

70

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

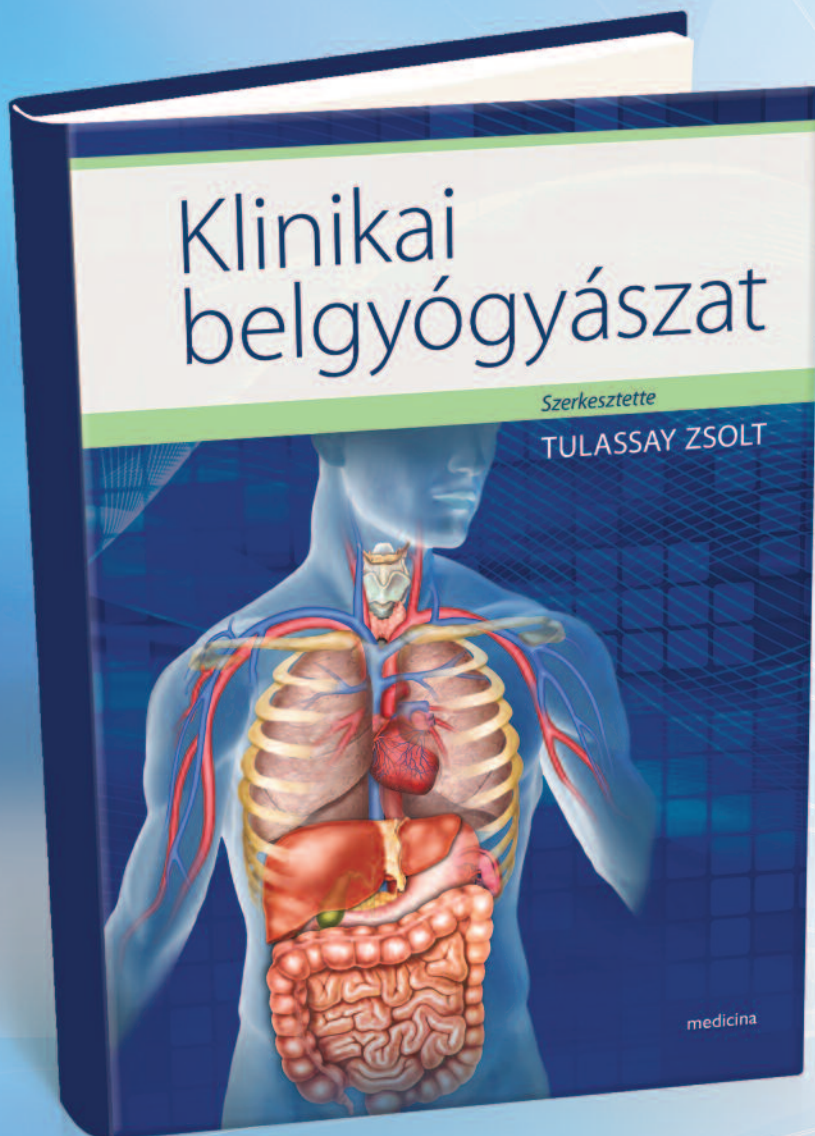
A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

- | | | |
|----------------------|-----|---|
| DR. SZEKANECZ ZOLTÁN | 117 | ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK
AZ EMÉSZTŐRENDSZER SZISZTÉMÁS
AMYLOIDOSISA |
| DR. SZÜCS GABRIELLA | | |
| DR. FARKAS KLAUDIA | 127 | START ÉS STOP: AZ IBD BIOLÓGIAI
KEZELÉSÉNEK INDÍTÁSA ÉS LEÁLLÍTÁSA –
A LEHETSÉGES STRATÉGIÁK |
| DR. MOLNÁR TAMÁS | | |
| DR. PALATKA KÁROLY | 132 | A NYÁLKAHÁRTYA-GYÓGYULÁS ÉS
A KÓRLEFOLYÁS ÖSSZEFÜGGÉSE
GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBE |
| DR. WINKLER GÁBOR | 136 | SZULFANILUREÁK: HYPOGLYKAEMIA,
BÉTA-SEJT-KIMERÜLÉS, SÚLYGYARAPODÁS.
ÁLLÍTÁSOK, NÉZETEK ÉS IGAZOLHATÓ
HÁTTÉRÜK. ÚJABB ADATOK
A DIFFERENCIÁLT SZULFANILUREA-
KEZELÉS KÉRDÉSKÖRÉHEZ |
| DR. TALLER ANDRÁS | 144 | AZ EOSINOPHIL OESOPHAGITIS
KEZELÉSÉNEK KIHÍVÁSAI |
| DR. PATAI ÁRPÁD | 154 | VAN-E KAPCSOLAT AZ APPENDIX ÉS
A COLITIS ULCEROSA KÖREDETE KÖZÖTT? |
| DR. PATAI ÁRPÁD V. | | |
| DR. TULASSAY ZSOLT | | |
| | | KÉPES PATOLÓGIA |
| DR. KRUTSAY MIKLÓS | 157 | PANCREASBETEGSÉGEK |
| | | MŰVÉSZET |
| MÉSZÁROS ÁKOS | 158 | „SZÖRNYÜ ELBESZÉLNI MI VAN OTTAN”
DANTE POKLA BOTTICELLIVEL
DOKUMENTUMFILMEN |
| PALLÓS TAMÁS | 161 | A TÖKÉLETESÉG ÚTJÁN
A KÁRMELITÁKKAL.
BERNANOS ÉS POULENC HITVALLÁSA |
| DR. KRUTSAY MIKLÓS | 164 | CARAVAGGIO RÓMAI MŰVEI |
| PALLÓS TAMÁS | 167 | A BENSŐ HANG. TAKÁCS KLÁRA EMLÉKÉRE |

Megjelenik

2017. szeptember



A különböző orvosi szakterületek közül a belgyógyászat igényli a legtágabb kitekintést az elméleti ismeretek és a különböző irányú tapasztalatok szintézisére, a belgyógyászati ismeretek gyakorlati megközelítésű összefoglalására, amely a gyakorlat és a klinikai ismeretek kiindulási pontjáról közelít a mindennapos kérdések megoldásának irányába. Ennek az igénynek a beteljesülése a „*Klinikai belgyógyászat*” kézikönyv, amely a Medicina Könyvkiadó gondozásában, Tulassay Zsolt, belgyógyász, akadémikus szerkesztésében jelenik meg.

Ez a kézikönyv segíti az orvostanhallgatók, szakorvos-jelöltek felkészülését abban, hogy a gyakorlat lényegét és az azt körülvevő, még nem tisztázott elméleti megfontolásokat meg tudják különböztetni, és világosan, tisztán lássanak a tudomány és a klinikai gyakorlat számos útvesztőjében. A „*Klinikai belgyógyászat*” új távlatot nyit a mindennapi kérdések megválaszolásában és a közvetlen gyakorlat nehézségeinek megoldásában.



Ára: 17 600 Ft
Terjedelme: kb. 900 oldal
Mérete: 202 x 285 mm

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

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

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Farkas Klaudia

2007-ben végzett a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán. PhD-fokozatát 2010-ben szerezte meg a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján, majd 2014-ben belgyógyász, 2016-ban gasztroenterológus szakvizsgát tett. Érdeklődési területe a gyulladással járó bélbetegségek és endoszkópos vizsgálatok, beavatkozások.

Dr. Palatka Károly

A Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika Gasztroenterológiai Tanszékének habilitált docense. A tanszék endoszkópos laboratóriumának és a biológiai kezelési centrum vezetője. Fő érdeklődési területe a gyulladással járó bélbetegségek patomechanizmusa, kezelése, valamint a gastro-intestinalis endoszkópia.

Dr. Patai Árpád

A Semmelweis Egyetem elvégzése után a szombathelyi Markusovszky Kórházban kezdett el dolgozni. Belgyógyászból, gasztroenterológiából szakvizsgát, diabetológiából licence-vizsgát, valamint PhD-fokozatot szerzett. 1996-ban kinevezték a Markusovszky Kórház Endoszkópos Laboratóriumának vezetőjévé, 2008-ban fölkérték a Soproni Erzsébet Oktató Kórház Gasztroenterológiai Osztályának megalapítására. 2014-ben megbízták a Markusovszky Egyetemi Oktatókórház Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Osztályának vezetésével. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának és az MTA VEAB Gasztroenterológia Munkacsoportjának titkára, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségének tagja. A gasztroenterológia és határterületeinek kérdéseivel foglalkozott 73 absztraktban, 38 közleményben és 4 könyvfejezetben.

Dr. Szekanez Zoltán

A Debreceni Orvostudományi Egyetemen szerzett diplomát 1988-ban. Ezt követően belgyógyászból, reumatológiából, valamint allergológiából és klinikai immunológiából szerzett szakképesítést. 2001 óta a Debreceni Egyetem ÁOK Reumatológiai tanszék vezetője. 1995-ben szerzett kandidátusi fokozatot, 2000-ben habilitált, 2001 óta az MTA doktora. Főbb érdeklődési területei az arthritisek és autoimmun betegségek patogenezise és modern kezelése, különös tekintettel a társbetegségekre (cardiovascularis, osteoporosis, malignus betegségek). Eddig több mint 200 nemzetközi közlemény szerzője, melyek impakt faktora 680 feletti, citációja 9000 feletti. Emellett 11 könyv és 80 könyvfejezet szerzője. Jelenleg a Magyar Reumatológusok Egyesületének elnöke és az Immunológiai Szemle főszerkesztője.

Dr. Taller András

Címzetes egyetemi docens. 1984-ben végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Mielőtt az Uzsoki Utcai Kórház gasztroenterológiai profilú belosztályára került, három évet patológusként és 1 éven át nefrológiai osztályon dolgozott. Belgyógyász szakvizsgát 1991-ben, gasztroenterológia szakvizsgát 1994-ben, PhD-fokozatot 2003-ban szerzett. Az Uzsoki Utcai Kórház. II. Sz. Belgyógyászati osztályát 2007 óta vezeti. Fő érdeklődési területe az endoszkópia és a táplálékterápia. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségi és az Egészségügyi Szakmai Kollégium Gasztroenterológia és Hepatológia Tagozat 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. Lehoczy Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Czákó László

Dr. Dank Magdolna

Dr. Domján Gyula

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Hunyady Béla

Dr. Járjay Zoltán

Dr. Karádi István

Dr. Kempler Péter

Dr. Masszi Tamás

Dr. Patai Árpád

Dr. Poór Gyula

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szekanez Zoltán

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann István

International Editorial Board

Fabio Farinati (Padua)

Gergely István (Marosvásárhely)

Günther Krejs (Graz)

Peter Malfertheiner (Magdeburg)

Harthuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

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 Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Mega-Galaxis 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 Archívum © 2017

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írási és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET <http://www.medicina-kiado.hu>

Dr. Winkler Gábor

Az MTA doktora (2003), a budapesti Szent János Kórház osztályvezető főorvosa (1993–), a Miskolci Egyetem Egészségügyi Kara egyetemi tanára (2013–), a Debreceni Egyetem (2009) és a Semmelweis Egyetem (2009) címzetes egyetemi tanára. Alapította, 1993 óta a Diabetológia Hungarica főszerkesztője, a Magyar Diabetes Társaság elnökhelyettese (2004–2007, 2012–2016), elnöke (2007–2012). Elsődleges érdeklődési területe a 2-es típusú diabetes patogenezise és klinikai farmakológiája.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2017/4. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Domján Gyula és mtsai: Az immunabszorpció alkalmazása a korszerű szelektív extracorporalis terápiás aferézisben

Vincze Áron: A neuroendokrin daganatok: amit a gastroenterológusnak tudni érdemes

Buzás György Miklós: A laktóztolerancia aktuális szemlélete

Nádasdi Bernadett és mstai: Renalis endovaszkuláris intervenciók a szegedi Nephrologia-Hypertonia Centrumban 2007–2016 között

Schaffer Erzsébet: A fokozatosság elve a colitis ulcerosa keletkezésében

Kempler Péter és mtsa: A sitagliptin használata

Borbély Éva: Az ízületi gyulladás korunk népbetegsége: múlt, jelen és jövőbeni kezelési lehetőségek

Mohácsi Szilvia: A kolonoszkópia ritka szövödménye

Tornai Tamás és mtsa: A bél működésének változása és annak jelentősége májcirrhosisban

Lőrincz Sándor: Éjszakánként a feje beszél a szívével ... Találkozás Sárközy Pál, Párizsban élő festőművésszel

AZ EMÉSZTŐRENDSZER SZISZTÉMÁS AMYLOIDOSISA

Dr. Szekanecz Zoltán, Dr. Szűcs Gabriella

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: A szisztémás amyloidosist oldhatatlan amyloidfibrillumok extracelluláris szöveti depozíciója jellemzi. Az amyloidosist az amyloid prekursor fehérje típusa szerint osztályozzuk. Az amyloidosis típusa jelentősen meghatározza a kezelést és a prognózist. Az emésztőrendszerben (gyomor, vékonybél, vastagbél) leggyakrabban immunglobulin szabad könnyű lánc (AL) és a szérumban amyloid A fehérje lerakódását kísérő (AA) amyloidosis alakul ki. A diagnózis felállításához a biopszia és szövettani vizsgálat elengedhetetlen. Kiterjedt vizsgálatok szükségesek a szisztémás amyloidosis szervi manifesztációinak meghatározásában. Jelenleg a fő terápiás cél az amyloidprekursorok termelődésének és az amyloid lerakódásnak megelőzése, döntően a gyulladásos vagy malignus alapbetegség kontrollálása révén. A jövő vonatkozásában a prekursorok stabilizálását és az amyloid kiürülését serkentő kis molekulájú gyógyszerekkel kísérleteznek.

Kulcsszavak: amyloidosis, amyloid prekursor fehérje, gyulladás, gyulladásos bélbetegség, biológiai terápia, fibrillogenezis visszaszorítása

Szekanecz Z, Szűcs G: SYSTEMIC AMYLOIDOSIS OF THE DIGESTIVE SYSTEM

SUMMARY: Systemic amyloidosis is characterized by extracellular deposition of insoluble fibrils. Amyloidosis is classified by the nature of amyloid precursor proteins. The type of amyloidosis highly influences the required treatment and outcome. In gastrointestinal (stomach, small intestine, colon) immunoglobulin free light chain (AL) and serum amyloid A (AA) amyloidosis types are the most common forms. The diagnosis of amyloidosis needs histological confirmation. Extensive investigation should be performed in order to determine systemic organ manifestations. Current treatments aim to reduce the supply of amyloid precursor proteins primarily by controlling the underlying inflammatory or malignant disease. Future therapeutic strategies aim to inhibit fibrillogenesis by stabilizing precursor proteins or to promote amyloid clearance.

Keywords: amyloidosis, amyloid precursor proteins, inflammation, inflammatory bowel disease, biological therapy, suppression of fibrillogenesis

Magy Belorv Arch 2017; 70: 117–126.

Az amyloidosis fibrilláris fehérjék extracelluláris lerakódása révén jön létre. A depozitumokat legjobban polarizációs mikroszkóppal diagnosztizálhatjuk, amikor kongóvörös vagy más metakromáziás festés után az amyloid típusos zöld kettős törést mutat.⁵

Az amyloidosist a jelenleg ismert mintegy 20 fehérje jellege, a domináns prekursor fehérje típusa szerint csoportosítjuk (I. táblázat; lásd később). Emellett az amyloidosis lehet lokalizált vagy szisztémás; öröklődő vagy szerzett.^{13, 31, 34}

Ebben az összefoglalóban az emésztőrendszert érintő, másodlagos, szisztémás amyloidosistról, elsősorban az AL és AA típusokról lesz szó. A lokalizált formákat nem tárgyaljuk.

Az amyloidosis patogenezise

Amyloidosisban a fehérjék „összehajtogatási zavara” (misfolding) figyelhető meg, amelynek következtében

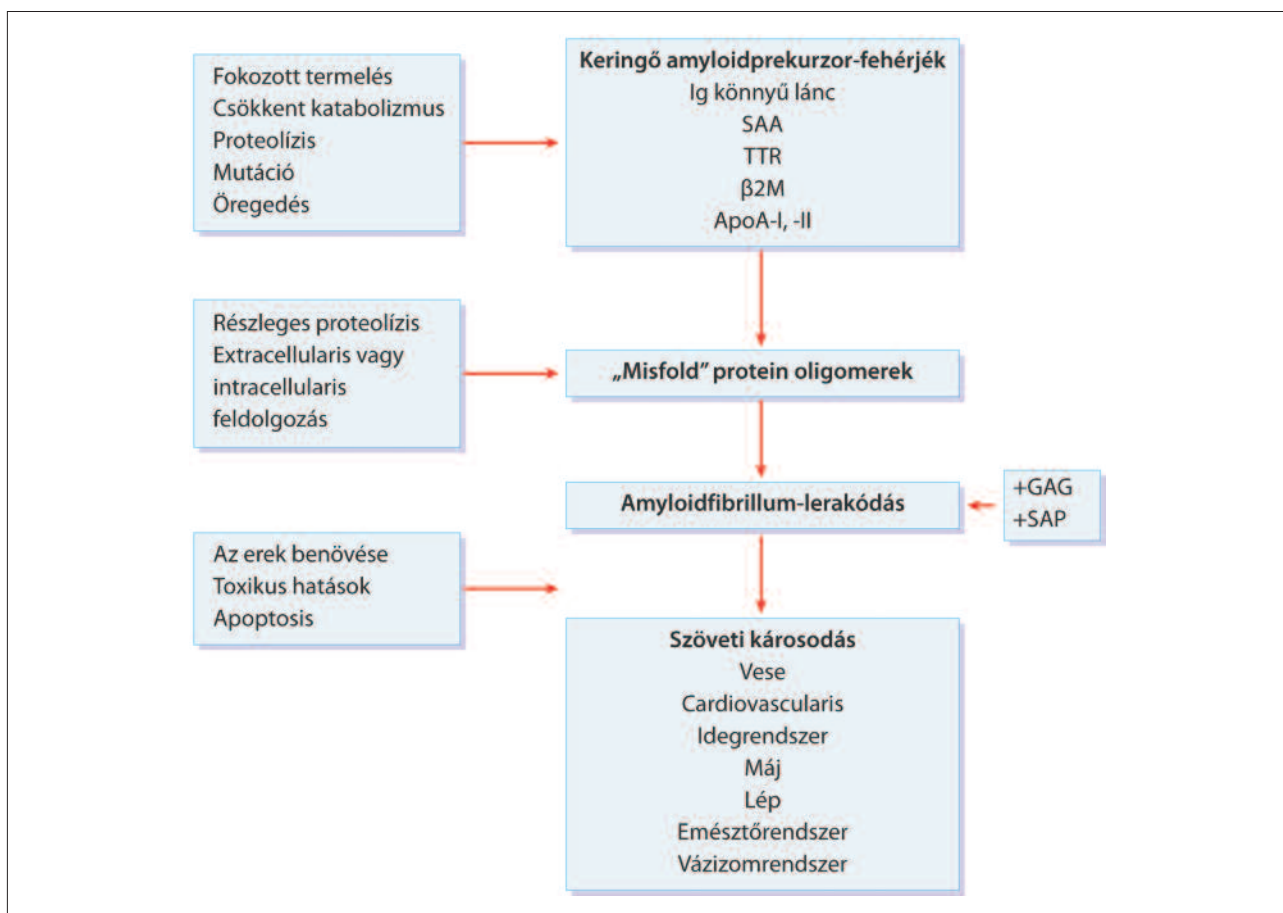
irreverzibilis átalakuláson mennek át. Oldhatatlan, proteolízisnek ellenálló fibrillumok keletkeznek. A fehérjeprekursorok heterogenitása ellenére (I. táblázat) minden amyloidfibrillum ultrastrukturális és funkcionális tulajdonságai meglepően hasonlóak. Az amyloidfibrillumok rigidek, elágazásmentesek, átmérőjük 10–15 nm, hosszúságuk meghatározhatatlan. Szabályos körülmények között oldhatatlanok és jól kötik a kongóvörös festéket.^{5, 34}

Különböző körülmények között (pl. gyulladás) az amyloidfehérjék a szövetekben lerakódnak. A fibrilláris amyloidprekursorok más, nem fibrilláris mátrixkomponensekhez, így szérumban amyloid P (SAP) fehérjéhez vagy glükózaminoglikánokhoz (GAG) kapcsolódhatnak. A GAG-ok serkentik a fibrillumképződést és fokozzák az amyloid stabilitását (I. ábra).^{31, 34}

Az amyloid szöveti lerakódását megelőzően az amyloidprekursor-proteinek, pl. a szérumban amyloid A (SAA), az immunglobulin (Ig) könnyű lánc vagy a β 2-

1. táblázat. Az amyloid fehérjék típusai ([31] nyomán)

Amyloid	Fibrilláris fehérje prekursor	Klinikai szindróma
AL	Monoklonális immunglobulin könnyű lánc	Plazmasejt-dyscasiák
AH	Monoklonális immunglobulin nehéz lánc	Plazmasejt-dyscasiák
AA	Szérum amyloid A protein	Szekunder, krónikus gyulladós betegségek
A 2M	β 2-mikroglobulin	Krónikus hemodialízis
ATTR		
ATTR-SSA	Transthyretin genetikai variánsa Transthyretin vad típus	Hereditaer (AD) amyloid polyneuropathia Szenilis szisztémás amyloidosis
ACys	Cystatin genetikai variánsa	Hereditaer cerebralis haemorrhagia cerebralis és szisztémás amyloidosis
AGe	Gelsolin genetikai variánsa	Hereditaer (AD) szisztémás amyloidosis, agyi idegek érintettsége, corneadystrophia
ALys	Lizozim genetikai variánsa	Hereditaer (AD) szisztémás amyloidosis, belső szervek érintettség
AApoAI	ApoA-I genetikai variánsa	Hereditaer (AD) szisztémás amyloidosis, belső szervek érintettség
AApoAII	ApoA-II genetikai variánsa	Hereditaer (AD) szisztémás amyloidosis, kifejezett veseérintettség
AFib	Fibrinogén A α -lánc genetikai variánsa	Hereditaer (AD) szisztémás amyloidosis, kifejezett veseérintettség



1. ábra. Az amyloidprekursor-fehérjék keletkezése és szöveti lerakódása. A szérum amyloid P (SAP) és glükózaminoglikánok (GAG) serkentő szerepe ([31] nyomán)

mikroglobulin (β 2M) fokozott koncentrációja mutatható ki a keringésben. Míg egészségesekben például az SAA szérumszintje <5 mg/l, ez akár >2000 mg/l is lehet az akut fázis reakció során. Az egyébként szerkezetileg szabályos fehérjék (SAA, β 2M) tartósan magas vérszintje észlelhető idült gyulladásos betegségekben vagy veseelégtelenségben. Emellett aberráns fehérjék, így bizonyos proteinek genetikailag módosult variánsai is kimutathatók a keringésben. Végül, szabályos körülmények között gyenge amyloidképző fehérjék (pl. transthyretin, TTR) kis koncentrációban, de tartósan kimutathatók a vérben (pl. szenilis amyloidosis esetén) (1. táblázat). A szabályos fehérjék emelkedett vérszintje, a genetikailag módosult proteinek megjelenése és a tartós, évekig tartó kimutathatóság egyaránt az amyloidosis kialakulásának kedvez.^{24, 31}

Az amyloidosis szervi manifesztációi és klinikuma

Bizonyos amyloidfehérjék eltérő valószínűséggel rákódnak le bizonyos szövetekben, szervekben. A szisztémás amyloidosis szöveti/szervi preferenciáját a 2. táblázat mutatja.

Az emésztőszervi amyloidosis másodlagosan, főleg gyulladásos, malignus és fertőzőes gyomor-bél rendszeri kórképekben alakulnak ki. A háttérben gyulladásos bélbetegségek (Crohn-betegség, colitis ulcerosa), malignitások (colon, gastrointestinalis stroma daganat, carcinoid, mesothelioma, hepaticus carcinoma és sarcoma, lymphoproliferatív kórképek) állhatnak. Amyloidosis társulhat Whipple-kórhoz, retroperitonealis fibrosishoz is. Mivel más krónikus gyulladásos, auto-

immun kórképeknek is lehet emésztőrendszeri manifesztációja, ezeket is figyelembe kell vennünk (pl. felnőttkori Still-kór, SLE, Sjögren-szindróma, szisztémás sclerososis, antifoszfolipid szindróma, sarcoidosis).^{2, 31, 36}

Amint a 2. táblázatból is látható, az emésztőrendszeri amyloidosis leggyakrabban AL és AA típusú, de előfordulhatnak ritkább formák is.³⁶ A gastrointestinalis amyloidosis főbb jellemzőit a 3. táblázat foglalja össze.

AL amyloidosis

A fejlett országokban az AL amyloidosis a szisztémás amyloidosis leggyakoribb formája. Leginkább myelómához társul (20–30%). A fibrillumok monoklonális Ig könnyű láncokból alakulnak ki, amelyek a vérben és vizeletben is megjelennek. Az AL amyloidosis leginkább 60 éves kor felett, főleg férfiakban jelentkezik.²⁹

A klinikai képre a nephrosis szindróma, a szívelégtelenség, a perifériás neuropathia és a májérintettség jellemző. Az esetek több mint felében a betegség egy-nél több szervet érint. A hepatomegalia és/vagy emelkedett transzaminázszintek a betegek csaknem egyegyedében kimutathatók. Jellegzetes tünet a macroglossia, ami szisztémás amyloidosisban kizárólag az AL formában jelentkezik (2. táblázat). A ritkább, mégis az emésztőrendszerhez, táplálkozáshoz (is) köthető megnyilvánulások az állkapocs-claudicatio és a xerostomia. Az egyes típusok közül az AL amyloidosisnak van a legrosszabb prognózisa, mert döntően a szívelégtelenség kialakulása miatt, az átlagos túlélés mindössze 6 hónap.^{2, 24, 29}

2. táblázat. Az egyes amyloidtípusok szöveti/szervi preferenciái ([31] nyomán)

	Emésztőrendszer	Vázizom	Vese	Cardio-vascularis	Perifériás idegrendszer	Vegetatív idegrendszer	Máj	Lép	Bőr	Pajzsmirigy	Mellékvese	Szem	Here	Nyelv
AA	+	-	+++	+	-	++	++	++	-	+	+	-	-	±
AL	++	++	+++	+++	++	++	++	+	±	+	+	-	±	+++
A 2M	-	+++	-	±	-	-	±	±	-	±	±	-	-	-
ATTR	-	±	+	+++	+++	+++	-	-	-	-	-	++	-	-
ATTR-SSA	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALys	+	-	+++	±	-	-	++	+	-	-	-	-	-	-
AApoAI	-	-	++	++	+	-	++	++	-	-	-	-	++	-
AApoAII	-	-	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AFib	-	-	+++	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-

Magyarázat: +++ nagyon gyakori, ++ gyakori, + ritka, ± nagyon ritka, - nem fordul elő.
Az amyloid típusának rövidítésére vonatkozó magyarázatokat lásd a szövegben.

3. táblázat. Az emésztőrendszeri amyloidosis főbb jellegzetességei ([36] nyomán)

Érintett szerv	Tünetek	Endoszkópia	Kezelés/támogató kezelés	Megjegyzések
Szájüreg	Macroglossia	A nyelv merev	Részleges nyelvreszekció	Hasonlíthat a Sjögren-szindrómára, ha a nyálmirigyek is érintettek
Nyelőcső	Reflux, dysphagia, varixok	Proximalis dilatatio, distalis lumenszűkület	Endoszkópos tágitás	Achalasiához hasonlíthat
Gyomor	Nausea, hányás, gastroparesis	Submucosalis tumorszerű laesiók, polypusok, ulceratio	Antiemetikumok, prokinetikumok	Endoszkópia során malignitáshoz hasonló képet adhat
Vékonybél	Malabsorptio, diarrhoea, steatorrhoea	Granularis megjelenés, megvastagodott redők	Tápszert, vitaminok, antimikrobiális kezelés	A leggyakrabban érintett gastrointestinalis terület, az IBD is okozhat amyloidosist
Vastagbél	Pseudoobstructio, obstipatio, diarrhoea	Vastag redők, lumenszűkület, ulceratio	Teljes parenteralis táplálás, diarrhoea kezelése	A műtét pseudoobstructióban nem javasolt
Pancreas	II. típusú diabetes mellitus	Endoszkópos UH: az amyloiddepozitum pancreasszövetnek tűnik	Diabetes kezelése	-
Máj	Hepatomegalia, portalis hypertensio	-	Hereditaer esetekben májtranszplantáció	Hyperbilirubinaemia az amyloidosisos esetek 5%-ában van és rossz prognózist jelent

AA amyloidosis

Bár összességében nem ez a leggyakoribb altípus, mégis idült gyulladással betegeknél szekunder módon leggyakrabban AA amyloidosis jelentkezik. Ez a típus a krónikus fertőzések és a malignitások szövődménye is. Döntően az akut fázis reakció, ezen belül az SAA fokozott, tartós termelésének következtében alakul ki. Az SAA a HDL apoproteinje, amelyet a CRP-hez hasonlóan, a májsejtek termelnek. Az SAA termelését a proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1, IL-6) serkentik. Nem véletlen tehát, hogy krónikus gyulladással autoimmun kórképekben, így gyulladással bélbetegségekben is fokozott a citokinindukált SAA termelése.^{2, 24, 29}

Egy nagy, 374 esetet tartalmazó kohorszban az esetek 60%-a krónikus arthritis, 15%-a szepszis, 9%-a periodikus láz-szindrómák, 5%-a Crohn-betegség következtében alakult ki.²⁴ Vezető klinikai tünete a veseműködés zavara (proteinuria, veseelégtelenség). Kezelés nélkül az AA amyloidosis gyorsan veseelégtelenséghez vezet. Boncolásos anyagokon és SAP szcintigráfiával AA amyloid depozitumokat mutattak ki a májban és a lépben is. Ezek ritkán okoznak klinikai tünetet. Amíg májdepozitumokat az esetek 25%-ában találtak, hepatomegalia csak az esetek 10%-ában jelentkezett. Az icterus és a transzaminázemelkedés extrém ritka. A lép érintettségére utal, ha a vérkenetben Howell–Jolly-tesztet lehet kimutatni, illetve, ha gyakran jelentkeznek fertőzések. Az emésztőrendszeri tünetek közül megemlítendő a malabsorptio, pseudoobstructio, hasmenés

és hányás. Utóbbiak háttérében a submucosa amyloidinfiltrációja áll. Az erek falában lerakódó amyloid gyomor-bél rendszeri perforációhoz és vérzéshez vezethet. A szív-érrendszeri érintettség ritka, viszont a cardiomyopathia rossz prognosztikai tényező.^{2, 24, 29}

Igen kevés tanulmányban vizsgálták az AA amyloidosis prognózisát. Amíg egy 1991-es tanulmányban az átlagos túlélés még csak 24 hónap volt, 2008-ra ez 79 hónapra nőtt. A magasabb életkor, a szívér érintettség és a romló vesefunkció voltak a rossz prognózis előrejelzői.^{24, 29}

Kórisme

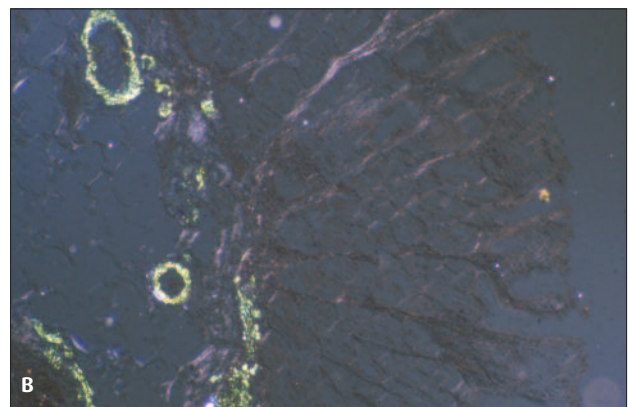
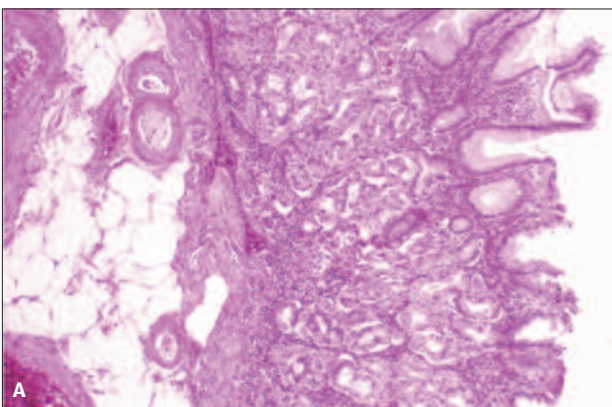
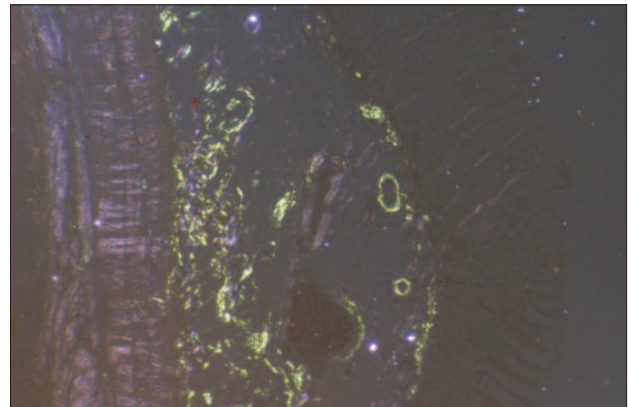
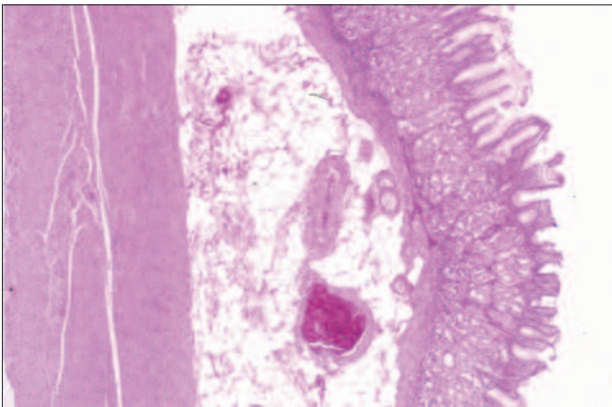
A szisztémás amyloidosis igazolása nem könnyű. A legfontosabb, hogy gondoljunk rá. A főbb gyanújeleket a 4. táblázat tartalmazza.

