ:** Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. Drugs 2003; **63:** 2739-2754.
25. **Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ:** An Alginate-Antacid Formulation Localizes to the Acid Pocket to Reduce Acid Reflux in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; **11:** 1585-1591.
26. **Rohof WO, Bennink RJ, Boeckxstaens GE:** Proton Pump Inhibitors Reduce the Size and Acidity of the Acid Pocket in the Stomach. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; **12:** 1101-1107.
27. **Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, Ichikawa H, Yamade M, Iwaizumi M, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Umemura K, Miyajima H, Furuta T:** Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. Aliment Pharmacol Ther 2013; **38:** 1129-1137.
28. **Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, Pasricha PJ, Hernaez R:** Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2015; **41:** 797-806.
29. **Shin JM, Kim N:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. J Neurogastroenterol Motil 2013; **19:** 25-35
30. **Souza RF, Huo X, Vittal M:** Gastroesophageal reflux might cause esophagitis trough a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. Gastroenterology 2009; **137:** 1776-1784.
31. **van Rjin BD, Weijenborg PW, Verheij J:** Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with PPI-responsive esophageal eosinophilia but not esinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; **12:** 1815–1823.e2
32. **Vazquez-Elizondo G, Ngamreungphong S, Khrisna M:** The outcome of patients with esophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. Aliment Pharmacol Ther 2013; **38:** 1312-1319.
33. **Wedemeyer R-S, Blume H:** Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. Drug Safe 2014; **37:** 201-211.
34. **Woodland P., Lee C, Duraisamy Y:** Assessment and Protection of Esophageal Mucosal Integrity in Patients With Heartburn Without Esophagitis. Am J Gastroenterol 2013; **108:** 535-543.

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

SZÉKLETVIZSGÁLATOK EMÉSZTŐRENDSZERI BETEGSÉGEKBEN

Dr. Németh Julianna

Synlab Hungary Kft., Budapest Diagnosztikai Központ Immunológiai Laboratóriuma

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A székletminták új laboratóriumi tesztjei bővítik az emésztőrendszeri panaszok, betegségek diagnosztikai lehetőségeit. A bélflóra PCR-vizsgálata változást hozhat a bélműködés megítélésében. Kiemelendő a székletvizsgálatok közül a pancreasspecifikus elasztáz mérése, ami a pancreas- (exokrin) funkció megítélésének jelenlegi legjobb és legegyszerűbb módszere. Gyulladásos bélbetegségekben a szöveti granulocytákból kiszabaduló gyulladásspecifikus fehérjék (kalprotektin, PMN-elasztáz, lizozim, laktoferrin) mérése alkalmas a betegség aktivitásának megítélésére, és segítségükkel a betegségek lefolyása is követhető. A bél hámsejtjeinek integritása, áteresztőképessége a széklet zonulin- és β-defenzin-szintjével jellemezhető.***

Kulcsszavak: ***székletminta, pancreasspecifikus elasztáz, kalprotektin, zonulin, β-defenzin***

Németh J: LABORATORY TESTS OF FECAL SAMPLES IN GASTROINTESTINAL DISEASES

SUMMARY: ***The new laboratory tests of fecal samples enhance the diagnostic potential of gastrointestinal symptoms and diseases. The PCR tests of the intestinal flora may bring change to the evaluation of the digestive process. The measurement of the pancreatic specific elastase should be highlighted among fecal tests, as it is currently the best and easiest method of evaluating the pancreatic (exocrine) function. In case of inflammatory bowel diseases, the measuring of inflammatory specific proteins (calprotectin, PMN elastase, lysosyme, lactoferrin) released from destroyed granulocytes is applicable for the measurement of the disease activity and it also enables the monitoring of the disease. The integrity, permeability and leaking capacity of the epithel cells in the gut can be characterized by the levels of fecal zonulin and β-defensin.***

Keywords: ***fecal sample, pancreas-specific elastase, calprotectin, zonulin, β-defensin***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *230–234.*

Az utóbbi évek kutatásai alapján számos betegségben a bél mikrobiomjának szerepe, ennek vizsgálata és kapcsolata az emésztőrendszer betegségeivel és funkciójával új diagnosztikai lehetőségeket hozott.[9, 21] Ez az új diagnosztikai potenciál lehetővé teszi, hogy számos bélbetegségben, így felszívódási zavarban, táplálékallergiában, gyulladásos bélbetegségben, immunológiai kórképekben és colorectalis daganatban székletből (is) végezzünk vizsgálatokat.

A széklet vizsgálata minden olyan esetben lehetséges, amikor a vizsgálandó paraméter a bélcsatornában keletkezik, és a gyomor-bél rendszerben zajló metabolikus folyamatok nem befolyásolják a vizsgálandó analitot. A széklet vizsgálata történhet egyszeri mintából, 24 órás gyűjtött mennyiségből, kombinálódhat egyidejű vérvizsgálattal is. Néhány székletvizsgálathoz speciális mintavételi eszköz szükséges, amely lehetővé teszi a székletminta szakszerű tárolását, és megkönnyíti a feldolgozó laboratórium munkáját. A speciális székletminták többsége fagyasztva jól tárolható.

Ezek az új székletvizsgálatok segítenek az emésztési panaszok, a bél perisztaltikájával kapcsolatos problémák, a bél permeabilitásának megváltozásával összefüggő betegségek, gyulladásos bélbetegségek, bélre lokalizálódó immunológiai és allergológiai elváltozások, valamint a colorectalis daganatok diagnosztikájában.

Általános székletvizsgálatok

A széklet mikroflórájának vizsgálata

A gyomor-bél rendszer nyálkahártyája a legnagyobb szervünk, kiterítve 200–300 m^2, amelyet kb. 400 féle baktériumfaj és -fajta népesít be részben kolóniában. Ennek a baktériumvilágnak az összetételét befolyásolja a széklet pH-ja, a perisztaltika sebessége, a baktériumflóra redoxpotenciálja, a baktériumok adhéziója, kooperációja, antagonizmusa, a bélben szekretált mucin mennyisége. A széklet mikrobiológiai összetétele függ a táplálkozási szokásoktól és az étrendtől is. Hagyományos széklettenyésztéses vizsgálattal csak az enteropathogen kórokozókat és kvalitatív dysbacteriosist vizsgáljuk.

Új diagnosztikai lehetőség a széklet bakteriális és

gombaösszetételének kvantitatív vizsgálata PCR-technikával. Ezzel a vizsgálattal az alábbi kórokozó baktériumok és gombák vizsgálhatók:

- Aerob baktériumok: *E. coli, Enterobacter, Enterococcus, Proteus, Pseudomonas, Staphylococcus,* β-hemolizáló *Streptococcus, Klebsiella,* biovariáns E. coli törzsek és egyéb aerob bacilusok.
- Anaerob baktériumok: *Bacteriodes, Clostridium, Bifidobacterium, Lactobacillusok.*
- *Gombák: Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei, Geotrichum candidum,* valamint különféle penészgombák.

Felnőttekben négy baktériumtörzs adja a bélflóra 90%-át: *Bacteriodetes* (pl. Bacteroides sp., Prevotella sp.), *Firmicutes* (pl. Clostridium sp., Bacillus sp.) *Proteobacteria* (pl. E. coli, Salmonella sp.) és *Aktinobacteria* (pl. Corynebacterium sp., Bifidobacterium sp.).

A székletmikroflóra összetételének vizsgálatával diagnosztizálhatók a bél dysbiosisai, az antibiotikum szedése után kialakuló bélpanaszok, étrendi hibák következtében kialakuló flóraváltozások, a bakteriális kolonizáció mértéke, a kolonizáció okozta rezisztenciák, valamint megítélhető a tejbontó (Lactobacillus) baktériumflóra mennyisége is. A széklet mikrobiológiai összetétele nagyban függ az emésztőrendszer működésétől, a táplálkozástól és a széklet-pH értékétől, ezért ezeket a vizsgálatokat érdemes együtt végezni.

A széklet-pH mérése

Normális, vegyes táplálkozás mellett Közép-Európában a széklet-pH értéke 6,0 és 7,0 között van. A szénhidrátban gazdag táplálkozás a széklet-pH értékét csökkenti. Szénhidrátok hatására a vastagbél szacharolitikus bélbaktériumainak tevékenysége fokozódik, aminek következtében olyan savas termékek keletkeznek, amelyek a széklet-pH-értékét csökkentik. Fehérjedús táplálkozás mellett a széklet-pH értéke növekszik a proteolitikus bélbaktériumok erőteljes tevékenysége miatt. Ha a széklet-pH értéke tartósan nagyobb, mint 7,0, akkor különféle enteropathogen baktériumok elszaporodhatnak (pl. Clostridium, Proteus, Pseudomonas). A széklet pH értékének csökkenése és emelkedése is fokozott gázképződéssel jár.

Az emésztés vizsgálati lehetőségei székletmintában

Székletemésztettség

Normális emésztési folyamat mellett a székletben keményítő, fehérje és zsír nem mutatható ki. Ha ezek az anyagok a székletben kimutathatóvá válnak, akkor emésztési és/vagy felszívódási probléma állhat a háttérben. A székletben megjelenő zsír oka a maldigestio, amelynek közvetlen oka lehet a zsírbontó lipáz enzim csökkent termelése exokrin pancreaselégtelenségben. A zsíros széklet másik gyakori oka az epesav hiánya. Bélgyulladásokban a székletben ürülő zsírsav mennyisége növekszik. A keményítő megjelenése a székletben a pancreasműködés elégtelenségére vagy felszívódási zavarra utal. Ez előfordulhat coeliakiában vagy más felszívódási zavarral járó betegségben, de a bél dysbiosisában is. A székletben kimutatható izomrostok a fehérjeemésztés elégtelenségére utalnak, amely leggyakrabban pancreaselégtelenségben fordul elő.

Székletepesav-koncentráció

A máj által termelt epesav 90%-a az ileumban reabszorbeálodik, és visszakerül a májba. Sérül az epesav enterohepaticus körforgása a bél gyulladásos betegségeiben, illetve ha túlzott bakteriális kolonizáció alakul ki. Ezekben az esetekben a termelt epesav nem kerül vissza a májba, hanem elárasztja a vastagbelet, ahol steatorrhoeát és hasmenést (bile acid loss syndrome) okoz.[19] Az epesavvesztés miatt a máj fokozza az epesav termelését, ami növeli az epekő kialakulásának kockázatát. A székletepesav koncentrációját javasolt vizsgálni májbetegségekben, az ileum működési zavarában, Crohn-betegségben, és akkor is, ha az anaerob bélflóra túlsúlyba kerül. Ezekben az esetekben a székletepesav koncentrációja csökken. A coloncarcimoma kockázatát fokozza a tartósan magas székletepesav-koncentráció.[4]

Széklet pancreasspecifikus elasztáz

A széklet pancreasspecifikus elasztáz szintje vizsgálható kvantitatív teszttel, amely a pancreas exokrin működésének nagyon jó markere.[14, 20] Ez az enzim egy proteolitikus glikoprotein, amelyet a pancreas termel. Az enzim pancreasspecifikus. Ha a pancreas exokrin funkciója romlik, kevesebb emésztőenzimet termel, a székletben megnő a bontatlan fehérje és zsír mennyisége. Ez a folyamat megváltoztatja a bélflóra összetételét is.[15] Csökkent érték mutatható ki minden olyan pancreasbetegségben, ahol a pancreas exokrin működése érintett. Krónikus pancreatitisekben (autoimmun, hereditaer), diabetesben, pancreasreszekció után és pancreastumorban csökkent enzimszintek mérhetők. A diabeteses betegek 50%-ában a széklet pancreasspecifikus elasztáz mennyisége csökkent.[2] A hasnyálmirigyenzimekkel történő szubsztitució az enzim mennyiségét nem befolyásolja.

A bélfal fokozott permeabilitásának kimutatása

Székletzonulin

A zonulin a bélfalat alkotó bélhámsejtek intercelluláris kapcsolódásának szabályozó fehérjéje. A bélhámsejtek barrierfunkciója fontos szerepet játszik az immunválaszokban és az immuntoleranciákban. Szerepe van az idegen (kórokozó) antigének felismerésében és eliminálásában is. Ennek a barriernek fontos eleme a zonu-

lin, amely a bélhám felületén receptorhoz kötődve nyitja a bélhámsejtek közötti járatokat. Ez a tevékenység fokozza a bél áteresztőképességét. Számos betegségben a magas zonulinszint miatti bélpermeabilitásfokozódást találunk. Rheumatoid arthritisben, coeliakiában, Bechterew-kórban, diabetesben a székletzonulin alkalmas biomarker a bél permeabilitásának/működésének megítélésére. Probiotikumok adása a székletzonulin szintjét normalizálja.

Széklet-α-1-antitripszin

Fehérjevesztő enteropathiákban a bél fokozott áteresztőképessége miatt a plazmafehérjék bekerülnek a bélumenbe, és a széklettel kiürülnek. A gyomor-bél rendszer proteolitikus enzimei a bélbe kerülő fehérjék többségét bontják. Az α-1-antitripszin ennek a bontási folyamatnak ellenáll, ezért mennyiségének mérése a székletben alkalmas a fehérjevesztés mértékének megítélésére.[3] A széklet-α-1-antitripszin koncentrációjának méréséhez 24 órás székletgyűjtés szükséges. Még pontosabb az eredmény, ha α-1-antitripszin-clearance-t számolnak a gyűjtött széklet és vér α-1-antitripszinkoncentrációjából. A széklet-α-1-anti-tripszin mérése segíti a fehérjevesztés mértékének megállapítását enteritisekben, sprue-ban, Whipple-kórban, gyomorcarcinomában, allergiás gastroenteropathiában, intestinalis lymphangiectasiában, ismeretlen eredetű hypalbuminaemiában és krónikus hasmenésben.

Gyulladásos paraméterek vizsgálata a székletben

Számos olyan paraméter vizsgálható a székletben, amelyek latens vagy manifeszt bélgyulladásokban segítik a kórisme felállítását. Ezek a székletvizsgálatok nem helyettesítik az endoszkópos vizsgálatot és a hisztológiát, de a betegség aktivitásának követését és a gyógyszerelés hatékonyságának megítélését segítik. A székletből kimutatható gyulladásspecifikus paraméterek közös tulajdonsága, hogy mindegyik a granulocytákban található, koncentrációjuk arányos a gyulladás mértékével és a shub lezajlása után vagy a gyulladás gyógyulásával értékük normalizálódik. Segítségükkel különbséget lehet tenni funkcionális és szervi, gyulladással járó bélbetegségek között.[16]

Székletkalprotektin

A kalprotektin neutrophil granulocytákban és kis mennyiségben monocytákban is jelen levő fehérje, amely gyulladásos folyamatban a széteső fehérvérsejtekből kerül a székletbe.[1] Colitis ulcerosában és Crohnbetegségben a betegség aktivitásától függően a székletkalprotektin koncentrációja megemelkedik.[6, 13] A székletkalprotektin koncentrációjának emelkedése előre jelzi a betegség kiújulását, mert a koncentráció emelkedése megelőzi a klinikai tünetek megjelenését. A kalprotektin vizsgálata nagyon jól használható gyermekkori hasi panaszok és hasmenések kivizsgálásában és differenciáldiagnosztikájában.[11] Kalprotektinemelkedés előfordul colorectalis carcinomában is, de mivel ez nem specifikus, a vizsgálat használata tumorjelzőként nem javasolt.

Székletlaktoferrin

A laktoferrin a bélnyálkahártya neutrophil granulocytáiban jelen levő, antibakteriális hatású fehérje. Gyulladásos bélbetegségekben a betegség aktivitásától függően a székletlaktoferrin koncentrációja megnő.[1, 13] A székletlaktoferrin-meghatározás szenzitivitása colitis ulcerosában és Crohn-betegségben kb. 85%, specificitása 90% felett van.[16] A székletlaktoferrin szintje jó terápiás válasznál egy hét alatt normalizálódik.

Széklet eosinophil-derives neurotoxin (EDN)

A széklet eonisophil-derives neurotoxinja az aktivált eosinophil granulocytákból felszabaduló, erősen citotoxikus fehérje.[18] Azokon a bélszakaszokon szabadul ki a sejtekből, ahol a patogén ágens behatol a bélfalba. Kulcsszerepe van a gyomor-bél rendszer parazitás fertőzéseinek leküzdésében. A széklet-EDN szintje szubklinikus bélgyulladásokban is emelkedik, az IBD jó aktivitási jelzője. Minden olyan kórképben, ahol eosinophil sejt aktiválás is kíséri a kórképet, a széklet-EDN koncentrációja emelkedhet, így például atópiás dermatitisben, paraziták okozta infekciókban, ételallergiákban.

Széklet-PMN-elasztáz

A polimorfonukleáris sejtek által termelt elasztáz segíti a fagocitált anyagok lebontását. A székletben emelkedett érték található gyulladással járó bélnyálkahártya-elváltozásokban, így colitis ulcerosában és Crohnbetegségben,[13] de colontumorokban is. Székletemésztettség-vizsgálatnál fokozott zsírsavürítés esetén érdemes a széklet-PMN-elasztáz vizsgálatát elvégezni a gyulladásos bélfolyamat igazolására.