Biopszia és szövettani vizsgálat

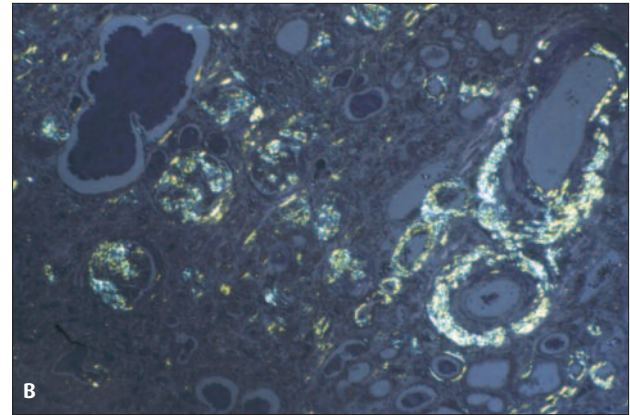
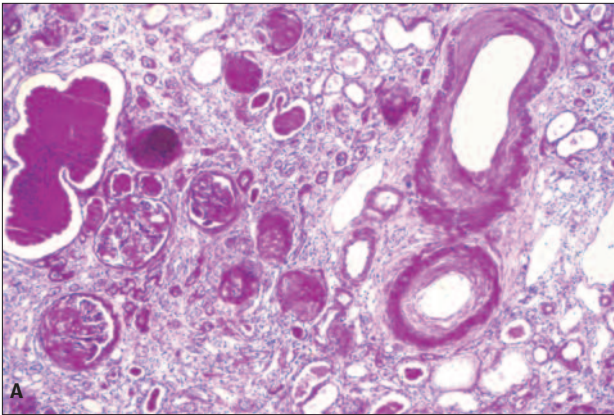
Mint fent már említettük, a diagnózis alapja az amyloiddepozitumok kimutatása, ezért a biopszia nélkülözhetetlen.⁵ A szövettani minták kongóvörös festése és a polarizációs mikroszkópos elemzés a választandó technika. Az amyloiddepozitumok gyakran perivascularisan helyezkednek el. Bár a legmagasabb találati arányt az érintett szervek (vese, máj, szív) biopsziája adja, az amyloidosis mellett az erek sérülékenysége fokozott, így a vérzésveszély nagy. Emiatt a könnyen elérhető subcutan hasi zsírszövet a standard aspirációs hely

4. táblázat. Vizsgálatok amyloidosis gyanúja esetén ([31] nyomán)

1. Anamnézis	<ul style="list-style-type: none">• Idült gyulladásoos kórkép• Tartósan dializált beteg• Monoklonális gammopathia
2. Klinikai kép	<ul style="list-style-type: none">• Nem diabeteses nephrosis szindróma• Hepatomegalia• Splenomegalia• Idült demyelinizáló polyneuropathia és/vagy orthosaticus hypotensio• Macroglossia, xerostomia, ízületi érintettség, állkapocs-claudicatio, bőrtünetek, ecchymosisok
3. Biopszia, hisztológia	<ul style="list-style-type: none">• Hasi subcutan zsír aspiráció, kongóvörös festés, polarizációs mikroszkópia• Egyéb biopsziák (rectum, vese, máj, nyálmirigy)• Perifériás vérkenetben Howell-Jolly-testek
4. Laboratóriumi vizsgálatok	<ul style="list-style-type: none">• Immunofixáció (szérum, vizelet); Ig szabad könnyű lánc (AL amyloidosis)• SAA assay (AA amyloidosis)• Genetikai vizsgálat (ATTR amyloidosis)• Szérum β_2-mikroglobulin ($A\beta_2M$ amyloidosis)• Kóros vese- és májfunkció
5. Képkalkotók	<ul style="list-style-type: none">• EKG: low voltage• Echokardiográfia: balkamra-hypertrophia, myocarditis („hóesés kép”)• Hasi ultrahang (vese, máj, lép), ízületi ultrahang• Endoszkópia (emésztőszervi érintettség megerősítésére)• CT, MRI (pl. gerincérintettség β_2M amyloidosisban)• EMG/ENG (carpalis alagút szindróma, polyneuropathia)



2. ábra. Amyloid kimutatása rectumbiopsziás anyagon. (A) Hematoxilin-eozin festés, (B) kongóvörös festés, polarizációs mikroszkópia (dr. Bély Miklós, Budai Irgalmasrendi Kórház, Patológiai Osztály, Budapest anyagából)



3. ábra. Amyloid kimutatása vesebiopsziás anyagon. (A) PAS-festés, (B) Kongóvörös festés, polarizációs mikroszkópia (dr. Bély Miklós, Budai Irgalmasrendi Kórház, Patológiai Osztály, Budapest anyagából)

(ASFA). Ezzel a módszerrel az AA vagy AL amyloid depozíciót 57–88%-os szenzitivitással és 100%-os specificitással lehet igazolni. A múltban a rectum (2. ábra) vagy nyálmirigy biopsziáját gyakrabban végezték. Ma akkor javasolt e területek biopsziája, ha az ASFA negatív, vagy végzése ellenjavallt (pl. helyi bőrfertőzés, haematoma, nagy hernia umbilicalis). AA és AL amyloidosisban a kis nyálmirigyek és a rectum biopsziája 86%, illetve 75–85% szenzitivitású. A vese (3. ábra) vagy máj biopsziája akkor szükséges, ha a laboratóriumi vizsgálatok e szervek érintettségét jelzik. A már említett vérzésveszély miatt e szervek biopsziája csak akkor indokolt, ha az ASFA-, a nyálmirigy- és rectumbiopszia nem vezetett eredményre.^{4, 5, 18}

Said és mtsai a Mayo klinikán 79 gyomrot érintő amyloidosis esetet dolgoztak fel, döntően endoszkópos vizsgálatok alapján.³³ A 79 esetből 53 AL, 14 ATTR, 7 AA és 2 AApoAI amyloidosis volt. Az endoszkópos kép teljes tárháza megjelent, szabályos kép, erythema, erosio, nodulusok, hernia, ulcus, dysmotilitas, atrophia és submucosalis vérzés is. Az esetek többsége a lamina propriát és a muscularis mucosae-t érintette. Reaktív gastropathiát, gastritist és intestinalis metaplasziát is találtak. Az amyloidosis (pl. AL) típusát lézerdissectióval és tömegspektrometriával igazolták. A Kaplan-Meier-görbe alapján az egyéves túlélés 50% volt.³³

Bizonyos technikákkal javítható a szövettani diagnosztika eredményessége. A kálium-permanganát segíthet az alcsoport-orientációban. A permanganátszenzitív depozitumok kongóvörös festés után elveszítik kettős törésüket, ha kálium-permanganáttal oxidálják őket. Ez jellemző az AA amyloidra. Ezzel ellentétben az AL és ATTR amyloid permanganátrezisztens. Mivel ma már immunhisztokémiát alkalmaznak az AA és AL amyloid elkülönítésére, a permanganátteszt elveszített jelentőségét.^{5, 18}

Laboratóriumi vizsgálatok

Az amyloid típusának meghatározása elengedhetetlen a megfelelő kezeléshez. A klinikai kép és a biopsziás lelet az amyloidosis fennállását igazolja, de az amyloidosis típusának igazolásához egyéb laboratóriumi vizsgálatokra lehet szükség (4. táblázat). Az AL amyloidosis igazolása a szérumból és vizeletből immunfixációjával és az Ig szabad könnyű lánc kimutatásával történik. Ha a diagnózis nem egyértelmű, csontvelő-biopszia válhat szükségessé. Idült gyulladásos betegségekben az emelkedett SAA-szint utalhat AA amyloidosisra. Az AL és AA amyloidosis kizárása után a ritkább variánsokat genetikai vizsgálattal kell igazolni. Emésztőrendszeri amyloidosisban ritkán az ALys fordul elő (2. táblázat). Az amyloid típus igazolása mellett a szervi érintettséget és ezáltal a prognózist jelző egyéb vizsgálatok (májfunkció, vesefunkció, NT-proBNP) szükségesek.^{18, 24}

Képalkotók

A prognózist leginkább a szív-érrendszeri érintettség (szívelégtelenség) határozza meg. Echokardiográfián jellegzetes a restrictiv cardiomyopathia, koncentrikus bal kamrai hypertrophiával. Csökkent a kamrai kontraktilitás, de a dilatatio ritka. Diffúz myocardialis granularis csillogás (hóesésszerű kép) jellemző a szívérintettségre (87% szenzitivitás, 81% specificitás). Szív-MRI-n is látható a károsodott kamrafunkció, megvastagodott billentyűk és a subendocardialis „hyperenhancement”.¹⁸ Kivételes esetekben a 18F-FDG-PET is használható az intraviscerális (pl. tüdő) amyloiddepozitumok kimutatására.³

Bár biopszia nélkül a diagnózis nem mondható ki, bizonyos esetekben az nem végezhető el vagy nem vezet eredményre. A SAP hozzájárul az amyloiddepozitum *in vivo* stabilitásához. A SAP-szcintigráfia szenzi-

tív és specifikus technika, amellyel az amyloiddepozitumok fellelhetők a test bármely tájékán.^{18, 19}

A hasi ultrahang, az endoszkópia fontos az egyes szervi manifesztációk meghatározásában (2–4. táblázat).

Terápiás lehetőségek

Általános kezelési stratégiák

Nem ismert olyan eljárás, amellyel az amyloiddepozitumok feloldhatók és eltávolíthatók lennének, ezért a mai kezelési módszerek inkább a megfelelő amyloidprekursor-fehérje termelésének visszaszorítására és a további lerakódás gátlására irányulnak. Emellett a szervek működésének támogatása is fontos. Bár ezeknek a módszereknek gyakran van mellékhatása és a fibrillumdepozíció gátlása esetleg csak hónapok múlva jelentkezik, a kezelés hosszú távon az amyloiddepozitumok fokozatos regressziójához és a túlélés javulásához vezet.^{2, 15, 35}

A gyulladásos és malignus kórképekhez társuló másodlagos amyloidosis esetén ugyancsak kiemelten fontos az alapbetegség kezelése gyulladásgátlókkal, konvencionális (cDMARD) és biológiai betegségmódosító (bDMARD) gyógyszerekkel. Utóbbiak közül a TNF- α -gátlók AA amyloidosisban igazoltan csökkentették a gyomor-bél-rendszeri amyloiddepozíciót és a proteinuriát is. Emellett IL-1- és IL-6-gátlókat is kipróbáltak a szekunder amyloidosis lassítására.^{15, 31, 35}

Történtek bizonyos próbálkozások a fibrillogenesis gátlására. A proteoglikán GAG láncokat az amyloiddepozitumok tartalmazzák (*I. ábra*). A GAG stabilizálja az amyloidot. Az N-acetil-glükózamin a GAG részeleme. Ennek szénhidrátanalógjai gátolják az amyloidfehérjék és a proteoglikánok (heparán-szulfát) kötődését. Az anionos szulfonátok és más szulfatált molekulák jelentősen gátolták az AA amyloid lerakódását egérmodellekben. Az egyik GAG-mimetikumot (eprodinat) humán vizsgálatokba is bevonták.^{15, 31, 35}

Bár az amyloiddepozitum regresszióját direkt módszerekkel nem sikerült elérni, próbálkozások történtek a SAP komponens terápiás megcélzására is. A SAP az amyloiddepozitumok univerzális komponense és SAP-szcintigráfiával kimutatható. Néhány kis molekulatömegű, a SAP amyloidhoz kötődését gátló molekula áll fejlesztés alatt.^{31, 35}

Az AL amyloidosis kezelése

Hematológiai betegségekben nagy dózísú melphalan, majd autológ őssejt transzplantációval (ASCT) érték el sikereket. Az idősebb, illetve a szívérintettséget mutató betegekben rosszabb volt a terápia eredményessége. Ez a kezelési eljárás átlagosan 4,6 éves túl-

élést eredményezett. A komplett hematológiai remiszió és a prolongált túlélés a betegek 40%-ában érhető el. Szívérintettség fennállásakor azonban a kezeléssel összefüggő mortalitás megnőtt, ezért az ilyen esetekben más típusú kemoterápia szükséges. A melphalan kortikoszteroidokkal (KS) is kombinálták, de ebben az esetben csak 28% volt a sikerarány. Relapszus esetén thalidomid lehet alternatíva, de ezt a polyneuropathiás betegek rosszul tűrik. A lenalidomid 67%-os sikerarányt mutatott. A proteoszómagátló, a myeloma multiplex kezelésére törzskönyvezett bortezomib monoterápiában 50%-ban, dexamethasonnal kombinálva több mint 80%-ban volt eredményes^{15, 35}

Lehetőségek AA amyloidosisban

Mivel az AA amyloidosis leggyakrabban idült gyulladásos betegségekhez társul, a kezelés fő célja az alapbetegség kontrollálása. A gyulladás, az akut fázis reakció és az SAA-termelődés visszaszorítása csökkenti az amyloidterhelést és -lerakódást. Ezt SAP-szcintigráfiával is sikerült igazolni. Mindez hosszabb távon klinikai javuláshoz és hosszabb túléléshez vezethet.^{15, 31}

Számos immunszuppresszív hatású cDMARD-ot [methotrexat (MTX); cyclophosphamid (CYC); chlorambucil, leflunomid] próbálták ki a gyulladásos kórképekhez másodlagos módon társuló AA amyloidosis kezelésére. A legtöbb vizsgálat rheumatoid arthritisben (RA) történt. Ezek a szerek mind csökkentették az SAA-szintet. Főleg kisebb vizsgálatok állnak rendelkezésre, nagy kontrollált tanulmányok nem. A klasszikusan az amyloidosis kezelésére is használt colchicint ma már csak a familiáris mediterrán lázhoz (FMF) társuló másodlagos AA amyloidosis kezelésére használják.^{15, 31} Kyle és mtsai háromféle terápiás protokoll (melphalan monoterápia, melphalan + KS kombináció, melphalan + KS + colchicin tripla kombináció) hatékonyságát összehasonlító vizsgálatában a melphalan monoterápiához képest a kettős és hármas kombináció egyformán jobb túlélést biztosított, azaz a colchicin nem tett hozzá a melphalan + KS kombináció sikeréhez.²³

A célzott terápiák (bDMARD) igen hatékonyak a gyulladásos bélbetegségek, reumatológiai kórképek és a psoriasis kezelésében. Számos esettanulmány számol be arról, hogy ezek a szerek képesek a másodlagos gastrointestinalis és renalis AA amyloidosis visszaszorítására. A TNF- α -gátlók közül a gyulladásos bélbetegségben is használt infliximab és adalimumab, valamint a gasztroenterológiában nem alkalmazott etanercept is gátolta arthritises betegekben a tápcsatornai amyloidlerakódást és a proteinuriát is.^{1, 12, 14, 16, 22, 26, 27} Az etanercept esetében 14–24 esetről számoltak be, ahol az RA-s betegek anti-TNF-kezelése a betegségaktivitás mellett szignifikánsan csökkentette az SAA-termelést és a

proteinuriát.^{16,27} RA-ban az etanercept jobban javította az amyloidosisos betegek túlélését, mint a CYC.²⁶ Az IL-1-inhibitor anakinrát a periódusos láz (autoinflammatorikus) szindrómákhoz társuló amyloidosis kezelésére alkalmazták sikerrel.¹⁵ A B-sejt-gátló rituximab kedvező hatását is leírták RA-hoz társuló AA amyloidosisban.²⁸ AL amyloidosisban a rituximab bortezomibbal és KS-sel is kombinálható.³⁰ Az IL-6-receptor-gátló tocilizumab is kedvező hatást mutatott az RA-hoz, juvenilis idiopathiás arthritiszhez (JIA) és felnőttkori Still-kórhoz társuló amyloidosisban. A tocilizumab gátolta a gastrointestinalis amyloiddepozíciót, a hasmenést, valamint a nephroticus tüneteket, és javította a szív működést is.^{8, 9, 10, 17, 21, 25} A tocilizumabkezelés annyira hatékony volt, hogy három kurzus után a colonbiopsziás anyagban már nem volt amyloiddepozíció.²¹

Vannak közvetlen, gyomor-bél rendszeri amyloidosisban is végzett bDMARD-vizsgálatok. Az infliximab Crohn-betegséghez társuló szisztémás amyloidosisban 98%-kal csökkentette az SAA és 70%-kal a CRP-termelést. A malnutritio és az életminőség javult.³² Számos egyéb közlés is van az infliximab hatékonyságára vonatkozóan gyulladással járó bélbetegséghez társuló amyloidosisban.^{6, 20, 37} Egy esetben a gyulladással járó bélbetegséghez társuló szekunder amyloidosisban a tocilizumab hatékonyságát írták le.⁷

A kis molekulatömegű GAG-mimetikum eprodisatot egy fázis II/III vizsgálatban, 183 AA amyloidosisos betegben próbálták ki. Bár az előre meghatározott elsődleges végpontot nem sikerült elérni, az eprodisat szignifikánsan lassította a vesebetegség progresszióját a placebohoz képest.¹¹

Ritka amyloidosisok kezelése

A genetikai variánsok okozta amyloidosisok kezelésére vonatkozóan igen kevés adat van. Gasztroenterológiai

vonatkozása van annak, hogy a ATTR amyloidosisban a mutált TTR forrásának megszüntetése egyedül májtranszplantációval lehetséges. E formákban is próbálkoznak a fibrillogenesis gátlásával.^{31, 35}

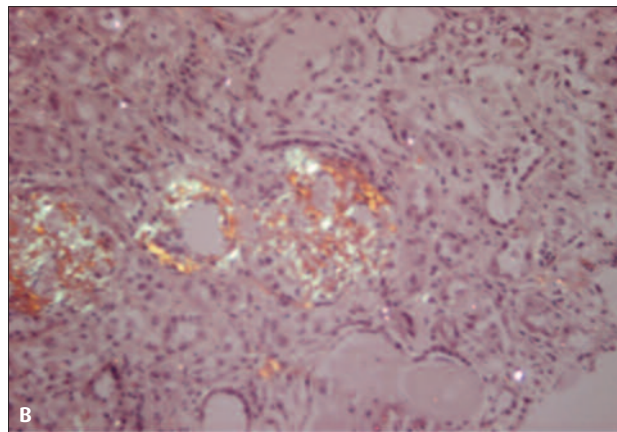
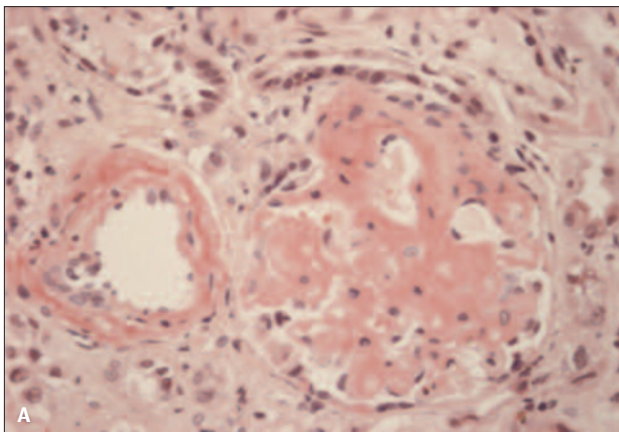
A terápia monitorozása

Néhány laboratóriumi biomarker alkalmas lehet az amyloidosis progressziójának követésére. Ezekkel a terápia választ is ellenőrizni lehet. A keringő SAA vérszintjének meghatározása és az Ig szabad könnyű lánc assay ismétlésével AA, illetve AL amyloidosisban követhetjük a terápia hatékonyságát (3. táblázat).³⁵

A jellegzetes szervi érintettség esetén (2. táblázat) a máj- és vesefunkciót, vércépet, a gyulladással járó markereket, a vizeletben ürülő fehérje mennyiségét kell követni. A klinikai kép megváltozása, hirtelen romlás esetén felmerülhet újabb szervek érintettsége. Ilyenkor a biopszia ismétlésére is sor kerülhet.^{31, 35}

Esetismertetés

A közlemény végén egy saját tanulságos esetünket mutatjuk be röviden. Egy 1982-ben született nőbetegnek 1990-ben igazolódott polyarticularis típusú JIA betegsége. KS- és MTX-kezelés mellett klinikai remisszióba került. 2007-ig igen jó állapotban volt, akkor polyarthritises aktivitás jelentkezett [DAS28 betegségaktivitási index: 7,54 (aktivitás >5,1); CRP 183 mg/l] anaemiával (hgb 92 g/l). A szakmai protokoll alapján TNF- α -gátló etanercept indult heti 50 mg subcutan dózisban. A 3 hónapos kontrollnál már jelentős javulás jelentkezett, ami fél év után is stabil volt (DAS28 <3,2, CRP <2 mg/l, hgb >120 g/l). Ezt követően azonban a beteg nem jelent meg a kontrollokon, a bDMARD is elmaradt. (Utólag kiderült, hogy „tanácsra” a gyógyszerek helyett alternatív módszereket használt.) Lényegben



4. ábra. Rheumatoid arthritiszhez társuló szekunder AA amyloidosis. Amyloiddepozíció a vesében. (A) Kongóvörös festés, (B) zöld kettős törés polarizációs mikroszkóp alatt (dr. Kovács Judit, DE Patológiai Intézet anyagából)

három kezelésmentes év után 2010 nyarán jelentkezett a debreceni Belgyógyászati Intézetben nephrosis szindróma (generalizált oedema, pleuralis folyadék, ascites, proteinuria >7 g/nap) miatt. Az RA is aktív volt (DAS28 8,12, CRP: 145 mg/l, vvt-süllyedés: 125 mm az első órában). Osztályunkon diuretikumot, albumint, antibiotikumokat, KS-t kapott. A nephrosis háttérében membranós glomerulonephritis vagy amyloidosis merült fel. Osztályos bennfekvése alatt hirtelen hypotonia alakult ki. Ennek háttérében a hypoalbuminaemiához (8 g/l) társuló intravasculáris volumenhiány, infekció, Addison-krízis állt. Emiatt az intenzív osztályra került. Ott erélyes albuminpótlás, iv. KS mellett állapota átmenetileg javult. Vesebiopszia történt, amely amyloid-depozíciót igazolt a vesében (4. ábra). A magas CRP (194 mg/l) és prokalcitonin (54 µg/l) alapján infekció merült fel. A kezdődő decubitus leoltása baktérium- (Acinetobacter-) és gomba- (Candida-) infekciót igazolt. Széles spektrumú antibiotikumot, antimycoticumot, transzfúziót, thrombocytaszuspenziót kapott. Az infekció szanálódása után, miután a fent is közölt számos eset alapján az etanercept alkalmas az amyloidosis progressiójának kivédésére,^{16, 27} a beteg két alkalommal ismét etanerceptet kapott, amely mellett jelentősen csökkent a proteinuria és az albuminigény (proteinuria 3 g/nap, Hgb: 102, CRP: 35). Kéthetes intenzív osztályos észlelést követően azonban végül malignus, befolyásolhatatlan bradyarrhythmia következtében meghalt. Az eset tanulsága, hogy gyulladásoz kórképben az aktivitás amyloidosishoz vezethet. Az alapbetegség kontrollálásával ezt valószínűleg meg lehetett volna előzni, de a beteg három évig gyakorlatilag kezelés nélkül volt, és ez vezetett a halálos AA amyloidosishoz.

Irodalom

1. **Anelli MG, Torres DD, Manno C, Scioscia C, Iannone F, Covelli M, Schena FP, Lapadula G:** Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. *Arthritis Rheum* 2005; **52**: 2519-2520.
2. **Atzeni F, Gianturco L, Kerekes G, Szekanecz Z:** Miscellaneous inflammatory arthritides. In: *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases* (Bijlsma JWJ, Hachulla E, da Silva JAP, Doherty M, van Laar JM, Cimmino MA, Lioté F, eds), 2nd edition, Chapter 17, BMJ Group, London, pp 439-466, 2015.
3. **Baqir M, Lowe V, Yi ES, Ryu JH:** 18F-FDG PET scanning in pulmonary amyloidosis. *J Nucl Med* 2014; **55**: 565-568.
4. **Bely M, Apathy A:** [Lethal complications and associated diseases of rheumatoid arthritis-a retrospective clinicopathologic study of 234 autopsy patients]. *Orv Hetil* 2006; **147**: 1063-1076.
5. **Bely M, Apathy A:** Histochemical and immunohistochemical differential diagnosis of amyloidosis--a brief illustrated essay and personal experience with Romhányi's method. *Amyloid* 2000; **7**: 212-217.
6. **Bosca MM, Perez-Baylach CM, Solis MA, Anton R, Mayor-domo E, Pons S, Minguez M, Benages A:** Secondary amyloidosis in Crohn's disease: treatment with tumour necrosis factor inhibitor. *Gut* 2006; **55**: 294-295.
7. **Canas-Ventura A, Rodriguez E, Andreu M, Marquez L:** Tocilizumab in amyloidosis-associated kidney disease secondary to inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2013; **58**: 2736-2737.
8. **Courties A, Grateau G, Philippe P, Flipo RM, Astudillo L, Aubry-Rozier B, Fabreguet I, Fahd W, Fain O, Guggenbuhl P:** AA amyloidosis treated with tocilizumab: case series and updated literature review. *Amyloid* 2015; **22**: 84-92.
9. **Dainaka K, Isozaki Y, Kunieda K, Takayama S, Mukai R, Yamada N, Morimoto Y, Nagao Y, Oyamada H, Kawabata K:** A case of gastrointestinal amyloidosis and hypoproteinemia improved by tocilizumab. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2016; **113**: 245-253.
10. **De La Torre M, Arbolea L, Pozo S, Pinto J, Velasco J:** Rapid and sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in a patient with nephrotic syndrome secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis-related amyloidosis. *NDT plus* 2011; **4**: 178-180.
11. **Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I, Livneh A, Lesnyak O, Puechal X, Lachmann HJ:** Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2349-2360
12. **Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, Yaron M, Caspi D:** Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 2571-2573
13. **Falk RH, Comenzo RL, Skinner M:** The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997; **337**: 898-909.
14. **Fikri-Benbrahim O, Rivera-Hernandez F, Martinez-Calero A, Cazalla-Cadenas F, Garcia-Agudo R, Mancha-Ramos J:** Treatment with adalimumab in amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: two case reports. *Nefrologia* 2013; **33**: 404-409.
15. **Fiter J, Nolla JM, Valverde J, Roig-Escofet D:** Treatment of amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; **22**: 569-570.
16. **Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, Combe B, Durbach A, Sibilia J, Dougados M:** Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003; **48**: 2019-2024.
17. **Hattori Y, Ubara Y, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Suwabe T, Hoshino J, Sawa N:** Tocilizumab improves cardiac disease in a hemodialysis patient with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2012; **19**: 37-40.
18. **Hazenberg BP, van G, II, Bijzet J, Jager PL, van Rijswijk MH:** Diagnostic and therapeutic approach of systemic amyloidosis. *Neth J Med* 2004; **62**: 121-128.
19. **Hazenberg BP, van Rijswijk MH, Piers DA, Lub-de Hooge**

- MN, Vellenga E, Haagsma EB, Hawkins PN, Jager PL: Diagnostic performance of 123I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. *Am J Med* 2006; **119**: 355 e315-324.
20. **Iizuka M, Konno S, Horie Y, Itou H, Shindo K, Watanabe S:** Infliximab as a treatment for systemic amyloidosis associated with Crohn's disease. *Gut* 2006; **55**: 744-745.
21. **Inoue D, Arima H, Kawanami C, Takiuchi Y, Nagano S, Kimura T, Shimoji S, Mori M, Tabata S, Yanagita S:** Excellent therapeutic effect of tocilizumab on intestinal amyloid a deposition secondary to active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010; **29**: 1195-1197.
22. **Keersmaekers T, Claes K, Kuypers DR, de Vlam K, Verschueren P, Westhovens R:** Long-term efficacy of infliximab treatment for AA-amyloidosis secondary to chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 759-761.
23. **Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Therneau TM:** A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997; **336**: 1202-1207.
24. **Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN:** Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2361-2371.
25. **Matsui M, Okayama S, Tsushima H, Samejima K, Kanki T, Hasegawa A, Morimoto K, Akai Y, Takano M, Uemura S:** Therapeutic Benefits of Tocilizumab Vary in Different Organs of a Patient with AA Amyloidosis. *Case reports in nephrology* 2014; **2014**: 823093.
26. **Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Shono M:** Effectiveness of etanercept vs cyclophosphamide as treatment for patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; **51**: 2064-2069.
27. **Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Shono M:** Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010; **29**: 1395-1401.
28. **Narvaez J, Hernandez MV, Ruiz JM, Vaquero CG, Juanola X, Nollaa JM:** Rituximab therapy for AA-amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2011; **78**: 101-103.
29. **Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G:** Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005; **1753**: 11-22.
30. **Palladini G, Foli A, Russo P, Milani P, Obici L, Lavatelli F, Merlini G:** Treatment of IgM-associated AL amyloidosis with the combination of rituximab, bortezomib, and dexamethasone. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; **11**: 143-145.
31. **Perfetto F, Moggi-Pignone A, Livi R, Tempestini A, Bergesio F, Matucci-Cerinic M:** Systemic amyloidosis: a challenge for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol* 2010; **6**: 417-429.
32. **Pukitis A, Zake T, Groma V, Ostrovskis E, Skuja S, Pokrotnieks J:** Effect of infliximab induction therapy on secondary systemic amyloidosis associated with Crohn's disease: case report and review of the literature. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; **22**: 333-336.
33. **Said SM, Grogg KL, Smyrk TC:** Gastric amyloidosis: clinicopathological correlations in 79 cases from a single institution. *Hum Pathol* 2015; **46**: 491-498.
34. **Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P:** Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010; **17**: 101-104.
35. **Stankovic K, Grateau G:** Is there any treatment for inflammatory amyloidosis? *Joint Bone Spine* 2010; **78**: 7-9.
36. **Syed U, Ching Companioni RA, Alkhawam H, Walfish A:** Amyloidosis of the gastrointestinal tract and the liver: clinical context, diagnosis and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; **28**: 1109-1121.
37. **Tada Y, Ishihara S, Ito T, Matsui K, Sonoyama H, Oka A, Kusunoki R, Fukuba N, Mishima Y, Oshima N:** Successful use of maintenance infliximab for nephropathy in a patient with secondary amyloidosis complicating Crohn's disease. *Intern Med* 2013; **52**: 1899-1902.

Levelezési cím: Dr. Szekanecz Zoltán
 Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar,
 Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék
 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
 Tel.: 52/255-091
 e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu

START ÉS STOP: AZ IBD BIOLÓGIAI KEZELÉSÉNEK INDÍTÁSA ÉS LEÁLLÍTÁSA – A LEHETSÉGES STRATÉGIÁK

Dr. Farkas Klaudia, Dr. Molnár Tamás

Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: *A gyulladásoos bélbetegség (IBD) kezelése során a legfőbb célok a tartós klinikai és bio-kémiai remisszió, a bélnyálkahártya gyógyulásának elérése, a szövódmények, a műtétek megelőzése, valamint a bél működés helyreállításával minél jobb életminőség biztosítása. Ezeket a célokat úgy tudjuk elérni, ha még a bél strukturális károsodásainak kialakulása, szövódmények megjelenése előtt hatékony kezelést alkalmazunk. A jelen tudásunk szerinti leghatékonyabb kezelést, a biológiai terápiát immár 20 éve alkalmazzuk. A közlemény az IBD-ben alkalmazott biológia terápia indításával és leállításával kapcsolatban nyújt stratégiai útmutatót a gyakorlati szempontok figyelembevételével.*

Kulcsszavak: *Crohn-betegség, colitis ulcerosa, biológiai kezelés, prognosztikai faktorok, korai betegség, terápialeállítás*

Farkas K, Molnár T: TREATMENT STRATEGIES FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: WHEN TO START AND WHEN TO STOP BIOLOGICAL THERAPY?

SUMMARY: *The main goals of inflammatory bowel disease (IBD) treatment are to achieve sustained clinical, biochemical and endoscopic remission, prevent the development of complications, reduce the need of surgery and improve the patients' quality of life with restoring normal bowel function. These goals can be achieved only if we use effective therapy before the development of structural damage of the bowel. Biological therapy is currently the most effective treatment option, which has been used for the treatment of IBD almost 20 years. The present paper provides a suggestible guideline about the introduction and discontinuation of biological therapies with the consideration of practical viewpoints.*

Keywords: *Crohn's disease, ulcerative colitis, biological therapy, prognostic factors, early disease, stopping therapy*

Magy Belorv Arch 2017; 70: 127–131.

A gyulladásoos bélbetegségek [IBD: Crohn-betegség (CB), colitis ulcerosa (CU)] többnyire progresszív lefolyást mutató kórképek, amelyekben az alkalmazott gyógyszeres terápia ellenére is számolhatunk sebészeti beavatkozást is igénylő komplikációk kialakulásával. A CB lefolyása során évről évre nő a szűkülettel, illetve sipolyképződéssel járó viselkedésforma gyakorisága, amelyek növelik a sebészeti beavatkozások iránti igényt.^{4, 14} Harminc évvel a diagnózis felállítását követően a reszekciós műtétek kumulatív kockázata 64%-os felnőttekben.¹⁴ CU-ban a betegség az esetek 35%-ában proximális irányú terjedést mutat, ezzel párhuzamosan nő a műtéti kockázat is. A teljes betegség-lefolyást figyelembe véve az esetek 30–40%-ában válhat szükségessé a vastagbél eltávolítása CU-ban.^{10, 13}

Az IBD-s betegek kezelésének legfőbb célja a krónikus gyulladás kontrollálása révén a mihamarabbi klinikai és endoszkópos remisszió elérése a szövódmények kialakulásának megelőzése és az életminőség hely-

reállítására érdekében. A terápiás stratégia tervezése során már a diagnózis idejében fontos felmérnünk, hogy mely betegekben várható agresszív betegség-lefolyás. A 40 éves kor alatt kezdődő, a diagnóziskor perianalis sipolyképződéssel, felső tápcsatornai érintettséggel vagy kiterjedt colitisszel jelentkező betegség, a korai szisztémás szteroidkezelés szükségessége, az endoszkópia során mély fekélyek jelenléte, a szövettanilag igazolt granuloma, a dohányzás és a magas szerológiai titerek egytől egyig a progresszív betegség-lefolyást előrejelző tényezők.²¹

Napjainkban az IBD-s betegek ellátása elsősorban a felépítő és a gyorsított felépítő kezelési elvek alapján történik. Előbbi esetében az aktuális terápiás döntést a betegség aktivitása és a korábbi kezelés hatékonysága határozza meg, míg utóbbi esetében az immunszuppresszív és biológiai terápia korai alkalmazása a betegség természetes lefolyásának megváltoztatására irányulva célozza meg a minél tartósabb klinikai válasz

elérését. Egy magyarországi tanulmány, amely a hazai IBD kor és nem szerinti prevalenciáját, valamint a különböző életkori kategóriákban alkalmazott terápiás stratégiát mérte fel CB-ben és CU-ban, a gyógyszeres kezelés jelentős különbségeit igazolta az eltérő korcsoportokban. Fiatalabb betegcsoportban az agresszívabb kezelési elvek érvényesültek elsősorban, ezek a betegek gyakrabban részesültek immunszuppresszív és anti-TNF-kezelésben.¹² Az Európai Crohn Colitis Társaság (ECCO-European Crohn's Colitis Organisation) legfrissebb ajánlása a TNF- α -gátló vagy integrinblokkoló kezelést szteroidrefrakter esetekben, illetve szteroidkezelést követő relapszus esetén javasolja CB-ben, a lokalizációtól függetlenül.⁷ Kiterjedt vékonybélbetegségben a korai TNF- α -gátló kezelés mérlegelését javasolja csakúgy, mint azokban a betegekben, akikben a klinikai prediktorok alapján rosszabb betegségelfolyás várható.⁷ CU-ban szteroid-, illetve immunmoduláns kezelésre refrakter betegekben javasolja a biológiai kezelés bevezetését. Az ajánlásban a TNF- α gátlók és a vedolizumab mellett a tofacitinib is szerepel.⁹ A terápia időzítése fontos, hiszen az igazán hatékony, a betegség lefolyását is befolyásolható kezelés minél korábban történő bevezetése esetén több lehetőségünk van a szerkezeti károsodás megelőzésére, mint később, amikor már szövődmények megjelenése után próbálkozunk a betegség lefolyását módosító kezeléssel.⁴ A korai betegség meghatározása azonban nem egységes a két kórképben. Míg CB-ben a korai betegség jól definiált entitás, CU-ban közel sem lehet ennyire egyértelműen behatárolni azt. CB-ben a klinikailag, biokémiailag, endoszkóposan és radiológiailag aktív, de stenotizáló, illetve penetráló szövődmények kialakulásával még nem járó, kettő vagy annál kevesebb éve fennálló betegséget értünk korai CB alatt, abban az esetben, ha CB-hez társuló műtét még nem történt és a beteg immunmoduláns kezelésben még nem részesült.¹⁷ A korai betegségben alkalmazott biológiai terápia hatékonysága igazoltan jobb a betegség későbbi szakaszában alkalmazott kezelésnél.¹⁹ A már túl későn indított biológiai terápia esetén gyakrabban számíthatunk hatásvesztés fellépésére és a toxicitás veszélye is nagyobb lehet az egyidejű gyógyszeres kezelések miatt.

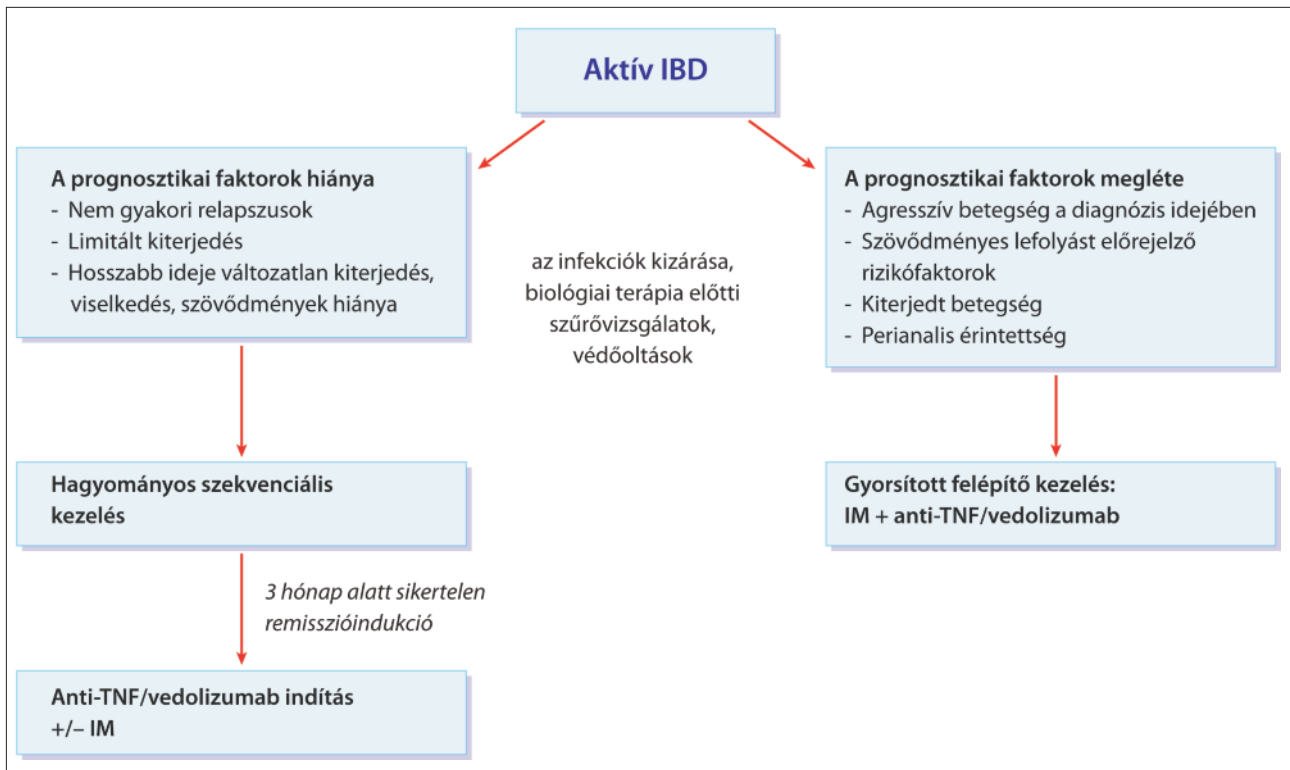
Rheumatoid arthritises betegekben végzett tanulmányok a korán megkezdett biológiai kezelés mellett kevesebb mellékhatást igazoltak jó hatás mellett.¹⁷ A finanszírozó által meghozott szabályok, a szteroidok túl gyakori és túl hosszú ideig tartó használata, a mellékhatásoktól való félelem, a terápiarefrakter betegség esetén a leghatásosabb kezelési lehetőség túl korai kihasználásától való aggodalom és a kezelés leállításával kapcsolatos egyértelmű ajánlások hiánya egyaránt szerepet játszik abban, hogy a biológiai terápia alkalmazására nem kerül sor korábban. Az anti-TNF készítmények klinikai hatásossága jelentősen nem különbözik,

a 6. hónapra elért klinikai remissziós arány megközelítőleg 30% infliximab, adalimumab és certolizumab esetén is.^{3, 20} A közelmúltban elérhetővé vált $\alpha 4\beta 7$ integrin gátló vedolizumab klinikai alkalmazását jelenleg elsősorban a TNF- α -gátlókra mutatott hatásvesztés vagy allergiás reakció képezi, noha ennél a készítménynél is, csakúgy, mint bármelyik második vonalban alkalmazott TNF-blokkoló szernél, a biológiai terápia naiv betegekben a klinikai válasz aránya magasabb a már biológiai kezelésben részesült betegekhez képest.⁶

A biológiai terápia indítása tehát javasolt a mérsékelt súlyos-súlyos aktivitást mutató IBD esetén, a betegség progresszív lefolyását előre jelző faktorok hiányában a szekvenciálisan felépített konzervatív kezelésre 3 hónap alatt remisszióba nem kerülő terápia-refrakter/intoleráns vagy szteroiddependens betegekben, illetve prognosztikai faktor(ok) megléte esetén a szűrővizsgálatok elvégzését és a fertőző szövődmények kizárását követően gyorsított felépítő kezelés részeként. A prognosztikai faktorokat az 1. ábra részletezi.

A biológiai terápia optimális alkalmazása során a gyakorlatban számos kérdés merülhet fel nemcsak az azal kapcsolatban, hogy mikor és mely betegekben a legideálisabb a kezelést elkezdni, hanem hogy mikor kell leállítani az alkalmazott terápiát. IBD-s betegek gondozása során egy terápiás szer leállítása többnyire akkor jön szóba, ha a kezeléssel nem értük el a várt jótékony hatást, ha mellékhatások lépnek fel a gyógyszer alkalmazása során, ha a beteg tartósan remisszióba került és a kezelés már inkább negatív irányba befolyásolja az életminőségét, de anyagi okok és compliance-problémák is állhatnak a terápialeállítás megfontolásának hátterében. Noha az elmúlt években több tanulmány is foglalkozott a biológiai terápia alkalmazhatóságának optimális időtartamával, a kezelés leállításának egyértelmű időpontját valójában nem tudjuk megmondani.

A STORI vizsgálat során a legalább egyéves kombinált immunszuppresszív és infliximabterápiát kapó, legalább 6 hónapja szteroidmentes remisszióban levő Crohn-betegekben az infliximab leállítását követően mérték fel a relapszus arányát. Eredményeik azt mutatták, hogy a terápialeállítást követően a betegek közel felében egy éven belül relapszus következett be: az egyéves relapszusaránya $43,9 \pm 5,0\%$ -nak bizonyult.⁵ A betegség kiújulásának jelzői között a korábbi sebészeti beavatkozás hiányát, a $14,5$ g/dl vagy az alatti szérumbemoglobin-szintet, a férfi nemet, a $6 \times 10^9/l$ feletti fehérvérsejtszámot, a 0-nál nagyobb CDEIS- (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) értéket, a 2 mg/l vagy azt meghaladó infliximab-völgyszintet, a 300 μ g/g feletti székletkalprotektin-értéket, a leállítást megelőző 6–12 hónapban alkalmazott szteroidkezelést és az 5 mg/l vagy a feletti CRP-értéket jelölték meg.



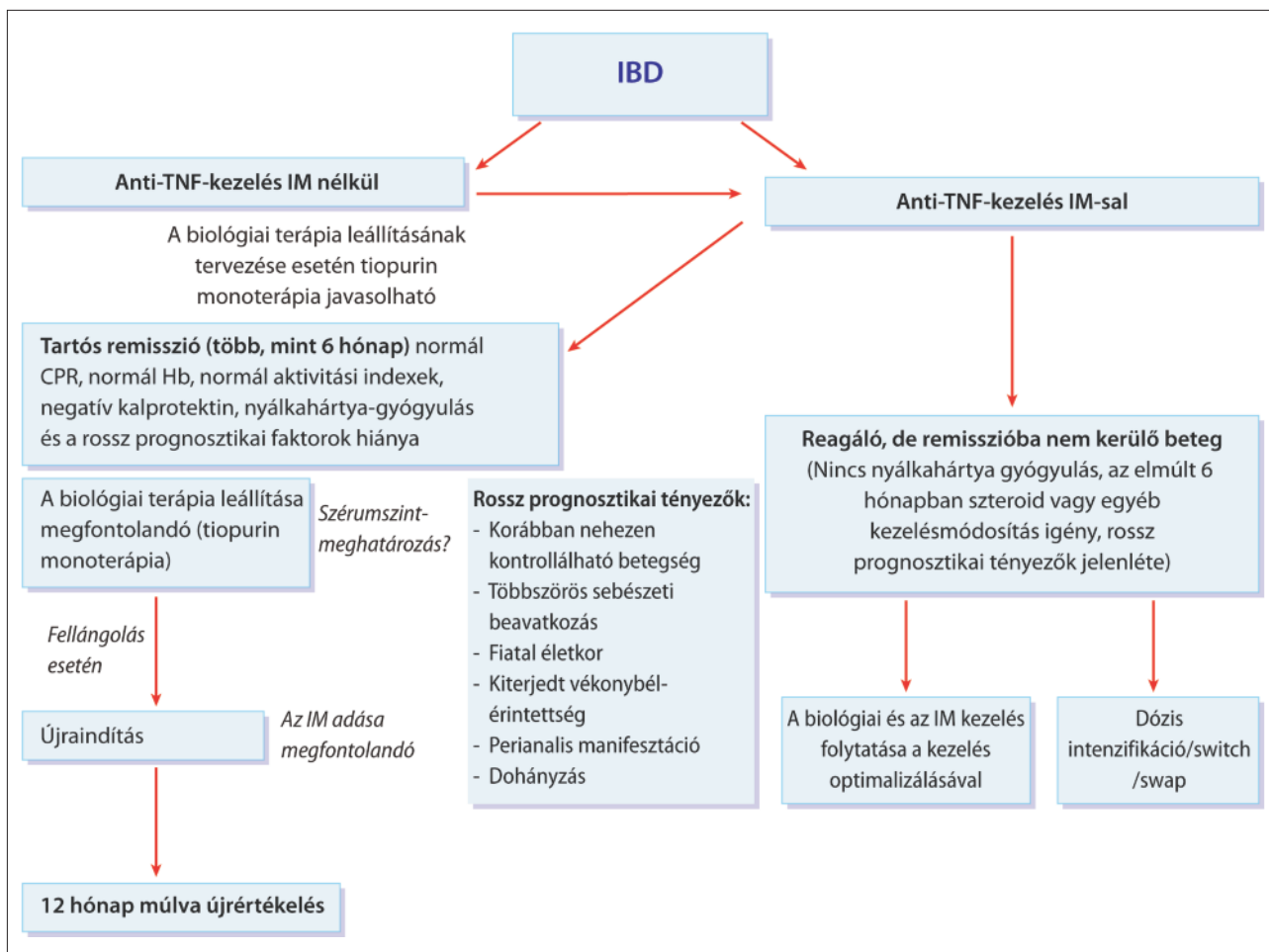
1. ábra. A biológiai terápia indítási stratégiája IBD-ben

Korábbi munkánk során mi is azt találtuk, hogy az egyéves infliximabkezelést követően klinikai remisszióban levő IBD-s betegek között a kezelés újraindításának aránya CB-ben 45%, CU-ban 35% volt – előbbi esetben átlagosan 6, utóbbi esetében átlagosan 12 hónappal a leállítást követően. CB-ben a relapszust előre jelző tényezők között a biológiai kezelés megkezdésekor alkalmazott szteroidkezelés, a dohányzás, a dózisintenzifikáció, a leállításkor emelkedett CRP-érték és a megelőző anti-TNF-kezelés álltak, míg CU-ban a relapszussal mindössze a megelőző biológiai kezelés mutatott összefüggést.^{5, 16} A kezelés leállítását követően évről évre igazoltan nagyobb a relapszus aránya, továbbá az sem egyértelmű, hogy egy remisszióban levő beteg esetében meddig is szükséges alkalmazni a kezelést. A biológiai terápia leállítása ideális esetben csak klinikai, biokémiai és endoszkópos remisszió esetében jöhet szóba, a relapszusra hajlamosító tényezők figyelembevételével. A gyógyszer szérumszintjének meghatározása a terápia leállítása előtt segítséget nyújthat a döntésben, hiszen paradox módon, az alacsony szérumszintet mutató betegekben a relapszus aránya kisebb – valószínűleg azért, mert ezekben a betegekben a TNF- α -függő gyulladásos mechanizmus nem érvényesül már.^{2, 18}

A terápia leállításánál figyelembe kell vennünk, hogy mi szól mellette, illetve ellene. A kezelés leállítása mellett szól a beteg kérése, a terápia költségvona-

ta, az adverz események megjelenése, a tartósan elért klinikai, biokémiai és endoszkópos remisszió, valamint a tartós remisszió esetén tervezett terhesség. A terápia folytatása azonban megfontolandó a beteg kérésének megfelelően, amennyiben többszörös sebészeti beavatkozás szerepel az anamnézisben, a megelőző kezelésekre mutatott intolerancia esetén, akkor, ha a korábbi terápiás próbálkozások sikertelennek bizonyultak, a beteg a biológiai terápia mellett azonban remisszióba került, valamint a szövődményes lefolyást előre jelző prognosztikai faktorok jelenlétekor.¹¹ Ahogy a fent részletezett vizsgálatok eredményeiből is látszik, a biológiai terápia leállítását követően a betegek egy részében várhatóan fellángol a betegség. A kezelés újraindításának hatékonysága fontos szempont a terápia leállításának tervezésekor. A klinikai vizsgálatok alapján azonban elmondható, hogy a biológiai terápia újraindítása a betegek több mint 90%-ában sikeres, noha az immunogenitás miatt az infúziós reakció kialakulására akár 20%-ban is számíthatunk az újraindított kezelés során. Az újraindított kezelésre adott válasz rövid távú jelzője az egyidejű immunmoduláns kezelés alkalmazása, hosszú távon az eredményesség a leállítást megelőző remisszióval mutatott összefüggést a leuveni munkacsoport vizsgálata alapján.^{15, 1}

Összefoglalva tehát, a Crohn-betegség (CB) és a colitis ulcerosa (CU) progresszív lefolyást mutató betegségek, amelyek gyakran a tápcsatorna irreverzibilis



2. ábra. A biológiai terápia leállítási stratégiája IBD-ben

károsodása révén sebészeti reszekciót tesznek szükségessé. A gyulladós bélbetegség kezelésének egységes célja a betegség progressziójának megállítása, a komplett remisszió elérése és a betegség természetes lefolyásának megváltoztatása. E célok elérése kizárólag a betegek szoros, rendszeres követésével, a betegség aktivitásának monitorozásával és az alkalmazott terápia időben történő optimalizálásával valósulhat meg. A biológiai terápia indítása és leállítása minden beteg esetén személyre szabottan, a prognosztikai faktorok figyelembevételével kell, hogy megtörténjen. Az 1. és 2. ábra a javasolható start és stop stratégiák folyamatát foglalja össze a döntés megkönnyítése érdekében.

Irodalom

1. Baert F, Drobne D, Gils A, Vande Casteele N, Hauenstein S, Singh S, Lockton S, Rutgeerts P, Vermeire S: Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; **12**: 1474-1481
2. Ben-Horin S, Chowers Y, Ungar B, Ben-Horin S, Chowers Y,

- Ungar B, Kopylov U, Loebstein R, Weiss B, Eliakim R, Del Tedesco E, Paul S, Roblin X: Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predict successful drug withdrawal. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; **42**: 356-364.
3. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF: Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007; **132**: 52-65.
 4. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre JP: Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2002; **8**: 244-250.
 5. Farkas K, Lakatos PL, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Papp M, Palatka K, Bálint A, Bor R, Wittmann T, Molnár T: Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy. *Scand J Gastroenterol* 2013; **48**: 1394-1398.
 6. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; **369**: 699-710.

7. **Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO:** 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2016; **11**: 3-25
8. **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group:** Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; **359**: 1541-1550.
9. **Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, Tavares de Sousa H, Dignass A, Carbonnel F:** Third European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2017, 1-24
10. **Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzén H:** Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; **89**: 1005-1013
11. **Kamm MA, Ng SC, De Cruz P, Allen P, Hanauer SB:** Practical application of anti-TNF therapy for luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; **17**: 2366-2391
12. **Kürti Z, Végh Z, Golovics PA, Fadgyas-Freyler P, Gece KB, Gönczi L, Gimesi-Orszagh J, Lovász BD, Lakatos PL:** Nationwide prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Hungary: A population-based study based on the National Health Insurance Fund database. *Dig Liv Dis* 2016; **48**: 1302-1307
13. **Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V:** Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; **107**: 3-11.
14. **Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J:** Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; **49**: 777-782.
15. **Louis E1, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Porcher R, Painsaud G, Piver E, Colombel JF, Lemann M; Groupe D'etudes Thérapeutiques Des Affections Inflammatoires Digestives:** Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; **142**: 63-70.
16. **Molnár T, Lakatos PL, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Horváth G, Papp M, Palatka K, Nyári T, Bálint A, Lőrinczy K, Wittmann T:** Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **37**: 225-233.
17. **Peyrin-Biroulet L, Loftus E, Colombel JF, Sandborn WJ:** Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials. *Gut* 2010; **59**: 141-147.
18. **Pittet V, Froehlich F, Maillard MH, Mottet C, Gonvers JJ, Felley C, Vader JP, Burnand B, Michetti P, Schoepfer A; EPACT-II Update Panellists:** When do we dare to stop biological or immunomodulatory therapy for Crohn's disease? Results of a multidisciplinary European expert panel. *J Crohns Colitis* 2013; **7**: 820-826.
19. **Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Li J, Kent JD, Pollack PF:** Early Crohn's disease shows high levels of remission to therapy with adalimumab: Sub-analysis of Charm. *Gastroenterology* 2007; **132(Suppl 2)**: A-147.
20. **Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ; PRECISE 2 Study Investigators:** Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007; **357**: 239-250.
21. **Yarur JA, Strobel SG, Deshpande AR, Abreu MT:** Predictors of aggressive inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011; **7**: 652-659.

Levelezési cím: Dr. Farkas Klaudia
 Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 6720 Szeged, Korányi fasor 8–10.
 Tel: +36 (62) 545-189
 e-mail: farkas.klaudia@gmail.com

A NYÁLKAHÁRTYA-GYÓGYULÁS ÉS A KÓRLEFOLYÁS ÖSSZEFÜGGÉSE GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN

Dr. Palatka Károly

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: Gyulladásos bélbetegségekben a nyálkahártya-gyógyulás a gyulladással eltérések és a fekélyek teljes hiányát jelenti és az endoszkópos pontrendszerekkel jellemezhető (Mayo endoszkópos score 0, SES-CD 0, CDEIS 0). Szerkezeti alapja a szabályos nyálkahártya-barrier, amelynek része az ép intestinalis epithelium. A kezelésre használt gyógyszerek, elsősorban az azathioprin és az anti-TNF-alfa antitestek képesek nyálkahártya-gyógyulást indukálni. A nyálkahártya-gyógyulás előre jelzi a hospitalizációs igény csökkenését, a fenntartható klinikai remissziót és a sebészi beavatkozások számának csökkenését. Crohn-betegségben a teljes nyálkahártya-gyógyulás nem jelentősen előnyösebb, mint a részleges javulás a sebészeti beavatkozások és a hospitalizáció szempontjából, de előre jelzi a nagyobb klinikai remissziós arányt. A jövőben a nyálkahártya-gyógyulás felmérését új endoszkópos pontrendszerek, szérummarkerek és a nyálkahártya keresztmetszeti szerkezetét tükröző képpalkotó technikák segíthetik. A nyálkahártya-gyógyulás a klinikusok számára jelenleg az IBD-kezelés egyik legfontosabb célja kell legyen.

Kulcsszavak: gyulladásos bélbetegség, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, nyálkahártya-gyógyulás

Palatka, K: CORRELATION BETWEEN ENDOSCOPIC MUCOSAL HEALING AND CLINICAL OUTCOMES IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY: Mucosal healing in IBD is defined as the complete absence of ulcers and inflammatory lesions, and usually refers to endoscopic scores for assessment of disease activity (Mayo score 0, SES-CD 0, CDEIS 0). The structural basis is an intact mucosal barrier including intestinal epithelial cells. Anti-inflammatory drugs such as azathioprine and anti-TNF antibodies can induce mucosal healing. Mucosal healing predicts lower hospitalization rates, sustained clinical remission and fewer surgeries. Complete healing is not significantly more favorable in Crohn's disease than partial healing for predicting surgeries or hospitalizations, but it did predict higher rates of clinical remission. Future assessments of mucosal healing may relate to new endoscopic scores, serum markers and cross-sectional imaging techniques. Mucosal healing should be recognized by clinicians as a key goal for IBD therapy.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, mucosal healing

Magy Belorv Arch 2017; 70: 132–135.