Székletlizozim

A granulocyták és macrophagok által termelt erősen antibakteriális hatású enzim. A lizozim, a szekretoros IgA és a fagocitáló sejtek együtt alkotják a béltraktus legfontosabb védőrendszerét bélfertőzésekkel szemben. Ha a székletben magas lizozimkoncentrációt mérnek, akkor további vizsgálatok szükségesek az IBD kizárására.[22]

Colorectalis carcinoma (CRC)

Széklet-M2PK mérése

A piruvátkináz (PK) a glikolizis kulcsenzime. A piruvátkináznak több szövetspecifikus izoenzime ismert:

L (máj- és vesetubulusok), R (vörösvérsejt), M1 (izom) és M2 (tüdő). A PK M2 izotípusa (M2PK) mind vérből, mind a székletből tumorjelző markerként használható.[12] A széklet-M2PK koncentrációjának mérése colorectalis tumorokban ajánlott vizsgálat.[7] Az M2PK szenzitivitása colontumorban kb. 85%, rectumtumorban kb. 56%, specificitása mindkét tumorfajtánál kb. 92%.[8] A tápcsatorna vérzése, illetve a páciens étrendje az M2PK értékét nem befolyásolja. Emelkedett M2PK előfordul akut és krónikus gyulladásos bélbetegségekben és bélpolypusok fennállása esetén is. Az M2PK-vizsgálat colontumor gyanújakor az első vizsgálat is lehet. Minden pozitív vagy határérték eredményt kolonoszkópiával ellenőrizni kell.

Colorectalis tumorjelző a székletből, Cologuard

A Cologuard-vizsgálat a székletben található, mutációt hordozó tumorsejteket és azok előalakjait kimutató molekuláris teszt. Egy tesztben vizsgálja a tumorsejtre jellemző hétféle DNS-változást, kétféle DNS-metilizációs markert, valamint a székletben megjelenő hemoglobint. A Cologuard-teszt érzékenysége sokkal jobb, mint a hagyományos immunológiai módszerrel működő vért kimutató teszté. Egy 2014-ben megjelent közlemény szerint 10 023 páciens vizsgálata alapján a Cologuard-teszt szenzitivitása colorectalis carcinomában 92%, adenomában 42%, míg az immunológiai módszerrel történő székletvértesztnek colorectalis carcinomában 74%, adenomában 24%.[10] Az álpozitivitás aránya kb. 13%. A teszt negatív prediktív értéke 99,9%! Az FDA 2014-ben engedélyezte a teszt alkalmazását. Jelenlegi ára nem teszi lehetővé, hogy széles körben alkalmazható szűrőteszt legyen. A széklettesztet nem helyettesíti a kolonoszkópiát.

A bélműködés immunológiai markerei

Széklet szekretoros IgA koncentráció

Recidiváló és krónikus bélfertőzésekben felmerül annak a lehetősége, hogy az infekciók azért ismétlődnek, mert a bél immunvédelme nem megfelelő. A bél immunválaszának legjobb paramétere a széklet szekretoros IgA koncentrációjának mérése.[17] A szekretoros IgA megakadályozza, hogy a bél nyálkahártyáján idegen, kórokozó antigének kötődjenek és összetapadjanak, ezeket immobilizálja és neutralizálja. A széklet szekretoros IgA szintje általában a szérum IgA-szintjétől függ,[13] de előfordulhat normális szérum-IgA-koncentráció mellett is csökkent széklet szekretoros IgA szint. A vizsgálatot érdemes elvégezni immunhiányos betegekben is, akiknél recidiváló bélfertőzések jelentkeznek.

Széklethisztamin

Az I. típusú allergiás reakciókban a hízósejtekből hisztamin szabadul fel. A hisztamin szinte minden szervrendszer működését befolyásolja, így az emésztőrendszerét is. A hisztamin okozta legjellegzetesebb tünet az emésztőrendszerben a hasmenés, amely nemegyszer rohamszerűen jelentkezik. Az allergia mellett a másik lehetséges, hisztamin-anyagcserével összefüggő probléma a nagy hisztamintartalmú ételek fogyasztása után jelentkező, gyomor-bél rendszert érintő panasz. Ezekben az esetekben a hisztamint bontó deaminooxidáz (DAO) enzim nem működik megfelelően, vagy mennyisége kevés a bélbe jutott hisztamin lebontására, aminek következménye ugyancsak hasmenés. Ezekben az esetekben a széklethisztamin koncentrációjának mérése megerősíti a diagnózist. A diagnózis felállításához érdemes az akut epizód alatti székletminta hisztaminkoncentrációját mérni.

Széklet-β-defenzin

A defenzineket a szervezet saját antibiotikumaként nevezi az irodalom.[5]Ezek a peptidek antibakteriális, antivirális és antimikotikus hatásúak. A neutrophil granulocyták és a bél epithelsejtjei termelik. A β-defenzin interferál az immunrendszer sejtes elemeivel és a komplementrendszerrel is. Ha a széklet-β-defenzin koncentrációja csökken, megváltozik a bél immunitása, bélfertőzések keletkeznek. Gyulladásos bélbetegségekben a széklet-β-defenzin mérése jó jelzője a betegség aktivitásának.

1. táblázat. Székletvizsgálatok az emésztőrendszeri betegségek diagnosztikájában

Panasz, tünet, betegség	Javasolt székletvizsgálat
Maldigestio kivizsgálása	Flórastátusz, székletemésztettség, epesav, pancreasspecifikus elasztáz, kalprotektin, laktoferrin, α-1-antitripszin
Pancreasfunkció vizsgálata	Pancreasspecifikus elasztáz, székletemésztettség
Gyulladásos bélbetegség	Flórastátusz, székletemésztettség, pancreasspecifikus elasztáz, kalprotektin, laktoferrin, EDN
Colorectalis tumor keresése	Székletvér (hemoglobin), M2PK, (kalprotektin), Cologuard
Bélrendszer immunológiai paraméterei	szekretoros IgA, β-defenzin
Bél fokozott permeabilitásának vizsgálata	Flórastátusz, zonulin, β-defenzin, székletemésztettség, szekretoros IgA, hisztamin, α-1-antitripszin, PMN-elasztáz
Funkcionális bélpanaszok kivizsgálása	Flórastátusz, zonulin, β-defenzin, kalprotektin, pancreasspecifikus elasztáz

Következtetések, ajánlások

A közleményben szereplő régi és új székletdiagnosztikai tesztek sokat segítenek az emésztőrendszeri betegségek diagnosztikájában *(1. táblázat)*. Székletvizsgálathoz a minta nyerése egyszerű. Az ismételt vizsgálatokkal a betegségek lefolyása, a kezelések hatékonysága könnyen követhető. Nem helyettesítik a kolonoszkópiát, de sok esetben megelőzve a tükrözést, olyan diagnosztikai információt adhatnak, amely alapján a sokszor megterhelő endoszkópos vizsgálat elkerülhető. Ennek különös jelentősége van a gyerekkori emésztőrendszeri betegségek kivizsgálásában.[11] Kiemelendő a székletvizsgálatok közül a pancreasspecifikus elasztáz mérése, ami a pancreas- (exokrin) funkció megítélésének jelenlegi legjobb és legegyszerűbb módszere. Sokat segítenek a szervi és funkcionális bélpanaszok elkülönítésében,[16] kivizsgálásában a gyulladásspecifikus markerek mérései. Igen jelentős változást hozhat a bélműködés megítélésében az enteropathogen kórokozók kimutatása mellett a széklet bakteriális és gombaösszetételének vizsgálata is.

Irodalom

1. **Abraham BP, Kane S:** Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. Gastroenterol Clin North Am 2012; **41:** 483−495.
2. **Andriulli A Ippolito AM, Festa V, Valvano MR,Meria A, Bossa F, Niro G, Napolitano G, Benini L, Vantini I:** Exocrine pancreatic insufficiency, as assessedby fecal elastase-1 levels in diabetic patients: An estimate of prevalance in prospective studies. Diabetes Metab 2014; **5:** 6.
3. **Crossley JR, Elliot RB:** Simple method for diagnosing protein-losing enteropathies. British Medical Journal 1977; **273:** 428-429.
4. **Degirolamo C, Modica S, Palasciano G, Moschetta A:** Bile acids and colon cancer: Solving the puzzle with nuclear receptors". Trends Mol Med 2011; **17:** 564–72. doi:10.1016/j.molmed.2011.05.010. PMID 21724466.
5. **Gallo LR, Murakami M, Ohtake T, Zaiou M:** Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. J Allergy Clin Immunol 2002; **110:** 823-831.
6. **Gisbert JP, McNicholl AG:** Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis. 2009; **41:** 56–66.
7. **Hardt PD, Ewald N:** Tumor M2 pyruvate kinase: a tumor marker and its clinical application in gastrointestinal malignancy. Expert Rev Mol Diag 2008; **8:** 579-585.
8. **Haug U, Rothenbacher D, Wente MN, Seiler CM, Stegmaier C, Brenner H:** Tumor M2-PK as a stool marker for colorectal cancer: comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients, British J Cancer, advance online publication, April 2007; doi: 10.1038/sj.bjc. 6603712
9. **Highlander SK, Versalovic J, Petrosino JF:** The Human Microbiom in Manual of Clinical Microbiology. Volume 1. 10. kiadás: 13. fejezet
10. **Imperiale FT, Ransohoff DF, Itzkowitz FH, Levin TR, Lavin P, Lidgard PG, Ahlquist DA, Berger BM:** Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. New Engl J Med 2014; 140319083230003 DOI: 10.1056/NEJMoa1311194
11. **Kostakis ID, Cholidou KG, Vaiopoulos AG, Vlachos DP, Perres D, Vaos G:** Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. Dig Dis Sci 2012; 58: 309-319.
12. **Kumar Y, Tapuria N, Kirmani N, Davidson BR:** Tumor M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; **19:** 265-272.
13. **Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A,Michalsen A, Dobos GJ:** Noninvasive Markers in the Assessment of Intestinal Inflammation in Inflammatory Bowel Diseases: Performance of Fecal Lactoferrin, Calprotectin, and PMN-Elastase, CRP, and Clinical Indices. Am J Gastroenterol 2008; **103:** 162–169. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01556.x
14. **Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR:** Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test". Gut 1996; **39:** 580–586. doi:10.1136/gut.39.4.580. PMC 1383273. PMID 8944569.
15. **Maconi G,Dominici R, Molteni M, Ardizzone S, Bosani M, Ferrara E, Gallus S, Panteghini M, Porro MG:** Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel disease by fecal elastase-1. Dig Dis Sci DOI 10.1007/S 10620-007 9852y2006
16. **Manz M, Burri E, Rothen C, Tchanguizi N, Niederberger C, Rossi L, Beglinger C, Lehmann FS:** Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. BMC Gastroenterol 2012; **12:** 5.
17. **Nagao AT, Mai FH, Pereira AB, Carneiro-Sampaio MM:** Measurement of salivary, urinary and fecal secretory IgA levels in children with partial or total IgA deficiency. J Invest Allergology Clin Immunology 1994; **4:** 234-237.
18. **Osamu Saitoh, Kojima K, Sugi K, Matsuse R, Uchida K, Tabata K, Nakagawa K, Kayazawa M, Hirata I, Katsu K:** Fecal eosinophil granule-derived proteins reflect disease activity in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1999; **94:** 3513–3520; doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01640.x
19. **Pattni S, Walters JR:** Recent advances in the understanding of bile acid malabsorption". British Medical Bulletin 2009; **92:** 79–93. doi:10.1093/bmb/ldp032. PMID 19900947.
20. **Stein J, Schoonbroodt D, Jung M, Lembcke B, Caspary WF:** Mesure de l'élastase fécale par immunoréactivité: une nouvelle approche indirecte de la fonction pancréatique" [Measurement of fecal elastase 1 by immunoreactivity: A new indirect test of the pancreatic function]. Gastroentérologie Clinique et Biologique (in French) 1996; **20:** 424–429. PMID 8761139.
21. **Tremaroli V, Baeckhed T:** Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. Nature 2012; **489:** 242-249.
22. **van der Sluys Veer, Brouver J, Biemond I, Bohbouth GE, Verspaget HW, Lamers C:** Fecal lysozyme in assessment of disease activity in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1998; **43:** 590-595.

Levelezési cím: Dr. Németh Julianna
Synlab Hungary Kft., Budapest Diagnosztikai Központ Immunológiai Laboratóriuma
1121 Budapest, Mansfeld Péter utca 1–3.
Tel.: +36 30 226-7771
e-mail: julianna.nemeth@synlab.com

A HALÁLOZÁS CSÖKKENTÉSÉNEK ÚJ LEHETŐSÉGEI SZÍVELÉGTELENSÉGBEN

Dr. Nagy Viktor

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

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A szívelégtelenség olyan komplex klinikai szindróma, amelyben az észlelhető panaszok és tünetek a szív pumpafunkciójának károsodására utalnak. A szívelégtelenséget ismétlődő hospitalizáció és nagy halálozás jellemzi. A szívelégtelenségben szenvedő betegek natriureticus peptid szintje összefügg a rossz prognózissal. Az elmúlt évtizedekben drámai változások történtek a szívelégtelenség bizonyítékokon alapuló kezelésében. Számos nagy, randomizált, kontrollált tanulmányt közöltek az angiotenzinkonvertáló enzim gátlók, a béta-receptor-blokkolók és a spironolakton halálozást csökkentő hatásáról. A közelmúltban két új, érdekes szívelégtelenség tanulmányt ismertettek. A Q-SYMBIO tanulmány kimutatta, hogy a placebo csoporthoz képest a koenzim Q10 csoportban a kardiovaszkuláris halálozás 43%-kal csökkent. A PARADIGM-HF tanulmányban a kardiovaszkuláris halálozás az LCZ696 (valsartan és sacubitril) csoportban 20%-kal csökkent a placebo csoporthoz képest. Az új tanulmányok új reményt nyújthatnak a szívelégtelenségben szenvedő betegeknek.***

Kulcsszavak: ***szívelégtelenség, halálozás, kimenetel, biomarker, koenzim Q10, neprilizininhibitor***

Nagy V: NEW WAYS OF REDUCING MORTALITY IN HEART FAILURE

SUMMARY: ***Heart failure is a complex clinical syndrome of symptoms and signs that suggest the efficiency of the heart as a pump is impaired. Heart failure is characterised by repeated hospitalisation, and high mortality. In people with heart failure, natriuretic peptide levels have been shown to correlate with poor prognosis. The past decades have seen dramatic changes in the evidence-based management of heart failure. Several large, randomized controlled trials have been published demonstrating clear mortality benefits of ACE inhibitors, beta receptor blockers and spironolactone. Recently, two new interesting study on heart failure have been reported. The Q-SYMBIO study showed that patients in the Q10 group had a 43% decrease in cardiovascular death compared to the placebo group. In the PARADIGM-HF trial death due to cardiovascular causes was reduced by 20% with LCZ696 (valsartan and sacubitril) treatment, compared to the placebo group. Results of the new trials may well presents a new hope for the heart failure patients.***

Keywords: ***heart failure, mortality, prognosis, biomarker, coenzimeQ10, neprilysin inhibitor***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *235–241.*

A szívelégtelenség a szívbetegségek végső állapota, nem csupán munkaképtelenséget okoz, hanem a halálozás döntő többségéért is felel. Jól érthető emiatt az a törekvés, hogy a szakmai társaságok a szívelégtelenség kórismézését és kezelését egyre pontosabban meghatározó irányelveket jelentetnek meg. A betegséggel kapcsolatos ismeretek mind gyorsabban újulnak meg, ezért azok követése, a klinikai gyakorlatban való alkalmazása nem könnyű feladat. Az Európai Kardiológusok Társasága (ESC) 1995 óta adja ki a szívelégtelenséggel kapcsolatos, rendszeresen frissített ajánlását, erre legutóbb 2012-ben került sor.[9] Azóta több nagyon érdekes eredményt közöltek, s mivel ezek beépítése a kezelésbe forradalmian megváltoztathatja a szívelégtelenség kimenetelét, ismeretük fontos.

Magyarország a nagy kardiovaszkuláris kockázatú országok közé tartozik, az okspecifikus halálozás legnagyobb arányban szív- és érrendszeri eredetű, 2007-ben 50,6% volt.[21] Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisa szerint 2004−2010 között a szívelégtelenség átlagos prevalenciája 1,6% volt, a betegek nagy többségének életkora 60–80 év közé esett. Az idősebb korosztályban a prevalancia jelentős mértékben megnövekedett, 80 év felett már 15–20% körülinek bizonyult. A szívelégtelenség kifejezetten malignus betegségnek tekinthető, mivel a diagnózist követő évben a halálozás mintegy 25%.[20]

A kezelés több ún. indikátor javítását célozza meg, mivel a mortalitás csökkentése az életminőség javulása (a panaszok és a tünetek enyhítése, a kórházi felvétel megelőzése) nélkül nem elegendő. A terápia alapját a neurohumorális antagonisták adják: az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE-) gátlók (vagy intolerancia esetén az angiotenzinreceptor-blokkolók, ARB-k), a

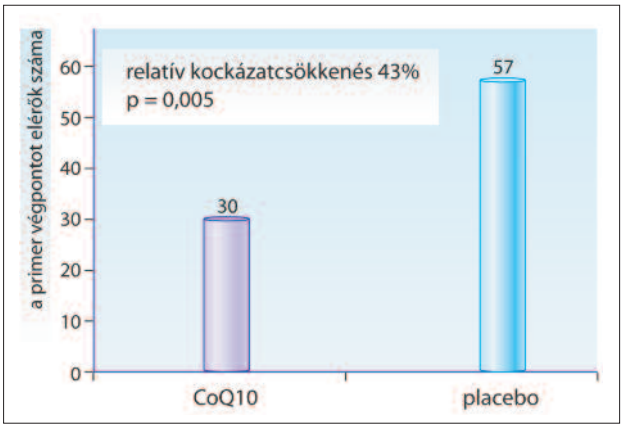
béta-receptor-blokkolók és a mineralokortikoid receptor antagonisták. Bizonyos esetekben ezek alkalmazását lehet és kell kiegészíteni diuretikumokkal, ivabradinnal, műszerekkel (szinkronizációs pacemaker, defibrillátor), olykor direkt vasodilatatorokkal, digitálisszal, szívritmus-szabályozó gyógyszerekkel, véralvadásgátlókkal. Végstádiumban jön szóba a bal kamrai keringéstámogató eszköz, illetve a szívtranszplantáció.[9] Úgy tűnt, hogy ezen kezelési módszerek több támadásponton olyan erőteljesen javítják az életkilátásokat, hogy az esetleges újabb lehetőségek már csak minimális további javulást eredményezhetnek. Ezért óvatos derűlátással, de fokozott kíváncsisággal kell fogadni minden új kutatási eredményt.

Új stratégia, az „energiaátadás”

A koenzim Q10 (CoQ10) elektrondonorként nélkülözhetetlen a mitokondriumok energiatermelésében, ezért már évtizedek óta nagy érdeklődés kíséri a szívelégtelenségben betöltött esetleges szerepének tisztázására irányuló vizsgálatok eredményeit.

Egy, az 1966 és 2005 között elvégzett, 11 tanulmány eredményét összegző metaanalízis szerint legalább hat hónapon keresztül alkalmazott 60–100 mg CoQ10 az ejekciós frakciót (EF) átlagosan 3,7%-kal, a perctérfogatot pedig 0,28 l/perccel növelte, és eközben javította az életminőséget is.[11] Az újabb eredményeket is tartalmazó összegzés hasonló következtetésre jutott, az EF 3,67%-os növekedését észlelték.[3] Egy idős populációban végzett tanulmány (KiSel-10) kedvező adatokat szolgáltatott a CoQ10-zel együtt adott szelénnek a szívelégtelenség biokémiai és echokardiográfiás markereire kifejtett hatásáról.[1]

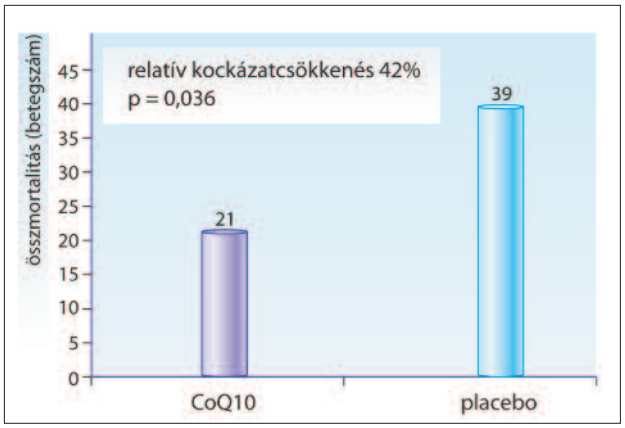
A placebóval kontrollált, kettős vak, kemény végpontú Q-SYMBIO (CoQ10 as adjunctive treatment of chronic heart failure focusing on changes in SYMptoms, BIomarker status, and long-term Outcome) tanulmányt a CoQ10 szívelégtelenségben kifejtett hatásainak tisztázása érdekében szervezték meg.[12] A részt vevő 17 központ Dániából, Svédországból, Ausztriából, Szlovákiából, Lengyelországból, Magyarországból, Indiából, Malajziából és Ausztráliából került ki. A vizsgálatba csak NYHA III. vagy IV. stádiumú, tehát súlyos szívelégtelenségben szenvedő beteget lehetett bevonni, miután a vizsgálók az érvényben levő szívelégtelenség ajánlásoknak megfelelően a javasolt gyógyszereket bevezették, és dózisukat a tolerált maximális szintig feltitrálták. Amennyiben a beteg állapota nem javult, akkor kerülhetett sor a randomizációra, a 420 beválasztott beteg közül 202-en kaptak CoQ10-et és 218-an placebót. Egy rövid és egy hosszú távú megfigyelésre volt lehetőség a bevonás után. A rövid lejáratú, 16 hetes vizsgálat során a NYHA besorolás, panaszrögzítés, 6 perces sétateszt, echokardiográfia (EF és bal kamrai dimenziók), seCoQ10- és NT-proBNP-szintek tisztázása történt meg, majd ezt követte a hosszú lejáratú vizsgálat, amelynek célja a primer kérdés megválaszolása volt: a CoQ10 a placebóhoz képest csökkenti-e a kardiovaszkuláris mortalitást és morbiditást. Az elsődleges végpont az ún. elsőként fellépő jelentősen kedvezőtlen szív- és érrendszeri eseményből (kórházi felvétel a szívelégtelenség rosszabbodása miatt, szív- és érrendszeri halál, sürgős szívtranszplantáció vagy mechanikus keringéstámogatás) állt. A másodlagos végpontok a primer végpont összetevői voltak, valamint a NYHA stádiumok változása, az NT-proBNP-szint változása, az echokardiográfiai paraméterek változása és az összmortalitás. A betegek véletlen besorolás alapján, két éven keresztül vagy napi 3 x 100 mg CoQ10-et, vagy placebót kaptak. A speciális, fermentációval előállított készítményeket a Pharma Nord Aps. biztosította. A relatív kockázatcsökkenés olyan nagy volt, hogy mindenképpen meg kell adni a betegszámok alakulását is. A primer végpontot 29 beteg (14%) érte el a CoQ10 betegcsoportban és 55-en (25%) a placebo csoportban ($p = 0,003$), a kockázatcsökkenés 43% volt (*1. ábra*). Szignifikáns mértékben csökkent az összmortalitás is (42%, $p = 0,035$, 21 vs. 39 beteg, *2. ábra*), valamint a szív- és érrendszeri halálozás (43%, $p = 0,039$, 18 vs. 34 beteg). Egy NYHA funkcionális osztály javulás a CoQ10 csoportban 86, a placebo csoportban 68 esetben ($p = 0,028$) fordult elő. A tanulmány során a CoQ10 csoportban 26, a placebo csoportban 41 ($p = 0,11$) nemkívánatos eseményt regisztráltak.[13]



1. ábra. A Q-SYMBIO tanulmányban elért elsődleges végpont csökkenés (13 alapján)

CoQ10: koenzim Q10

A CoQ10 hatásai korábban elsősorban megfigyeléseken alapultak. A kardiovaszkuláris prevenció vizsgálatára szervezett KiSel-10 és a szívelégtelenség kezelését kiegészítő Q-SYMBIO eredményei egymást támogatják. A Q-SYMBIO volt az első nagy dózisú, randomizált, kontrollált CoQ10 morbiditás/mortalitás vizsgálat szívelégtelenségben, eredménye pedig nemcsak eléri, de meg is haladja a nagy ACE-gátló/béta-receptor-blokkoló tanulmányokét. Eközben nem szabad



2. ábra. A Q-SYMBIO tanulmányban elért másodlagos végpont (összmortalitás) csökkenés (13 alapján)

CoQ10: koenzim Q10

elfelejteni azt – és ebben rejlik a Q-SYMBIO jelentősége –, hogy a betegek a nagy tanulmányok alapján előírt ACE-gátlókat és béta-receptor-blokkolókat eleve megkapták, a CoQ10 pedig kiegészítette ezt a kezelést.

A végeredmény magyarázata talán az lehet, hogy mivel a CoQ10 nélkülözhetetlen az ATP-termeléséhez, és idősebb korban, továbbá szívelégtelenségben a szervezet CoQ10-szintje alacsony, a pótlás csökkentené a szívizomsejt energiaszükséglete és a kínálat közötti különbséget.[17] Ehhez járulhat hozzá a CoQ10 antioxidáns hatása, amely a szabad gyökök által okozott szívizomsejt-károsodást mérsékelheti.[16] Az eddigi kutatások alapján bizonyítottnak tekinthető, hogy szívelégtelenségben az alacsony CoQ10-nek fontos, a halálozást előjelző szerepe van, hasonlóan a BNP/NT-proBNP-hez.[8, 11] Ezért szívelégtelenségben a CoQ10-szint mérése hasznos lehet, a CoQ10 pótlása reményteljes, de a KiSel-10 és a Q-SYMBIO eredményei ellenére sokak számára manapság még kutatott témakör. A kételkedőket nyilvánvalóan egy nagyobb esetszámú vizsgálat kedvező eredménye győzné meg.

A neprilizininhibitor „bomba”

A natriureticus peptidek (ANP, BNP, CNP) fokozzák a nátriumürítést, értágulatot okoznak, csökkentik a szimpatikus mediátorok és az angiotenzin II hatását. Lebontásukat a neprilizin, vagy másik néven neutrális endopeptidáz (NEP) enzim végzi. A NEP ugyanakkor számos egyéb peptidet (bradikinin, adrenomedullin és az angiotenzin II) is bont, sőt ismert tumormarker. A NEP-gátlókat kipróbálták vérnyomáscsökkentésre, és bár kezdetben a vérnyomást megfelelően csökkentették, ám az idő múlásával ez a hatás megszűnt. A hatáscsökkenést számos összetevőre vezették vissza, és ebből talán nem is az a döntő, hogy a natriureticus peptidek renalis receptorainak száma, illetve érzékenysége csökkent. Az endopeptidázok gátlása ugyanis a renin-angiotenzin rendszerre kifejtett hatásuk eredőjeként pl. megemelte az angiotenzin II szintjét is. Emiatt olyan hibrid vegyületeket szintetizáltak, amelyek egyaránt gátolták az ACE-t és a NEP-et. Ilyen ígéretes vegyület volt az omapatrilat, azonban sajnálatos módon a kiváló vérnyomáscsökkentő hatás mellett – vállalhatatlanul – erőteljesen megnövelte az angioneuroticus oedema gyakoriságát.[5] Ez a kettős támadáspont azonban a hypertonia és a szívelégtelenség patomechanizmusában olyan előnyökkel kecsegtetett, hogy egy várhatóan optimális vegyület létrehozása érdekében a kutatások tovább folytak.

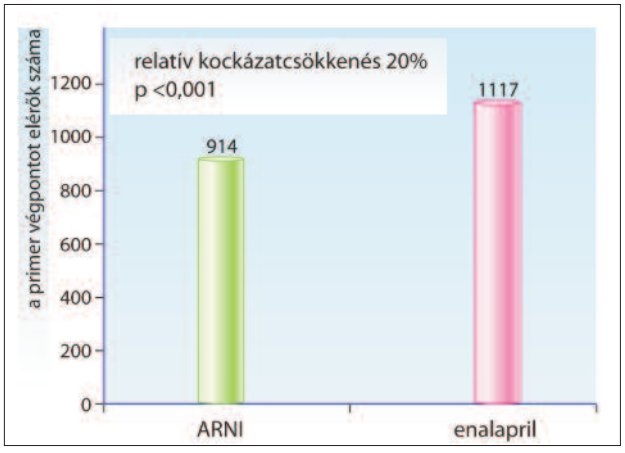
Végül a PARADIGM-HF (Propective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure Trial) vizsgálatban egy olyan készítményt próbáltak ki, amely a NEP-gátló hatású sacubitrilt és az ARB valsartant tartalmazta fix kombináció formájában. Az LCZ696-nak elnevezett készítményt az ún. ARNI csoportba sorolták: „angiotenzinreceptor- és neutrális endopeptidáz inhibitor”, és a hatást a szívelégtelenségben használt alapvegyülettel, az enalaprillal hasonlították össze. A run-in fázisban minden beteg mintegy két hétig 2 x 10 mg enalaprilt kapott, majd 1-2 hétig 2 x 100 mg, újabb 1-2 hétig 2 x 200 mg LCV696-ot. A betegeket ezután kettős vak módon randomizálták ACE-gátló vagy ARNi csoportba. A cél az volt, hogy tisztázódjon a következő: milyen hatása van a 2 x 200 mg LCV696-nak a szívelégtelenség kezelésében bevált 2 x 10 mg enalaprillal szemben a kardiovaszkuláris halálozásra vagy a szívelégtelenség miatt bekövetkező hospitalizációra. Ennek megfelelően az elsődleges kombinációs végpont a kardiovaszkuláris halál vagy a szívelégtelenség miatti első kórházi felvétel időpontja volt. A másodlagos végpontok: klinikai állapotváltozás (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire kérdőív alapján), összhalálozás, új keletű pitvarfibrilláció, továbbá veseszövődmény (végállapotú veselégtelenség, 50%-os eGFR-romlás vagy az eGFR >30 ml/min/1,73 m² romlása) fellépésének gyakorisága voltak.[7]

A tanulmányba a következő feltételek teljesülése mellett lehetett beválasztani a betegeket:

- életkor ≥18 év, NYHA II–IV. klinikai stádium, EF ≤35%,
- BNP ≥150 pg/ml vagy NTproBNP ≥600 pg/ml a beválasztási szakaszban,
- illetve BNP ≥100 pg/ml vagy NTproBNP ≥400 pg/ml, ha a beteget 12 hónapon belül szívelégtelenség miatt kórházban kezelték, valamint az alapkezelés a beválasztás előtt legalább négy héten keresztül követte az érvényes szívelégtelenség ajánlást (stabil dózisú béta-receptor-blokkoló és legalább 10 mg enalaprillal megegyező ACE-gátló vagy ARB alkalmazása).

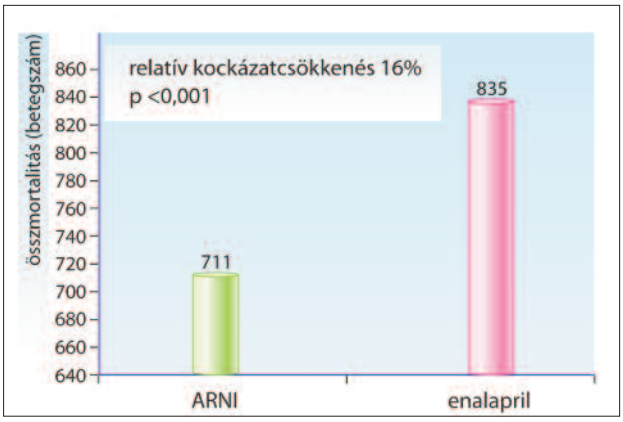
LCZ696-t (naponta 2 x 200 mg) 4187, enalaprilt (2 x 10 mg) 4212 beteg kapott. A vizsgálatot öt évre tervezték, ám időközben olyan mértékű szignifikáns különbséget észleltek a kimenetelben a két csoport között, hogy a 27. hónapban idő előtt leállították a vizsgálatot.

Ekkor az elsődleges vizsgálati végpontot (kardiovaszkuláris eredetű halál vagy kórházi felvétel) az LCZ696 csoportban 914 beteg (21,8%), az enalapril csoportban 1117 beteg (26,5%) érte el (HR: 0,80, 95% CI: 0,73−0,87, p <0,001, *3. ábra*). Összesen 558 (13,3%) beteg halt meg az LCZ696 csoportban szív-érrendszeri ok következtében, míg az enalaprillal kezeltek között 693-an (16,5%, *4. ábra*), amely 20%-os szignifikáns (p <0,001) különbséget jelent. Ez az eredmény minden, előre kijelölt alcsoportban megfigyelhető volt. Szignifikáns mértékben (p <0,001), 16%-kal



3. ábra. A PARADIGM-HF tanulmányban elért elsődleges végpont csökkenés (10 alapján)

ARNI: angiotenzinreceptor- és neutrális endopeptidáz inhibitor



4. ábra. A PARADIGM-HF tanulmányban elért másodlagos végpont (összmortalitás) csökkenés (10 alapján)

ARNI: angiotenzinreceptor- és neutrális endopeptidáz inhibitor

csökkent az összhalálozás. A kérdőívvel felmért klinikai állapotváltozás mindkét kezelés mellett romlást mutatott, de ez kisebb volt az ARNI kezelés, mint az ACE-gátló monoterápia mellett (–2,99 vs. –4,63 pont, különbség 1,64 pont, p = 0,001). A kétféle kezelés során sem a pitvarfibrilláció, sem a vesebetegség fellépésének kockázata nem tért el szignifikáns mértékben.[10]

A kezelés biztonságát jelző adatok közül a vérnyomás, a káliumszint, a vesefunkció és az angioneurotikus oedema gyakoriságának ismertetése azért jelentős, mert az ARNI a szervezet só-víz háztartását kettős támadásponton módosítja (*1. táblázat*).

A szisztolés szívelégtelenség konvencionális kezelése során alkalmazott 2 x 10 mg ACE-gátló enalapril és az ACE-gátló/ARB kezelés helyett bevezetett 2 x 200 mg NEP-gátlót és valsartant tartalmazó kombinációs készítmény összehasonlító vizsgálata sokak szá-

1. táblázat. A PARADIGM-HF tanulmányban előforduló főbb nemkívánatos események (10 alapján)

	LCZ 696 (n = 4187)	enalapril (n = 4212)	p-érték
Nemkívánatos események			
Hypotonia tünetekkel	588	388	<0,001
se-K >6,0 mmol/l	181	236	0,007
se-kreatinin >220 mmol/l	139	188	0,007
Megszakítás nemkívánatos események miatt	449	516	0,02
Megszakítás hypotonia miatt	36	29	n. sz.
Megszakítás hyperkalaemia miatt	11	15	n. sz.
Megszakítás veseelégtelenség miatt	29	59	0,001
Angiooedema ellátása			
Ambulanter, gyógyszerrel	16	3	n. sz.
Kórházban, lélegeztetés nélkül	3	1	n. sz.
Kórházban, lélegeztetéssel	0	0	–

mára meglepő eredménnyel zárult. Az LCZ696 ugyanis a jól bevált ACE-gátló kezelésnél hozzávetőleg annyival hatékonyabban csökkentette a kardiovaszkuláris halálozást és a szívelégtelenség miatti hospitalizációt, mint amilyen javulást annak idején a placebóhoz képest az ACE-gátló alkalmazása jelentett. Utóbbi pedig nemcsak a kezeltek számára kedvező, hanem a betegséghez tartozó költségterhet is nagymértékben csökkenti, mivel a hospitalizáció teszi ki a krónikus szívelégtelenséggel kapcsolatos anyagi ráfordítások csaknem 70%-át.[18] A PARADIGM-HF tanulmány eredményeit két tény különösen alátámasztja: a beválasztott betegek nagyon változatosnak tekinthetők, mert a világ számos vizsgálóhelyéről (1043 központ!) származnak, a primer végpont kedvező alakulása következtében pedig a kezelést jóval a tervezett időtartam vége előtt le kellett zárni. Jelenleg az egyedüli korlátozást csupán a hosszú távú biztonságossági adatok (elsősorban a daganatincidenciára vonatkozó) hiánya jelenti.