A gyulladásos bélbetegségek, a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa ismeretlen eredetű, krónikus, immunmediált gyulladással járó kórképek, amelyek a gastrointestinalis rendszer különböző mértékű érintettsége mellett gyakran extraintestinalis tünetekkel is járnak. A háttérben a bélbaktérium-flóra hatására létrejövő kóros immunválasz áll genetikailag fogékony egyénekben.

A változatos szervi érintettség, a betegség hullámzó lefolyása, a laboratóriumi leletek bizonytalansága színes klinikai képet eredményez, amelynek jellemzésére különböző pontrendszereket használnak. Ezek a szubjektív panaszok, az objektív tünetek és a laboratóriumi eltérések mellett az endoszkópos nyálkahártya-eltéréseket is tartalmazzák. A terápiás lehetőségek javulásával a célok is változnak: a tüneti javulás mellett a gyul-

ladással járó folyamat befolyásolása, a biológiai remisszió elérése, a visszafordíthatatlan szövődmények megelőzése elérhető célként jelenik meg. Miután a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség elsősorban a bélrendszer, a nyálkahártya, illetve a bélfal betegsége, a diagnózis felállítása, valamint a két betegségforma elkülönítése is az endoszkópos nyálkahártyaképen alapul. Ennek javulása, valamint a nyálkahártya-gyógyulás kulcsfontosságú cél, illetve végpont a betegség kezelésében. A klinikai vizsgálatok mellett ma a klinikai gyakorlati irányelvek részeként is megjelenik a nyálkahártya-gyógyulás mint fontos kezelési végpont.⁶ Tagadhatatlan fontossága ellenére a nyálkahártya-gyógyulás klinikai jelentősége, az endoszkópos kép javulása és a klinikai tünetek, a biokémiai paraméterek közötti kapcsol-

lat, valamint annak a betegség hosszú távú kimenetelére való hatása nem teljesen egyértelmű.

A kérdés megválaszolását nehezíti a nyálkahártyagyógyulás meghatározásával kapcsolatos bizonytalanság, a gyógyulás mértékének jelentősége, ami eltérő lehet a két betegségformában.

A nyálkahártyagyógyulás meghatározása

Szakmai konszenzus alapján nyálkahártyagyógyuláson a szabályos endoszkópos megjelenés helyreállítását egy korábbi gyulladt területen, illetve a fekélyek és a gyulladás makroszkópos és mikroszkópos jeleinek hiányát értjük. A teljes nyálkahártyagyógyulás az endoszkóposan szabályos megjelenésű nyálkahártya, ami colitis ulcerosában Mayo endoszkópos subscore = 0, Crohn-betegségben a SES-CD (simple endoscopic score of severity) = 0. A részleges nyálkahártyagyógyulás meghatározása kevésbé egyértelmű, a minőségi javulást jelző „endoszkópos javulás” vagy „a fekélyek hiánya” jellemzéstől a mennyiségi értelmezést adó pontrendszerekig különböző módzatok vannak. Ez utóbbiak esetében colitis ulcerosában a Mayo endoszkópos score 1, Crohn-betegségben a SES-CD meghatározott csökkenése jelenti a részleges nyálkahártyagyógyulást.^{7, 16}

Szemben a colitis ulcerosával, CD-ben, amelyben progresszív, a teljes falat érintő károsodásról van szó, kérdéses a nyálkahártyagyógyulás jelentősége. Ugyanakkor a mágneses rezonancia enterográfia (MRE), amely alkalmas a falvastagság, az oedema, a mély fekélyek és szűkületek, valamint a környező szövetek megítélésére, egy prospektív multicentrikus vizsgálatban jó összefüggést mutatott a Crohn-betegség endoszkópos súlyossági indexszel, illetve az endoszkópos képpel.¹⁵ Az endoszkópos technológiák fejlődése, a nagyfelbontású, nagyító, filter és kromoendoszkópiák, illetve az *in vivo* szövettani vizsgálatot célzó új technikák, elsősorban a konfokális lézer endomikroszkópia átértékeli a makroszkópos nyálkahártyagyógyulás fogalmát.¹⁴ A funkcionális *in vivo* képalkotó vizsgálat a helyi barrierdiszfunkció megítélésére alkalmas lehet a klinikai relapszus előre jelzésére. Ezek az új vizsgálatok, betekintést engedve a bél szerkezetébe és funkciójába, a jövőben új prediktorként szerepelhetnek a Crohn-betegség megítélésében.

A nyálkahártyagyógyulás elérése

A legtöbb alkalmazott gyógyszeres kezeléssel ismert, hogy képes nyálkahártyagyógyulást elérni, ezért a választás a betegség súlyossága alapján történik.

Különbőség észlelhető a két betegségforma között a különböző kezelések hatékonyságát illetően a nyálkahártyagyógyulás elérésében. A kortikoszteroidok és az

5ASA képesek nyálkahártyagyógyulást indukálni colitis ulcerosában. Ugyanez nem mondható el CD-ben. Ez valószínűleg a transmuralis és a nyálkahártyagyulladás közötti különbségnek tulajdonítható, valamint a két gyulladásos forma egyéb sajátos tulajdonságainak. Az azathioprin- és az anti-TNF-alfa-kezelések viszont képesek különböző mértékű nyálkahártyagyógyulást indukálni mind CD-ben, mind CU-ban a rendelkezésre álló különböző erősségű vizsgálati eredmények alapján.

A nyálkahártyagyógyulás jelentősége

Bár a nyálkahártyagyógyulásnak mint az IBD-kezelés végpontjának biológiai magyarázata kézenfekvő, a bizonyítékok, amelyek annak prognosztikai értékét, klinikai jelentőségét igazolják, nem egyértelműek. Az egyik legjelentősebb populációs alapú vizsgálatban a nyálkahártyagyógyulás fontosnak bizonyult egyes végpontokat illetően. A norvég CD kohorszban a diagnózist követő egy évben elért nyálkahártyagyógyulás prediktívnek bizonyult a sebészi beavatkozások számának csökkenésére, a szteroidigény csökkenésére, de nem jelezte a klinikai remissziót és a szubjektív panaszok csökkenését. Ugyanabban a vizsgálatban, colitis ulcerosában a nyálkahártyagyógyulás a colectomiák szükségességének csökkenését jelezte, ugyanakkor a nyálkahártyagyógyulása nem volt prediktív más végkimenetelre vonatkozóan.⁸ Más vizsgálatban CD-ben az endoszkópos makroszkópos gyógyulás prediktív volt a kórházi kezelés és a sebészi beavatkozások igényének csökkenésére, ugyanakkor a teljes nyálkahártyagyógyulás nem bizonyult előnyösebbnek a részleges gyógyuláshoz képest.¹⁷

Egy 19 vizsgálatban összesen 2256 beteget érintő metaanalízis során az adatok szigorú elemzése a korai nyálkahártyagyógyulás jelentőségét mutatja. Mind CD-ben, mind colitis ulcerosában a különböző kezelési módzatok mellett elért endoszkópos nyálkahártyagyógyulás szorosan összefüggött a nagy sebészi beavatkozások, a hospitalizáció és az aktív betegség csökkenésével. Jelenleg ez a vizsgálat adja a legerősebb bizonyítékokat a nyálkahártyagyógyulás kedvező prognosztikai értékére vonatkozóan.² Összehasonlítva a teljes nyálkahártyagyógyulást a részlegessel, az előbbi mindhárom kimenetelre vonatkozóan kedvezőbb prognózist igazolt. A jelentős sebészi beavatkozások szempontjából vizsgálva a részleges nyálkahártyagyógyulás ugyanolyan értékes volt, mint a teljes nyálkahártyagyógyulás Crohn-betegség esetében. Ugyanakkor a klinikai remisszió elérésére és fenntartására vonatkozóan a teljes nyálkahártyagyógyulás szignifikánsan hatékonyabb. Mindez arra utal, hogy hasznos a betegség aktivitásának mély elfojtása a sebészi beavatkozást igénylő szövődmények megelőzéséhez szüksé-

ges szinten túl, illetve a gyulladás megfelelő gátlása a teljes nyálkahártya-gyógyulás kialakulásáig csökkenti a betegség fellángolásának valószínűségét.

Az endoszkópos követés során érdekes összefüggés mutatkozott a teljes és részleges nyálkahártya-gyógyulás között a remisszió szempontjából. A két gyógyulási forma predikciós értéke időben erősödik; közvetlen az endoszkópiát követően a remisszió relatív valószínűsége azonos a két csoportban, de a követés során a két csoport divergál, a teljes nyálkahártya-gyógyulást mutatók között nagyobb a valószínűsége a remisszió fennmaradásának.² A metaanalízis értékét csökkenti az elemzett vizsgálatok heterogenitása, különösen a nyálkahártya-gyógyulás meghatározásának változó kritériumai miatt.

A nyálkahártya-gyógyulás gyakorlati vonatkozásai

Mind CD-ben, mind colitis ulcerosában elérhető a nyálkahártya-gyógyulás különböző gyógyszerek használatával, és jobb klinikai kimenetellel társul (szteroidmentes remisszió, kevesebb műtét és hospitalizáció).^{1,4} A nyálkahártya-gyógyulás ezáltal nemcsak a klinikai vizsgálatok fontos végpontja, de a napi gyakorlat célja, ami megváltoztatja a kezelési stratégiát egy gyors felépítő kezelési módozat alkalmazásával.

Ennek a gyakorlatnak része a megfelelő időben elvégzett ismételt endoszkópos vizsgálat, ami irányítja a kezelést. A kezelés megkezdése előtt, a dóziszváltoztatások alkalmával, a gyógyszer váltása, és a kezelés leállítása esetén is szükséges az endoszkópia. Az endoszkópos eredmény által vezérelt kezelési módszer potenciális értékét mutatja egy 233 IBD-s betegben végzett vizsgálat, amelyben a nyálkahártya-károsodást mutató betegekben sokkal nagyobb volt a kezelés megváltoztatásának valószínűsége, mint a nyálkahártya-gyógyulással rendelkezők esetén (80% vs. 20%; $p < 0,001$).²⁰ Ileocoecalis reszekció után egy évvel több guideline javasolja endoszkópia végzését a profilaktikus kezelés tervezése céljából,⁵ ezzel együtt ez szakértői véleménynek számít, igazán bizonyító erejű vizsgálati eredmény nem áll rendelkezésre. A gyakorlatban, ha a posztoperatív Rutgers-score > 2 a műtétet követő 6–12 hónapban, a kezelés változtatása indokolt lehet thiopurinkezelés indítása, a kezelés optimalizálása vagy anti-TNF-alfa-kezelés irányába.

Más klinikai helyzet, amely az endoszkópos kép alapján irányítható, az anti-TNF-alfa-kezelés megszakításáról történő döntés. Egy 115 Crohn-beteget tartalmazó prospektív vizsgálatban, szteroidmentes remisszió esetén, egyéves anti-TNF- és antimetabolit kezelés után az endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás (CDEIS = 0) normális CRP és hemoglobin mellett 80%-ban jelezte előre a fenntartható remissziót. A nyálkahártya-gyógyulás tehát támogathatja a döntést

azokban az esetekben, amikor az anamnézis, a beteg állapota, a kiegészítő vizsgálatok alapján felmerül a kezelés kihagyásának lehetősége.¹²

A nyálkahártya-gyulladás biomarkerei, mint a CRP, a széketkalprotektin vagy a laktoferrin, képesek jelezni a nyálkahártya-gyógyulást, de a pontos összefüggések bizonyítása még hiányzik.^{10, 18, 19} Egy 77 Crohn-beteget felvonultató vizsgálatban 200 mg/g küszöbérték fölötti kalprotektinszintnek 94%-os pozitív és 61%-os negatív prediktív értéke volt az endoszkópos nyálkahártya-aktivitás előrejelzésében (CDEIS > 3). Anti-TNF-alfa-kezelést követően a kalprotektin normalizálódása előre jelezte a Crohn-betegség kedvező kimenetelét a nyálkahártya-gyógyulással.^{9, 13} A CRP 12 héten belüli normalizálódása adalimumabkezelés után 201 Crohn-beteget tartalmazó vizsgálatban jól korrelált a makroszkópos nyálkahártya-gyulladással.¹¹ Az antimikrobiális peptidok mellett az adaptív immunrendszer aktivitását jelző gének jelzői lehetnek az endoszkópos és szöveti nyálkahártya-gyógyulásnak. Az oszteoprotegerin, a sztanniokalcin-1, a prosztaglandin-endoperoxid-szintáz-2, az interleukin-13-receptor-a2 és az interleukin-11 expressziója különböző az anti-TNF-alfa-reszponderekben és az anti-TNF-alfa-kezelésre nem válaszoló colitis ulcerosás betegekben, jelezve a gyulladást, illetve a nyálkahártya-gyógyulás jelenlétét.³ További vizsgálatok szükségesek a szérummarkerek és a génexpressziós mintázatok, valamint a nyálkahártya-gyógyulás közötti kapcsolat tisztázásához gyulladással járó bélbetegségekben.

Következtetések

A gyógyszeres kezelés fejlődésével a terápiás célok is változtak CD-ben és CU-ban, a kezelés hatékonyságát jelző nyálkahártya-gyógyulás elérhető céllá vált. A makroszkópos nyálkahártya-gyógyulás meghatározása nem egységes, de többnyire elfogadott, hogy a nyálkahártyafekélyek hiánya alapvető kritérium. Colitis ulcerosában a teljes nyálkahártya-gyógyulás a kezelés 8. hetében jól jelzi a szteroidmentes klinikai remissziót és a colectomiaarány csökkenését.

A nyálkahártya-gyógyulás fontos terápiás végpontként jelenik meg a klinikai vizsgálatokban. A klinikai gyakorlatban előre jelzi a betegség lefolyását posztoperatív körülmények között ileocoecalis reszekciót követően, jelzi a korai választ az anti-TNF-alfa-kezelésre CU-ban, és segít a biológiai kezelés dózisoptimalizációjában, a gyógyszerváltásban, illetve a kezelés leállításában. CD-ben a gyógyulás mértékének jelentősége nem egyértelmű, de kedvező kórlefojással társulhat, ami a szteroid-, a hospitalizációs és a sebészi igény csökkenését jelenti.

A nyálkahártya-gyógyulás az IBD természetes lefolyásának jelentős pozitív változásával társul. Sajnos

jelenleg a leghatékonyabb kezeléssel sem érhető el minden esetben a nyálkahártya gyógyulása. Másrészt, a kezelés mellett elért klinikai remisszióhoz nem szükséges feltétlenül a makroszkópos endoszkópos gyógyulás, ugyanakkor a nyálkahártya-gyógyulás jobban összefügg a remissziófenntartással, mint önmagában a tünetek megszűnése.

A jövőben az új endoszkópos módszerekkel pontosan felmérve a nyálkahártya szerkezetét és funkcióját, pontosabb döntéseket hozhatunk, megcélözva a nyálkahártya-barrier teljes hisztológiai, ultrastrukturális vagy akár funkcionális gyógyulását.

Irodalom

1. **Allez M, Lemann M:** Role of endoscopy in predicting the disease course in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 2626-32.
2. **Andrew R. Reinink, Terrence C. Lee, Peter DR:** Higgin's Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis *Inflamm Bowel Dis* 2016; **22**: 1859–1869.
3. **Arijs I, Li K, Toedter G:** Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2009; **58**: 1612-19.
4. **van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P:** Mucosal healing and anti TNFs in IBD. *Curr Drug Targets* 2010; **11**: 227-33.
5. **van Assche G, Dignass A, Reinisch W:** The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010; **4**: 63-101.
6. **Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN:** Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015; **148**: 1035–1058.e3.
7. **Ferrante M, Colombel JFF, Sandborn WJ:** Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC. *Gastroenterology*. 2013; **145**: 978–986.e5.
8. **Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA:** Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007; **133**: 412–422.
9. **Hamalainen A, Sipponen T, Kolho KL:** Infliximab in pediatric inflammatory bowel disease rapidly decreases fecal calprotectin levels. *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 5166-5171.
10. **Hanai H, Takeuchi K, Iida T:** Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2004; **49**: 1438-1443.
11. **Kiss LS, Szamosi T, Molnar T:** Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **34**: 911-922.
12. **Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G:** Groupe D'études Thérapeutiques Des Affections Inflammatoires Digestives. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; **142**: 63-70.e65;
13. **Molander P, Af Bjorkesten CG, Mustonen H:** Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNFalpha blocking agents. *Inflamm Bowel Dis*. 4 January 2012. doi:10.1002/ibd.22863
14. **Neumann H, Neurath MF, Mudter J:** New endoscopic approaches in IBD. *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 63e8.
15. **Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, Paredes JM, Martínez-Pérez MJ, Blanc E, Arévalo JA, Aduna M, Andreu M, Radosevic A, RamírezMorros AM, Pinó S, Gallego M, Jauregui-Amezaga A, Ricart E, Panés J:** Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; **146**: 374-382.e1 [PMID: 24177375 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.055]
16. **Osterman MT:** Mucosal healing in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013; **47**: 212–221.
17. **Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M:** Mucosal healing predicts longterm outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; **15**: 1295–1301.
18. **Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E:** Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **28**: 1221-1229.
19. **Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL:** Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; **14**: 40-46.
20. **Thakkar K, Lucia CJ, Ferry GD:** Repeat endoscopy affects patient management in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**: 722-727.

Levelezési cím: Dr. Palatka Károly
Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
Fax/telefon: +36 (52) 255-842
e-mail: palatka@med.unideb.hu

SZULFANILUREÁK: HYPOGLYKAEMIA, BÉTA-SEJT-KIMERÜLÉS, SÚLYGYARAPODÁS. ÁLLÍTÁSOK, NÉZETEK ÉS IGAZOLHATÓ HÁTTERÜK. ÚJABB ADATOK A DIFFERENCIÁLT SZULFANILUREA-KEZELÉS KÉRDÉSKÖRÉHEZ

Dr. Winkler Gábor^(1, 2)

(1) Szent János Kórház Budapest, II. Belgyógyászat-Diabetológia, az SE ÁOK Oktató és gyakorló osztálya

(2) Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: Bár a szulfanilureák használata az újabb, korszerű vércukorcsökkentők forgalomba kerülésével visszaszorult, továbbra is helyük van a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében. Sőt, egyedi tulajdonságaik mind pontosabb megismerésével egyre több adat támasztja alá differenciált alkalmazásuk indokoltságát. A közlemény a gyógyszercsoport leggyakrabban hangoztatott hátrányai, a hypoglykaemiakockázat, béta-sejt-kimerülés, súlygyarapodás és a kedvezőtlen keringési hatások tükrében tekinti át a rendelkezésre álló adatokat. Rámutat a pancreasszelektív származékok – a hazai forgalmazásban lévő változatok közül a gliclazid és a funkcionálisan pancreasszelektív természetű glimepirid – előnyeire, kiemelve a gliclazid receptorális hatásokon túlmutató kedvező sajátosságait, antioxidáns természetét és hemobiológiai hatásait.

Kulcsszavak: szulfanilureák, receptorális hatások, nem receptorális sajátosságok, gliclazid

Winkler G: SULFANYLUREAS: HYPOGLYCEMIA, BETA-CELL DEPLETION, WEIGHT GAIN. STATEMENTS, VIEWS AND THEIR REALISTIC BACKGROUND. RECENT DATA ON THE ISSUE OF DIFFERENTIATED SULFONYLUREA TREATMENT

SUMMARY: Though the use of sulfonylureas decreased with the appearance of newer modern antidiabetics, they still have their place in the blood glucose lowering treatment of type 2 diabetes. Moreover, due to the continuously growing knowledge on their individual characteristic more and more data support the justification of their differentiated application. The article overviews recent observations of the tailored sulfonylurea therapy in the mirror of the most frequently mentioned disadvantages of the group, the hypoglycemia risk, beta-cell depletion, weight gain and unfavorable cardiovascular effects. Individual advantages of pancreas-selective compounds – on the present Hungarian market gliclazide and the functional pancreas-selective glimepiride – are pointed out, highlighting beneficial nature beyond receptorial specificity of the afore mentioned drug, its antioxidant property and favorable haemobiological effects.

Keywords: sulfanylureas, receptorial and non-receptorial effects, gliclazide

Magy Belorv Arch 2017; 70: 136–143.

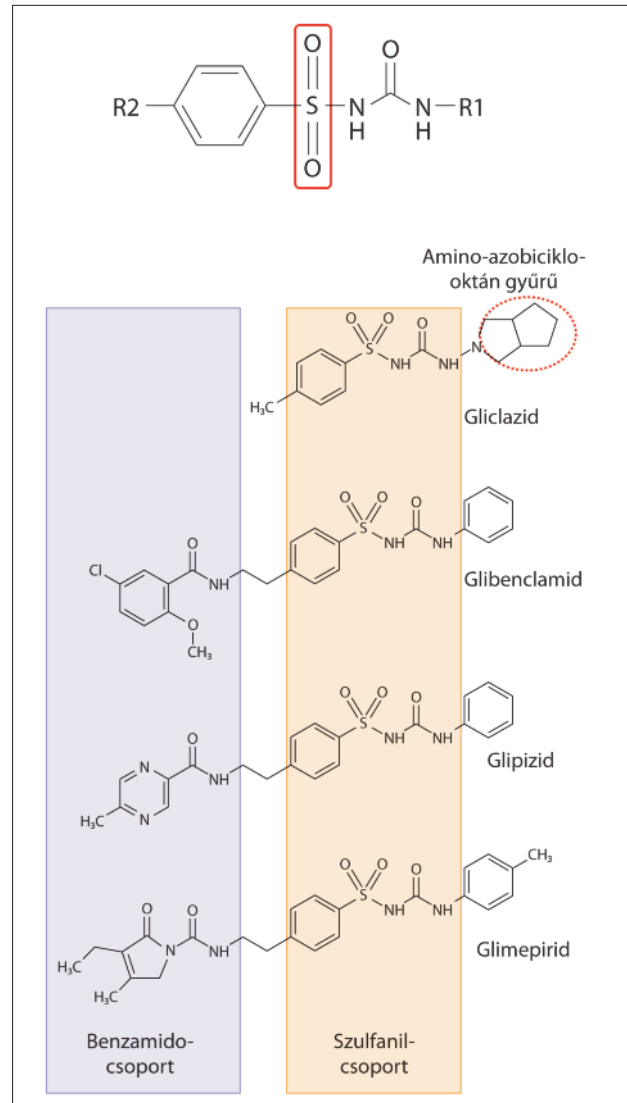
Mind általánosabban elfogadott, hogy a szulfanilurea (SU-) vegyületek közös vércukorcsökkentő természetük mellett egyedi sajátosságaikban különböznek egymástól, eltérő antihyperglykaemiás hatásuk erőssége és tartama is. Számos adat támasztja alá, hogy SU-kezelés indításakor – ha a választást a veseműködés jelentős károsodása nem korlátozza – mind az inzulinszekréción befolyásoló, mind az extrapancreaticus hatások tekintetében a pancreasszelektív származékok alkalmazása a legcélravezetőbb.^{1, 17, 45, 46} Ugyanakkor, a csoportra jellemző hátrányok – súlygyarapodás, hypogly-

kaemiakockázat, béta-sejt-kimerítés – említésekor továbbra is a sommás véleményformálás a jellemző, nem mérlegelve az egyes származékok közötti lehetséges különbségeket.^{13, 41} A közlemény e kedvezőtlen tulajdonságokat veszi górcső alá és tekinti át a differenciált SU-alkalmazás elméleti hátterét, valamint az indokoltságát alátámasztó újabb klinikai adatokat.

Szulfanilureák, receptoriális és nem receptoriális hatások

A vércukorcsökkentő SU-vegyületek felépítése egyező: a molekula középrészét a szulfanil csoportot is tartalmazó S-arilszulfanilurea struktúra képezi, amelynek egyik láncvégi, fenil gyűrűjéhez az R2 jelű benzamido csoport, másik, urea csoportú végéhez a változó szerkezetű R1 gyök kapcsolódik (1. ábra). (A kialakult szóhasználat a szorosan vett szulfanil csoportot tartalmazó molekularész egészét szulfanil végnek nevezi). E vegyületek az SU-receptorhoz két molekularésszel, a szulfanil, illetve a benzamido véggel kapcsolódhatnak. Az R1 gyökhöz kapcsolódó toldalék a vegyület nem receptoriális sajátosságaiban játszhat szerepet, így pl. a gliclazidban található amino-azobicyklooktán gyűrűt a molekula hemoreológiai¹⁶, antioxidáns⁴⁰ és adhéziós molekula (ICAM-1-) expressziót csökkentő természetével²⁴ hozzák összefüggésbe. Feltételezések szerint e molekularész áll a gliclazid előnyös hemobiológiai-endothelvédő, fibrinolitikus hatásai háttérében is.

Jól ismert, hogy az inzulinválasztást az ATP-függő káliumcsatorna (KATP) záródása, valamint az azt követő sejtfelszíni depolarizáció és intracelluláris ionáram-változás indítja el. Ez áll az emelkedő vércukorszint inzulintermelést kiváltó természete és – végső soron – az inzulinszekretagóg vegyületek hatásának háttérében is (a hatás molekuláris mechanizmusa azonban készítménycsoportonként eltérő, amint erre még visszatérünk). Az SU-receptor – a KATP-csatorna fő, ezért a napi gyakorlatban azzal azonosított eleme – a sejtfelszínen elhelyezkedő ATP-kötő kazetta fehérjék képviselője³. Heterooktamer szerkezetű: négy külső, az SU-molekulák elsődleges kapcsolódását biztosító alegységből (SUR: SU receptor subunit) és négy belső, a káliumion-áramot szabályozó részből (KIR: kalium inwardly rectifying subunit) épül fel. A SUR struktúra SUR1, 2a, 2b, illetve 2c szerkezetű lehet, míg a KIR e receptorformációban leggyakrabban a 6.1, illetve 6.2 jelzésű változatban fordul elő. A SUR/KIR kapcsolódás szövetspecifikus természetű. A pancreas béta-sejtjeiben SUR1/KIR6.2, a cardiomyocytákban SUR2a/



1. ábra. A szulfanilurea alapszerkezet (fent, vörössel jelezve a szorosan vett szulfanil csoport). Az R2 jelű toldalék a benzamido molekularész helyét, az R1 a szulfanil molekularész helyét jelöli. Az ábra alsó részén második generációs szulfanilurea-vegyületek láthatók. A gliclazidban az R1 molekularészhez kapcsolódik a nem receptoriális sajátosságokban szerepet játszó amino-azobicyklooktán gyűrű

Rövidítések: **ADVANCE** (vizsgálat): Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation; **ADVANCE-ON:** az ADVANCE utánkötési szakasza; **AMP:** adenzin-monofoszfát; **ATP:** adenzin-trifoszfát; **CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **DEXA:** kettős energiájú röntgenabszorpciometria (dual x-ray absorptiometry); **EPAC2A:** intracelluláris szabályozó tényező (exchange protein activated by cyclic AMP islet/brain isoform); **GFR:** glomerularis filtrációs ráta; **ICAM-1:** intracelluláris adhéziós molekula; **KATP:** ATP-függő káliumcsatorna; **KIR:** a szulfanilurea-receptor kálium-ionáramot szabályozó, belső alegysége (kalium inwardly rectifying subunit); **MODY:** a monogén diabetes egyik csoportja (maturity onset type diabetes in the young); **MR:** elhúzódo hatóanyag-kioldódású gyógyszer (modified release); **NAD(P)H:** nikotinsavamid-adenin-dinukleotid (foszfát) redukált alakja; **OR:** esélyhányados (odds ratio); **SU:** szulfanilurea; **SUR:** a szulfanilurea-receptor külső alegysége (sulphonylurea receptor subunit); **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus; **UGDP** (vizsgálat): az Egyesült Államokban, 2-es típusú cukorbetegség körében végzett tanulmány (University Group Diabetes Program)

KIR6.2, az érrendszer simaizomsejtjein SUR2b/KIR6.2 fordul elő. A SUR1 alegység mindkét SU-kötőhelyet tartalmazza, a SUR2 jelűeken azonban csak benzamido-kötőhely van. Azok az SU-vegyületek tehát, amelyeknek nincs benzamido csoportja – ilyen az első generációs származékok közül a tolbutamid és az e tekintetben kevésbé vizsgált tolazamid, a második generációs vegyületek között a gliclazid –, terápiás dózisban nem kötődnek az extrapancreaticus szövetek KATP-csatornához.¹ Funkcionálisan pancreasszelektív viselkedésű a glimepirid is, mert bár van benzamido csoportja, ennek sajátos, más vegyületekétől eltérő, pirrolidongyűrűs szerkezete folytán nem kapcsolódik a SUR2 struktúrákhoz.¹ (A KATP-csatorna zárása eredményezi az inzulinszekréció serkentését az inkretin hatású szerek esetében is, ott azonban nem a készítmények közvetlen receptorkapcsolódása, hanem a hatásuk eredményeként bekövetkező ciklikus AMP képződés fokozódása vezet a csatorna záródásához.)³⁷

A receptorstimuláció tekintetében pancreasszelektív hatás a prandialis inzulinszekréció első, korai fázisának erőteljes serkentését eredményezi, és nem jár a kardiovaszkuláris rendszer KATP-csatornáinak zárásával. Ez utóbbi eredményeként nem gátolja az ischaemiás prekondicionálás védőhatásának érvényesülését és a vasorelaxációt.^{1, 45, 46}

A béta-sejtek KATP-csatornájának záródásában fontos szerepet játszik egy elsősorban a ciklikus AMP által aktivált plazmatényező, az EPAC2A (exchange protein activated by cyclic AMP), amelynek feladata részben a csatorna glükózérzékenységének erősítése, részben az inzulin exocytosisához szükséges kalcium-beáramlás biztosítása. Az EPAC2A expresszióját mind az inkretinek (és az inkretin hatású szerek), mind – egyes adatok szerint eltérő mértékben – az SU-vegyületek fokozzák.⁵

Hypoglykaemiakockázat

Az SU-k eredményezte inzulinelválasztás – az inkretin hatásmechanizmusú szerek glükózfüggő hatásával szemben – „mindent vagy semmit” természetű, lényegében az élettani inzulinszekréció „potenciózása”. Ez azt jelenti, hogy ha lekötődnek a béta-sejtek KATP-csatornához, az aktuális vércukorszinttől függetlenül megindul az inzulin kibocsátása. Ez az indoka e készítmények éhgyomorra, étkezés előtt történő bevitelének: ahhoz, hogy az emelkedő vércukorszint triggerelő hatását erősíthessék, már jelen kell lenniük az SU-receptoron (azaz a KATP-csatornán). E hatásmechanizmus az adásukat kísérő nem kívánt vércukoresések fokozott kockázatával jár. Több megfigyelés támasztja alá azonban, hogy az egyes SU-származékok hypoglykaemiarizikója eltérő,^{5, 17, 19} bár az adatok nem konzekvensek.⁹

A források nagy része azon szerek esetében, amelyek hatástartama rövid (pl. glipizid), vagy kifejezetten a prandialis inzulinszekréció első fázisát serkentik (pancreasszelektív származékok), ritkább hypoglykaemia-előfordulásról számol be a második szekréciós fázist erőteljesen serkentő, hosszabb hatású szerekéhez képest (chlorpropamid, glibenclamid [gliburid]).⁴³ A GUIDE vizsgálatban, amely a szerkezetében is,²⁷ illetve a csak funkcionálisan pancreasszelektív gliclazid MR, illetve glimepirid adását kísérő hypoglykaemiagyakoriságot hasonlította össze, a gliclazid MR mind a súlyos, mind az összes hypoglykaemia előfordulása tekintetében kedvezőbbnek bizonyult.³² Három, Ramadan idején folytatott vizsgálatban a gliclazidszedés során előfordult hypoglykaemiagyakoriság (8,7, 1,8, illetve 6,4%) érdemben nem különbözött a vilda-, illetve sitagliptin adása során megfigyelttől (6,0, 3,89, illetve 6,7%), szemben más SU-származékokéval, amelyek alkalmazását jóval nagyobb előfordulási arány kísérte (9,1–19,1%).²¹ (A vizsgálok véleménye szerint e speciális életviteli időszak hypoglykaemiaveszélyét valamennyi készítmény esetében tovább csökkenti a nem reggel, hanem az esti étkezés előtt történő gyógyszerbevitel.)

A gliclazid e tekintetben előnyösebb voltának magyarázatoként a SUR-specifitás mellett két további lehetőség is felmerült. Az egyik, hogy kísérletes vizsgálatok szerint a gliclazid SU-receptorhoz történő kötődése más származékokénál gyorsabb, és hamarabb le is disszociál receptoráról.³⁹ A másik, hogy míg az SU-k többsége serkenti az EPAC2A faktor aktivitását, a gliclazid nem, vagy csak kevésbé,^{36, 42} ami elvben kisebb béta-sejt-terhelést eredményezhet. A megfigyelések egyelőre nem konzisztensek.¹⁵

Mindent összevetve kétségtelen, hogy az SU-k adása a hypoglykaemia fokozott kockázatával jár, amit növel a veseműködés beszűkült volta (GFR <30 ml/min/1,73 m²), a nagy dózisok és a hosszú hatású készítmények alkalmazása.⁶ Ez utóbbi tekintetben különösen kerülendő a béta-sejtbe be is jutó (internalizálódó) glibenclamid (a tengerentúli nevezéktanban: gliburid). A kockázatot csökkentheti pancreasszelektív hatású szer választása, csak a szükséges mértékű kezdő adag és fokozatos dóziszfelépítés alkalmazása („start low, setup slow”).³⁹ Nem lehet eléggé hangsúlyozni az időben történő kezelésindítás, illetve kezelésváltás jelentőségét. Ha SU bevezetése/kiegészítő adása („add-on” kezelés) már mérsékelt vércukor- vagy HbA_{1c}-emelkedés mellett megtörténik, elkerülhető a magasabb vércukorszintet kísérő glüko-, illetve lipotoxicitás béta-sejtműködést gátló hatása, és ennek leküzdésére az indokoltnál erőteljesebb béta-sejt-stimuláció alkalmazása.

Béta-sejt-kimerülés

Az inzulinszekréció serkentésének fent összefoglalt mechanizmusa elvben béta-sejt-kimerítő (depletáló) természetű. Ennek ellentmond, hogy sokunk gyakorlatában vannak 10–15 évet is meghaladó tartamban SU típusú szert szedők, akik anyagcserehelyzete hosszú időn keresztül stabil. Csökkenthető a béta-sejt-vesztés mértéke az indokoltnál erőteljesebb szekrécióserkentés kerülésével,³⁰ a glükóztotoxicitás lehető legteljesebb mérséklésével⁷ (időben elkezdett és csak a szükséges dózisu vércukorcsökkentő adásával), valamint a béta-sejtben is érvényesülő oxidatív hatások mérséklésével.

In vitro megfigyelések szerint a gliclazid szabadgyök-fogó, és ezáltal antioxidáns természetű.⁷ E tulajdonságával magyarázzák a magas vércukorszint okozta béta-sejt-pusztulást mérséklő hatását.⁷ Csökkenti a lipidperoxidációt is. Más adatok szerint, eltérően más SU-származékoktól – pl. a glimepiridtől, illetve a glibenclamidtól – nem fokozza a béta-sejtben az oxidatív hatások eredményeként bekövetkező reaktív oxigén-species-képződést.³¹ Béta-sejt-terhelést mérséklő természetének egy további lehetősége is felmerült: izolált-perfundált patkányszigeteken igazolták, hogy közvetlenül gátolni képes – az argininindukált – glükagonszekréciót.⁴

Az SU csoport más származékaiéhoz képest kisebb béta-sejt-terheléssel – és *in vitro* vizsgálatokban kimutatott antiapoptotikus hatásával⁴⁰ – hozható összefüggésbe, hogy több vizsgálatban a gliclazid mellett ritkább volt a másodlagos SU-rezisztencia (korábbi elnevezéssel a „Spätversager” állapot) kialakulása.^{12, 18, 30} Az értékelést nehezíti azonban, hogy közvetlen összehasonlító vizsgálatok csak kis számban és nem minden készítményre kiterjedően állnak rendelkezésre.³⁴

Súlygyarapodás

Jól ismert, hogy a 2-es típusú diabeteses (T2DM-es) betegek túlnyomó többsége túlsúlyos, illetve elhízott, és hogy a kezelés során nagy részük – sok esetben még a testsúlyelnyős vércukorcsökkentők szedése mellett is – tovább hízik. Ez a súlygyarapodás azonban nem írható kizárólag vagy elsősorban az alkalmazott gyógyszer-csoport(ok) terhére, abban a kívánttól elmaradó étrendi együttműködés és a rendszeres fizikai aktivitás hiányos vagy elégtelen volta is jelentős mértékben közrejátszik.

Az SU-król általánosan elterjedt, hogy segítik a súlygyarapodás bekövetkeztét.¹² Ezt a betegek nem kívánt vércukoreséstől való félelmével, a napszakos vércukorértékek szándékosan „magasabb tartásával” és a hypoglykaemia elkerülésének szándékával magyarázott többletétkezéssel magyarázzák. Megfelelő betegoktatás és kezelésvezetés mellett mindez jó eséllyel

elkerülhető. Bizonyítja ezt holland szerzők háziiorvosi praxisok bevonásával végzett prospektív obszervációs vizsgálata is.

E munkacsoport 5 éven keresztül követette 2958, 18 éven felüli T2DM-es, korábban legalább egy éven keresztül metformin monoterápián lévő személy SU-val kiegészített kezelésének hatékonyságát. A vizsgáltak SU bevezetése előtt >7,2% átlagos HbA_{1c}-értéke a kombinációra történő áttérés után <7,0% értékre csökkent, és a követés során ezen az értéken is maradt. Érdemi súlygyarapodás nem következett be, és e tekintetben az alkalmazott SU-származékok (gliclazid, glibenclamid, glimepirid, tolbutamid) között az első 4 évben nem volt különbség kimutatható.³⁵ (A SU-k mellett tartósan rendezett glykaemiás kontroll különösen annak fényében érdemel kiemelés, hogy egy metaanalízis szerint az orálisan alkalmazható másik inzulinszekretagóg csoport képviselői, a glükózfüggő inzulinszekréciót eredményező dipeptidil-peptidáz-4-gátlók glykaemiás hatékonysága már a második évben csökken!⁸)

Egy másik vizsgálatban újonnan felismert, életmódkezelés után metformin, akarbóz, illetve gliclazid monoterápiára kerülő, >18,0 – <35,0 kg/m² testtömeg-indexszel, 7,0–10,0% közötti HbA_{1c}-értékkel rendelkező, rendezett keringési állapotú és veseműködésű, 35–75 éves T2DM-es személyek anyagcsereértékeit és testösszetétel-változását követték hat hónapon keresztül. A testtömeg jellemzésére DEXA-scant, illetve egyszemes hasi CT-vizsgálatot alkalmaztak, mérték a plazma leptin- és adiponektintartalmát is. Metformin mellett a testsúly és a zsírtömeg szignifikáns mértékben csökkent, a zsírtömeg érdemben változatlan maradt. Akarbóz szedése során sem a testsúly, sem a zsírtömeg nem változott. A gliclazidot kapók testsúlya és zsírtömege nőtt, zsírtömege minimális mértékben csökkent. A haskőrfogat, a leptin- és az adiponektinszint, valamint a hasi zsírszövet százalékos aránya értékelhető mértékben egyik csoportban sem változott. A vizsgálat értékét rontja a bevontak alacsony száma (összesen 86 fő) és a követés rövid tartama, fölveti azonban, hogy a gliclazid szedése során megfigyelt súlygyarapodás nem a zsírtömeg növekedésével kapcsolatos (és nem járt a visceralis zsírszövet arányának kimutatható növekedésével sem).⁴⁴ Az eredmény megerősítéséhez hosszabb távú és nagyobb eset-számú vizsgálatok szükségesek.

Szív-érrendszeri mortalitás

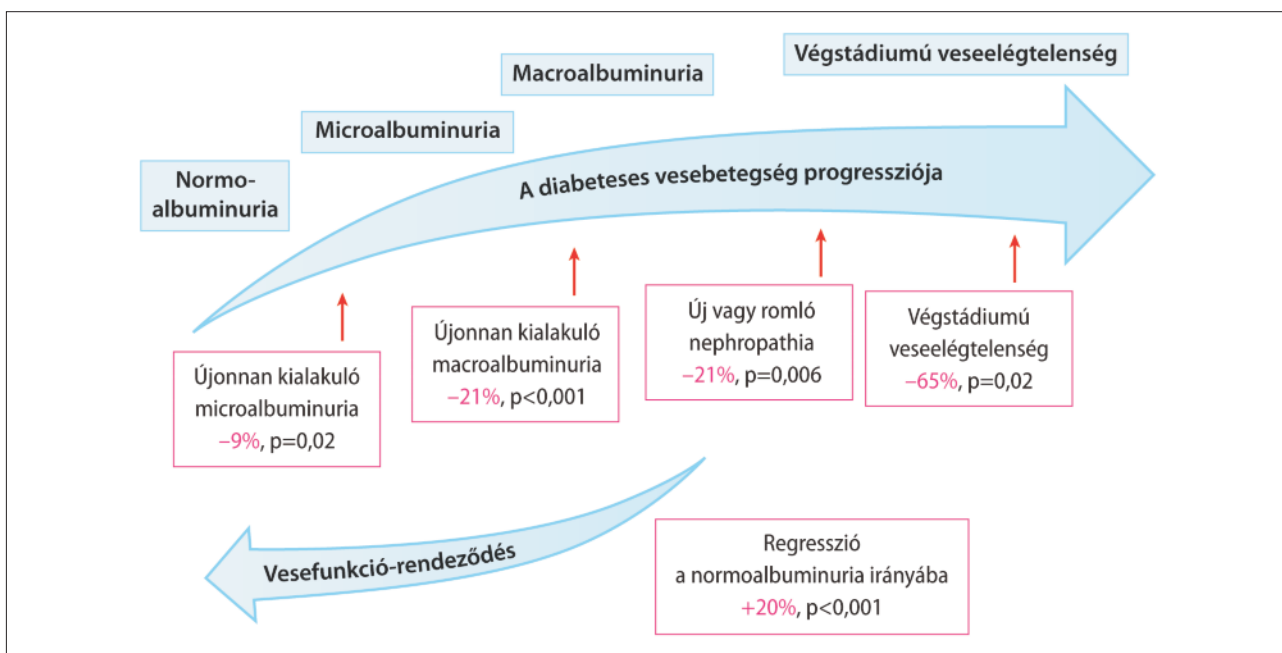
Korábbi megfigyelések arra utaltak, hogy az SU-k fokozzák a keringési eredetű halálozást. Ezt erősítette meg az első generációs SU-származékokkal végzett, a diabetológia első „mérőföldkő” tanulmányának tekinthető UGDP vizsgálat – amely statisztikai számításait, mint ismert, utóbb újra elvégezték, és ennek eredmé-

nyeként részben módosultak a vizsgálat megállapításai is –, és erre utaltak a második generációs vegyületekkel kapcsolatos első adatok is.²⁸ Mára e kapcsolat árnyaltabb megvilágításba került: egyrészt az elemzések egy része nem erősíti meg az SU-k érdemi keringési kockázatot fokozó hatását,²⁸ másrészt több megfigyelés szerint az egyes származékok veszélyeztető hatása eltérő: gliclazid – és az adatok egy része szerint glimepirid – alkalmazásakor kisebb, mint glibenclamid vagy tolbutamid szedése esetén.^{23, 28, 29, 38} Ez utóbbit magyarázhatja az előbbiek SUR2-aktiválástól mentes – és így az ischaemiás prekondicionálást nem gátló – volta, valamint a nem kívánt vércukoresések ritkább előfordulása. Ugyanakkor egy másik vizsgálatban szívelégtelenség miatt kórházba utalt T2DM-es személyek keringési halálzásában nem találtak érdemi különbséget az egyes SU-származékok között.²

Egy munkacsoport retrospektív adatfeldolgozásban elemezte az 1946-tól (EMBASE adatbázis), illetve 1966-tól (MEDLINE) 2014 végéig megjelent, SU-kat, illetve – kontrollcsoportként – más vércukorcsökkentőt szedő T2DM-es személyekkel folytatott, egyenként ≥ 52 hetes randomizált-kontrollált tanulmányokat, ahol az összes, illetve keringési halálzás, szívinfarktus, illetve stroke-előfordulás fellelhető volt. Összesen 47 vizsgálatot találtak a kritériumoknak megfelelőnek, amelyek összesen 37 650 személy adatait tartalmazták. Az SU-kat egységes csoportként tekintették, az egyes származékokat külön-külön nem értékelték. Meghatározták különböző keringési események bekövetkeztének kontroll ágon alkalmazott kezeléshez viszonyított

relatív kockázatát (odds ratio: OR) és 95%-os megbízhatósági tartományát (confidence intervall: CI). Azt találták, hogy sem az össz- (OR 1,12% [CI: 0,96–1,30]), sem a keringési halálzás (1,12 [0,87–1,42]), sem a szívinfarktus (0,92 [0,76–1,12]), sem a stroke (1,16 [0,81–1,65]) tekintetében nem volt igazolható az SU-k szignifikáns mértékű kockázatot fokozó hatása.²⁸

Másik szerzőcsoport két dániai adatbázis felhasználásával, az elemzésbe vontak átlagosan 9 éves követésével azt vizsgálta, hogyan alakul különböző inzulinszekretagóg vércukorcsökkentőkkel (SU – gliclazid, glimepirid, glibenclamid, glipizid, tolbutamid –, illetve meglitinid – repaglinid – származékokkal) újonnan indított monoterápia keringési kimeneteli mutatókat (össz- és keringési halálzás, szívinfarktus, stroke) befolyásoló hatása a metformin monoterápia alatt állókhoz hasonló, T2DM-es személyekben. A metformin mellett előforduló gyakoriságot egynek tekintették. Külön alcsoportba sorolták a szívinfarktuson már átesett, külön az infarktustól addig mentes betegeket. Azt találták, hogy a gliclazid és a repaglinid kockázatot fokozó hatása lényegesen alacsonyabb volt a vizsgált többi inzulinszekretagóg szeréhez képest. Az infarktuson már átesettek között a gliclazidhoz tartozó esélyhányados az összes (OR 0,90 [95% CI 0,68–1,20]), a keringési (0,87 [0,63–1,20]), valamint a szívinfarktus, stroke és keringési halálzás összetett végpontja tekintetében a metforminnál is előnyösebbnek bizonyult (0,86 [0,66–1,13]). Igaz a különbség nem érte el a szignifikáns mértéket.³³



2. ábra. A veseműködés mutatóinak javulása az ADVANCE és az ADVANCE-ON vizsgálatban^{25, 47}

Vesehatások

Egyes megfigyelések a gliclazid kedvező vesehatásairól számoltak be, más SU esetében hasonló közlések ez idő szerint nem ismeretesek. E származék pl. kísérletes körülmények között mérsékelte a NAD(P)H-oxidáz expresszióját, ami a glomerularis macrophaginfiltráció és a mesangialis mátrix expresszió csökkenését eredményezte. A hatást a molekula antioxidáns természetével hozták összefüggésbe.²² A gliclazid előnyös vesehatásait klinikai körülmények között az ADVANCE²⁵, illetve ADVANCE-ON vizsgálat⁴⁷ is alátámasztotta (2. ábra).

E vizsgálat részletezése meghaladja a jelen munka terjedelmi lehetőségeit. Csak annak összefoglalására szorítkozhatunk, hogy nagy szív-érrendszeri eseményen átesettek, illetve legalább egy keringési kockázati tényezővel rendelkező T2DM-es felnőttek körében indult, és 2 x 2 faktoriális elrendezéssel az intenzív vs. hagyományos anyagcserekontroll (anyagcsere ág), illetve a szoros vs. kevésbé szoros vérnyomáskontroll (vérnyomás ág) szövődménymegelőző szerepét vizsgálta. Az anyagcsere ág intenzív kezelési csoportjában az antidiabetikus kezelés alapja a módosított hatóanyag-kioldódású (MR: modified release) gliclazid volt (amellyel az anyagcserehelyzet függvényében más vércukorcsökkentő kombinálható volt, a kontrollcsoportban azonban gliclazid nem szerepelhetett). A vérnyomás ág szoros kezelésű csoportjában a kezelés perindopril-indapamid adásán alapult, szükség szerinti kiegészítéssel (a másik ágon e hatóanyagcsoportok nem szerepelhettek). Az eredeti követés átlagos időtartama 5 év volt, amit 2 évvel a vizsgálat lezárása után további 3 éven keresztül, post-trial követéses jelleggel újraindítottak (ADVANCE-ON). A veseszövődmények relatív kockázatsökkenése már az alapvizsgálatban igazolható volt (kifejezettebb mértékben az anyagcsere ágon). Az utánkövetés a kedvező eredményeket megerősítette annak ellenére, hogy mind az anyagcsere, mind a vérnyomás ágban a két-két alcsoport közötti különbség az alapvizsgálatban észlelthez képest csökkent. A levonható következtetéseket árnyalja, hogy a vizsgálat utánkövetési szakaszában csak a két hatás – anyagcserekontroll, illetve vérnyomáscsökkentés – együttes szerepét értékelték.

A gliclazid más SU-származékhoz viszonyított előnyös vesehatásait – a szérumkreatinin-szint kettőzödésének csökkenése bevonáskor megtartott veseműködésű (GFR >60 ml/min) betegekben – nagy esetszámú (n = 4486), hosszú követési idejű (átlagosan 4,7 évi) obszervációs vizsgálat is megerősítette.²⁰

Következtetések

Bár az SU-k használata az újabb, korszerűbb antidiabetikum csoportok megjelenésével kétségtelenül hát-

térbe szorult, továbbra is helyük van a T2DM vércukorcsökkentő kezelésében.^{10, 11, 14} Alkalmazásuk első-sorban finansiális megfontolásokból jön szóba, adásuk speciális javallatát képezheti a monogénes diabetes (MODY formák) előfordulása. Ha mégis SU-származékra esik a választás, a döntést megkönnyíti a receptorális – pancreasszelektív természet – és a nem receptorális tulajdonságok – hemobiológiai hatások, antioxidáns sajátosság – átgondolása. Ezek figyelembevételével a végstádiumú vesebetegség kivételével a gliclazid tűnik a legelőnyösebbnek, amely 30 ml/min GFR-értékig alkalmazható (60 ml/min GFR-érték alatt azonban dóziscsökkentés tanácsolható). Időben és a szükséges legkisebb adagban történő bevezetése, az adag fokozatos emelése tovább növeli adása biztonságosságát. A glykaemiás hatás mértékét és tartósságát – mint valamennyi SU-származék esetében – farmakogenomikai tényezők befolyásolhatják.²⁶ A kezelés eredményességének értékelése ezért gondos követést igényel.

Irodalom

1. **Abdelmoneim AS, Hasenbank SE, Seubert JM, Brocks DR, Light PE, Simpson SH:** Variations in tissue selectivity amongst insulin secretagogues: a systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2012; **14**: 130-138.
2. **Andersson C, Gislason GH, Jørgensen CH, Hansen PR, Vaag A, Sørensen R, Mérie C, Olesen JB, Weeke P, Schmiegelow M, Norgaard ML, Køber L:** Comparable long-term mortality risk associated with individual sulfonylureas in diabetes patients with heart failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; **94**: 119-125.
3. **Burke MA, Mutharasan RK, Ardehali H:** The sulfonylurea receptor, an atypical ATP-binding cassette protein, and its regulation of the KATP channel. *Circulation Res* 2008; **102**: 164-176.
4. **Cejvan K, Coy DH, Holst JJ, Cerasi E, Efendic S:** Gliclazide directly inhibits arginin-induced glucagon release. *Diabetes* 2002; **51 (Suppl 3)**: S381-S384.
5. **Confederat L, Stefan R, Lupascu F, Constantin S, Avram I, Doloca A, Profire L:** Side effects induced by hypoglycaemic sulfonylureas to diabetic patients – a retrospective study. *Farmacologia* 2016; **64**: 674-679.
6. **van Dalem J, Brouwers MCG, Stehouwer CDA, Krings A, Leufkens HGM, Driessen JHM, Driessen JHM, de Vries F, Burden AM:** Risk of hypoglycemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based study. *BMJ* 2016; **354**: 13625. doi: 10.1136/bmj.13625, pp 1-8.
7. **Del Guerra S, Grupillo M, Masini M, Lupi R, Bugliani M, Torri S, Boggi U, Del Chiaro M, Vistoli F, Mosca F, Del Prato S, Marchetti P:** Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; **23**: 234-238.

8. **Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Capuano A, Giugliano D:** Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014; **4:** e005442, pp. 1-6. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005442
9. **Evans JM, Ogston SA, Reimann F, Gribble FM, Morris AD, Pearson ER:** No differences in mortality between users of pancreatic-specific and non-pancreatic-specific sulphonylureas: a cohort analysis. *Diabetes Obes Metab* 2008; **10:** 350–352.
10. **Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G, Wittmann I (szerk.: Jermendy Gy):** Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetol Hung* 2017; **25:** 3-77.
11. **Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Fonserca VA, Garber JR, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Henry RR, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez GE, American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE):** Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016. Executive summary. *Endocr Pract* 2016, **22:** 84-113.
12. **Harrower A:** Gliclazide modified release: from once-daily administration to 24-hour blood glucose control. *Metabolism* 2000; **49 (Suppl. 2):** 7-11.
13. **Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundström LH, Almdal TP:** Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus (review). *The Cochrane Database of Systematic Review* 2013, issue 4. DOI: 1002/14651858.CD00*9008. pub2.
14. **Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR:** Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; **38:** 140-149.
15. **Jarrard RE, Wang Y, Salyer AE, Pratt EPS, Soderling IM, Guerra ML, Lange AM, Broderick HJ, Hockerman GH:** Potentiation of sulfonylurea action by an EPAC-selective cAMP analog in INS-1 cells: comparison of tolbutamide and gliclazide and a potential role for EPAC activation of a 2-APB-sensitive Ca²⁺ influx. *Mol Pharmacol* 2013; **83:** 191-205.
16. **Jennings PE:** Vascular benefits of gliclazide beyond glycemic control. *Metabolism* 2000; **49 (Suppl. 2):** 17-20.
17. **Kaira S, Gupta Y:** Sulphonylureas. *Recent Advances in Endocrinology* 2015; **65:** 101-104.
18. **Kaira S, Aamir AH, Raza A, Das AK, Azad Khan AK, Shrestha D, Qureshi MF, Fari-duddin M, Pathan MF, Jawad F, Bhattarai J, Tandon N, Somasundaram N, Katulanda P, Sahay R, Dhungel S, Bajaj S, Chowdhury S, Ghosh S, Madhu SV, Ahmed T, Buluqhaptiva U:** Place of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: a consensus statement. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; **19:** 577-596.
19. **Landman GWD, de Bock GH, van Hateren KJJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans ROB, Houweling ST, Bilo HJG, Kleefstra N:** Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLOS One* 2014; **9:** e82880, pp. 1-8.
20. **Lee Y-H, Lee CJ, Lee HS, Choe EZ, Lee B-W, Ahn CW, Cha B-S, Lee HC:** Comparing kidney outcomes in type 2 diabetes treated with different sulphonylureas in real-life clinical practice. *Diabetes Metab* 2015; **41:** 208-215.
21. **Mbanya JC, Alf-Sifri S, Abdel-Rahim A, Satman I:** Incidence of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with gliclazide versus DPP-4 inhibitors during Ramadan: a meta-analytical approach. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; **109:** 226-232.
22. **Onozato MK, Tojo A, Goto A, Fujita T:** Radical scavenging effect of gliclazide in diabetic rats fed with a high cholesterol diet. *Kidney International* 2004; **65:** 951-960.
23. **Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, Atreja A, Zimmerman RS:** The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving gliclazide, gliburide, or glimepiride monotherapy. *Diabetes Care* 2010; **33:** 1224-1229.
24. **Papanas N, Tziakas D, Chaliklas G, Floros D, Trypsianis G, Papadopoulou E, Kortsaris A, Symeonidis G, Souliou E, Maltezos E, Hatseras D:** Gliclazide treatment lowers serum ICAM-1 levels in poorly controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2006; **32:** 344-349.
25. **Perkovic V, Heersprink HL, Chalmers J, Woodward M, Jun M, Li Q, MacMahon S, Cooper ME, Hamet P, Marre M, Mogensen CE, Poulter N, Mancina G, Cass A, Patel A, Zoungas S for the ADVANCE Collaborative Group:** Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney International* 2013; **83:** 517-523.
26. **Pollastro C, Ziviello C, Costa V, Ciccodicola A:** Pharmacogenomics of drug response in type 2 diabetes: toward the definition of tailored therapies? *PPAR Res* 2015; ID 415 149, pp 1-10. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/415149>
27. **Proks, P, Reimann F, Green N, Gribble F, Aschroft F:** Sulphonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* 2002; **51 (Suppl 3):** S368-S375.
28. **Rados DV, Pinto LC, Remontí LR, Leitão CB, Gross JL:** The association between sulfonylurea use and all-cause cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLOS One* 2016; **12:** 1-22. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001992
29. **Salman IM, Inamdar N:** Effect of gliclazide on cardiovascular risk factors involved in split-dose streptozotocin induced neonatal rat model: a chronic study. *Intern J Basic Clin Pharmacol (IJBCP)* 2012; **1:** 196-201.
30. **Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, Ishihara H, Hirai M, Katagiri H, Hinokio Y, Suzuki S, Tsuji I, Oka Y:** Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treat-

- ment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; **70**: 291-297.
31. **Sawada F, Inoguchi T, Tsubouchi H, Sasaki S, Fujii M, Maeda Y, Morinaga H, Nomura M, Kobayashi K, Takayanagi R:** Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic β -cell line, MIN6. *Metabolism* 2008; **57**: 1038-1045.
 32. **Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, Novials A, Rottiers RR, Rutten GE, Shaw KM: GUIDE study:** double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; **34**: 534-542.
 33. **Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, Fosbøl EL, Køber L, Norgaard ML, Madsen M, Hansen PR, Torp-Pedersen C:** Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; **32**: 1900-1908.
 34. **Schrijnders D, Hartog LC, Kleefstra N, Groenier KH, Landman GWH, Bilo JG:** Within-sulfonylurea-class evaluation of time to intensification with insulin (ZODIAC-43). *PLOS One* 2016; jún. 21. DOI: 10.1371/journal.pone.0157668, pp. 1-8.
 35. **Schrijnders D, Wever R, Kleefstra N, Houweling ST, van Haterren KJJ, de Bock GH, Bilo HJG, Groenier KH, Landman GWD:** Addition of sulphonylurea to metformin does not relevantly change body weight: a prospective observational cohort study (ZODIAC-39). *Diabetes Obes Metab* 2016; **18**: 973-979.
 36. **Seino S, Takahashi H, Takahashi T, Shibasaki T:** Treating diabetes today: a matter of sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab* 2012; **14** (Suppl. 1): 9-13.
 37. **Seino S:** Cell signalling in insulin secretion: the molecular targets of ATP, cAMP and sulfonylurea. *Diabetologia* 2012; **55**: 2096-2108.
 38. **Simpson SCH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR:** Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**: 43-51.
 39. **Singh AK, Singh R:** Is gliclazide a sulfonylurea with difference? A review in 2016. *Expert Rev Clin Pharm* 2016; **9**: 1-38. <http://dx.doi.org/10.1586/17512433.2016.1159512>
 40. **Sliwinska A, Rogalska A, Szwed M, Kasznicki J, Jozwiak Z, Drzewoski J:** Gliclazide may have an antiapoptotic effect related to its antioxidant properties in human normal and cancer cells. *Mol Biol Rep* 2012; **39**: 5253-5267.
 41. **Sola D, Rossi L, Carnevale Schianca GP, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, Corliano F, Fra GP, Bartoli E, Derosa G:** Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci* 2015; **11**: 840-848.
 42. **Takahashi T, Shibasaki T, Park J-H, Hidaka S, Takahashi T, Ono A, Song D-K, Seino S:** Role of Epac2A/Rap1 signaling in interplay between incretin and sulfonylurea in insulin secretion. *Diabetes* 2015; **64**: 1262-1272.
 43. **Tayek J:** SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. *Diabetes Obes Metab*. 2008; **10**: 1128-1129.
 44. **Wang H, Yafang N, Yang S, Li H, Feng B:** The effects of gliclazide, metformin and acarbose on body composition in patients with newly diagnosed typ3 2 diabetes mellitus. *Curr Ther Res* 2013; **75**: 88-92.
 45. **Winkler G:** A gliclazid használata a differenciált szulfánilurea alkalmazás tükrében. *Orv Hetil* 2014; **155**: 541-548.
 46. **Winkler G:** Szulfánilureák napjaink vércukorcsökkentő kezelésében. Újabb adatok egy régi gyógyszercsoport előnyeiről és korlátairól. *Orv Hetil* 2015; **156**: 511-515.
 47. **Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME for the ADVANCE-ON Collaborative Group:** Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016; **39**: 694-700.