A szívelégtelenség kezelése biomarkervezérléssel

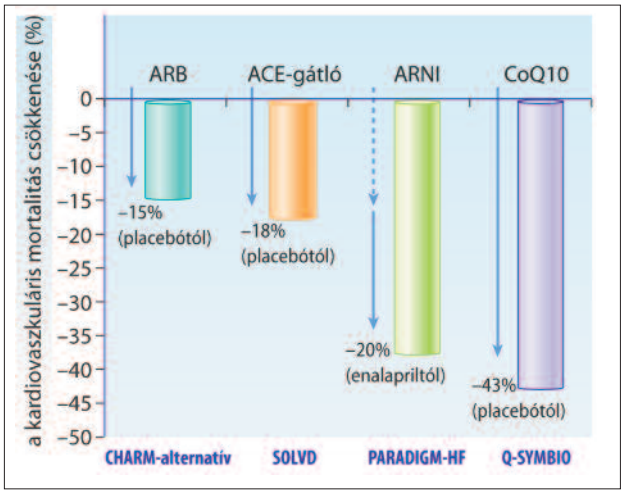
A biomarkerek vizsgálata lehetővé teszi egy betegség rövid távú mortalitásának becslését. A natriureticus peptidek azért kerültek a kardiológiai érdeklődés központjába, mert a szívelégtelenség prognózisának biomarkerei. Úgy ötven éve vontak ki először a pitvari izomsejtekből natriuresist kiváltó hormontermészetű anyagot, amelyet atrialis natriureticus peptidnek (ANP) neveztek el, majd később sertésagyból izolálták az agyi natriureticus peptidet (BNP). A bal kamrai végdiasztolés nyomás és falfeszülés okozta stresszre választódik el főként a kamrák izomsejtjeiben a proBNP, amely továbbalakul BNP-vé és NT-proBNP-vé. A BNP az ANP-receptorokat aktiválja, a két hormon hatása hasonló, a BNP receptoraffinitása azonban tízszer kisebb.[22]

A BNP, de elsősorban az NT-proBNP felezési ideje jóval hosszabb, ezért a diagnosztikai laborvizsgálatokra az ANP-nél alkalmasabbak. A hormonok natriureticus hatásuk következményeként csökkentik a teljes vaszkuláris rezisztenciát és a centrális vénás nyomást. Csökken a vértérfogat, a vérnyomás és az afterload, a hatásmechanizmus legnagyobb haszna pedig a perctérfogat és az ejekciós frakció növekedése. A BNP és az NT-proBNP diagnosztikus értéke a szívelégtelenségben szenvedő betegekben igazolást nyert, emelkedése előjelzi a halálozást. Ha a BNP <100 pg/ml (pl. fulladás során) a szívelégtelenség kizárható, 500 pg/ml felett valószínű, NYHA III-IV. stádiumban pedig meghaladja a 3000 pg/ml-t. Nem ST-elevációval járó akut coronaria szindrómában a magas BNP- vagy NT-proBNP-értékek a halálozásnak a troponintól és hs-CRP-értéktől független előjelzői. A BNP, miközben a szívelégtelenség biomarkere, mégsem abszolút specifikus, hiszen pitvardilatációban, pitvarfibrillációban, balkamra-hipertrofiában, egyes vitiumokban, angina pectorisban, tüdőembóliában, pulmonalis hypertoniában, veseelégtelenségben szintje szintén magas. Joggal merült fel az a kérdés, hogy ha a biomarkerek előjelzik szívelégtelenségben a kardiovaszkuláris eseményeket, akkor rendszeres ellenőrzésük esetleg hatékonyabbá tenné a kezelés megválasztását.[6] Ezért több olyan kisebb esetszámú tanulmányt végeztek, amelyekben összehasonlították a betegek panaszai és tünetei, illetve a biomarkerek alapján alkalmazott kezelés hatását a kimenetelre. Az egyes vizsgálatokból, sőt a belőlük készített metaanalízisekből is eléggé változatos kép bontakozott ki. Eltért a vizsgált biomarker (BNP/NT-proBNP), az esetszámok pedig egyértelműen kicsik voltak, 50−500 közé estek, ráadásul a beválasztott be-tegek jellemzői (életkor, vesefunkció, BNP-szint stb.) egy vizsgálaton belül is nagyon szórtak. Emiatt elkülöníthető volt a kezelésre jól és rosszul reagáló betegek csoportja, akikben természetesen a kimenetel is eltérő volt.[2, 4, 14, 15]

Egy 2015-ben megjelent kutatásba tizennégy tanulmány 3004 betegét vonták be. Mindegyik tanulmány elrendezése randomizált-kontrollált volt, azt kívánták tisztázni, hogy a hagyományoshoz képest a biomarkervezérelt kezelés szívelégtelenségben miként befolyásolja az életkilátásokat és a hospitalizációt. A megszokott klinikai vizsgálatokkal szemben a BNP-kkel vezérelt kezelés mellett a szívelégtelenségtől függő hospitalizáció száma szignifikáns mértékben csökkent (RR 0,79, 95% CI 0,63–0,98, p = 0,03). Nem észleltek különbséget a teljes mortalitás kockázatának alakulásában (RR 0,94, 95% CI 0,81–1,08, p = 0,39), valamint az összes hospitalizáció számában (RR 0,97, 95% CI 0,89–1,07, p = 0,56). A metaanalízis szerint a biomarkerek vezérelte kezelés során az EF szignifikánsan nagyobb mértékben emelkedett, mint panaszorientált kezelés mellett.[23] Úgy tűnik tehát, hogy szívelégtelenségben a BNP-kkel vezérelt kezelés javíthatja a kimenetelt, és eközben nem várt esemény, vagy a kezeléssel összefüggő (a dózisnövelésből fakadó) szövődmény sem jelenik meg. Nem volt tehát szignifikáns eltérés a hypotonia fellépésében, a vesefunkciók vagy a szérumkáliumszintek alakulásában. Ezek az eredmények pedig biztonsági hátterét szolgáltathatják azoknak a jövendő tanulmányoknak, amelyekben az alkalmazott gyógyszeradagok megválasztása a BNP-k szintjének függvénye. A kutatásnak a fent már említetteken túl számos korlátja van, ilyen pl. az egyes vizsgálatok eltérő megtervezése, amennyiben az elérendő BNP/NT-proBNP célértékét számmal (<100–2200 pg/ml), másokban a kiindulási érték arányával (10–50%) adták meg. Hasznos lett volna az összhalálozás mellett a kardiovaszkuláris halálozás vizsgálata is, illetve a BNP/NT-proBNP tanulmányok eredményének elkülönített kezelése. Egy korábbi metaanalízis (12 tanulmány, 2686 beteg) szerint ugyanis az NT-proBNP vezérelte kezelések az összmortalitást is szignifikáns mértékben csökkentik.[15]

Összefoglaló megjegyzések

2014-re egyetértés alakult ki a szakemberek körében a szívelégtelenség kezelését-gondozását illetően. Ekkor a CoQ10 és a kettős támadáspontú ARNI (angiotenzin-receptor- és neutrális endopeptidáz inhibitor) mint az állóvízbe dobott kő hullámverése, úgy bolygatta meg a kardiológusi kedélyeket. Ezek a vegyületek ugyanis a korábbihoz képest nem egyszerűen jobban, hanem váratlanul sokkal-sokkal jobban javították a szívelégtelenség kimenetelét (*5. ábra*). Ráadásként úgy tűnik, hogy a biomarkerekkel vezérelt kezelések eredményesebbek a hagyományosnál. Ha pedig a szívelégtelenséget rosszindulatú betegségnek tekintjük, akkor az új eredmények egyre több reményt adnak betegeinknek.



5. ábra. A szívelégtelenségben elért kardiovaszkuláris halálozás csökkentése randomizált kontrollált tanulmányokban: ARB versus placebo (CHARM-alternativ, candesartan), ACE-gátló versus placebo (SOLVD, enalapril), ARNI versus ACE-gátló (PARADIGM-HF) és CoQ10 versus placebo (Q-SYMBIO) (10, 13, 19, 24 alapján)

ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; ACE: angiotenzinkonvertáló enzim; ARNI: angiotenzinreceptor- és neutrális endopeptidáz inhibitor; CoQ10: koenzim Q10

Irodalom

1. **Alehagen U, Johansson P, Björnstedt M, Rosén A, Dahlström U:** Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation: A 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. Int J Cardiol 2013; **167:** 1860-6.
2. **Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM:** Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am Heart J 2009; **158:** 422-430.
3. **Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA:** Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 2013; **97:** 268-275.
4. **Gaggin HK, Truong QA, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Parks KA, Sullivan DA, Chen-Tournoux A, Moore SA, Richards AM, Troughton RW, Lainchbury JG, Weiner RB, Baggish AL, Semigran MJ, Januzzi JL Jr:** Characterization and prediction of natriuretic peptide "nonresponse" during heart failure management: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) and the NT-proBNP-Assisted Treatment to Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death (BATTLESCARRED) study. Congest Heart Fail 2013; **19:** 135-142.
5. **Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E:** Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. Am J Hypertens 2004; **17:** 103-111.
6. **McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, Martin FL, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Redfield MM, Burnett JC Jr:** Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. Hypertension 2006; **47:** 874-880.
7. **McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau J, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Committees and Investigators:** Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). Eur J Heart Fail 2013; **15:** 1062-1073.
8. **McMurray JJ, Dunselman P, Wedel H, Cleland JG, Lindberg M, Hjalmarson A, Kjekshus J, Waagstein F, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Kamenský G, Komajda M, Mareev V, Wikstrand J; CORONA Study Group:** Coenzyme Q10, rosuvastatin, and clinical outcomes in heart failure: a pre-specified substudy of CORONA (controlled rosuvastatin multinational study in heart failure). J Am Coll Cardiol 2010; **56:** 1196-1204.
9. **McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines:** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33: 1787-847. Erratum in: Eur Heart J. 2013; **34:** 158.
10. **McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees:** Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med.2014; **371:** 993-1004.
11. **Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, Pilbrow AP, Frampton CM, Lever M, Richards AM:** Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2008; **52:** 1435-1441.

12. **Mortensen SA:** Overview on coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of "Q-symbio"--a multinational trial. Biofactors 2003; **18:** 79-89.
13. **Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, Alehagen U, Steurer G, Littarru GP; Q-SYMBIO Study Investigators:** The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. JACC Heart Fail 2014; **2:** 641-649.
14. **Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H:** B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. Arch Intern Med 2010; **170:** 507-514.
15. **Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, Leosco D, Perrone-Filardi P:** Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. PLoS One. 2013;8(3):e58287. Erratum in: PLoS One 2014; **9:** e96706.
16. **Seneş M, Erbay AR, Yilmaz FM, Topkaya BC, Zengi O, Doğan M, Yücel D:** Coenzyme Q10 and high-sensitivity C-reactive protein in ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. Clin Chem Lab Med 2008; **46:** 382-386.
17. **Singh RB, Wander GS, Rastogi A, Shukla PK, Mittal A, Sharma JP, Mehrotra SK, Kapoor R, Chopra RK:** Randomized, double-blind placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in patients with acute myocardial infarction. Cardiovasc Drugs Ther 1998; **12:** 347-353.
18. **Stewart S, Carrington MJ, Marwick TH, Davidson PM, Macdonald P, Horowitz JD, Krum H, Newton PJ, Reid C, Chan YK, Scuffham PA:** Impact of home versus clinic-based management of chronic heart failure: the WHICH? (Which Heart Failure Intervention Is Most Cost-Effective & Consumer Friendly in Reducing Hospital Care) multicenter, randomized trial. J Am Coll Cardiol 2012; **60:** 1239-1248.
19. **The SOLVD Investigators:** Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; **325:** 293-302
20. **Tomcsányi, J, Tóth, E:** Szívelégtelenség epidemiológiája és terápiája Magyarországon a XXI. század elején Cardiologia Hungarica 2012; **42:** 155–162.
21. **Uzzoli A:** A területiség szerepe az egészségügyi egyenlőtlenségek kialakulásában Magyarországon http://real.mtak.hu/2671/1/63859_ZJ1.pdf (letöltve 2015. III. 12.)
22. **Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS:** Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med 2004; **350:** 655–663.
23. **Xin W, Lin Z, Mi S:** Does B-type natriuretic peptide-guided therapy improve outcomes in patients with chronic heart failure? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Fail Rev 2015; **20:** 69-80.
24. **Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, Granger CB, Hradec J, Kuch J, McKelvie RS, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Held P, Solomon SD, Yusuf S, Swedberg K; Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators and Committees:** Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. Circulation 2004; **110:** 2618-2626

Levelezési cím: Dr. Nagy Viktor
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
e-mail: nagy.viktor@med.semmelweis-univ.hu

ALTERNATÍV ÉS KIEGÉSZÍTŐ TERÁPIÁK AZ ONKOLÓGIÁBAN. EREDMÉNYES MÓDSZEREK, REMÉNYEK − HAMIS ÍGÉRETEK ÉS VESZÉLYEK

Dr. Biró Krisztina

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Egy amerikai felmérés szerint miközben a daganatos betegek 83 százaléka szed egy vagy többféle kiegészítő szert (gyógynövényt, vitaminkészítményt stb.), 66 százalékuk erről egyáltalán nem tájékoztatja kezelőorvosát. Az ártalmatlannak hitt természetes anyagok némelyike korántsem ártalmatlan. Az utóbbi időben a nemzeti ráktársaságok honlapjaikon és a médián keresztül is egyre gyakrabban hívják fel a figyelmet arra, hogy a rákbetegek feltétlenül konzultáljanak orvosukkal, hogy mely szerek lehetnek veszélyesek számukra. Az általános vélekedéssel − ha nem is biztos hogy használ, ártani biztosan nem fog − szemben ugyanis ezen szerek egy része a daganatos betegek számára komoly kockázatot jelent. A közleményben a szerző konkrét példákat mutat be arra, hogy egyes természetgyógyászati szerek fogyasztásakor az onkológiai betegek milyen kockázatokat vállalnak, a szerző bemutatja azt is, hogy melyek azok a kiegészítő szerek/eljárások, amelyek nyugodt szívvel ajánlhatók a daganatos betegeknek.***

Kulcsszavak: ***alternatív kezelés, onkológia***

BIRO K: ALTERNATIV THERAPIES IN ONCOLOGY

SUMMARY: ***According to a survey in the USA, while 83 percent of cancer patients use one or more CAM modalities (herbs, vitamins, etc…) only one third of them disclose this to their oncologist. Now these „natural" remedies, considered completely harmless, might not be so harmless after all. Lately cancer societies around the world advise patients through their homepages and the media to consult with their practitioner about the potential dangers of CAM usage. Contrary to the popular belief that "Even if it doesn't help me, it surely won't harm me" – the usage of these products can pose a considerable risk to cancer patients. In this paper the author will try to draw attention to the known risks of commonly used herbal remedies and dietary supplements, and which CAM therapies can be safely used in oncology to ameliorate symptoms.***

Keywords: ***alternative therapies, oncology***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *242–248.*

Egy amerikai felmérés szerint miközben a daganatos betegek 83 százaléka szed egy vagy többféle kiegészítő szert (gyógynövényt, vitaminkészítményt stb.), 66 százalékuk erről egyáltalán nem tájékoztatja kezelőorvosát. Az ártalmatlannak hitt természetes anyagok némelyike korántsem ártalmatlan. Az utóbbi időben a nemzeti ráktársaságok honlapjaikon és a médián keresztül is egyre gyakrabban hívják fel a figyelmet arra, hogy a rákbetegek feltétlenül konzultáljanak orvosukkal, hogy mely szerek lehetnek veszélyesek számukra. Az általános vélekedéssel − ha nem is biztos hogy használ, ártani biztosan nem fog − szemben ugyanis ezen szerek egy része a daganatos betegek számára komoly kockázatot jelent.

Egyes szerek önmagukban is hordozhatnak közvetlen egészségkockázatot. A B17 „vitamin" például cianmérgezést okozhat, a kombucha gomba, az ephedra vagy a kavakava pedig máj- és/vagy vesekárosodást. Egyes antioxidáns hatású anyagok, például a C-vitamin nagy adagban csökkenti a hagyományos onkológiai kezelések hatékonyságát, más, bizonyos ellenőrzési folyamatokon át nem esett szerek pedig azért lehetnek veszélyesek, mert szennyezéseket − ólom, higany, mikrobiológiai szennyezők − tartalmazhatnak, de egyes teakészítményekben, étrend-kiegészítőkben az összetevők között fel nem tüntetett gyógyszerhatóanyagok, például szteroidok is előfordultak már.

Amikor a családtagok nem tudják megvenni szeretteiknek az éppen divatos kiegészítő szereket, az pszichológiai veszélyeket is rejt, hiszen indokolatlan bűntudatot generál.