Levelezési cím: Dr. Winkler Gábor
Szt. János Kórház Budapest, II. Belgyógyászat-Diabetológia
1125 Budapest, Diós árok 1-3.
e-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu

AZ EOSINOPHIL OESOPHAGITIS KEZELÉSÉNEK KIHÍVÁSAI

Dr. Taller András

Uzsoki utcai Kórház, II. Belgyógyászati Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: Az eosinophil oesophagitis (EoE) elsősorban, de nem kizárólag, genetikailag predisponált egyéneken, ételallergének által kiváltott krónikus gyulladás, mely a nyelőcső funkciózavarához vezet, fibrosist majd stenosiszt okoz. Elkülönítése a gastrooesophagealis reflux betegségtől (GORB) nem mindig könnyű. A diagnózis elengedhetetlen feltétele a típusos szövettani elváltozások megléte. E harminc évvel ezelőtt még ismeretlen betegség prevalenciája folyamatosan nő. Jellemzően gyermekeket és fiatal felnőtteket érint. A kezelés lehet eliminációs diéta, gyógyszeres vagy endoszkópos terápia. Az esetek kb. felében protonpumpagátló kezelésre reagáló formáról (PPI-REE) van szó. Az elmúlt években vizsgálták az antitestekkel történő biológiai kezelési lehetőségeket, de új diétás ajánlás is megjelent.

Kulcsszavak: eosinophil oesophagitis, oesophagealis eosinophilia, protonpumpagátló-reszponzív oesophagealis eosinophilia, gastrooesophagealis reflux betegség, dysphagia, allergia, diéta

Taller A: EOSINOPHILIC OESOPHAGITIS – CURRENT THERAPEUTIC CHALLENGES

SUMMARY: Eosinophilic oesophagitis (EoE) is a chronic eosinophilic inflammatory disease triggered predominantly, but not exclusively, by food antigens. Studies suggest that genetic factors contribute, too. Oesophageal remodelling causes progressive dysfunction, fibrosis and stenosis. Distinguishing gastro-oesophageal reflux disease (GORD) from EoE might be sometimes difficult. Typical histologic features are essential to diagnosis. Prevalence, of this three decades ago unknown clinicopathological entity, is continuously increasing. Children and young adults are mainly affected. The management includes elimination diet, pharmacologic therapy and endoscopic interventions. About half of the cases are proton pump inhibitor responsive (PPI-REE). Lately studies were conducted with special antibodies and a novel step-up dietary strategy was published.

Keywords: eosinophilic oesophagitis, oesophageal eosinophilia, proton pump responsive oesophageal eosinophilia, gastro oesophageal reflux disease, dysphagia, allergy, diet

Magy Belorv Arch 2017; 70: 144–153.

Az eosinophil oesophagitis (EoE) a nyelőcső krónikus, progresszív, allergénmediált gyulladáshoz vezető betegsége, amely a genetikailag predisponált egyéneket érinti. Kialakulásában környezeti tényezőknek is szerepe van. Az első közlemény achalasiás betegen észlelt az eosinophil gastroenteritishoz hasonló oesophagealis eosinophiliáról (EE) szólt, amelyben felvetették, hogy ez az infiltráció esetleg a nyelőcső motilitásának zavarához vezethet.²⁸ Az EE-t a 90-es évek közepéig a gastrooesophagealis reflux betegség (GORB) manifesztációjának tartották.⁴⁵ Attwood és mtsai írták le 1993-ban, hogy a dysphagiával járó EE, GORB-re utaló klinikum nélkül, egy új klinikopatológiai entitás.⁶ A szakirodalomban Attwood cikkét tekintik az első EoE-ről szóló közleménynek. E kezdetben ritka betegségként számon tartott kórképről mára világossá vált, hogy a gyermekkorú étkezési-etetési problémák és a felnőttkori dysphagia és falatelakadás leggyakoribb oka.^{26, 48} Világszerte terjedőben van, de felnőttek körében legtöbbször az európai etnikumban jelentkezik, jellemzően a har-

mincas-negyvenes éveikben járókon. A férfiak háromszor gyakrabban érintettek, mint a nők.⁴⁶ Amerikai és svájci adatok szerint az incidencia napjainkra 7,4–9,45/100 000-re, a prevalencia pedig 43–57/100 000-re emelkedett.^{13, 21} Nem tisztázott, hogy az ételallergia speciális megjelenési formájának is tekinthető EoE egy teljesen új betegség-e, vagy csak mostanság került felismerésre.⁵³

Patogenezis

A patogenezis teljességgel nem ismert. Az EoE a környezeti tényezők, a genetikai adottságok és az immunrendszer komplex kölcsönhatásának következményeként alakul ki. A környezeti faktorok szerepére a megnövekedett prevalencia utalhat. Az első közlések óta folyamatosan növekvő gyakoriságban a bélflóra megváltozásához vezető, és ezáltal majd az immunválaszt is befolyásoló tényezők, mint a császármetszés, a koraszülés, a szoptatás korai elmaradása, az élet első éveit

ben folytatott antibiotikus kezelés, az ételallergia, a városi környezet is szerepet játszhat.²² A *Helicobacter pylori*nak – egyéb allergiás megbetegedésekhez hasonlóan ebben az esetben is – védős szerepe van. A *Helicobacter pylori* infekció és az EoE előfordulása között fordított arányosság mutatkozik. A baktérium jelenléte esetén EoE kisebb valószínűséggel alakul ki.⁵²

A családi halmozódás és az ikervizsgálatok a genetikára irányították a figyelmet. Alexander és mtsai 914 EoE-s beteg 2192 elsőfokú rokonának, ill. 63 ikerpárnak a vizsgálatával a családtagok között 1,8–2,4%-os előfordulási gyakoriságot találtak, kifejezettebbet a férfi ágon.³ A betegek elsőfokú rokonaiban, ill. testvéreikben a betegség kialakulásának kockázata – nemtől függően – az átlagnépességhez képest 10–64-szeres. A környezeti tényezők jelentőségére utal, hogy míg monoizigóta ikrekben 41%-os, addig heteroizigótákban csak 21%-os incidenciát mértek.

Megkülönböztetett betegcsoportnak tekinthetők az örökletes kötőszöveti betegségekben szenvedők. A kockázat itt nyolcszoros, és nagy valószínűséggel az oesophagus diffúz érintettsége alakul ki.¹ A csökkent COL8A2-expresszió és a keringésben és a szövetekben egyaránt megemelkedett TGF- β - (transzformáló növekedési faktor-béta) szint a kollagéntranszkripció zavarára utal.

Három gén oki szerepét említik leggyakrabban. A fokozott eotaxin-3- (CCL26-) expresszió hatására indul meg az oesophagusba az eosinophil sejt invázió, a lamina propria és a submucosa infiltrációja. Az eotaxin-3 gén single-nukleotid polimorfizmusa esetén az EoE nagyobb valószínűséggel alakul ki.⁷ Az allergének iránti túlérzékenységért, a basophil sejtek aktiválásáért és a Th2-immunválasz befolyásolásáért a hámsejtek fokozott TSLP- (thymic stromal lymphopoietin) expressziója felelhet, amelynek génje az 5q22 régióban található. A TSLP-polimorfizmus az EoE rizikófaktor.⁴⁴ A 2p23 lokuszban lévő CAPN14 gént az IL-13 aktiválja, a következményes fokozott calpainermelés pedig gyulladáshoz vezet.²⁷

A szövettani vizsgálat során észlelt feltűnően tág interepithelialis tér a barrierfunkció károsodására utal. Ennek hátterében a filaggrin-, a zonulin-1- és a transzmembrán glikoprotein desmoglein-1 szint csökkenését mutatták ki.^{24,42} A megnövekedett permeabilitás következtében étel- és/vagy lenyelt aeroallergének léphetnek át a mucosán. Az antigénprezentáló sejtekkel történő találkozás hatására többféle sejt, köztük az nyelőcső hámsejtjei is citokineket (IL-5, IL-9, IL-13, granulocytamacrophag kolóniastimuláló faktor) termelnek, amelyek az eosinophil sejtek éréséhez és migrációjához vezetnek. Az IL-13 a B-sejtek IgE- és IgG4-termelését, az IL-5 a csontvelőben az eosinophil sejtek érését és aktiválódását serkenti, az IL-9 pedig az IgE-kötő hízósejteket aktiválja. A Th2-sejtek által termelt IL-5

aktiválja az eosinophil sejteket és fokozza eotaxin-3 iránti érzékenységüket. Kimutatható a nem IgE-mediált, hanem a sejtközvetített immunválaszra utaló megemelkedett TNF- α -szint is. Az eosinophil sejtek által termelt TGF- β fibroblaststimulálás révén az extracelluláris mátrix felszaporodáshoz vezet. Az aktivált eosinophil sejtek granulumaiból felszabaduló anyagok a vaszkularizációt, ill. a gyulladást fokozzák. A folyamat nemcsak a mucosát érinti, hanem (a Crohn-betegséghez hasonlóan) a teljes falvastagságot, és károsodhat a neuronális plexus is. Az így elindult remodelling kezeletlenül hagyott EoE esetén nyelőcső-diszfunkcióhoz, motilitászavarhoz, falatelakadást okozó stenosiszhoz vagy egyenesen szűk lumenű (narrow) oesophaguszhoz is vezethet, és megnövekedett perforációveszéllyel is jár.

A Th2 típusú, citokinmediált immunválaszt nutritív vagy lenyelt aeroantigének indíthatják be. Az ételallergének szerepére utal, hogy bizonyos ételek kiiktatása klinikai és hisztológiai remisszióhoz, míg ezek visszadása relapsushoz vezet. Kezdetben a panaszok szezonaritása vetette fel az aeroallergének szerepét, majd később egyes adatok a keresztreakciókra irányították a figyelmet.⁵¹ A two-hit teória és a repetitív antigénexpozíció mellett szól, hogy a betegek több mint kétharmadának a körelőzményében atópiás kórképek és aeroantigének iránti túlérzékenység szerepel.

Mindezek – a gyakran emelkedett szérumszintet is figyelembe véve – IgE-mediált immunreakcióra utalnak. A kezelésben az elmúlt évekig ezért az IgE-alapú ételallergia-tesztekre épülő célzott diétákkal próbálkoztak. Hogy mégsem (csak) IgE-mediált folyamatról van szó, akkor vetődött fel, amikor az anti-IgE antitest omalizumabterápiát hatástalannak találták: csak a tünetek enyhültek, de az endoszkópos és a szövettani kép változatlan maradt.³⁸ Clayton és mtsai IgG4-depozitumot mutattak ki a nyelőcsőhamban, és emelkedett szérumszintet mértek, amely a négy leggyakoribb ételallergénnel reakciót is adott.¹⁰ Bár az IgG4 szerepe sem tekinthető tisztázottnak, ma ez látszik valószínűbbnek.⁵⁴

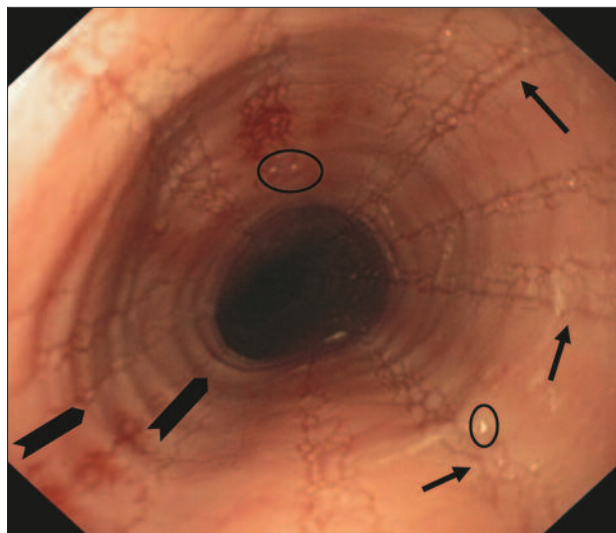
Klinikum és diagnózis

Az EoE diagnózis nyelőcsődiszfunkcióval kapcsolatba hozható panaszok (dysphagia, falatelakadás, étkezés során tapasztalt nehézségek, hányás, gastrooesophagealis reflux, epigastriális vagy hasi fájdalom) és típusos szövettani elváltozások (gyulladás eosinophil dominanciával) esetén állítható fel, akkor, ha az EE egyéb lehetséges okait kizártuk és megbizonyosodtunk afelől, hogy a tápcsatorna egyéb szakaszait érintő eosinophil gastrointestinalis betegség (EGID) sem áll fenn. A diagnózishoz tehát a klinikum, az endoszkópos és a szövettani kép együtt szükséges.

A közelmúltig gyermekeket érintő betegségnek tartották, de mára egyre gyakrabban ismerik fel felnőttek körében is. Krónikus, évek alatt progrediáló betegségről lévén szó, az sem zárható ki, hogy a megszapordott felnőttkori esetek is a gyermekkorban kezdődtek, de akkor nem kerültek felismerésre.

A gyermekkori és felnőttkori panaszok eltérőek. Kisgyermeknél a hasi fájdalom, a hányás, az étel elutasítása és a növekedésben való elmaradás a leggyakoribb probléma. Az iskoláskorúak szilárd ételek nehezített nyelését, refluxbetegségre utaló panaszokat és az étel regurgitációját élhetik meg, de a légúti panaszok (köhögés, fuldokolás, asztmás légzés, sinusitis) sem ritkák. Felnőttkorban a dysphagia és a falatelakadás a két vezető tünet. A progresszió általában lassú, a diagnózisig akár hosszú évek is eltelnek, ezért a betegek tudatosan vagy spontán, lehet, hogy kerülnek bizonyos ételeket, vagy az étkezés közben fellépő kellemetlenségeket hosszas rágással, lassú étkezéssel, gyakori ivással, kortyolgatással, vagy megfontolt, megváltoztatott fejtartás melletti nyeléssel igyekeznek elkerülni. Sgouros és mtsai a klinikai tünetek előfordulási gyakoriságát vizsgálva, 24 közlemény 325 betegének (250 férfi, 75 nő) adatait tekintették át.⁴³ Dysphagia 93%-ban, falatelakadás 62%-ban, gyomorégés 24%-ban fordult elő. A nem szíveredetű mellkasi fájdalom (non-cardiac chest pain, NCCP), az odynophagia és a hányás sem ritka panasz. A manometria a betegek 40%-ában nem specifikus motilitászavart igazolt. A felnőttek 52, a gyermekek 62–85%-ának kórelőzményében szerepelt allergia; a vérképben eosinophiliát a felnőttek 31, a gyermekek 60%-ában észleltek. Emelkedett IgE-szint 50–60%-ban mérhető.¹⁶ EoE esetén szignifikánsan gyakoribb a rhinitis allergica (OR: 5,58), az asthma bronchiale (OR: 3,06) és az ekcéma (OR: 2,86), de azt nem tudni, hogy az atópia hajlamosít-e.³¹

Az endoszkópia elengedhetetlen része a kivizsgálásnak. Fontos a típusos elváltozások ismerete, de annak tudása is, hogy az esetek egynegyedében makroszkópos eltérés nincs, a nyelőcsőhám egészségesnek látszik. EoE igazolható nyelőcső-diszfunkció miatt végzett OGD-k (oesophago-gastro-duodenoscopia) 7%-ában, de ha dysphagia volt az indikáció, akkor 23%-ban, míg falatelakadás esetén 50%-ban. Refrakter GORB esetén 1–8%, NCCP esetén pedig 6% bizonyul végül EoE-nak.³¹ A legjellemzőbb eltérések az oedema, a körkörös gyűrűk (trachealisatio), a fehéres foltokban megjelenő exsudatum, a hosszanti barázdák és a szűkület (1. és 2. ábra). Hirano és munkatársai az EREFS (endoscopic referens score) klasszifikációt javasolják a pontosabb diagnózishoz, a nyomon követhető során pedig a remisszió biztosabb megítéléséhez.²⁰ Major elváltozásnak tekintik és több súlyossági fokát állapítják meg a következőknek: oedema, koncentrikus gyűrűk (fixed rings), lepedék (exudates), hosszanti ba-



1. ábra. Endoszkópos kép (34 éves férfi): hosszanti barázdák (nyíl), körkörös gyűrűk (sávnyl), apró foltokban fehér exsudatum (kör)



2. ábra. 45 éves nő - falatelakadás miatti sürgősségi endoszkópia. Körkörös gyűrűk és hosszanti barázdák

rázdák (furrows), szűkület (strictures). Minor tünetként említik a „macskanyelőcsövet” (spontán, ill. öklendezésre vagy nyeléskor kialakuló, de levegő befújásra eltűnő tranziens körkörös gyűrűk), a szűk lumenű nyelőcsövet (narrow calibre oesophagus) és a krepp-papír nyelőcsövet (csökkent elaszticitású nyelőcső, az endoszkóp levezetése során minimális kontaktus mellett sérülékeny és biopszia vételénél nagyobb foltban könnyen leváló nyálkahártya). A közelmúlt prospektív vizsgálatában 67 lokális budesoniddal kezelt beteg esetében jól használhatónak találták a budesonid hatás lemérésére is az EREFS score-ban bekövetkező változást, javulást.¹² Általában a lepedékkel fedett területen található az eosinophil microabscessusok, ezért az

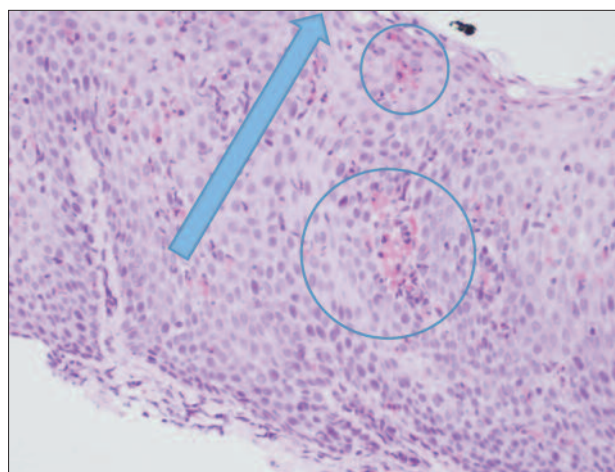
innen történő szövetszövetmintavétel ad legnagyobb valószínűséggel pozitív eredményt. Száznegyvenkét beteg multicentrikus vizsgálata során azonban úgy találták, hogy az endoszkópos eltérések nem változnak a klinikai és a szövetszöveti aktivitással együtt; a hosszanti barázdák és az oedema a betegek felében a hisztológiai remisszió ellenére fennmaradt.³⁹ Az eosinophil sejtszám változásával, a hisztológiai remisszióval csak a lepedék mennyisége függött össze. Az elváltozás nem folytonos, ezért OGD során biopsziás mintát több helyről kell venni; a 2017-es ajánlás szerint legalább hat darabot a nyelőcsőből, és biopszia szükséges (eosinophil gastroenteritis kizárása végett) a gyomorból és a duodenumból is.³¹ A mintavétel történjen a makroszkóposan egyértelműen kóros helyekről, és mindenképpen legyen biopszia a distalis és a proximalis harmadból is.

Az egészséges oesophagusban eosinophil sejt nincs. Ha azok ott megjelennek, annak a háttérben kóros folyamat áll; a kiváltó okot keresni kell (1. táblázat).¹¹

1. táblázat. Az oesophagealis eosinophilia okai

Eosinophil oesophagitis
 Gastrooesophagealis reflux betegség
 PPI-reszponzív oesophagealis eosinophilia
 Eosinophil gastrointestinalis betegség
 Achalasia
 Infekció (gomba, vírus, parazita)
 Allergia
 Coeliakia
 Crohn-betegség
 Hypereosinophil szindróma
 Gyógyszer-túlérzékenység
 Kötőszöveti betegség (pl. sclerodermia)
 Pemphigus
 Vasculitis
 Graft versus host reakció

A diagnózishoz nagy látóterenként legalább 15 eosinophil sejt jelenléte szükséges. A rutin diagnózishoz a hematoxin-eozin festés elegendő (3. ábra). A gyulladásos folyamat aktivitásának megítélésében immunhisztokémiai eljárások nyújthatnak segítséget: azonosíthatók a dentritikus Langerhans-sejtek, a T-(3/4-ük CD8⁺) és a B-lymphocyták, a hízósejtek, a degranuláció során felszabaduló fehérjék, mint pl. az MBP (major basic protein), EDN (eosinophil derived neurotoxin), ECP (eosinophil cationic protein), EPX (eosinophil peroxidase). Bár régóta ismert az eosinophil sejtek számán túl számos jellegzetes eltérés, a remisszió megítéléséhez még az elmúlt évben is kizárólag a sejtszám változását vették figyelembe. Az idén jelent meg Collins és mtsai közleménye, amelyben egy



3. ábra. Eosinophilia a felső 2/3-ban (nyíl), eosinophil microabscessusok (kör)

új és validált klasszifikációt ismertetnek. Nyolc típusos elváltozást vettek figyelembe, a súlyosságot pedig egytől négyig pontoszták.¹¹ A nyolc típusos eltérés: 1. eosinophil gyulladás (eosinophil sejtek száma nagy látóterenként), 2. bazális zóna hyperplasia (az epithelvastagság >15%-a), 3. eosinophil abscessus (intraepithelialis eosinophil sejtek góccokba tömörülve), 4. az epithelfel-színnel parallel egy sorba rendeződött eosinophil sejtek, 5. tág intercelluláris tér, 6. megváltozott (sötétvörös) festődésű felszíni epithelsejtek intraepithelialis eosinophil sejtekkel vagy azok nélkül, 7. dyskeratoticus epithelsejtek (eosinophil citoplazmával és hyperchrom maggal), 8. vaskos rostok a lamina propriában. A részletes szövetszöveti értékelés egyértelmű és biztosabb diagnózishoz segíti a klinikust, pontosabbá teheti a hisztológiai remisszió, illetve a terápia hatékonyságának megítélését.

A kontrasztanyagot nyelésvizsgálat a szűkületek, az endoszkópos ultrahangvizsgálat, a nyelőcső falában bekövetkezett remodelling, a manometria pedig a motilitászavar megítélésére használható.

A 24 órás pH-metriát korábban differenciáldiagnosztikai szempontból, a refluxbetegségtől történő elkülönítés céljából tartották fontosnak. A tünetek és panaszok, de még a szövetszöveti eltérések is részben hasonlóak e két kórképben, ezért elkülönítésük nem könnyű. A két betegség fennállhat egyszerre is, és egyik elősegítheti a másik kialakulását. Nem segít a PPI-teszt sem, mert ahogy a GORB, úgy az EoE okozta panaszok is megszűnhetnek PPI adására. Ötvenegy EoE-s beteg vizsgálata során 37%-nál volt pozitív a 24 órás pH-metria.¹⁷ Egy másik vizsgálatban pedig refluxra nem utaló pH-metriás lelettel bíró betegek 50%-a reagált a PPI-kezelésre.³⁴ Az EoE-s betegek egy részénél valóban jelentősebb reflux is kimutatható, de irodalmi adatok vannak ma arra is, hogy a PPI nemcsak savterme-

2. táblázat. A PPI lehetséges gyulladáscsökkentő hatásai

Antioxidáns hatás

Epithelsejteken kifejtett hatás

IL-13- és IL-4-stimulált eotaxin-3-expresszió gátlása
proinflammatorikus citokinek termelésének csökkentése

Neutrophil granulocytákra és monocytákra kifejtett hatás

mikroorganizmusok phagocytosisának gátlása
migráció gátlása

adhéziós molekulák expressziójának csökkentése

Endothelsejteken kifejtett hatás

proinflammatorikus citokinek termelésének csökkentése
adhéziós molekulák expressziójának csökkentése

lést gátló, hanem gyulladáscsökkentő hatású is (2. táblázat).^{8,9}

PPI-reszponzív oesophagealis eosinophilia

A PPI-kezelésre reagáló EoE-t nevezik így, és az EoE egy alcsoportjának tartják (PPI-REE). A PPI-REE-s betegek EoE-re jellemző panaszai és minden diagnosztikus feltételnek megfelelő szövettani eltérései vannak, anélkül, hogy pH-metriával GORB igazolható lenne. Nincs különbség a genetikai profilban és a hatásmechanizmusban sem.³³

Kezelés

A kezelés célja a panaszmentesség elérése, ezáltal az életminőség javítása, a gyulladás csökkentése és a funkció helyreállítása révén a sürgősségi endoszkópiát igénylő állapotok elkerülése, és a strukturális károsodások megfékezése, sőt visszafordítása. Ehhez a klinikai remisszió nem elég, hisztológiai remissziót is el kell érni.

A kezelés három pillére a gyógyszeres kezelés, a diéta és a szövödmények endoszkópos kezelése.

Gyógyszeres kezelés

Protonpumpagátlók (PPI)

A PPI-nek elsődleges szerepe van a kezelésben, hisz savtermelést gátló hatásának köszönhetően hatékony azokban az esetekben, amikor az EoE-hez a GORB vezetett, másrészt a PPI-REE esetén már a definícióból adódóan alkalmazandó gyógyszer, harmadrészt antiinflammatorikus hatásának köszönhetően fékezi a betegség kialakulásban szerepet játszó Th2-mediált gyulladást immunreakciót. Egy tavaly publikált metaanalízisben 28 közlemény 618 (188 gyermek és 431 felnőtt) betegének adatait értékelve azt találták, hogy 60,8%-os volt a klinikai és 50,5%-os a hisztológiai remisszió.³⁰ A kezelés gyermekekben a felnőttekével egyező haté-

konyságú volt. A klinikai és hisztológiai remissziót is elérők körében az emelt dózis hatékonyabb volt, mint a napi egyszer alkalmazott PPI (55,9%, ill. 49,7%-os remisszió). Kóros pH-metria esetén 65,4%-os, szabályos pH-metria esetén pedig 49,3%-os remissziót tapasztaltak. A PPI-reszponderek között a dózis lassú, fokozatos csökkentésével is fenntartható a hatás.¹⁹ A leggyakrabban alkalmazott PPI az omeprazol volt, de különbséget eddig az egyes hatóanyagok között nem észleltek.

Kortikoszteroidok

A glükokortikoidkezelés, úgy a szisztémás, mint a lokális, csökkenti az intraepithelialis eosinophil granulocytá számot, a gyulladást és a subepithelialis fibrosist is mérsékli.²⁹ Lokális flutikazon- vagy budesonidkezelés javasolt. A két készítmény egyformán hatásos; férfiakban és nőkben, gyermekekben és felnőttek esetén is 51%-os hisztológiai és 71%-os klinikai remisszió érhető el.^{2,50} Mellékhatás fenntartó kezelés mellett is csak nagyon ritkán jelentkeznek. A lenyelt inhalációs készítmény helyett hatásosabb a viszkozus formában (mézes vízzel vagy csokoládésziruppal kevert szuszpenzió) történő adagolás.¹⁵ Felnőtteknek naponta kétszer 440–880 µg flutikazon vagy napi 1-2 mg budesonid adása javasolt. Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy a gyógyszer bevitelét követően egy órán át enni és inni nem szabad. Az elmúlt hónapokban jelent meg az első gyári per os alkalmazható budesonid oldattal folytatott prospektív, multicentrikus, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat eredménye.¹⁴ A készítményt a betegek jól tűrték, és klinikai, endoszkópos és hisztológia remisszió is bekövetkezett. Mivel a szisztémás kezelés mellett nagyon gyakori a mellékhatás és szignifikáns különbség a lokálisan alkalmazott készítményekkel szemben nem mutatkozott, csak nagyon ritkán, az igazán súlyos esetekben javasolt alkalmazni szisztémásan, 1 mg/tskg adagban.

Szteroiddependens betegek esetében a hosszú távú remisszió biztosítására azathioprin- vagy 6-merkaptopurin-kezelés jöhet szóba, de ez a terápia nem terjedt el.³⁶

Biológiai terápia és kísérleti stádiumban lévő készítmények

A kezelés alapját jelentő gyulladáscsökkentő gyógyszeres terápia és a diéták hatása nem kielégítő. Az étkezési megkorlátozások a betegek elégedettségét is negatívan befolyásolják, együttműködésüket pedig próbára teszik. A patogenezis pontosabb ismeretének köszönhetően ezért ma számos készítménnyel történt vizsgálatról állnak már rendelkezésre adatok. A várt áttörés mégis elmaradt, igazán meggyőző hatást egyetlen készítmény esetében sem tapasztaltak.

A leukotriénreceptor-antagonista montelukast hatása 20 mg/nap adagban fenntartó kezelésként alkalmazva nem különbözött a placeboétól.⁴ Az IL-5-antagonista mepolizumab csökkentette, de nem normalizálta az eosinophil granulocytá számot és nem vezetett klinikai remisszióhoz, ahogy a reslizumab sem.⁵ Az anti-TNF- α infliximab EoE esetén hatástalan.⁴⁷ Az anti-IgE antitest omalizumabot is hatástalannak találták.³⁸ Egy, a Th2-sejtek prosztaglandinreceptorán ható kísérleti készítménnyel 8 hetes kezelést követően mérsékelt hisztológiai és klinikai hatást mértek.⁴⁹ IL-13 elleni antitest kezeléssel ugyan klinikai javulást nem észleltek, de a terápia befejezése után 6 hónappal is mérhető maradt a mérsékelt, de szignifikáns eosinophil granulocytá szám csökkenés.⁴⁰

Diéta

Ételallergiáról lévén szó kézenfekvőnek látszik a célzott, az allergént kiiktató diéta. Háromféle diétás forma jöhet szóba, az elemi diéta, a „tesztvezérelt” célzott diéta és az eliminációs diéta, melynek legerjedtebb, legismertebb változata a hat ételt elkerülő ún. six food elimination diet (SFED). Az első sikeres kezelést gyermekgyógyászok folytatták, mégpedig elemi diétával.²⁵ Májig ez a leghatásosabb diéta, 90%-os hisztológiai remisszióval, de betartása embert próbáló feladat, felnőtteken nem is igen sikerült alkalmazni. Az allergológus bevonásával végzett étel- és aeroallergének kimutatását célzó bőr Prick-teszt, a specifikus IgE alapú ételallergia tesztek, a basophil granulocytá aktivációs teszt, a nem IgE-mediált immunreakciók kimutatására szolgáló Patch-teszt nem hozták meg a várt gyakorlati eredményt.³⁷ A tesztvezérelt diétával mindössze 30–32%-os hisztológiai remissziót lehet elérni, ami az összes kezelési lehetőség közül a legalacsonyabb. A nehézségek miatt elemi diétát csak sikertelen gyógyszeres kezelés és eredménytelen eliminációs diétát követően javasolnak. A legerjedtebb SFED esetén a beteg nem fogyaszthat tejet/tejterméket, búzát, szóját, tojást, olajos magvakat és halat/tenger gyümölcseit. A betartott diéta 70% feletti hisztológiai remissziót eredményez. Négy élelmiszertől (tejtermék, búza, tojás, hüvelyesek) mentes diétával 54%-os, két élelmiszer (tej, glutén) kiiktatásával pedig 41%-os a remisszió. A legújabb javaslat a step-up diéta, azaz a kettő, majd ha szükségessé válik a négy és végül a hat élelmiszert kiiktató étrend.³⁵ Ez vezethet a legrövidebb idő alatt az allergén azonosításához, és ettől a módszertől várható a betegek részéről leginkább együttműködés. Hat hétig javasolják egy diéta folytatását, majd endoszkópos kontrollt biopsziával, azután az étel visszaadását és 6 hét múlva OGD-t biopsziával. Bármelyik eliminációs diétával előfordulhat, hogy évek telnek el, míg az antigént megtalálják.