A dolgozat a Magyar Orvos című folyóiratban megjelent közlemény változata, ez a másodközlés a kiadó engedélyével történik.

A közvetett veszélyek is jelentősek lehetnek, hiszen a kezelés esetleges elhalasztása is ronthatja a beteg túlélési esélyeit. Nem beszélve azokról az esetekről, amikor a beteg visszautasítja az orvoslás által kínált lehetőségeket, és csak „csodaszerektől" várja sorsa jobbra fordulását.

A közleményben konkrét példákat mutatok be arra, hogy egyes természetgyógyászati szerek fogyasztásakor az onkológiai betegek milyen kockázatokat vállalnak, de írok arról is, hogy melyek azok a kiegészítő szerek/eljárások, amelyeket nyugodt szívvel ajánlhatunk nekik.

Prevalencia

A nemzetközi nómenklatúra kiegészítő és alternatív medicina (complementary and alternative medicine, CAM) néven foglalja össze mindazokat a kezeléseket és eljárásokat, amelyeket általánosságban természetgyógyászatnak hívunk. Az előbbit a hagyományos kezelés mellett, az utóbbit helyette alkalmazzák. A továbbiakban a nemzetközi irodalomban általánosan használt rövidítést (CAM) fogom használni.

2000 februárjában a Journal of Clinical Oncology közölte egy nagyobb felmérés eredményeit. A megkérdezett 453 daganatos beteg 83%-a szedett egy vagy több kiegészítő készítményt, alkalmazott valamilyen speciális diétát, spirituális eljárást.[44] Ugyanakkor ezt a tényt orvosával mindössze egyharmaduk közölte.

Egy másik vizsgálat szerint a daganatos betegek 1%-a minden kezelést visszautasít. A kemoterápiát 12,5% utasítja vissza. A hematológiai daganatos betegek 20%-a utasítja vissza a citosztatikus kezelést.[47]

CAM klinikai vizsgálatok

Amikor betegeinknek a CAM használattal kapcsolatban próbálunk tanácsot adni, a legnagyobb probléma az evidenciák, a megbízható klinikai vizsgálatok hiánya. Az USA-ban ezzel kapcsolatban komoly előrelépés történt, amikor 1992-ben az amerikai kongresszus létrehozott egy természetgyógyászati szereket vizsgáló szervezetet. A National Center for Complementary and Alternative Medicine, NCCAM alapításának célja az volt, hogy az ott dolgozó szakemberek a bizonyítékon alapuló orvoslás módszereit alkalmazva döntsék el, hogy egyes természetgyógyászati szerek hatékonyak vagysem. 2006-ban például megközelítőleg 500 millió dollárt költhettek a vizsgálatokra. Az elmúlt 25 év során a túlélési idő javulásának szempontjából a vizsgált szerek egyike sem bizonyult hatásosnak, viszont több olyat is találtak, amelyek javították a daganatos betegek életminőségét. Eredményeik az intézet honlapján hozzáférhetők.

Igazoltan ártalmas szerek

Antioxidánsok

Mivel a sejtek oxidatív károsodása fokozza a daganatok kialakulásának kockázatát, és epidemiológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy az antioxidánsokban gazdag étrend csökkenti a rák előfordulását, emberek tömegei szednek nagy adagú antioxidánsokat betegség/daganat megelőzése céljából. A randomizált vizsgálatok azonban nem igazolták az ezzel kapcsolatos várakozásokat, sőt, éppen ellenkezőleg: az aktív ágon olykor a daganatincidencia növekedését figyelték meg.

β-karotin

Két nagy placebokontrollált, randomizált vizsgálat (CARET: USA, ATBC: Finnország), amelyekben összesen 74 000 ember (férfi és nő vegyesen) vett részt, egyértelműen igazolta, hogy a β-karotin nem védi ki sem a rákot, sem a szívbetegséget. Dohányosokban, aszbesztgyári munkásokban növelte a tüdőrák kockázatát (CARET: 36%, ATBC: 16%).[2, 35] Egy másik vizsgálat, amelyben 77 000 ember vett részt azt igazolta, hogy ez a növekedés nemcsak a nagy kockázatú csoportokra igaz.[24]

E-vitamin (SELECT vizsgálat)

A vizsgálatban 2001 és 2004 között 427 centrumban (USA, Kanada és Puerto Rico) 35 533 egészséges, 50 év feletti férfi (ép tapintatú prosztata, PSA ≤4 ng/ml) vett részt. A vizsgálat során 8752 résztvevő szelént kapott (200 μg/d L-selenomethionine), 8737 E-vitamint (400 IU/d all-rac-alpha-tocopheryl acetate), 8702 mindkettőt, és placebót 8696-an kaptak. Az 5,56 éves követés után az E-vitamin csoportban 473 prostatarákos megbetegedés történt (hazard ratio [HR], 1,13); a szelén csoportban 432 (HR, 1,04); 437 a Se + E-vitamin (HR, 1,05) és 416 a placebo csoportban (HR, 1,0). 2011 júliusáig további 521 prostatarákot diagnosztiáltak: 147-et az E-vitamin csoportban, 143-at a szelén csoportban, 118-at a kombinációs csoportban és 113-at placebo csoportban.

Az aktív csoportokban tehát a prostatarák előfordulási gyakorisága szignifikánsan magasabb volt, mint a placebo csoportban.[8]

Az antioxidánsok és a daganatkezelés kölcsönhatása

Mivel a daganatkezelések egy része oxidatív károsítás útján hat (pl. platina, antraciklinek, alkiláló szerek, sugárterápia), a kemoterápia és sugárterápia alatt szedett antioxidánsok csökkenthetik ezek hatékonyságát. Az ezzel kapcsolatos kutatások eredményei vegyesek: egyes vizsgálatok valóban antagonista hatást mutattak ki, míg mások ezt nem igazolták.[28, 30, 41, 46, 50] Amíg ez a bizonytalanság fennáll, mindenképpen javasolható,

hogy kemoterápia és sugárterápia alatt a betegek ne szedjenek antioxidánsokat, beleértve a nagy dózisú C-vitamint is, amely szintén csökkentheti a terápia hatását (elsősorban: vincristin, doxorubicin, methotrexat, cisplatin, imatinib).[17]

Laetril (B17-„vitamin")

A barack, mandula, illetve más csonthéjas gyümölcsök magjában előforduló amigdalin és félszintetikus származéka, a laetril egyaránt az ún. cianogén glikozidok családjába tartozik. Az amigdalint B17-vitaminnak is hívják, ez azonban helytelen elnevezés, mivel az amigdalin nem vitamin. 1920-ban Ernest Krebs whisky ízesítése céljából kísérletezett vele, majd 1952-ben fia, dr. Ernest Krebs nevezte el félszintetikus formáját laetrilnek. A legendát is ő bocsátotta útjára, mert az 1950-es évektől a laetrillel daganatos betegeket kezelt.

Az elkövetkező évtizedekben a kutatók a B17-„vitamint" önmagában és különböző más anyagokkal kombinálva is több, mint 20 állati és emberi daganatos sejtvonalon vizsgálták, de daganatellenes hatást egyáltalán nem sikerült igazolni. Ennek ellenére a kiváló marketingnek köszönhetően egyre több daganatos beteg kezdte el használni. Az Egyesült Államokban 1980-ban társadalmi nyomásra klinikai vizsgálatok indultak, amelyeket az Amerikai Rákintézet (National Cancer Institute, NCI) finanszírozott. Ezek keretében a Mayo klinikán 178 jó állapotú beteg kapta intravénásan. A páciensek 54 százalékának daganata az elkövetkező 21 napon belül növekedett, 7 hónap elteltével pedig valamennyi beteg állapota progrediált. A betegek töredéke érezte úgy, hogy állapota javult volna. Öt hónappal később a betegek 50 százaléka, míg 8 hónap elteltével 85 százaléka már nem volt életben.

A Mayo klinikán végzett vizsgálat során a betegek egy részének vérében jelentős mennyiségű cianidot mutattak ki. Ezek a betegek hányingerről, hányásról, szédülésről panaszkodtak. Súlyosabb esetben látás- és halláskárosodás, illetve görcsök, majd bénulás alakult ki.[29]

Kiderült, hogy ha a laetril béta-glukozidáz-tartalmú növénnyel együtt jut a szervezetbe, akkor cianidvegyületté alakul, és akár halálos mérgezést is okozhat. A tudományos irodalomban az amigdalinkezeléssel összefüggésben halálos kimenetű cianidmérgezésekről is beszámoltak.[45] A Mayo klinikán történt vizsgálatot követően az Egyesült Államokban a laetril alkalmazását megtiltották, Magyarországon azonban sajnos a betegek számára hozzáférhető.

Gerson-terápia

A Max Gerson által kifejlesztett módszer szigorú diétából, kávébeöntésekből és eredetileg nyers máj kivonatát tartalmazó injekciókból állt. Ez utóbbit a súlyos szeptikus szövődmények miatt később elhagyták. Az elképzelés szerint a szervezet detoxikálódása következtében a daganat elpusztul.[14] Az eljárás hasi görcsöket, hasmenést, influenzaszerű tüneteket okozhat. Másik súlyos szövődménye az életveszélyes káliumhiány, amely legyengült daganatos betegeknél akár halálos is lehet.[9, 15]

Dr. Gerson maga is leírt néhány, a terápia hatására bekövetkezett halálos májkárosodást. 1980 és 1986 között legalább 13 Gerson-terápiával kezelt beteg ke-rült be súlyos Campylobacter fetus szepszissel a San Diego területi kórházba. A szepszist feltehetőleg a nyers máj injekciók okozták. Az Amerikai Rákszövetség a Gerson-terápia súlyos veszélyeire hívja fel a figyelmet.[3]

Fitösztrogének

A fitoösztrogének olyan növényi vegyületek, amelyek az ösztradiolhoz hasonló kémiai szerkezetük miatt képesek az ösztrogénreceptorhoz kapcsolódni, és azon agonista vagy antagonista hatást kifejteni. Agonista hatásuk miatt a fitoösztrogének a menopauza tüneteinek enyhítésében hatékonynak bizonyultak. A legnépszerűbb fitoösztrogént tartalmazó növények a szója (Glycine max), a poloskavész (Cimicifuga racemosa), a vörös here (Trifolium Pratense), a kakukkfű (Thymus vulgaris), a lucerna (Medicago sativa), de ezeken kívül is sok növény tartalmaz fitoösztrogént. Amíg nem derül ki egyértelműen, hogy a fitoösztrogének milyen hatással vannak az emlőrák progressziójára, ösztrogénreceptor-pozitív emlőrák esetén a normál táplálkozást meghaladó mértékben ilyen növények fogyasztása nem ajánlatos.[33, 42]

Hepatotoxicitas

Több gyógynövényről igazolódott, hogy májkárosító hatásuk van. Ezek némelyike a daganatos betegek körében is népszerű. Alkalmazásuk különösen veszélyes akkor, ha májkárosító daganatellenes gyógyszerekkel egyidejűleg történik. Néhány példa: Kombucha,[38] Kava-kava (Piper methysticum), soronai krezot (Larrea tridentata), nadálytő fajok (Symphytumsp.), sarlós gamandor (Teucrium chamaedrys), orvosi kálmos (Acorus calamus), boróka (Juniperus sabina), kigyószisz (Echium sp), gilisztaűző varádics (Chrysantenum vulgare).[7, 21, 22]

Gyógyszer-gyógynövény interakciók

Több olyan növényt is ismerünk, amely farmakológiailag aktív, és ezért a citosztatikumok és az egyéb daganatellenes gyógyszerek hatását egyaránt befolyásolhatja.[37]

Ezen interakciók vizsgálata nem egyszerű, emiatt az irodalomban viszonylag korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.[11, 13] Váratlan mellékhatás vagy a várakozást alulmúló hatékonyság esetén ezért különösen érdemes rákérdezni arra, hogy betegünk szed-e valamit az általunk felírt gyógyszeren kívül. A két legjobban dokumentált növény-gyógyszer interakció az orbáncfű (Hypericum perforatum) és a grépfrút (AUC 2–5-szö-

rös). Míg az előbbi fokozza a CYP3A4 izoenzimrendszer működését, az utóbbi gátolja. Egy vizsgálatban, amelynek során az irinotecant (CPT11) orbáncfűvel együtt adták, a vérben az aktív komponens mennyiségének 50 százalékos csökkenését tapasztalták.[27] Hasonlóan enziminduktor hatású például az oregánó (Oregano spp.) és a yucca (Yucca spp)[7]. Míg ezen növények alkalmazásánál a hatás csökkenésére, az enzimgátló hatásúak esetén a mellékhatások növekedésére számíthatunk. Ez utóbbi csoportba tartozik egyebek között a grépfrút, a kannabisz, a máriatövis (Silybum marianum), a macskakarom (Uncaria tomentosa, Uncaria guianensis). Több olyan növény van, amelynek vérzésfokozó hatása (ginkgo, fokhagyma, gyömbér) akár műtét alatt, akár alvadásgátlóval együtt adva problémát okozhat. Ezen növényekből készült szerek fogyasztását a műtét előtt kb. egy héttel abba kell hagyni.

Diéták

Az életkilátások szempontjából a daganatos betegek általános állapota igen fontos tényező. Ezért minden olyan, gyakran divatos diétáról, amely a páciens tápanyagokkal való ellátottságát egyoldalúvá teszi, bizonyos anyagokból hiányt idézhet elő, és ezzel az általános állapot romlásához vezethet, a betegeket le kell beszélni.

Hasznos kiegészítő szerek, szupportív eljárások

Az onkológiai kezelésben alkalmazott, bizonyítékon alapuló kiegészítő kezelésekkel az integratív onkológia foglalkozik. Ideális esetben a csapatnak dietetikus, gyógytornász, pszichológus, megfelelő képzettséggel rendelkező masszőr, olykor zeneterápiával, hipnózissal, akupunktúrával foglalkozó szakember vagy lelkész tagja is van. Nyugat-Európában és az USA-ban a nagy onkológiai centrumok általában rendelkeznek integratív onkológiával foglalkozó csoporttal.

Akupunktúra és akupresszúra

A megfelelő képzettséggel rendelkező szakember által végzett akupunktúrás kezelés biztonságos. Randomizált klinikai vizsgálatok alapján a daganatos betegek többféle panaszának csökkentésére is alkalmas lehet: hányinger,[12] bizonyos típusú fájdalmak[25] és sugárterápia okozta xerostomia.[39] Alkalmazása az emlőrák elleni kezelés okozta hőhullámok enyhítésében vegyes eredményt hozott,[6, 5, 26] azonban a szorongás, a fáradtság és az insomnia csökkentésében az eredmények általában pozitívak.[4, 49]

Masszázs

Klinikai vizsgálatok igazolták a masszázs jótékony, tüneteket enyhítő hatását, elsősorban a súlyosan beteg, palliatív ellátásban részesülő betegeknél. Több randomizált vizsgálat alapján is a megfelelő szakképzettséggel rendelkező szakember által végzett masszázs biztonságos, és képes enyhíteni a szorongást, a hányingert, a fáradtságot és az általános rossz közérzetet.[1, 16]

Az emésztőrendszerrel kapcsolatos mellékhatások csökkentése

Egyes kiegészítő kezelések alkalmasak lehetnek a daganatellenes kezelések tápcsatornát érintő mellékhatásainak csökkentésére. A hányinger csökkentésében az akupunktúrán kívül eredményesnek mutatkozott a gyömbér (Zingiber officinale) fogyasztása,[10] valamint az aromaterápia, a hipnózis és a masszázs. Székrekedés esetén számos természetes anyag − senna, aloe vera, psyllium (Plantago ovata, Plantago isphagula), lenmag (Linum usitatissimum) − kecsegtet sikerrel. A célzott terápiák gyakori mellékhatásaként jelentkező hasmenés esetén pedig a reszelt alma rendszeres fogyasztása vált be. Palliatív ellátásban a cachexiás beteg étvágya placebokontrollált vizsgálatok szerint nagy dózisú C-vitaminnal javítható volt, a hatás 2 héttel a kezelés megkezdése után kezdődött, és 4–6 héten át tartott.[48] A krónikusan alkalmazott nagy dózisú C-vitamin hirtelen megvonásakor azonban skorbut tünetei léphetnek fel!

A mozgás mint terápia

Egyre több bizonyíték van arra, hogy a rendszeres testmozgás nemcsak az életminőséget javítja, hanem csökkenti a visszaesés esélyét, és javítja a túlélés idejét. Több mint heti 3 óra szervezett mozgás emlőrákos betegeknél javította az eredményeket. A legaktívabban mozgóknál akár 50 százalékkal is csökkent a halálozás.[18] Egy másik vizsgálat funkcionális és pszichés javulásról számolt be egy 12 hetes programot követően, ezek a betegek ritkábban fordultak orvoshoz.[31] Kis kockázatú prostatadaganatban életmód-változtatással egybekötötten rendszeresen mozgókban a kontrollcsoporthoz képest kisebb arányban történt relapszus.[36] Hormonkezelésben részesülő prostatadaganatos betegeknél a mozgás a csontvesztés kivédése miatt is fontos.

További, bizonyítékon alapuló hasznos kiegészítő terápiák

A pszichoterápia mind a betegek kezelésének, mind rehabilitációjának része kell(ene), hogy legyen, de hasznos lehet még a hipnózis, a relaxáció, a meditáció, a zeneterápia és az egyéb művészeti terápiák is.

Kiegészítő kezelések hatása a daganatos betegek túlélésére

Két egymástól független vizsgálat is azt mutatta, hogy azoknak a betegeknek, akik többféle kiegészítő szert használnak, túlélési esélyei nem jobbak (az egyik vizsgálat szerint rosszabbak), mint azon betegeké, akik nem

használnak CAM-t. 1992-ben Risberg és munkatársai 1000 norvég rákbeteget kérdeztek ki arról, hogy szednek-e valamilyen kiegészítő szert. Céljuk a gyakoriság megismerése volt. Adataikat összevetették a rákregiszter adataival, és a 8 éves követés során a CAM-terápiát használók 79 százaléka, míg a nem használók 65 százaléka halt meg. Az adatokat stádium, általános állapot és egyéb prognosztikai tényező szerint korrigálták. A CAM-terápiát használók halálozási esélye 1,3-szorosa volt a nem használókénak (95% CI: 0,99, 1,7 p: 0,056).[43] Egy másik, koreai vizsgálatban a szerzők a túlélési időben nem találtak különbséget, viszont a CAM-használók életminősége rosszabb volt.[51]

Az eredményekre többféle magyarázat adható. Amennyiben a különbség valós, akkor okozhatta a gyógyszer-CAM interakció, de elképzelhető az is, hogy a CAM-használók később fordulnak orvoshoz. Természetesen az is lehetséges, hogy a különbség nem valós (bias), és oka, hogy a rosszabb állapotú betegek könnyebben fordulnak kiegészítő terápiákhoz. Ezek az adatok azonban mind a betegeket, mind az orvosokat óvatosságra kell, hogy intsék. A kiegészítő kezelésekkel kapcsolatos döntéseknek lehetőleg éppúgy evidenciákon kell alapulniuk, mint a terápiás döntéseknek. Az alábbiakban néhány ezzel kapcsolatos megbízható internetes forrást sorolok fel.

http://www.oeti.hu/download/negativlista.pdf (magyar)

http://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/about-herbs-botanicals-other-products (angol)

http://www.bccancer.bc.ca/RES/ResearchPrograms/cameo/default.htm (angol)

http://cam.cancer.gov/cam/ (angol)

http://nccam.nih.gov/ (angol)

http://ods.od.nih.gov/factsheets/list-all/ (angol)

www.ncahf.org (angol)

Következtetések

Vizsgálatok szerint egyre több daganatos beteg szed alternatív vagy kiegészítő szereket. Mivel hatalmas üzletről van szó (2007-ben egyedül az USA-ban 34 milliárd dollárt költött a lakosság CAM-ra),[32] csökkenésre az elkövetkező időben sem számíthatunk. A CAM-használat tényét viszont a betegeknek mindössze harmada közli orvosával. Ez utóbbinak gyakran az az oka, hogy a kezelőorvos nem kérdez rá, vagy túlságosan elutasító, ha a téma felmerül. Pedig nagyon fontos lenne, hogy a kezelőorvos mindig tisztában legyen azzal, hogy az általa felírt gyógyszereken kívül betege mit szed. A kategorikus elutasítás a beteg CAM-szedésén nem változtat, ugyanakkor lehetetlenné teszi, hogy az orvos a beteget a kevésbé káros vagy éppenséggel hasznos CAM alkalmazása felé irányítsa. A témában szükség lenne átfogó, korrekt magyar nyelvű honlapokra. Létezik néhány jó kezdeményezés,[19, 20, 23] ezek azonban nem átfogó jellegűek, és valószínűleg csak a betegek töredékét érik el, ellentétben a médiából rájuk zúduló reklámok tömegével.

Ahhoz, hogy az orvos és betege között megfelelő kommunikáció alakuljon ki, az orvosnak érdemes tisztában lennie a divatos kiegészítő szerekkel kapcsolatos információkkal, az esetleg rendelkezésre álló evidenciákkal, vagy azok hiányával. A helyzetet tovább nehezíti, hogy a túlzsúfolt rendeléseken gyakran idő sincs a kérdés alapos átbeszélésére. Pedig ha a beteget sikerül rávenni, hogy fájdalmát, hányingerét, szorongását, fáradékonyságát bizonyítékokon alapuló alternatív terápiák alkalmazásával csökkentse, az nemcsak életminőségét fogja javítani, hanem a beteg-orvos kapcsolatot is.

Irodalom

1. **Ahles TA, Tope DM, Pinkson B, Walch S, Hann D, Whedon M, Dain B, Weiss JE, Mills L, Silberfarb PM:** Massage therapy for patients undergoing autologous bone marrow transplantation. J Pain Symptom Manage1999; **18:** 157–163.
2. **Albanes D, Heinonen OP, Huttunen JK, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Haapakoski J, Rautalahti M, Hartman AM, Palmgren J:** Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on cancer incidence in the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study. Am J Clin Nutr 1995; **62(6 suppl):** 1427S-1430S.
3. **American Cancer Society:** Questionable methods of cancer management: 'Nutritional' therapies. CA: Cancer J Clin 1993; **43:** 309-319.
4. **Cao H, Pan X, Li H, Liu J:** Acupuncture for treatment of insomnia. A systematic review of randomized controlled trials. J Altern Complement Med 2009; **15:** 1171-1186.
5. **Carpenter JS, Neal JG:** Other complementary and alternative medicine modalities. Acupuncture, magnets, reflexology, and homeopathy. Am J Med 2005; **118(Suppl 12B):** 109-117.
6. **Deng G, Vickers A, Yeung S, D'Andrea GM, Xiao H, Heerdt AS, Sugarman S, Troso-Sandoval T, Seidman AD, Hudis CA, Cassileth B:** Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. J Clin Oncol 2007; **25:** 5584-5590.
7. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer. Principles & Practice of Oncology, 8th Edition p:2954
8. **Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, Schenk JM, Thompson IM, Meyskens FL Jr, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Klein EA:** Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer: Results of The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA 2011; **306:** 1549-1556.
9. **Eisele JW, Reay DT:** Death related to coffee enemas JAMA 1980; **244:** 1608-1609.
10. **Ernst E, Pittler MH:** Efficacy of ginger for nausea and vomiting. a systematic review of randomized clinical trials. Br J Anaesth 2000; **84:** 367-371.
11. **Ernst E:** Interactions between synthetic and herbal medicinal products. pt 2. a systematic review of the direct evidence. Perfusion 2000; **13:** 60.
12. **Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A, Allen C, Dibble SL, Issell BF, Lao L, Pearl M, Ramirez G, Roscoe J, Shen J,**

Shivnan JC, Streitberger K, Treish I, Zhang G: Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. Cochrane Database Syst Rev 2006; **2:** CD002285.
13. **Fugh-Berman A:** Herb-drug interactions. Lancet 2000; **355:** 134-138.
14. Gerson Institute web oldal: http://gerson.org.
15. Gerson Therapy. American Cancer Society's Guide to Complementary and Alternative Methods. American Cancer Society. l.: http://www.cancer.org/docroot/ETO/content/ETO_5_3X_Gerson_Therapy.asp?sitearea=ETO
16. **Grealish L, Lomasney A, Whiteman B:** Foot massage. A nursing intervention to modify the distressing symptoms of pain and nausea in patients hospitalized with cancer. Cancer Nurs 2000; **23:** 237–243.
17. **Heaney ML, Gardner JR, Karasavvas N, Golde DW, Scheinberg DA, Smith EA, O'Connor OA:** Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. Cancer Res 2008; **68:** 8031-8038.
18. **Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA:** Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis JAMA. 2005; **293:** 2479-2486.
19. http://haziorvosblog.hu/category/gyogynovenyek
20. http://kodpiszkalo.blog.hu/2013/03/13/minden_gyogyithato_gyogynovenyekkel
21. http://www.mskcc.org/cancer-care/herb
22. http://www.oeti.hu/download/negativlista.pdf
23. http://www.szkeptikustarsasag.hu/
24. **Jessie A. Satia, Littman A, Slatore CG, Galanko JA, White E:** Long-term Use of β-Carotene, Retinol, Lycopene, and Lutein Supplements and Lung Cancer Risk: Results From the VITamins And Lifestyle (VITAL) Study. Am J Epidemiol 2009; **169:** 815-828.
25. **Lee MS, Ernst E:** Acupuncture for pain: An overview of Cochrane reviews. Chin J Integr Med 2011; **17:** 187-189.
26. **Lee MS, Shin BC, Ernst E:** Acupuncture for treating menopausal hot flushes: A systematic review. Climacteric 2009; **12:** 16-25.
27. **Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A:** Effects of St. John's wort on irinotecal metabolism. J Natl Cancer Inst 2002; **94:** 1247-1249.
28. **Meyer F, Bairati I, Fortin A, Gélinas M, Nabid A, Brochet F, Têtu B:** Interaction between antioxidant vitamin supplementation and cigarette smoking during radiation therapy in relation to long-term effects on recurrence and mortality: a randomized trial among head and neck cancer patients. Int J Cancer 2008; **12:** 1679-1683.
29. **Moertel CG, Fleming TR, Rubin J, Kvols LK, Sarna G, Koch R, Currie VE, Young CW, Jones SE, Davignon JP:** A clinical trial of amygdalin (laetrile) in the treatment of human cancer. New Eng J Med 1982; **306:** 201-206.
30. **Moss R:** Should patients undergoing chemotherapy and radiotherapy be prescribed antioxidants? Integr Cancer Ther 2006; **5:** 63.
31. **Mutrie N, Campbell AM, Whyte F, McConnachie A, Emslie C, Lee L, Kearney N, Walker A, Ritchie D:** Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. BMJ 2007; **334:** 517.
32. **Nahin RL, Barnes PM, Stussman BJ, Bloom B:** Costs of Complementary and Alternative Medicine (CAM) and Frequency of Visits to CAM Practitioners: United States, 2007 National health statistics reports; no 18. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2009.
33. **Navo MA, Phan J, Vaughan C, Palmer JL, Michaud L, Jones KL, Bodurka DC, Basen-Engquist K, Hortobagyi GN, Kavanagh JJ, Smith JA:** An assessment of the utilization of complementary and alternative medication in women with gynecologic or breast malignancies. J Clin Oncol 2004; **22:** 671-677.
34. NIH Consensus Conference. Acupuncture. JAMA 1998; **280:** 1518.
35. **Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL Jr, Valanis B, Williams JH Jr, Barnhart S, Cherniack MG, Brodkin CA, Hammar S:** Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. J Natl Cancer Inst 1996; **88:** 1550-1559.
36. **Ornish D, Weidner G, Fair WR, Marlin R, Pettengill EB, Raisin CJ:** Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. J Urol 2005; **174:** 1065–1069; discussion 1069–1070.
37. **Palmer ME, Haller C, McKinney PE, Klein-Schwartz W, Tschirgi A, Smolinske SC, Woolf A, Sprague BM, Ko R, Everson G, Nelson LS, Dodd-Butera T, Bartlett WD, Landzberg BR:** Adverse events associated with dietary supplements: an observational study. Lancet 2003; **361:** 101-106.
38. **Perron AD, Patterson JA, Yanofsky NN:** Kombucha „mushroom" hepatotoxicity. Ann Emerg Med 1995; **26:** 660-661.
39. **Pfister DG, Cassileth BR, Deng GE, Yeung KS, Lee JS, Garrity D, Cronin A, Lee N, Kraus D, Shaha AR, Shah J, Vickers AJ:** Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: Results of a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2010; **28:** 2565-2570.
40. **Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, Cummings M, Richardson J:** Acupuncture for anxiety and anxiety disorders-a systematic literature review. Acupunct Med 2007; **25:** 1-10.
41. **Prasad KN, Kumar A, Kochupillai V, Cole WC:** High doses of multiple antioxidant vitamins: essential ingredients in improving the efficacy of standard cancer therapy. J Am Coll Nutr 1999; **18:** 13-25.
42. **Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI, Swan D, Krupp KR, Miller KD, Novotny PJ:** Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a North Central Cancer Treatment Group Trial. J Clin Oncol 2000; **18:** 1068-1074.
43. **Risberg T, Vickers A, Bremnes RM, Wist EA, Kaasa S, Cassileth BR:** Does use of alternative medicine predict survival from cancer? Eur J Cancer 2003; **39:** 372-377.
44. **Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary SE:** Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. J Clin Oncol 2000; **18:** 2505-2514.
45. **Sadoff L, Fuchs K, Hollander J:** Rapid death associated with laetrile ingestion. JAMA 1978; **239:** 153.
46. **Seifried HE, McDonald SS, Anderson DE, Greenwald P, Milner JA:** The antioxidant conundrum in cancer. Cancer Res 2003; **63:** 4295-4298.

47. **Shumay DM:** Why some cancer patients choose complementary and alternative medicine instead of conventional treatment. J Fam Pract 2001; **50:** 1067.
48. **Tschetter L, Creagan ET, O'Fallon JR, Schutt AJ, Krook JE; Windschitl HE;Reuter NF; Pfeifle DM:** A community-based study of vitamin C (ascorbic acid) in patients with advanced cancer. Proceedings Amer Soc Clinical Oncology 1983; **2:** 92.
49. **Wang SM, Kain ZN:** Auricular acupuncture: A potential treatment for anxiety. Anesth Analg 2001; **92:** 548-553.
50. **Weiger WA, Smith M, Boon H, Richardson MA, Kaptchuk TJ, Eisenberg DM:** Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer. Ann Intern Med 2002; **137:** 889-903.
51. **Yun YH, Lee MK, Park SM, Kim YA, Lee WJ, Lee KS, Choi JS, Jung KH, Do YR, Kim SY, Heo DS, Kim HT, Park SR:** Effect of complementary and alternative medicine on the survival and health-related quality of life among terminally ill cancer patients: a prospective cohort study. Ann Oncol 2013; **24:** 489-494.

Levelezési cím: Dr. Biró Krisztina
Országos Onkológiai Intézet
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9.
e-mail: birok@oncol.hu

A SZELÉNKEZELÉS KEDVEZŐ HATÁSA ENDOKRIN ORBITOPATHIÁBAN

Dr. Balázs Csaba[1], Dr. Molnár Jeannette[2]

(1) Budai Irgalmasrendi Kórház és Budai Endokrin Központ, Budapest
(2) Molzsa Medical Kft. és Budai Endokrin Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A közelmúltban végzett európai multicentrikus klinikai vizsgálatok alapján javasolták a szelénkezelést enyhe és középsúlyos endokrin orbitopathiában. Ezeknek a vizsgálatoknak a gyenge pontja az volt, hogy hiányoztak a kiegészítő laboratóriumi tesztek és a szelénszintek mérése. Szerzők jelen vizsgálatukba 11 nőt (életkor: 31–79 év) vontak be, akikben Graves–Basedow-kór talaján kialakult enyhe vagy középsúlyos fokú orbitopathiát észleltek. A betegek jelentkezésekor és a szelénpótlás megkezdése után 1, 6, és 12 hónappal rögzítették az orbita státuszát a klinikai aktivitási pontszám szerint. Meghatározták a TSH, a perifériás pajzsmirigyhormonok és a TSH-receptor elleni antitestek titerét. A betegek szelén-metionint (200 µg/nap) és a pajzsmirigy aktuális állapotától függő dózisú thiamazol- (10–20 µg/nap), ill. levotiroxin-nátrium- (átlagosan 66,5 µg/nap) kezelést kaptak. A szelénpótlás megkezdése előtt és a kezelés után 1, 6, és 12 hónappal a szérum szelénkoncentrációjának meghatározása atomabszorpciós spektrometriával történt. Az aktivitási pontszám tíz betegben már az első 6 hónap után jelentősen javult, egy betegben nem tapasztaltak változást. A szelénpótlás megkezdése előtt a betegek szérumának átlagos szelénkoncentrációja 75,08 ± 11,55 µg/l volt, majd 6 hónappal később 84,21 ± 6,76 µg/l (p <0,05), 12 hónappal később 88,9 ± 7,56 µg/l (p <0,001). A kezelésre nem reagáló beteg savójában a szelénszint nem érte el a terápiás szintet. A megfigyelt időszakban a TSH-receptor elleni antitest értékek szignifikáns mértékben csökkentek (p <0,05). Hazánkban először alkalmaztak a szerzők szelénkezelést és szelénmérést egyidejűleg orbitopathiában szenvedő betegekben. Mivel az eredményesség szempontjából meghatározó a szelén szintje a vérben, ezért ennek rendszeres kontrollját javasolják. A szerzők mellékhatást nem figyeltek meg.***

Kulcsszavak: ***szelén, endokrin orbitopathia, TSH-receptor elleni antitest***

Balázs Cs, Molnár J: BENEFICIAL THERAPEUTICAL EFFECT OF SELENIUM THERAPY IN PATIENTS WITH GRAVES' ORBITOPATHY. PILOT STUDY

SUMMARY: ***Recently published studies reported beneficial results in selenium supplemented patients with mild Graves'. Eleven female patients with mild Graves'orbitopathy (age range: 31–79 years) enrolled into the study. The orbital state was registered at the beginning of selenium supplementation and one, six and twelve months thereafter according the clinical activity scores. The following clinical parameters were determined at each visit: TSH, peripheral thyroid hormones, antibodies to TSH-receptor. The patients were treated according to their thyroid hormone status by methimazole (10–20 mg/day), L-thyroxine (mean dose: 66,5 ug/nap) and selenium (200 µg selenomethionine), respectively. Serum selenium concentrations were measured before selenium supplementation and were implemented one, six and twelve months after the beginning of treatment. Clinical activity scores improved in 10 patients except one who had lower level of selenium than treated patients (75,2 ± 11.61 µg/l v.s. 84.21 ± 6.76 µg/l). Mean selenium concentrations were 75.08 ± 11.55 µg/l before supplementation. After six and twelve months therapy the selenium level of 84.21 ± 6.76 µg/l (p <0.05) and 88,9 ± 7,56 µg/l (p <0,001) were found, respectively. At the beginning of the study all patients had elevated anti-TSH-receptor antibodies which decreased significantly (p <0.05) at the end of study. There were no registered side effects. This is the first Hungarian study administering adjuvant selenium supplementation of patients with mild Graves' orbitopathy. Based on these promising results authors advise selenium supplementation in Graves' orbitopathy.***