Endoszkópos kezelés: tágitás

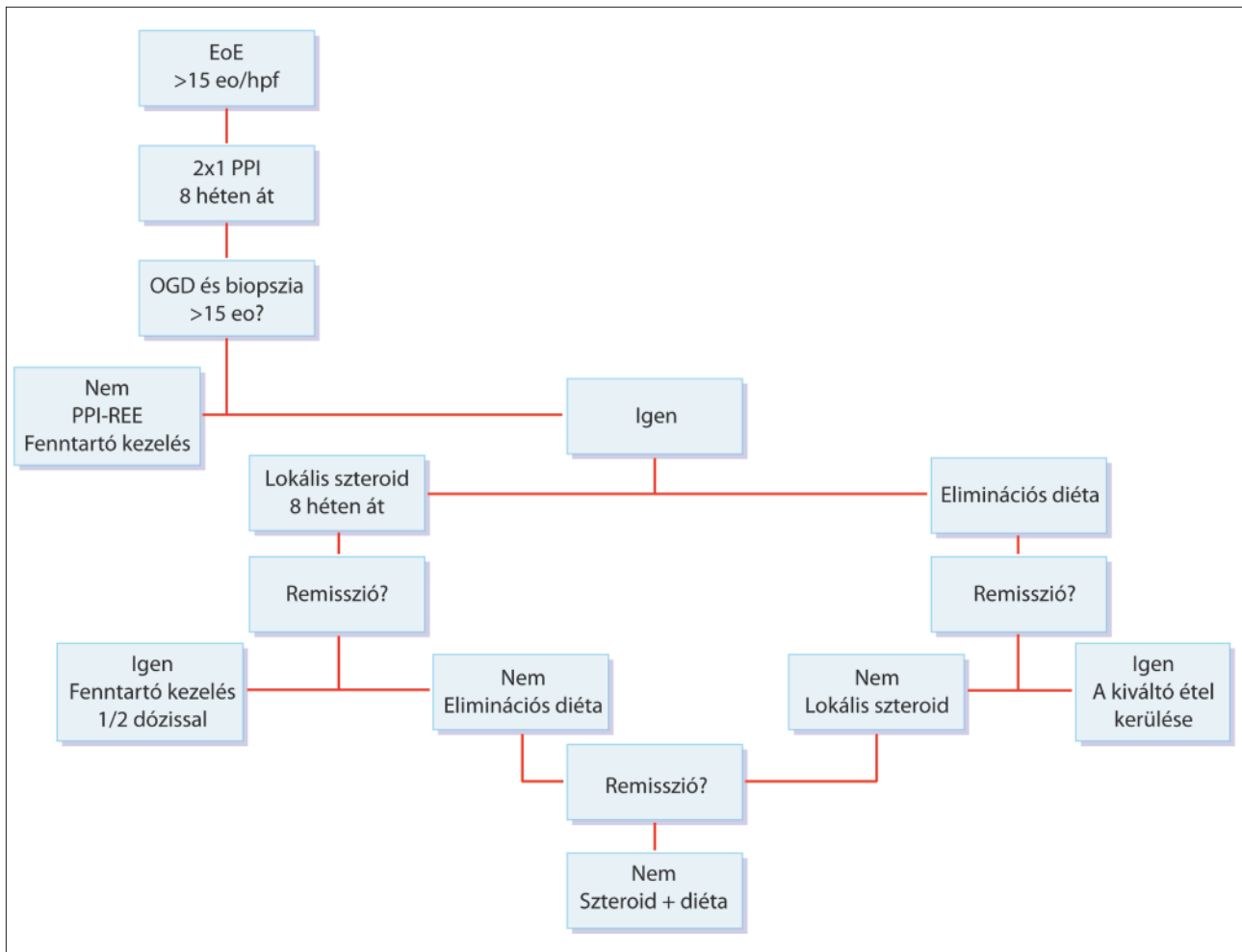
A diagnózis felállítása után öt évvel a betegek harmadánál tágitást igénylő stenosis alakul ki.⁴¹ Hosszú éveken át az EoE esetén az endoszkópos tágitó kezelést olyannyira veszélyesnek gondolták, hogy ellenjavalltnak tartották. 2013-ban jelent meg egy metaanalízis, amely megváltoztatta ezt a véleményt.³² Nyolcszázhatvan EoE esetén végzett 992 tágitás során mindössze 0,3%-ban észleltek perforációt és 0,1%-ban vérzést. A betegek közel kétharmada egy év múlva ismételt tágitásra szorult. A perforáció kockázati tényezői a 9 mm-nél szűkebb lumen, a proximalis stenosis, a többszörös tágitás és az egyszerre túlzott átmérő növelést megcélzó tágitás, de nem rizikófaktor az eosinophil granulocytá szám. Némi előnye van a ballonnal végzett tágitásnak, de a bougie-val szemben nem szignifikáns a különbség.

A kezelés éveken át tart, és várható, hogy időközben a terápián változtatni is kell. Egy-egy kezelést 6-12 héten át szükséges folytatni, majd OGD következik biopsziával. Ehhez a beteg együttműködése szükséges, ezért célszerűnek látszik (talán a PPI-t kivéve) az indukáló terápiát a beteggel egyetértésben megválasztani. A javasolt algoritmust a 4. ábra mutatja.

Sikeres kezelés esetén a gyógyszeres terápia folytatása javasolt, de csökkentett (felezett) dózisban. Fenntartó kezelésre mindenképpen szüksége van azoknak a betegeknek, akiknek az anamnézisében falatelakadás vagy perforáció szerepel, ha szűk a nyelőcsőlumen, ha tágitásra volt szükség és ha perzisztáló súlyos tünetekről van szó. A tágitást követően időszakos kontroll és szükség szerinti ismételt tágitás javasolt. Nem eldöntött, hogy a követés során milyen gyakran szükséges az endoszkópos vizsgálat, van javaslat hathavonkénti és van ajánlás kétévenkénti ismétlésre is. Egyelőre nincs olyan biomarker, amely alkalmas lenne az aktivitás ellenőrzésére, ezért olyan, az endoszkópiánál kevésbé megterhelő ellenőrző módszerek is ígéretesek lehetnek, mint a string vagy a cytosponge technikával nyert szövetminta.^{18, 23}

Megbeszélés

Az elmúlt 20 évben az EoE-t egyre gyakrabban ismerik fel. Gyermekek, illetve fiatal felnőttek krónikus betegsége, amely tartós kezelést és rendszeres ellenőrzést igényel. Az endoszkópos elváltozások jól ismertek, de a diagnózishoz ez a legtipusosabbnak vélt klinikum esetén sem elegendő. Megfelelő számú biopsziás minta vétele szükséges, és annak precíz hisztológiai értékelése. A lefolyást, a szövödmények kialakulását a nyelőcső teljes falvastagságában zajló gyulladás határozza meg. A tünetek nem korrelálnak a szövettani aktivitással, ezért a biopszia vétele az ellenőrző vizsgálatok



4. ábra. Az eosinophil oesophagitis kezelésének algoritmus

eo: eosinophil sejt; EoE: eosinophil oesophagitis; PPI-REE: PPI-reszponzív eosinophil oesophagitis; PPI: protonpumpagató

során is elengedhetetlen. Nincs arra utaló adat, hogy az EoE premalignus állapot lenne. Kezeletlenül tartósan fennállnak és romlanak a tünetek, a panaszok, az életminőség, heges szűkületek alakulnak ki, következményes funkciózavarral. Lévéen a betegség ételallergia, az allergén eliminációja speciális diétával oki kezelést jelent, de annak megtalálása nehézkes, hosszú és a betegől komoly kitartást megkívánó folyamat. A hatásos gyulladáscsökkentő terápia azonban lassítja a progressziót. A PPI és a lokális szteroid kezelés is ígéretes, kb. a betegek felében klinikai és hisztológiai remisszióhoz vezető egyszerű terápia. A biológiai kezelések nem bizonyultak sikeresnek, viszont e betegség kapcsán a PPI-k eddig nem ismert hatásaira derült fény.

Irodalom

1. Abonia JP, Wen T, Stucke EM, Grotjan T, Griffith MS, Kemme KA, Collins MH, Putnam PE, Franciosi JP, von

Tiehl KF, Tinkle BT, Marsolo KA, Martin LJ, Ware SM, Rothenberg ME: High prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with inherited connective tissue disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **132**: 378-386.

2. Albert D, Heifert TA, Min SB, Maydonovitch CL, Baker TP, Chen YJ, Moawad FJ: Comparisons of Fluticasone to Budesonide in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci* 2016; **61**: 1996-2001.

3. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, Mukkada VA, Succop PA, Abonia JP, Foote H, Eby MD, Grotjan TM, Greenler AJ, Dellon ES, Demain JG, Furuta GT, Gurian LE, Harley JB, Hopp RJ, Kagalwalla A, Kaul A, Nadeau KC, Noel RJ, Putnam PE, von Tiehl KF, Rothenberg ME: Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **134**: 1084-1092.

4. Alexander JA, Ravi K, Enders FT, Geno DM, Kryzer LA, Mara KC, Smyrk TC, Katzka DA: Montelukast does not

- maintain symptom remission after topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; **15**: 214-221.
5. **Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, Thomson M, Heath AT, Smith DA, Perschy TL, Jurgensen CH, Ortega HG, Aceves SS:** An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011; **141**: 1593-604.
 6. **Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB:** Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; **38**: 109-116.
 7. **Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, Jameson SC, Kirby C, Konikoff MR, Collins MH, Cohen MB, Akers R, Hogan SP, Assa'ad AH, Putnam PE, Aronow BJ, Rothenberg ME:** Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006; **116**: 536-547.
 8. **Cheng E, Souza RF, Spechler SJ:** Eosinophilic esophagitis: interactions with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; **43**: 243-256.
 9. **Cheng E, Zhang X, Huo X, Yu C, Zhang Q, Wang DH, Spechler SJ, Souza RF:** Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut* 2013; **62**: 824-832.
 10. **Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, Lowichik A, Chen X, Emerson L, Cox K, O'Gorman MA, Peterson KA:** Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology* 2014; **147**: 602-609.
 11. **Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, Pentiuik S, Putnam PE, Abonia JP, Mukkada VA, Franciosi JP, Rothenberg ME:** Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus* 2017; **30**: 1-8.
 12. **Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, Higgins LL, Beitia R, Woosley JT, Shaheen NJ:** Accuracy of the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score in Diagnosis and Determining Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; **14**: 31-39.
 13. **Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD:** Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; **12**: 589-596.
 14. **Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, Hamdani M, Gupta SK, Hirano I:** Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Compared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2016 Nov 23. doi: 10.1053/j.gastro.2016.11.021.
 15. **Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, Ivanovic M, Chau A, Woosley JT, Madanick RD, Orlando RC, Shaheen NJ:** Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012; **143**: 321-324.
 16. **Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-Mills TA:** Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; **104**: 496-502.
 17. **Francis DL, Foxx-Orenstein A, Arora AS, Smyrk TC, Jensen K, Nord SL, Alexander JA, Romero Y, Katzka DA:** Results of ambulatory pH monitoring do not reliably predict response to therapy in patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; **35**: 300-307.
 18. **Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, Alumkal P, Maybruck BT, Fillon S, Masterson JC, Ochkur S, Protheroe C, Moore W, Pan Z, Amsden K, Robinson Z, Capocelli K, Mukkada V, Atkins D, Fleischer D, Hosford L, Kwatia MA, Schroeder S, Kelly C, Lovell M, Melin-Aldana H, Ackerman SJ:** The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2013; **62**: 1395-1405.
 19. **Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, Rodríguez-Sánchez J, Méndez Díaz Y, Molina-Infante J:** The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; **43**: 534-540.
 20. **Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR:** Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013; **62**: 489-495.
 21. **Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, Beglinger C, Schoepfer AM; Swiss EoE study group:** Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **128**: 1349-1350.
 22. **Jensen ET, Dellon ES:** Environmental and infectious factors in eosinophilic esophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; **29**: 721-729.
 23. **Katzka DA, Geno DM, Ravi A, Smyrk TC, Lao-Sirieix P, Miremadi A, Debiram I, O'Donovan M, Kita H, Kephart GM, Kryzer LA, Camilleri M, Alexander JA, Fitzgerald RC:** Accuracy, safety, and tolerability of tissue collection by Cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; **13**: 77-83.
 24. **Katzka DA, Tadi R, Smyrk TC, Katarya E, Sharma A, Geno DM, Camilleri M, Iyer PG, Alexander JA, Buttar NS:** Effects of topical steroids on tight junction proteins and spongiosis in esophageal epithelia of patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; **12**: 1824-1829.
 25. **Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA:** Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; **109**: 1503-1512.
 26. **Kidambi T, Toto E, Ho N, Taft T, Hirano I:** Temporal trends in the relative prevalence of dysphagia etiologies from 1999-2009. *World J Gastroenterol* 2012; **18**: 4335-4341.
 27. **Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, Liu K, Rochman M, Kaufman K, Weirauch MT, Vaughn S, Lazaro S, Rupert AM, Kohram M, Stucke EM, Kemme KA, Magnusen A, He H, Dexheimer P, Chehade M, Wood RA, Pesek RD, Vickery BP, Fleischer DM, Lindbad R, Sampson HA, Mukkada VA,**

- Putnam PE, Abonia JP, Martin LJ, Harley JB, Rothenberg ME:** Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet* 2014; **46**: 895-900.
28. **Landres RT, Kuster GG, Strum WB:** Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978; **74**: 1298-1301.
 29. **Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Burks AW, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Dohil R, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Katzka DA, Lucendo AJ, Markowitz JE, Noel RJ, Odze RD, Putnam PE, Richter JE, Romero Y, Ruchelli E, Sampson HA, Schoepfer A, Shaheen NJ, Sicherer SH, Spechler S, Spergel JM, Straumann A, Wershil BK, Rothenberg ME, Aceves SS:** Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **128**: 3-20.
 30. **Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J:** Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; **14**: 13-22.
 31. **Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Dias JA, Bove M, Gonzalez-Cervera J, Larsson H, Miehlke S, Papadopoulou A, Rodriguez-Sanchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE:** Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017. DOI: 10.1177/2050640616689525
 32. **Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ:** Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **38**: 713-720.
 33. **Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, Dellon ES, Furuta GT, Gupta SK, Hirano I, Katzka DA, Moawad FJ, Rothenberg ME, Schoepfer A, Spechler SJ, Wen T, Straumann A, Lucendo AJ, PPI-REE Task Force of the European Society of Eosinophilic Oesophagitis (EUREOS):** Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016; **65**: 524-531.
 34. **Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, Dueñas C, Fernandez-Gonzalez N, Quintana EM, Gonzalez-Nuñez MA:** Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 110-117.
 35. **Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Arias A, Lucendo AJ:** Update on dietary therapy for eosinophilic esophagitis in children and adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; **11**: 115-123.
 36. **Netzer P, Gschossman JM, Straumann A, Sendensky A, Weimann R, Schoepfer AM:** Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; **19**: 865-869.
 37. **Philpott H, Thien F:** The Role of Allergy Testing in Eosinophilic Esophagitis: an Update of the Evidence. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017 Jan 25. doi: 10.1007/s11938-017-0125-3.
 38. **Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M, Lopes J, Dias JA:** Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr* 2011; **170**: 1471-1474.
 39. **Rodríguez-Sánchez J, Barrio-Andrés J, Nantes Castillejo O, Valdivieso-Cortazar E, Pérez-Martínez I, Boumidi A, Olmos-Jérez JA, Payeras-Llodra G, Alcaide-Suarez N, Ruiz-Rebollo L, Madrigal-Rubiales B, Gonzalez-Obeso E, de la Santa Belda E, López Viedma B, Molina-Infante J:** The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict either clinical or histological activity in adult patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **45**: 300-309.
 40. **Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I, Nadeau K, Kaiser S, Peters T, Perez A, Jones I, Arm JP, Strieter RM, Sabo R, Gunawardena KA:** Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; **135**: 500-507.
 41. **Runge TM, Eluri S, Cotton CC, Burk CM, Woosley JT, Shaheen NJ, Dellon ES:** Outcomes of esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: Safety, efficacy, and persistence of the fibrostenotic phenotype. *Am J Gastroenterol* 2016; **111**: 206-213.
 42. **Samuelov L, Sarig O, Harmon RM, Rapaport D, Ishida-Yamamoto A, Isakov O, Koetsier JL, Gat A, Goldberg I, Bergman R, Spiegel R, Eytan O, Geller S, Peleg S, Shomron N, Goh CS, Wilson NJ, Smith FJ, Pohler E, Simpson MA, McLean WH, Irvine AD, Horowitz M, McGrath JA, Green KJ, Sprecher E:** Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet* 2013; **45**: 1244-1248.
 43. **Sgouros SN, Bergele C, Mantides A:** Eosinophilic esophagitis in adults: what is the clinical significance? *Endoscopy* 2006; **38**: 515-520.
 44. **Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM, Blanchard C, Collins MH, Putnam PE, Franciosi JP, Kushner JP, Abonia JP, Assa'ad AH, Kovacic MB, Biagini Myers JM, Bochner BS, He H, Hershey GK, Martin LJ, Rothenberg ME:** Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126**: 160-165.
 45. **Spechler SJ, Genta RM, Souza RF:** Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 1301-1306.
 46. **Sperry SL, Woosley JT, Shaheen NJ, Dellon ES:** Influence of race and gender on the presentation of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 215-221.
 47. **Straumann A, Bussmann C, Conus S, Beglinger C, Simon HU:** Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosi-

- nophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **122**: 425-427.
48. **Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A**: Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; **6**: 598-600.
49. **Straumann A, Hoesli S, Bussmann Ch, Stuck M, Perkins M, Collins LP, Payton M, Pettipher R, Hunter M, Steiner J, Simon HU**: Anti-eosinophil activity and clinical efficacy of the CRTH2 antagonist OC000459 in eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2013; **68**: 375-385.
50. **Tan ND, Xiao YL, Chen MH**: Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2015; **16**: 431-442.
51. **van Rhijn BD, van Ree R, Versteeg SA, Vlieg-Boerstra BJ, Sprikkelman AB, Terreehorst I, Smout AJ, Bredenoord AJ**: Birch pollen sensitization with cross-reactivity to food allergens predominates in adults with eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2013; **68**: 1475-1481.
52. **von Arnim U, Wex T, Link A, Messerschmidt M, Venerito M, Miehke S, Malfertheiner P**: Helicobacter pylori infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; **43**: 825-830.
53. **Whitney-Miller CL, Katzka D, Furth EE**: Eosinophilic esophagitis: a retrospective review of esophageal biopsy specimens from 1992 to 2004 at an adult academic medical center. *Am J Clin Pathol* 2009; **131**: 788-792.
54. **Wright BL, Kulis M, Guo R, Orgel KA, Wolf WA, Burks AW, Vickery BP, Dellon ES**: Food-specific IgG4 is associated with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **138**: 1190-1192.

Levelezési cím: Dr. Taller András
Uzsoki Utcai Kórház a Semmelweis Egyetem Oktató Kórháza,
II. Belgyógyászati Osztály
1145 Budapest, Uzsoki u. 29–41.
e-mail: taller@uzsoki.hu

VAN-E KAPCSOLAT AZ APPENDIX ÉS A COLITIS ULCEROSA KÓREDETE KÖZÖTT?

Dr. Patai Árpád⁽¹⁾, Dr. Patai Árpád V.⁽²⁾, Dr. Tulassay Zsolt^(2,3)

(1) Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Osztály, Szombathely

(2) Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(3) Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: *Az ember féregnyúlványa fontos szerepet játszik a bélflóra összetételének megőrzésében, az immunválaszban. Számos epidemiológiai tanulmány utal arra, hogy az appendectomia védőhatású a colitis ulcerosa kifejlődésére és kórlefolyására. Ebben az áttekintésben összefoglaljuk az appendix és a colitis ulcerosa közötti kapcsolatra vonatkozó ismereteket.*

Kulcsszavak: *appendectomy, appendix, colitis ulcerosa*

Patai Á, Patai ÁV, Tulassay Z: IS THERE A CONNECTION BETWEEN APPENDIX AND THE PATHOGENESIS OF ULCERATIVE COLITIS?

SUMMARY: *The human appendix has an important role in immune response and in the maintenance of the commensal gut flora. Several epidemiological studies showed a protective effect of appendectomy in the development and the disease course of ulcerative colitis. This review assesses the current knowledge about the link between appendix and ulcerative colitis.*

Keywords: *appendectomy, appendix, ulcerative colitis*

Magy Belorv Arch 2017; 70: 154–156.

Egy 1987-ben közzétett, 14 központ betegeinek több mint 25 éves megfigyelésén alapuló nemzetközi eset-kontroll tanulmány hangsúlyozta először, hogy az appendectomia a colitis ulcerosában szenvedő betegek között szignifikánsan ritkábban fordul elő, mint az egészségesekben.³ Ezt megerősíti az a közelmúltban közzétett, 38 eset-kontroll tanulmány adatait összegző metaanalízis, amely szerint az appendectomia esélyhányadosa a colitis ulcerosások között pusztán 0,39 (95%-os megbízhatósági tartomány: 0,29–0,52).¹³ Ebben a dolgozatban ennek az összefüggésnek néhány lehetséges magyarázatát tekintjük át.

Appendix az emlősökben

Bár sokan tartják Darwin nyomán az appendixet az emberben egyfajta visszamaradt csökevénynek, amely az emberi törzsfajlás során fokozatosan elvesztette a növényi rostok emésztésében játszott szerepét, jelen ismereteink ezt a felfogást cáfolják. Valószínűbb, hogy az emlősök egy részében a filogenezis során a féregnyúlvány vagy az ezzel ekvivalens szerv a különböző csoportokban párhuzamosan alakult ki.¹⁶ Az emlősök többségének, így olyan „nagy” növényevőknek, mint a

kérődzőknek, nincs féregnyúlványuk. Appendixszel csak a kloákások, az erszéyesek, valamint az Euarchontoglires öregrendbe tartozók egy része rendelkezik.¹⁶ Ez utóbbiak között a nyúlalakúak rendkívül hosszú féregnyúlványa anyjuk ún. lágýürülékének fogyasztása után felnőtt korra valóban alkalmassá válik a cellulóz bontására, az Euarchonta csoport tagjainak, amelyek közé tartoznak a főemlősök is, ilyen képességük nincs. Az appendixnek emberben tehát nincs szerepe a cellulóz emésztésében, mégsem tekinthető fölösleges szervnek. Az újabb vizsgálatok a féregnyúlványnak elsősorban a bél baktériumflórájában és az immunitásban játszott szerepét emelik ki.

Bélflóra, gyulladós bélbetegség és appendix

Az emberi tápcsatornában 10^{14} mikroorganizmus él, amelyek genetikai állománya (metagenom) az emberi genom 150-szerese. A bennünk lévő több mint 2000 baktériumfaj többsége a bélben található, közülük alig 100 patogén. Úgy tűnik, hogy a bélbaktériumok többsége az epithelsejtektől nem elszigetelve létezik, hanem szoros funkcionális kapcsolatban befolyásolja a bélhámsejtek metabolizmusát, szaporodását, élettarta-

mát, barrierfunkcióját. E baktériumok fontos szerepet játszanak a másképp emészthetetlen szénhidrátokból az energia kinyerésében, a vitaminok képzésében. A csíramentesen tartott állatok vékonybelében a bélbolyhok elongáltak, a crypták atrophiasak, az epithelsejtek turnover és az angiogenesis lelassult, a Peyer-plakkok hypoplasticusak, az IgA-szekrécio csökkent, a CD4+ T-sejtek száma kisebb.⁹ Ezeknek a hatásoknak pontos mechanizmusa még kutatás tárgyát képezi, a legjobban ismert a redox szignálként összefoglalt reaktív oxigén-szabadgyökök (ROS) képződése.¹⁰ A tápcsatornán belül a vastagbél orális szakaszában a legnagyobb a metabolikus aktivitás, amelyet a magas csíraszám ($10^{11}/g$) és a magas tápanyagtartalom, ezen belül a rövid láncú zsírsavak különösen magas koncentrációja determinál, ezért a kutatók a coecumot és a colon ascendenst „bio-reaktor”-nak is nevezik.⁸ Gerincesek nagy részében kimutattak egy immunmediált „biofilmet”, amely csak a colon orális részében észlelhető, és különösen gazdag baktériumokban.¹⁶

A gyulladáshoz vezető bélbetegségben (IBD) szenvedők belében a mikrobiom sajátos: összetétele más, csíraszám is, genetikai állománya is kisebb, mint az egészségeseké.⁶ Ugyan ennek kialakulása és a pontos hatásmechanizmus egyelőre nem ismert, de kétségtelen tény, hogy IBD-s betegek mikrobiomjának megváltoztatását sokan tartják ígéretes kezelési eljárásnak.¹⁵

Hogy az appendixnek mi a szerepe a bélflóra összetételének fenntartásában, ugyancsak további tanulmányozást igényel. Úgy tűnik, hogy a *Clostridium difficile* okozta colitis kialakulásában a főregnyúlvány jelenlétének nincs meghatározó szerepe,¹⁴ de a *Clostridium difficile* kiirtása utáni rekurrenciával szemben az appendix védelmet nyújthat.⁵ Ennek alapján föltételezhető, hogy az antibiotikum-szedés idején az appendix egyfajta „széf” funkciót játszik, amelyből a kezelés befejezése után a bélflóra újból fölépülhet.¹⁴

Az appendixben zajló immunfolyamatok hatása a vastagbéltre

Annak áttekintése, hogy a mucosalis, a veleszületett és az adaptív védekező rendszer milyen szerepet játszik a colitis ulcerosa kóroktanában, meghaladná e dolgozat kereteit, így a jelen áttekintésben csak az appendix szerepére fókuszálunk. A főregnyúlvány a bélhez asszociált immunrendszer tagjaként részt vesz a colitis ulcerosában kiemelt szerepet játszó Th2 típusú immunválasz kialakításában, továbbá nagyon gazdag természetes öltő T-sejtekben (NKT). A colitis ulcerosában az NKT-sejtek termelte interleukin-13 által közvetített aberráns Th2-válasz következményeként nő az apoptosis, a claudin-2-szekrécio és csökken a vastagbélhámsejtek restitúciója.⁴ Az appendix lymphoid folliculusaiban stimulált B-sejtek részben migrálnak a vastagbél felé,

részben a szekretált IgA része a colon orális szakaszán már leírt biofilmnek. A székletből kimutatott IgA-val bevont baktériumok különböznek az egészségekben, a Crohn-betegekben és a colitis ulcerosásokban.¹¹ A colitis ulcerosások székletéből nyert IgA-bevont baktériumokkal csíramentes egerekben colitist lehetett kiváltani.¹¹

Az előzetes appendectomia hatása colitis ulcerosában

Egy japán tanulmány szerint a colitis ulcerosa fölismérése előtt appendectomián átesettek között a fekélyes vastagbélgyulladás relapszusának gyakorisága alacsonyabb (79% versus 57%, $p = 0,031$).⁷ Ezt a megfigyelést egy francia munkacsoport is megerősítette, fölmérésük szerint a relapszusrata 62%-ról 48%-ra ($p < 0,01$) csökkent.¹ Vizsgálatuk szerint a colectomiák aránya is mérséklődött 33%-ról 16%-ra ($p = 0,05$).¹ Az appendectomián átesettek között kevesebb volt a colectomia egy ausztrál tanulmányban is (21% versus 0%, $p = 0,02$).¹² Ugyanez a munkacsoport azt találta, hogy colitis ulcerosában szenvedő betegekben immunszuppresszív kezelésre is ritkábban van szükség appendectomia után (25% versus 4,8%, $p = 0,04$).¹² Más szerzők vizsgálatai ezeket a megfigyeléseket nem erősítették meg.¹³

Appendectomia a colitis ulcerosa enyhébb kórlefolrásának elérésére?

A fentiek alapján fölmerül a kérdés: érdemes-e colitis ulcerosában szenvedő betegeinknek appendectomiát ajánlani az enyhébb lefolyás reményében? Megítélésünk szerint a jelenlegi adatok nem elégségesek az egyértelmű válaszra, várhatóan az ACCURE tanulmány megjelenése ad majd felelet a kérdésre.²

Irodalom

1. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Blain A, Reijasse D, Gendre JP: Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut* 2002; **51**: 803–807.
2. Gardenbroek TJ, Pinkney TD, Sahami S, Morton DG, Buskens CJ, Ponsioen CY, Tanis PJ, Löwenberg M, van den Brink GR, Broeders IA, Pullens HJ, Seerden T, Boom MJ, Mallant-Hent RC, Pierik RE, Vecht J, Sosef MN, van Nunen AB, van Wagenveld BA, Stokkers PC, Gerhards MF, Jansen JM, Acherman Y, Depla AC, Mannaerts GH, West R, Iqbal T, Pathmakanthan S, Howard R, Magill L, Singh B, Oo YH, Negpodiev D, Dijkgraaf MG, D'Haens GR, Bemelman WA: The ACCURE-trial: the effect of appendectomy on the clinical course of ulcerative colitis, a randomised international multicenter trial (NTR2883) and the ACCURE-UK trial: a randomised external pilot trial (ISRCTN56523019). *BMC Surg* 2015; **15**: 30.
3. Gilat T, Hacoheh D, Lilos P, Langman MJ: Childhood factors

- in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987; **22**: 1009–1024.
4. **Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, Mankertz J, Gitter AH, Bürgel N, Fromm M, Zeitz M, Fuss I, Strober W, Schulzke JD:** Interleukin-13 is the key effector Th 2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; **129**: 550–564.
 5. **Im GM, Modayil RJ, Lin CT, Geier SJ, Katz DS, Feuerman M, Grendell JH:** The appendix may protect against *Clostridium difficile* recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 1072–1077.
 6. **Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, Ehrlich D, Dore J:** A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut* 2013; **62**: 146–158.
 7. **Naganuma M, Iizuka B, Torii A, Ogihara T, Kawamura Y, Ichinose M, Kojima Y, Hibi T; Tokyo Gut Club:** Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 1123–1126.
 8. **Neish AS:** Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009; **136**: 65–80.
 9. **Neish AS:** Mucosal immunity and the microbiome. *Ann Am Thorac Soc* 2014; **11 Suppl 1**: S28–32.
 10. **Neish AS, Jones RM:** Redox signaling mediates symbiosis between the gut microbiota and the intestine. *Gut Microbes* 2014; **2**: 250–253.
 11. **Palm NW, de Zoete MR, Cullen TW, Barry NA, Stefanowski J, Hao L, Degnan PH, Hu J, Peter I, Zhang W, Ruggiero E, Cho JH, Goodman AL, Flavell RA:** Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell* 2014; **28**: 1000–1010.
 12. **Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, Green A, Newman B, Florin TH:** Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002; **51**: 808–13.
 13. **Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, Van den Brink GR, Buskens CJ, te Velde AA:** The link between the appendix and ulcerative colitis: clinical relevance and potential immunological mechanisms. *Am J Gastroenterol* 2016; **111**: 163–169.
 14. **Sanders NL, Bollinger RR, Lee R, Thomas S, Parker W:** Appendectomy and *clostridium difficile* colitis: relationships revealed by clinical observations and immunology. *World J Gastroenterol* 2013; **19**: 5607–5614.
 15. **Sartor RB, Wu GD:** Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology* 2017; **152**: 327–339.
 16. **Smith HF, Fisher RE, Everett ML, Thomas AD, Bollingers RR, Parker W:** Comparative anatomy and phylogenetic distribution of the mammalian cecal appendix. *J Evol Biol* 2009; **22**: 1984–1999.