Keywords: ***selenium, Graves' orbitopathy, anti-TSH receptor antibodies***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *249–252.*

A szelén (Se) nélkülözhetetlen nyomelem, amelynek biológiai szerepe az elmúlt évek kutatásai alapján felértékelődött. Az emberi szervezetben 6–14 mg szelén található, amely főként a pajzsmirigyben, a májban, az immunsejtekben, a szívizomban, a hasnyálmirigyben és a herében raktározódik. Legnagyobb mennyiségben

a pajzsmirigyben halmozódik fel, s ez is jelzi, hogy jelentős szerepet játszik ennek a szervnek a működésében, befolyásolja a mirigy hormonjainak képződését és lebontását.[13, 14] A pajzsmirigyben a hormonképzés során ugyanis a TSH stimuláló hatásával arányosan több hidrogén-peroxid és szabad oxigéngyök keletkezik, és ezek szövetkárosító hatásúak. Az antioxidáns tulajdonságú Se, illetve a szelenoproteinek jelentős gyökfogó hatásuk révén védik a szöveteket. Ezzel magyarázható, hogy a nemzetközi felmérések a szelén alacsony szérumszintjét (59 μg/l, ~0,74 μmol/l) és a pajzsmirigybetegségek magas prevalenciáját (1,5/1000/év) igazolták Európa több országában és hazánkban is. Kezdetben az autoimmun thyreoiditis feltűnő javulását észlelték.[1, 2, 3, 13] Később meglepő és újszerű eredményt hozott az a multicentrikus európai vizsgálat, amely 159 enyhe endokrin orbitopathiában (EOP-ban) szenvedő beteg részvételével zajlott.[8, 9] Közülük 54 beteg részesült szelénpótlásban (napi 2 × 100 μg nátrium-szelenit), 48 beteg kapott pentoxifyllint és 50 beteg placebót. A hat hónapig tartó vizsgálat végén a szelénnel kezelt csoportban szignifikánsan javult az életminőség ($p < 0{,}001$), csökkent a szemérintettség ($p = 0{,}01$), és az EOP progressziója lelassult. A klinikai aktivitási pontszámok mindhárom betegcsoportban csökkentek, de a szelénnel kezelt betegek körében szignifikánsan jobbak voltak az eredmények. Ennek a vizsgálatnak az volt a gyenge pontja, hogy a Se-szint-meghatározást a betegek vérében nem végezték el, ezért nem tisztázható utólag, hogy a sikertelen kezelések oka a Se felszívódásának zavarával vagy fokozott metabolizmusával magyarázható-e. Prospektív tanulmányunkban arra kerestünk választ, hogy a Se valóban rendelkezik-e kedvező hatással EOP-ban, másrészt az eredmények és a Se szintje között van-e összefüggés.

Betegek és módszerek

Prospektív vizsgálatunkba 11 nőt (életkor: 31–79 év, átlagos életkor 41,5 év) vontunk be, akikben Graves–Basedow-kór talaján kialakult enyhe vagy középsúlyos fokú orbitopathiát diagnosztizáltunk az ATA (American Thyroid Association) kritériumok alapján. A betegség aktivitását az ún. aktivitási ponttal (CAS = clinical activity score) határoztuk meg a szelénpótlás megkezdése előtt és után 1, 6, 12 hónappal (*1.* és *2. táblázat*).[10, 15]

Minden kontrollvizsgálat alkalmával hormonmeghatározások és immunológiai vizsgálatok történtek. A TSH, fT4, fT3, a Tg- és a pajzsmirigy-peroxidáz enzim (TPO) elleni antitestek mérését kemilumineszcens módszerrel (Elecsys 2010, Roche) végeztük (a normális tartományok a következők voltak: TSH: 0,27–4,2 IU/l, FT4: 0,71–1,85 pmol/l, FT3: 1,45–3,48 pmol/l, TSH-receptor elleni antitest (0–2 ± 0,6 IU/l), Tg elleni antitest: 0,5–63 IU/l, TPO elleni antitest: 0,5–60 IU/l).[1, 2] A szelénpótlás megkezdése előtt és a kezelés után 1, 6, és 12 hónappal a szérum szelénkoncentrációjának meghatározása atomabszorpciós spektrometriával történt (Zeemann 4100 ZL, Germany). A betegek a klinikai tünetek, a TSH és a pajzsmirigyhormonok aktuális állapotától függően változó dózisú thiamazol- (Metothyrin®, 10–20 mg/nap), ill. levotiroxin-nátrium- (L-Thyroxin®, átlagosan 66,5 μg/

1. táblázat. A klinikai aktivitási értékek számításának módja

Fájdalom a szem mozgatásakor
Retrobulbaris feszítő érzés fel- és lefelé tekintéskor
Szemhéjak oedemája
Hyperaemia a szemhéjakon
Hyperaemia a conjunctiván
Conjunctiva oedemája
Caruncula és/vagy a plica gyulladás

1 pont, ha a jelenség megfigyelhető. Az összeg a klinikai aktivitási index (CAS = clinical activity score), maximálisan 7 pont

2. táblázat. Az endokrin orbitopathia értékelése az ATA klasszifikáció alapján

Súlyossági fokozatok		Elváltozások
0		Tünetmentes
1		Csak jelek
2		Periorbitalis lágy részek érintettsége
	0	hiányzik
	a	minimális fokú
	b	közepes fokú
	c	jelentős fokú
3		Proptosis
	0	<23
	a	23–24 mm
	b	25–27 mm
	c	≥28 mm
4		Retrobulbaris izmok érintettsége
	0	hiányzik
	a	a szemmozgások akadályozottak extrém oldalra és felfelé tekintéskor
	b	egyértelmű mozgáskorlátozottság
	c	a bulbusok fixáltak
5		Cornealis érintettség
	0	hiányzik
	a	minimális (a cornea „pontozott")
	b	fekély
	c	perforáció
6		Látásvesztés (a n. opticus károsodása miatt)
	0	hiányzik
	a	minimális (homályos látás, 20/20-tól 20/60-ig)
	b	középsúlyos (20/70-től 20/200-ig)
	c	súlyos (>20/200, ill. vakság)

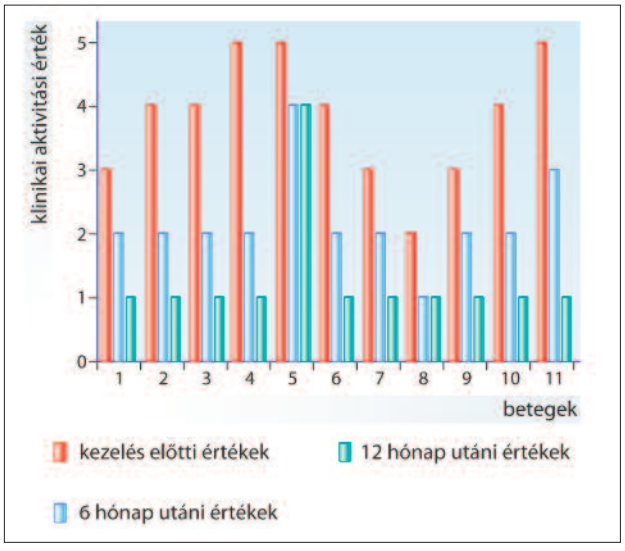
nap) kezelésben részesültek. A betegek 1 éven át 200 µg szelén-metionin-kezelést (SelenoPrecise®, Pharma-Nord) kaptak. Statisztikai analízishez az ANOVA számítógépes programot (PS-PLOT, Polysoft, Salt Lake City, UT, 1992) használtuk.

Eredmények

A klinikai aktivitási pontszám (CAS) tíz betegben már az első 6 hónap után jelentősen javult ($p < 0,05$), a 12 hónap végére több betegben tünetmentességet tapasztaltunk, ez különösen szembetűnő volt, amikor a klinikai tünetek jelentkezésekor azonnal elkezdtük a kezelést (*1.* és *2. ábra a és b*). A szelénpótlás megkezdése előtt a betegek átlagos szérumszelén-koncentrációja 75,08 ± 11,55 µg/l volt, majd 6 hónappal később 84,21 ± 6,76 µg/l ($p < 0,05$), amelyik 12 hónap után tovább emelkedett 88,9 ± 7,56 µg/l-re ($p < 0,001$). Ezzel egyidejűleg a TSH-receptor elleni antitest értékek csökkenését figyeltük meg. A kezelés előtt 7,8 ± 1,2 IU/l, hat hónap után 5,1 ± 1,2 IU/l ($p < 0,05$), 12 hónap után pedig 2,2 ± 1,2 IU/l ($p < 0,001$) értéket mértünk. Egy betegben nem tapasztaltunk jelentős klinikai változást, fontos kiemelni, hogy a beteg savójában a szelénszint nem érte el a kívánt értéket (75,2 ± 11 µg/l).

Megbeszélés

A súlyos GO kezelése napjainkban is nehéz feladat. Erre a kórképre különösen vonatkozik, hogy csak a korai („aktív”, „nedves szem”) stádiumban lehet sikeres a konzervatív kezelés. Tanulmányunk is alátámasztotta azt a korábbi megfigyelést, hogy csak a minél korábbi kezeléstől várhatunk kedvező eredményt. Bartley az ún. Rundle-görbével igazolta, hogy az aktív EOP-ban szenvedő betegek gyógyulási esélyei messze

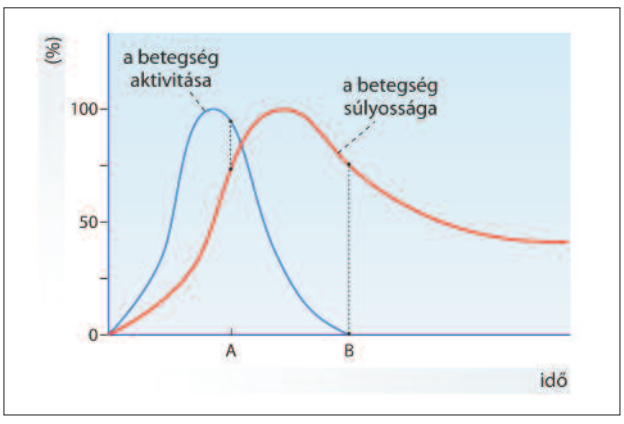


1. ábra. A szelénkezelés hatása az endokrin orbitopathiában szenvedők klinikai aktivitási értékeire



2. ábra. A szelénkezelés hatása a szemtünetekre (a) a kezelés előtt és (b) a kezelés után 12 hónappal

jobbak, mivel a betegség aktivitása és súlyossága időben eltérő lefolyású (*3. ábra*).[6] A gyógyszeres kezelés célja a TSH-R elleni autoimmun folyamat gátlása, a citokinek képződésének csökkentése. Ezt többféle kezelési móddal érhetjük el. Legtöbb tapasztalatot a szteroidkezelésről szereztünk.[12] Kezdetben a nagy dózisú orális terápia terjedt el, amely 100 mg/nap prednisolont jelentett 5-6 hónapon át fokozatos dóziscsökkentéssel. A kezelés sok mellékhatással jár: Cushing-szindróma (85%), glükózintolerancia (20%), gastritis (10%), hypertonia (5%), depresszió (5%), ráadásul a szteroid elhagyása után a betegség az esetek 35–50%-ában kiújult. Ezért az utóbbi években a nagy dózisú intravénás methylprednisolon-kezelés terjedt el. Ezt az



3. ábra. Az ún. Rundle-görbék. A betegség súlyossága és aktivitása közötti különbség

ún. pulzatív kezelést hasonlították össze az orális kezeléssel. A közel 800 betegben tett megfigyelés azt mutatta, hogy a methylprednisolon ciklikus adásával (15 mg/kg, 3-4 alkalommal, majd 7,5 mg/kg 4–6 alkalommal történő megismétlése, két-három hetes periódusokban) az eredmények lényegesen jobbak, és a mellékhatások ritkábbak (pl. Cushing-szindróma 12%, hepatitis 1%). A megfelelő időben elkezdett kezelés eredményessége megközelítette a 90%-ot. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a kezelés nagy körültekintést, óvatosságot, gyakran a tapasztalaton és laboratóriumi adatokon alapuló egyéni dozírozást igényel.

A szteroidkezelés eredménytelensége és mellékhatásai indították a kutatókat a retrobulbaris irradiációs módszer kidolgozására. Ennek elve az, hogy az alkalmazott besugárzással a radioszenzitív autoreaktív lymphocyták elpusztulnak. A korszerű lineáris akcelerátorral végzett kezelések több tanulmány szerint eredményesek. A kezelések során másodnaponta 2 Gy-t alkalmaznak, a teljes dózis nem lépi túl a 20 Gy-t, ugyanis a nagyobb dózis nem adott jobb eredményt. Az utóbbi időben vetődött fel, hogy ennek a gyógyítási formának több szövődménye lehet, ezért csak bizonyos esetekben alkalmazható. A legfőbb gondot a GO-val társult diabeteses retinopathia képezi, amely esetben ez az eljárás kontraindikált. Több szerző jobb eredményt ért el a gyógyszeres kezelés és az irradiáció kombinálásával.[12] A nagy dózisú immunglobulin (400 mg/kg/nap) alkalmazásáról is jó eredményeket közöltek. Az immunglobulin hatása abban lehet, hogy megköti az autoantitesteket (a TSH-R elleni antitesteket is), azonban alkalmazását egyelőre anyagi okok késleltetik. A TNFα patogenetikai jelentősége miatt vetődött fel olyan készítmények alkalmazása, amelyek gátolják e citokin képződését. A jövő gyógyszere a biológiai terápiában, a TNFα megkötését eredményező szolúbilis receptorban (etanercept) kereshető, amellyel már az első próbálkozások is kecsegtetőek voltak.[4, 7] A biológiai kezelés biztató előzetes eredményei ellenére sem került még be a standard kezelési eljárások közé.

A Se-kezelésről kiderült, hogy komplex módon hat mind a pajzsmirigy működésére, mind az immunrendszerre. Több szerző bizonyította a Se kedvező hatását több autoimmun betegségben, így autoimmun thyreoiditisben is.[1, 6, 11] Jóllehet több tanulmány is a Se kedvező hatásairól számolt be az EOP kezelése során, az esetek egy részében nem volt előnyös. Ennek okát eddigi nem találták meg, mivel nem vizsgálták a Se szérumszintjét a kezelés során. Felvetődött ugyanis, hogy az eredménytelenségnek egyik oka a felszívódás zavara vagy a gyors lebomlás. Megfigyelésünk is azt látszik alátámasztani, hogy amennyiben a Se-szint elérte a terápiás szintet, akkor a szemtünetek javulása, a laboratóriumi értékek kedvező alakulása következett be. Mindezek ellenére tanulmányunkat előzetes közlésnek szánjuk, mivel a megfigyelt esetszám kevés, a véglges következtetések megfogalmazásához a betegszám növelését elengedhetetlennek tartjuk.

Irodalom

1. **Balázs Cs, Fehér J:** The effect of selenium therapy on autoimmune thyroiditis. Clin Exp Med J 2009; **3:** 269–277.
2. **Balázs Cs, Kaczur V:** Effect of Selenium on HLA-DR Expression of Thyrocytes. Hindawi Publishing Corporation Autoimmune Diseases 2012, Article ID 374635
3. **Balázs Cs, Rácz K:** A szelén szerepe az endokrin betegségekben. Orv Hetil 2013; **154:** 1627–1634.
4. **Bahn RS:** Graves'ophthalmopathy. N Engl J Med 2010; **36:** 726–738.
5. **Bartley GB:** Rundle and his curve. Arch Ophthalmol 2011; **129:** 356–358.
6. **Dharmesena A:** Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update. Int J Ophthalmol 2014; **7:** 365–375.
7. **Erdei A, Paragh G, Kovacs P, Karanyi Z, Berenyi E, Galuska L, Lenkey A, Szabados L, Győry F, Ujhelyi B, Berta A, Boda J, Berta E, Bodor M, Gazdag A, Nagy EV:** Rapid response to and long-term effectiveness of anti-CD20 antibody in conventional therapy resistant Graves' orbitopathy: A five-year follow-up study. Autoimmunity 2014; **47:** 548-555.
8. **Marcocci C, Altea MA:** Oxidative stress in Graves'disease. Eur Thyroid J 2012; **1:** 80-87.
9. **Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas CE, Bartalene L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, Mourits MP, Baldeschi L, Wiersinga WM:** European Group on Graves'orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves'orbitopathy. N Engl J Med 2011; **364:** 1920-1931.
10. **Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornnef L:** Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; **146:** 751-757.
11. Negro R: Selenium and thyroid autoimmunity. Biologics 2008; 2: 265-273.
12. **Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM:** Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves'orbitopathy: the first European Group on Graves' orbitopathy experience. Eur J Endocrinol 2003; **14:** 491-495.
13. **Rayman, MP:** The importance of selenium to human health. Lancet 2000, **356:** 943-944.
14. **Rayman MP, Thompson AJ, Bekaert B:** Randomized controlled trial of the selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. Amer J Clin Nutrition 2008; **8:** 370-378.
15. **Werner SC:** Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. J Clin Endocrinol Metab 1977; **44:** 203-204.

Levelezési cím: Dr. Balázs Csaba
Budai Irgalmasrendi Kórház és Budai Endokrin Központ
1023 Budapest, Frankel Leó utca 54.
e-mail: drbalazscsaba@gmail.com

GÉNMUTÁCIÓRA HATÓ MOLEKULÁK A CYSTÁS FIBROSIS KEZELÉSÉBEN

Dr. Eggenhofer Judit

OGYÉI-OGYI

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A cystás fibrosis a ritka betegségek egyik leggyakoribb kórképe. Gyógyszeres kezelésében újdonságot jelentenek a CFTR-mutációra ható, ún. membrane target compounds molekulák. A szerző ennek az új csoportnak hatásmechanizmusát és a csoportot képviselő molekulákat ismerteti.***

Kulcsszavak: ***ritka betegségek, cystás fibrosis, CFTR-fehérje, F508del-CFTR-mutáció, G551D-CFTR-mutáció***

Eggenhofer J: MOLECULES INFLUENCE GENE MUTATION IN THE THERAPY OF CYSTIC FIBROSIS.

SUMMARY: ***The cystic fibrosis is one of the most frequent orphan disease. New possibility in its therapy using of molecules which are effective to the gene mutations. These are the socalled membrane target compounds. The author gives information about the mechanism of action of this gruop and about the membrane target compounds.***

Key words: ***orphan diseases, cystic fibrosis, CFTR protein, F508del-CFTR and G551D-CFTR mutations***

Magy Belorv Arch 2015; ***68:*** *253–256.*

A cystás fibrosis (CF) mint ritka vagy más kifejezéssel orphan betegség a benyújtott orphan kérelmek között az egyik leggyakoribb indikáció. Igazolja ezt a megállapítást az a tény is, hogy a Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) keretén belül működő, az orphan kérelmek elbírálásával foglalkozó Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) elnevezésű bizottság eddig közel 40 kérelemre javasolta az orphan besorolás megadását. Igen, a COMP „csak" javasol, az orphan besorolást az Európai Bizottság (European Commission, EC) adja meg.

Cystás fibrosis

Elfogadott ritka betegség

Az International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems szerint az endokrin, táplálkozási és metabolikus rendellenességek közé sorolt kórkép.[15]

Dorthea Andersen 1938-ban új kifejezést alkotva használta először a „pancreas cysticus fibrosisa" elnevezést egy pancreaskárosodással járó esetre. Röviddel ezt követően váltak ismertté a cystás fibrosisban gyakran jelentkező, a tüdőt károsító súlyos folyamatok.[1]

A CF az életet veszélyeztető krónikus betegség. Genetikusan meghatározott kórkép. Kiváltója a Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) gén specifikus mutációja. Arra vonatkozóan, hogy hány olyan mutáció ismert, amely okozója lehet a kórkép megjelenésének pontos, számszerű adatot megadni nem érdemes, mivel ahány szakirodalmi forrás, annyi eltérő adat.

A leggyakoribb az F508del-CFTR mutációja, ami a CF-ben szenvedő betegek mintegy 70%-ában megjelenik. Ugyancsak említésre méltó a G551D-CFTR mutációja.[8, 10]

A ritka betegség besorolás feltétele

Az EMA előírásának megfelelően a ritka betegség besorolás egyik feltétele, hogy a kórkép gyakorisága, hivatalos megfogalmazás szerint prevalenciája (a jelenleg használt hivatalos megfogalmazás szerint: number of people affected of at risk) nem haladja meg az 5/10 000 arányt, ami annyit jelent, hogy 10 000 EU-ban élő emberre vonatkoztatva maximálisan ötben fordulhat elő. A cystás fibrosis prevalenciája 0,7/10 000.[9]

A kórkép számos szervet érinthet, de a leggyakoribb tünet a betegek mintegy 90%-ában jelentkező tüdőfolyamat.

CFTR-mutációk

Amint arról már szó esett, a CF genetikusan meghatározott kórkép. Kiváltója a Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) gén specifi-

kus mutációja.[2] A CFTR több ezer mutációja ismert. Az ismert génmutációknak a szakirodalomban közölt száma eltérő. Találkozhatunk 1500-zal, de a 9000 fölötti szám is közölt. A CFTR-mutációk öt, bizonyos adatok szerint hat osztályba sorolhatók.

CF-ben a leggyakoribb az F508del-CFTR-mutáció. A CF-ben szenvedő betegek mintegy 66-70, egyes adatok szerint 90%-ában megjelenik. A CF szempontjából ugyancsak említésre méltó a G551D-CFTR mutációja is. Egészséges egyénekben az F508del-CFTR a sejten belüli endoplazmás retikulumból kilépve fokozatosan éri el a sejtmembránt, ahol kedvezően befolyásolja annak stabilitását és az ionkapuk működését. Mutáció esetén az F508del-CFTR a sejten belül az endoplazás retikulumból kilépve nem éri el a sejtmembránt, és így nem fejt ki hatást az ionok mozgására. A G551D-CFTR feladata egészséges egyénekben, hogy a sejtmembránt elérve szerepet játsszon elsősorban a kloridion-csatornák megnyílásában és nyitva tartásában, elősegítve ezzel az ionmozgást. Mutáció esetén a G551D-CFTR ugyan eljut a sejtmembránig, de a kloridion mozgását nem képes befolyásolni.

A CFTR gén szabályozza a verejték, az emésztőnedvek, a tüdőben kialakuló nyák összetételét, a klorid- és a nátriumionoknak az epithelsejtek membránján történő mozgását. Az összes mutáció befolyásolja a kloridion szekrécióját, ami a légúti folyadékból fokozott nátriumion- és vízabszorpciót vált ki, aminek következménye a sűrű, száraz nyák képződése. Ez a nyák kiváló táptalaj lehet a kórokozók számára, és ezáltal a gyulladásos folyamatok megjelenésének támogatója.

A cystás fibrosis gyógyszerei

A jelenleg alkalmazott gyógyszeres terápia szinte kivétel nélkül tüneti kezelést jelent.[5] Mivel a vezető, és leggyakrabban halált okozó elváltozás a tüdőben zajló krónikus gyulladásos folyamat, amely a születéskor még egészséges tüdőfunkciót már néhány éves gyermekekben jelentősen károsítja, a forgalomban lévő gyógyszerek leginkább ezt a tünetet célozzák meg.

A közelmúlt, a jelen és természetesen a jövő gyógyszerkutatásai azonban a CF-t kiváltó genetikai elváltozást célozzák meg, azzal, hogy olyan molekulák kifejlesztésén dolgoznak, amelyek képesek lehetnek a mutáns gének által kiváltott kedvezőtlen hatások csökkentésére.

Membrane target compounds

Örömmel fogadhatók az elmúlt mintegy 20 év azon „próbálkozásai”, amelyek a CF-t okozó génmutációkat megcélozó vegyületek fejlesztését jelentik, mivel ezek a vegyületek feltehetően jelentős előrehaladást jelenthetnek majd a kórkép gyógyszeres terápiájában. Ezek természetesen nem szüntetik meg a genetikailag kódolt mutációkat, hanem csak megkísérelik az azok által kiváltott negatív hatások csökkentését. Ezeknek a molekuláknak a neve a szakirodalomban a *membrane target compounds* (magyar megfelelője nincs), mivel a CF-ben jelentkező mutáns géneknek a sejtmembránra kifejtett kedvezőtlen hatását befolyásolják. A gyógyszerkutatás eddigi eredményei szerint a kifejlesztett molekulák − hatásmechanizmusuk alapján − két csoportba sorolhatók. Ezek a *korrektorok* és a *potenciátorok*.

Korrektorok

A CFTR-protein feladata, hogy elérve a sejtmembránt, ott az ionoknak, elsősorban a kloridionoknak a membráncsatornákon való átjutását koordinálja. CF-ben a mutáns CFTR-gén nem éri el a sejtmembránt, így feladatát nem képes ellátni. Ez leggyakoribb a F508del-CFTR-gén mutációja esetén jelenik meg.

A *korrektorok* azok a vegyületek, amelyek csökkentik − de természetesen meg nem szüntetik − a CFTR-fehérjének a mutáció következtében létrejövő azon sajátosságát, hogy a sejten belül az endoplazás retikulumból kilépve nem éri el a sejtmembránt.[9] A korrektorok növelik a funkcionáló ioncsatornák számát, ezáltal elősegítik a kloridion mozgását. Mivel a F508del-CFTR-gén-mutáció a leggyakoribb a cystás fibrosisban szenvedő betegeknél, ezért a korrektor hatásmechanizmusú vegyületek kutatása különleges jelentőségű.

Potenciátorok

A CF-ben jelentkező génmutációk egy másik jelentős típusa az, amikor a mutáns gén ugyan eléri a sejtmembránt, de ott – bár feladata lenne – nem képes megnyitni az ioncsatornákat. A *potenciátorok* azok a vegyületek, amelyek kedvezően képesek befolyásolni a génmutáció okozta ioncsatornafunkció-károsodást.[9] Ezek a molekulák növelik a megnyíló ioncsatornák számát, és azok „nyitva tartásának” idejét is meghosszabbítják.

Korrektor molekulák

Ilyen hatásmechanizmusú vegyület gyógyszerként csak kombinációban van törzskönyvezve.

VX-809

A VX-809 kóddal jelzett molekula már szabad névvel is rendelkezik.[4, 7, 13] Ez a név: lumakaftor. Hatásos és szelektív F508del-CFTR-korrektor. *Korrektor hatását* cystás fibrosisban szenvedő betegek tüdőszövetéből izolált bronchialis epithelsejteken végzett in vitro vizsgálatokban tanulmányozták. A vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy a VX-809 növelte a mutáns fehérjének a sejtmembránhoz való eljutását. Másképpen megfogalmazva a VX-809 hatásmechanizmusából kiemelendő az az igen fontos és meghatározó hatás, hogy a

sejten belül fokozza F508del CFTR endoplazmás retikulumból történő sejten belüli mozgását, megcélozva a sejtfelületet, ép kloridionkapu működését kiváltva. CF-donortól nyert, tehát a mutációt hordozó F508del-CFTR-gént tartalmazó epithelsejt-tenyészetben a VX-809 növelte a kloridion-szekréciót. Ezzel feltehetően normalizálódhat a légúti szekréció, illetve megelőzhető a későbbi tüdőkárosodás: rendellenes nyák képződése, fertőzés, gyulladás.

Szelektivitását pedig az igazolja, hogy in vitro vizsgálatokban a F508del-CFTR-en kívül alkalmazott 38 egyéb fehérjére ilyen jellegű hatást nem fejtett ki.

A tervezett terápiás alkalmazási mód orális adás tabletta gyógyszerformában. First-in-human vizsgálatait követően elvégzett klinikai vizsgálatai közül egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos II. fázisú vizsgálat eredménye szerint a VX-809 statisztikailag szignifikáns mértékben sikeres a cystás fibrosis terápiájában.

VX-661

A VX-661 hatásos és szelektív korrektor molekula.[11] Farmakológiai, azaz korrektor hatását két vizsgálati teszt alkalmazásával tanulmányozták. Ezek a vizsgálatok igazolták, hogy a VX-661 javítja a mutáns F508del-CFTR sejten belüli, a sejtmembrán felé történő mozgását, növeli a F508del-CFTR sejtfelszíni stabilitását és emeli a kloridion-elválasztást. Farmakológiai karaktere hasonló az első, a fentiekben már ismertetett korrektor molekula, a VX-809 karakteréhez. A tervezett humán alkalmazási mód orális adás tabletta gyógyszerformában. A kifejlesztést végző gyógyszercég a VX-661 vegyületet nem kívánja önálló készítményként forgalomba hozni. Jelenleg egy potenciátor molekulával, a VX-770 jelzésű vegyülettel tervezi kombinációs készítmény kifejlesztését.

FDL169

Az FDL169 kódjelzésű molekula új szintetikus vegyület.[7] Kémiai neve rendkívül hosszú és bonyolult. Elektrofiziológiai vizsgálatainak eredményei igazolták, hogy cystás fibrosisban szenvedő betegektől nyert bronchialis epithelsejtekben növelte a kloridion-szekréciót, amely hatás specifikus a CFTR-fehérjére. Biokémiai vizsgálataiból nyert adatok pedig azt bizonyítják, hogy az FDL169 fokozza az F508del-CFTR-fehérjének a sejtmembránhoz történő mozgását.

Az esetleges későbbi törzskönyvezéshez szükséges *in vivo* gyógyszerbiztonsági, farmakológiai és toxikológiai preklinikai vizsgálatok eredményei elfogadhatók.

Klinika terápiás vizsgálatainak elvégzése még várat magára. A tervezett humán alkalmazási mód orális adás kapszula gyógyszerformában. Jelenleg csak egészséges önkéntes férfiak bevonásával az ún. „first-in-human" vizsgálatok végzését tervezik.

Bár célzott humán klinikai vizsgálatokkal még nem rendelkeznek, az eddig elvégzett *in vitro* és *in vivo* preklinikai vizsgálatok eredményei már jelzik a későbbi klinikailag jelentős terápiás előnyök megjelenését.

Potenciátor molekulák

VX-770

A VX-770 potenciátor.[4, 12] Pontos és részletes hatásmechanizmusa még nem teljesen ismert. Elsősorban a G551D CFTR-mutációt korrigálja. Mutációban a sejten belül a G551D-CFTR az endoplazmás retikulumból kilépve eléri ugyan a sejtfelületet, de ott a kloridion-mozgást az ioncsatornában nem tudja befolyásolni. A VX-770 CF-ben fennálló G551D-CFTR mutációban elsősorban a kloridion-csatorna aktivitását fokozza.

Kiemelendő, hogy ez az egyetlen a *membrane target compounds* vegyületek közül, amely centrális eljárással törzskönyvezett, forgalomban lévő orphan készítmény.

A forgalomban lévő készítmény neve: *Kalydeco (ivakaftor) 150 mg filmtabletta*. Elfogadott, hivatalos terápiás javallata: a Kalydeco cystás fibrosis kezelésére javallt olyan 6 éves és idősebb betegeknél, akik a CFTR génen G551D-CFTR-mutációval rendelkeznek.[3, 12]

Hatásmechanizmusát kutató további, indikációs területének szélesítését célzó vizsgálatai folyamatban vannak.

Kombináció

Potenciátor és korrektor kombinációja: VX-770 + VX-809

Ésszerű ötletnek tűnt két, bizonyos mértékben rokon hatásmechanizmusú, de mégis eltérő hatású molekulát egy készítmény hatóanyagaiként kombinálni.[3, 14]

Ennek az elgondolásnak megvalósítása a potenciátor VX-770, ivakaftor és a korrektor VX-809, lumakaftor molekulákat kombinációs készítményben bevezetni cystás fibrosis terápiájára. A kombinációval kapcsolatban az volt az elképzelés, hogy a F508del-CFTR-mutációt hordozó cystás fibrosisos betegek több mint 50%-ánál hatásos lehet. A kombinációval végzett klinikai vizsgálatok (például a TRAFFIC and TRANSPORT elnevezésű vizsgálatok[14]) kettős „érzelmet" − egyrészt szakmai izgatottságot, másrészt reményt a későbbi terápiás sikerekre nézve − váltottak ki. A klinikai terápiás hatás viszonylag szerény volt, és érdekes módon különböző – például gyógyszer-gyógyszer interakció okozta − mellékhatások jelentkeztek.

Friss hír, hogy az FDA 2015. július 2-án elfogadta az ivakaftor + lumakaftor összetételű kombinációs készítményt. Az FDA döntését azzal indokolja, hogy a készítmény mögött álló gyógyszercég (Vertex Pharmaceuticals Inc.) előzetes klinikai eredményei azt jó-

solták, hogy a készítmény alkalmazása a cystás fibrosis kezelésében alapvető előnyt fog jelenteni a már elérhető terápiás lehetőségekkel szemben.

Az FDA a kombinációt orphan gyógyszerként regisztrálta. A készítmény védett neve: Orkambi. Terápiás indikációja: cystás fibrosisban szenvedő, homozigóta F508del-CFTR-mutációt hordozó 12 éves vagy ennél idősebb betegek kezelése.[6]

Összefoglalva a leírtakat elmondható, hogy a cystás fibrosis gyógyszeres befolyásolása a *membrane target compounds* molekulák megjelenésével eddig nem ismert új utat nyitott meg. Az eddigi tüneti kezelési lehetőséget olyan terápia egészítheti ki, amely már megközelíti a régóta várt és remélt oki terápiát.

Irodalom

1. **Andersen D:** Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathologic study. Am J Dis Children 1983; **56:** 344–399.
2. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. en.wikipedia.org/wiki/CFTR
3. **Davis PB:** Another Beginning for Cystic Fibrosis Therapy. N Engl J Med 2015; **373:** 274-276.
4. **Eggenhofer J:** Új lehetőségek a cystás fibrosis kezelésében. Magyar Belorv Arch 2014; **67:** 50-53.
5. **Eggenhofer J:** Orphanok, de mégsem árvák. Ritka betegségek gyógyszerei. Magyar Belorv Arch 2010; **63:** 261-266.
6. FDA News Release: FDA apprives new treatment for cystic fibrosis July 2, 2015.
7. FDL169 dokumentáció
8. **Quinton PM:** Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. Physiol Rev 1999; 79: S3-S22.
9. Regulation (EC) No141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on orphan medical products.
10. Riordan JR, Rommens JM: Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989; **245:** 1066-73
11. VX-661 dokumentáció
12. VX-770 dokumentáció
13. VX-809 dokumentáció
14. **Wainwright CE, Stuart JE, Elborn Ramsey BW:** Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med 2015; **373:** 220-231.
15. WHO/CF/HGN/OO.2/

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
OGYÉI-OGYI
1054 Budapest, Zrínyi utca 3.
e-mail: eggenhofer.judit@ogyei.gov.hu