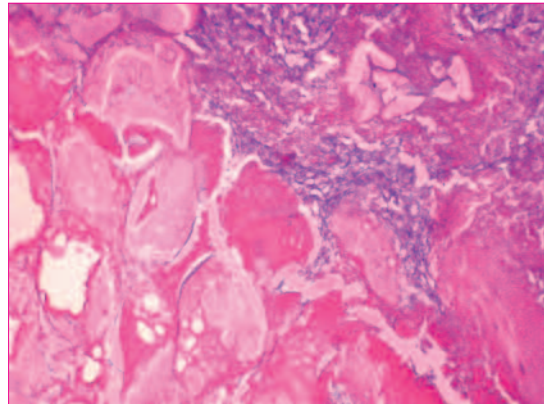
Levelezési cím: Dr. Patai Árpád
 Markusovszky Egyetemi Oktatókórház
 Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Osztály
 9700 Szombathely, Markusovszky Lajos u. 5.
 e-mail: pataiarpaddr@gmail.com

PANCREASBETEGSÉGEK

Dr. Krutsay Miklós



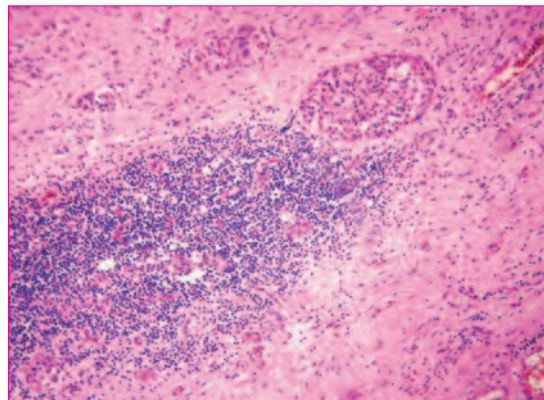
1. ábra.
Pancreatitis acuta haemorrhagica



2. ábra.
Pancreatitis acuta necrotisans. Felismerhetetlen
alapszövet, zsírsavas kalciumkicsapódás (HE-festés)



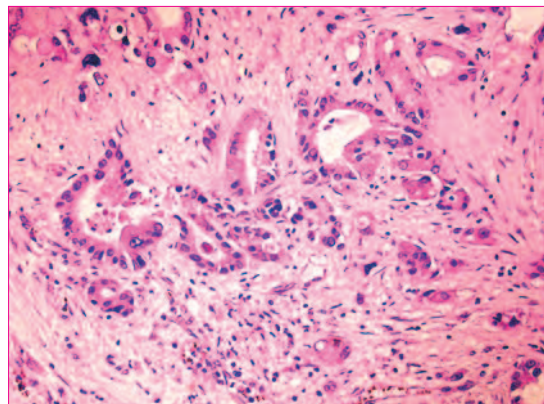
3. ábra.
Pancreatitis chronica (cysták, fibrosis)



4. ábra.
Pancreatitis chronica. Fibrosis, nyiroksejtes beszűrődés,
megtartott Langerhans-szigetek (HE-festés)



5. ábra.
Carcinoma pancreatis



6. ábra.
Adenocarcinoma pancreatis. Polymorph daganatsejtek,
bőséges stroma (HE-festés)

„SZÖRNYŰ ELBESZÉLNI MI VAN OTTAN”

Dante Pokla Botticellivel dokumentumfilmen

Mészáros Ákos

A Vénusz születése vagy A tavasz, a firenzei Uffizi Képtár e féltve őrzött kincsei sokak számára ismert festmények. Botticelli leghíresebb alkotásainak nőalakjai a földi boldogság, az életöröm megtestesítői. A nagy reneszánsz festő azonban nemcsak a mulandó élet szépségeit ábrázolta, hanem az életre és a halálra vonatkozó végső kérdésekkel is foglalkozott. Ahogyan azt Madách Az ember tragédiájában megfogalmazta: „Csak az a vég! – csak azt tudnám feledni!” Botticelli Dante Isteni színjátékának Pokol című első könyve alapján kereste a válaszokat a feltett kérdésekre.

Az Uránia Nemzeti Filmszínház A művészet tempomai című ismeretterjesztő sorozatában a reneszánsz egyik legismertebb alkotója, Sandro Botticelli (1445–1510) munkásságának egy kevésbé ismert részébe enged betekintést. A Dante pokla főcímet viselő dokumentumfilm olyan, mintha egy izgalmas krimi látóink: nem éppen könnyű feladat kideríteni, hogy mi is történt úgy nagyjából ötszáz évvel ezelőtt Firenzében.

Vajon hogyan jött létre Botticellinek A Pokol térképe (Inferno) című, viszonylag nagyméretű, kézzel festett lapja, amely a pokol mély bugyrait ábrázolja, szintenként és körkörösen, mintha csak egy hatalmas spirál lenne? Hamar kiderül, hogy ez csupán egy rajz a sok közül. Feltevések szerint ugyanis a mester nagyjából százkét lapot készített illusztrációként Dante művéhez.

Mára körülbelül nyolcvan-egynéhány darab maradt fenn, amelyeket a legkülönbözőbb helyszíneken találhatunk meg, például a Vatikánban, Berlinben vagy korábban egy időben a Skót-alföldön.

Az oknyomozó filmből azt is megtudhatjuk, hol született Botticelli, milyenek voltak a körülmények akkortájt Firenzében, s hogyan is nézett ki és miként működött a XV. században a híres Ponte Vecchio hídjá.

Titkosnak hitt, páncélajtókkal védett archívumokban őrzik a Vatikán dokumentumait, leveleit és értékes grafikai gyűjteményét. Innen hozták ki a Pokol térképét is a filmesek kedvéért. Egy nagy teljesítményű



Sandro Botticelli: A Pokol térképe (Inferno)



Sandro Botticelli: A Pokol térképe (Inferno)

szkennerrel digitalizálták ezt a különleges grafikát, s ezáltal olyan részleteket is megnézhetünk rajta, amelyeket szabad szemmel alig láthatnánk. Az utóbbi évtizedben a vatikáni könyvtár munkatársai igyekeznek minél több könyvet, nyomatot, iratot digitalizálni és az érdeklődők rendelkezésére bocsátani, hallhatjuk a dokumentumfilmben a Vatikán egyik illetékesétől.

Több szálon fut a „cselekmény”, szép lassan bontakozik ki a történet. Részleteket láthatunk a Pokol térképéből. Erős nagyításban nézhetjük meg a sokszor csak nyolc-tíz milliméteres figurákat, a szenvedőket, a kárhozottakat és más bűnösöket, közben pedig Babits Mihály fordításában Dante szövegét hallhatjuk, illetve olvashatjuk a vásznon.

A dokumentumfilm készítői az utca emberét is megkérdezik, hogy mit gondol a pokolról. Hogyan vélekedik egy mai fiatal a túlvilágról, a sátánról?

Láthatjuk azt a firenzei helyszínt is, ahol Lorenzo di Pierfrancesco Medici felkérte Botticellit Dante művének illusztrálására. A mester talán fel sem mérte, milyen óriási feladatot vállalt magára.

Lorenzo tulajdonképpen egy hatalmas képeskönyvet kért a Quattrocento egyik legnagyobb festőjétől. A

filmből megtudhatjuk, hogy a munkán tíz évig dolgozott a mester, időnként megszakította a rajzolást, hogy más megbízásoknak is eleget tudjon tenni. 1480 és 1490 között munkálkodott ezen a művészettörténetben egyedülálló művén, ahogyan manapság mondanánk, képregényén.

Botticelli fémpálcákkal rajzolt, először ezüstveszszővel vázolta fel a papírra a figuráit: embereket, ördögöket, szörnyeket, sárkányokat és magát az emberevő Lucifert is. Amikor elkészült a vázlatokkal, tollal átrajzolta azokat, véglegesítve a lapokat. A színes festést későbbre hagyta, és mint a filmben láthatjuk, végül csak néhány lapot festett meg teljesen, a grafikák többsége színezés nélkül maradt, valószínűleg idő hiányában.

Dante művében a Pokol egy fokozatosan szűkülő tölcser. Bejárata Jeruzsálem mellett, a Golgota hegyénél található, alján, a Föld középpontjában jégbe fagyva ül Lucifer, szájaiban Júdással, Brutusszal és Cassiusszal. A Pokol legmélyebb pontjától felfelé lehet haladni a Purgatórium hegyének irányába.

Úgy látszik, a dokumentumfilmek új korszakához érkezünk, hiszen az olasz, a német, vagy éppen a spanyol filmek az átlagos néző számára nem éppen köny-

nyen befogadható témákat dolgoznak fel mostanában. Ilyen alkotások voltak a nemrégiben vetített Bosch: A gyönyörök kertje, vagy a múlt hónapban a Pápai bazilikák című mozik is. Remek aláfestő zenével kísért, drámai hangvételű, elemző, kutató, az újabb felfedezéseket és összefüggéseket bemutató filmek ezek, s ugyanakkor a témában kevésbé járatos néző számára is élvezetes, közérthető alkotások.

Dante azt írja az Első ének A sötét erdőben című fejezetében:

„Az emberélet útjának felén / egy nagy sötétlő erdőbe jutottam, / mivel az igaz utat nem lelém. / Ó, szörnyü elbeszélni mi van ottan, / s milyen e sűrű, kúsza, vad vadon: / már rágondolva reszketek legottan.”

Megjelent a Mértékadó 2017. március 6–12-ei számában. Másodközlés a szerző és a kiadó engedélyével.

A TÖKÉLETESSÉG ÚTJÁN A KÁRMELITÁKKAL

Bernanos és Poulenc hitvallása

Pallós Tamás

Önvallomás, bűnbánati cselekmény, jóvátétel ...? Mi lehetett a belső indíték? És miért ekkor született meg ez a darab? A XX. század közepén – amikor a „szabad” Nyugat-Európában nem számíthatott haladó szellemiségű, korszerű komponistának, aki spirituális, mi több, teológiai témát visz operaszínpadra. Francis Poulencnek ráadásul sikerült az, ami Puccininak is csak részben a páratlan szépségű, ám a mai napig nem a megérdemelt helyén értékelt Angelica nővérrrel: egy apáca-közösségben játszódó, alapvetően lélektani témájú művel gazdagította a nemzetközi alaprepertoárt. A Kármeliták beszélgetései azon kevés „korszerűtlen” kortárs klasszikus egyike, amely nemcsak hogy fennmaradt a zenei köztudatban, hanem mind nagyobb érdeklődést vált ki világszerte, és egyre több operaház tűzi műsorára.

Az 1899-ben, Párizsban született Poulencet nagypolgári milió vette körül, édesapja egy vegyészeti-gyógyszeripari céget igazgatott. Kívülálló számára úgy tűnhetett, hogy a jómódú, jól zongorázó „aranyifjú” pusztán kedvtelésből, időöltésként komponálgat kisebb darabokat, dalokat, hisz intézményes keretek között sohasem tanult zenét. Jóllehet laza társasági emberként ismerték, valójában igen szorongó alkat volt, aki képessége korlátait ismerő, szerény zeneszerzőként évtizedekig érlelte valami nagyszabású mű, egy igazán komoly opera tervét. Aztán 1953-ban a Ricordi zenekiadó igazgatója felkérte, hogy a Milánói Scala számára írjon egy balettet Cortonai Szent Margit életéről. (Érdekes párhuzam, hogy az operatémát kereső Puccini annak idején már felfigyelt az előkelő kedvesének rejtélyes meggyilkolása után vezeklésbe kezdő, majd a ferences harmadrendbe lépő Cortonai Margit történetére.) Poulenc azonban nem egy balettszüzsére vágyott, hanem valami igazán jó és erős szövegre. Guido Valcarenghi hívta fel a figyelmét Georges Bernanos Kármeliták párbeszédei című – eredetileg filmforgatókönyvnek indult – színművére, amelyet Gertrud von Le Fort történelmi kisregénye, az Utolsó a vérpadon ihletett. Poulenc egy római kávéházban olvasta el az akkoriban nagy sikerrel játszott Barnanos-drámát. A leendő librettó annyira megérintette, hogy azonnal zenei témákat társított az egyes szereplőkhöz és situációkhoz.

Flaubert Bovaryné című regényére vonatkozó elhíresült mondasát, miszerint „Bovaryné én vagyok”, A kármeliták kapcsán akár Poulencere is igazíthatnánk, hiszen az opera szorongó, félelemekkel teli, biztonságra és elhívásra vágyó főhőse, Blanche de la Force valójában a komponista lelki alteregója.

A Debussy, Honegger, Muszorgszkij, de mindenek-

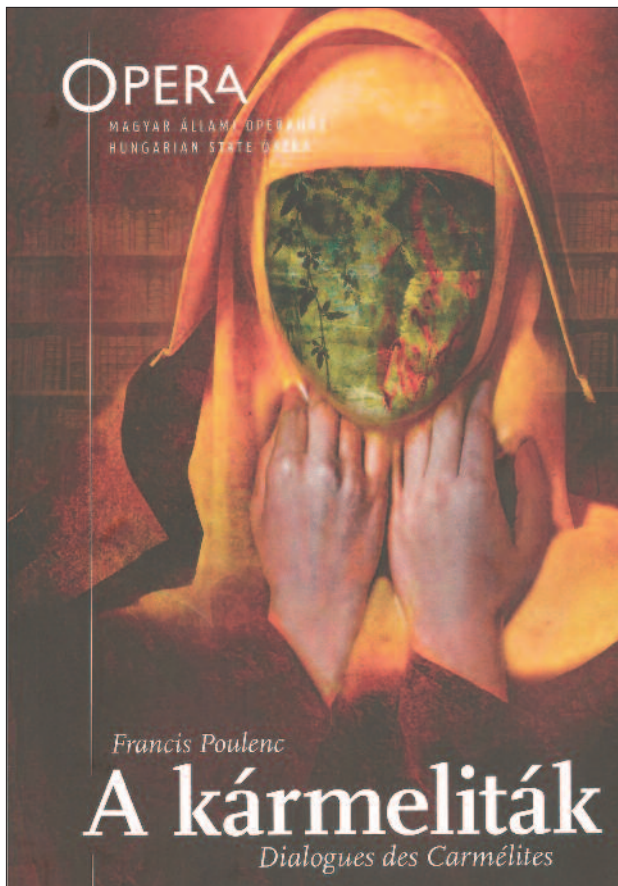


Francis Poulenc (1899. január 7.–1963. január 30.)

előtt Puccini hatását tükröző, mégis teljesen egyéni hangvételű zenedráma olasz nyelvű ősbemutatójára 1957. január 26-án a milánói Scalában került sor. Francia premierjét június 21-én a párizsi Nagyoperában tartották. Az Egyesült Államokba is hamar eljutott, először 1957 szeptemberében San Franciscóban szólalt meg angolul; 1958 januárjától a londoni Covent Garden játszotta. A bécsi Staatsoper 1959-ben tűzte műsorára, németül, a milánói előadást is jegyző Margarethe Wallmann rendezésében.

Itthon először a 2002-es Budapesti Tavaszi Fesztivál keretében, a Zeneakadémián hangzott el franciámagyar szereposztásban; majd 2007-ben a Bartók + Párizs tematikájú Miskolci Nemzetközi Operafesztiválon mutatta be a zágrábi Horvát Nemzeti Színház társulata. A Magyar Állami Operaházban 2016. december 2-án kerül sor A kármeliták premierjére.

1789-ben, a forrongó Párizsban De La Force márki riadt lelkű lánya, Blanche apja jóváhagyását kéri, hogy a compiegne-i kármeliták kolostorába vonulhasson. A



betegeskedő rendfőnöknő, Madame de Croissy figyelmezteti a jelentkezőt, hogy a regula nem menedék; a külvilágtól való szorongás nem indok arra, hogy apáca legyen. A priorissza megrendül, amikor megtudja, hogy Blanche ugyanazt a rendi nevet szeretné felvenni, amelyet egykor ő választott: „Krisztus kínszenvedése”. Az ifjú Constance, Blanche derűs nővértársa egyáltalán nem fél az elmúlástól; az az érzése, hogy mindkettőjüket fiatalon, egy napon éri majd a vég. A főnöknő állapota gyorsan romlik, víziók gyötrik, úrrá lesz rajta a kétség és a félelem. Utoljára Blanche-t hívja betegágyához, aki tanúja lesz a tisztelendő anya gyötrelmes halálának.

A kolostorba új priorissza érkezik. Madame Lidoine felkészíti a közösséget az elkövetkező nehéz időkre. La Force lovag, Blanche fivére győzködi hűgát, hogy biztonsága érdekében hagyja el a kolostort, s térjen vissza apjukhoz. A lány inkább marad, sorsát Isten kezébe ajánlja. A felbőszült tömeg már a kolostort fenyegeti. Forradalmi biztosok érkeznek, akik bejelentik, hogy az ideiglenes törvényszék határozatot hozott az egyházi intézmények bezárásáról és a rendek felszólításáról.

Az apácák felajánlják életüket: megfogadják, hogy hitükért a vértanúságot is vállalják. Blanche-on ismét úrrá lesz a rettegés, és hazamenekül. Apját azonban időközben meggyilkolták, s az új tulajdonosokat kényszerül szolgálni kifosztott, romos házukban. Itt keresi

fel Marie anyja, aki visszahívja Compiègne-be, de Blanche még nem képes dönteni. Az elhurcolt apácák egy párizsi börtöncellában várják az ítéletet. Constance nővér Blanche iránt érdeklődik; ő biztos benne, hogy vissza fog térni közéjük. 1794. július 17-én, a Köztársaság téren egymás után lépnek a vérpadra a Salve Reginát éneklő kármeliták. Constance az utolsó a sorban. Még látja a nézelődő sokaságból kiváló és a vérpad felé közeledő Blanche-t, aki immár felszabadult, erős lélekkel követi társait a halálba.

Bernanos beleérező, „isteni logikát” követő, lélektanilag pontos szövegét Poulenc hihetetlen ráérzéssel zenésítette meg. Az opera életképei és „dialogusai” olyannyira beavatják a hallgatót, hogy a hétköznapi közelségben megismert szereplők szinte rokonainkká válnak. Bernanos alaptémája a felajánlott élet, a másokért vállalt halál. Az operairodalomban egyedülálló agóniajelenetben a szilárd jellemű és hitű rendfőnöknő végső megpróbáltatása, spirituális „megkísértése” is idetartozik. A történések értelmét kereső Constance nővér az, aki Blanche-sal beszélgetve naiv tanakodásával tudat alatt ráérez az „evangéliumi megoldásra”: „Olyan volt, mintha a Jóisten tévedett volna, amikor



ráosztotta ezt a halált. Igen, ezt a halált valaki más érdemelte volna. Az a másik, amikor majd eljön az ő ideje is, csodálkozni fog, hogy milyen könnyen megy, és kimondottan kényelmesnek fogja találni. Senki sem önmagáért hal meg, hanem mindenki valaki másért, vagy éppen más helyett, mit lehet tudni?”

A finálé, a megrázó zárójelenet választ ad. Az örök-ké félnék és bizonytalan Blanche – akinek rendi névválasztásában Madame Croissy egykori önmagára ismert – épp a halál küszöbén, az Istenre való teljes ráhagyatkozással lesz életében először nyugodt és magabiztos.

Szól a Salve Regina, fogynak az éneklők, femes-

hideg surrogással újra és újra lecsap a guillotine. Constance az utolsó. Meglátja a tömegeből kilépő Blanche-t, arca felderül, rámosolyog; ő tudta, hogy így lesz ...

Blanche folytatja a megszakadt imát: „In saeculorum ...” A lezúgó acéllap szenttelen sóhaja után néma csend. És ami velünk marad: az itt rettenete és az oda-átra csodálkozó döbbenet.

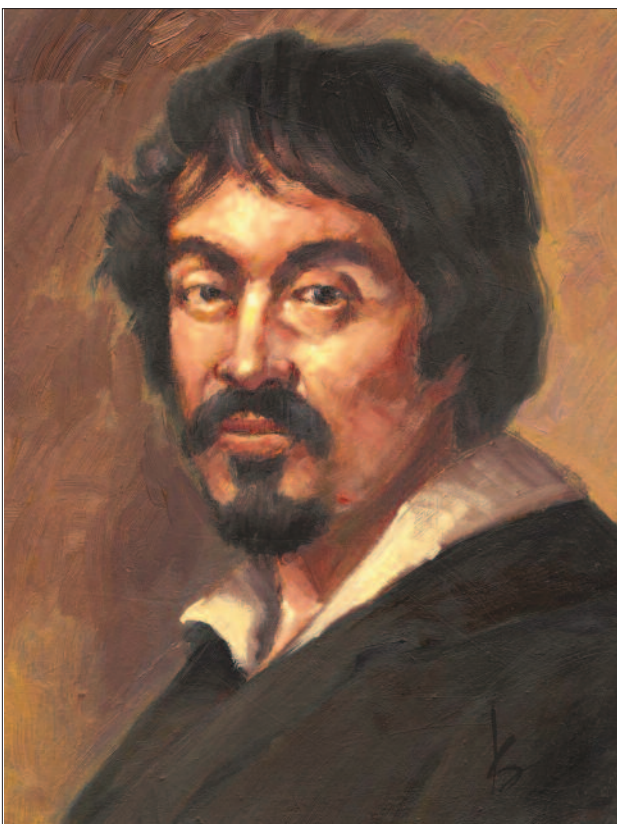
Másodközlés: Megjelent a Mértékadó 2016. november 28.-i számában.

A másodközlés a szerző és a kiadó engedélyével történt.

CARAVAGGIO RÓMAI MŰVEI

Dr. Krutsay Miklós

A világhírű művész eredeti neve Michelangelo Merisi volt (1. ábra). 1571-ben Milánóban született, négygyermekes család első szülötteként. Apja, Fermo Merisi és anyja, Lucia Aratori a közeli Caravaggio községből származtak, innen kapta ragadványnevét. (Itáliában gyakori volt, hogy a művészeket származási helyükről nevezték el.) Az apa, a milánói Sforza hercegek építészé már 1577-ben meghalt. Ezután a fiúról anyja gondoskodott, aki fiatalon beadta egy festőiskolába. 1590-ben anyját is elveszítette, 1592-ben, Velenécén átutazva Rómába költözött. Itt kezdetben nyomor-



1. ábra. Caravaggio mellképe

gott, különböző festőknél végzett kiegészítő munkákat, míg F. M. del Monte bíboros és annak homoerotikus baráti köre pártfogásába nem vette. (A művész előszertelül ábrázolt meztelen, serdülő fiúkat Keresztelő Szt. Jánosként.) Később a Colonna és a Borghese hercegi család műgyűjtői is támogatták. Élete mindvégig zaklatott volt, verekedésekbe, botrányokba keveredett, többször letartóztatták. Eljárás indult ellene tiltott

fegyverviselésért, rágalmozásért, garázdaságért, becsületsértésért, de befolyásos pártfogói mindig kimentették. Prostituáltakkal és csavargókkal barátkozott, modelljeit is közülük válogatta. Gyakran költözködött, Rómában legalább tíz helyen lakott.

Első önálló művei közé tartozik a Bűnbánó Magdolna (1595), amely a Doria-Pamphili képtárban található. A szentet parasztlányként, feltűnően díszes ruhában ábrázolja. A Barberini képtár őrzi Judit és Holofernes c. képét, amelyet 28 éves korában, 1599-ben festett. Még ebben az évben, a bíboros révén megbízást kapott a S. Luigi dei Francesi bal oldali 5. (Contarelli-) kápolnájában Szt. Mátéről szóló festményciklus elkészítésére. A kápolnában balról látható Szt. Máté elhivatása c. kép (1600, 2. ábra) nagy sikert aratott. A jobb



2. ábra. Szent Máté elhivatása

oldali fali kép Szt. Máté vértanúságát ábrázolja (1601), az oltárkép pedig a Szt. Máté és az angyal címet viseli (1602). Egyidejűleg a S. Maria del Popolo bal első kereszthajó (Cerasi-) kápolnája számára is készített két faliképet. Balról: Szt. Péter keresztrefeszítése (3. ábra), jobbról: Szt. Pál megtérése (4. ábra). Képeire mindinkább jellemzővé vált az erős fény-árnyék ellentét. Az alakokat oldalról mintha reflektor világítaná meg, míg a háttér sötétbe burkolódik. Egyházi körökben nem fogadták egyöntetű elismeréssel műveit, mert rajtuk felismerhetők voltak a város félvilági alakjai. A személyeket gyakran szegényes ruházatban és környe-



3. ábra. Szent Péter keresztrefeszítése



4. ábra. Szent Pál megtérése

zetben örökítette meg, és arra sem törekedett, hogy arcuk szépek mutatkozzék. Több művét ezért visszautasították, némelyiket újra kellett festenie.

A S. Maria della Concezione múzeumában lévő Szt. Ferenc c. képet 1603-ban készítette. A Krisztus sír-
batétele (La Deposizione, 1604, 5. ábra) a S. Maria in



5. ábra. A Sírbatétel

Vallicella jobb oldali második (Vittrice-) kápolnájának oltárképe volt. A franciák 1797-ben zsákmányként Párizsba vitték. Napóleon bukása után, 1817-ben a Vatikáni Képtárba került vissza. Az eredeti helyen másolata látható Michael Koecktól (1818). A művész élete során nyolc képet festett Keresztelő Szt. Jánosról. Az egyik a Corsini-képtárban található (1604). Utolsó római műve a Loretói Madonna (Madonna dei Pellegrini, 1606, 6. ábra), amely a S. Agostino templom bal első oldalkápolnájának oltárát díszíti. (Szűz Máriát egy Lena nevű prostituáltról mintázta.)

1606-ban Caravaggio labdajáték során támadt verekedés közben megölt egy férfit. A büntetés elől Rómából Nápolyba, a Colonna hercegekhez menekült. Itt folytatta festői tevékenységét. 1607-ben Málta szigetére utazott, ahol felvették a Málta lovagrend tagjai közé. Valettát több képpel gazdagította (Keresztelő Szt.



János lefejezése, Szt. Jeromos, 1608). Egy lovagot megsebesített, ezért bebörtönözték, de megszökött és elmenekült Szicíliába. (A lovagrendből kizárták.) Közel egy év múltán visszatért Nápolyba. Itt egy vendéglőben ismeretlen tettesek megtámadták és arcán megsebesítették. Nápolyban festette utolsó képeit. 1610-ben, pápai kegyelemben reménykedve, hajóval vissza-indult Rómába. A Szicíliai-Nápolyi Királysághoz tartozó Porto Ercole kikötővároskában várakozva az elnyert kegyelemről már nem értesült, mert magas lázban meghalt. Mindössze 39 évet élt. 2010-ben a kutatók ásatás közben megtalálták csontjait, amelyeket végül egy téren álló szarkofágban helyeztek nyugalomba.

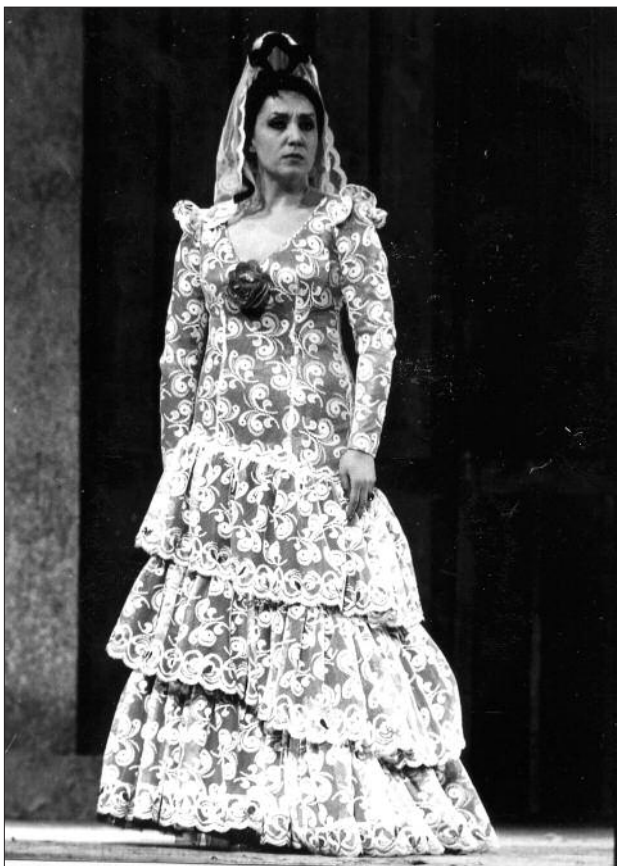
6. ábra. A Loretói Madonna

A BENSŐ HANG

Takács Klára emlékére

Pallós Tamás

Kisgyerekként láttam-hallottam először Takács Klárát, 1981-ben, Rossini Hamupipőkéjének címszerepében. Azután hosszú szünet. Az utolsó színházi emlékem vele kapcsolatban 2000/2001-ből való: Suzukit énekelt a Madama Butterfly-ban. Egy időben viszont gyakran összefutottam vele a hűvösvölgyi végállomáson, ahová férjével, Szekeres Ferenc karnaggal járt le vásárolni és ügyeket intézni. Legtöbbször csak üdvözöltük egymást, elvéve néhány szót is váltottunk. Tiszteletben tartottam a zárkózottságát, amit mindig a „valahonnan ismerősnek” szóló barátságos mosollyal honorált. Kedveltem a felvételeit, különösen a Sába királynője,



Carmen

A láng és a Nerone világpremier-lemezeit. Viszonylag rövidre szabott pályafutása alatt itthon a nyolcvanas években meglehetősen sok felvétel készült közreműködésével. Világjáró művész volt, többek közt a



Hamupipőke

New York-i Metropolitanben és a Buenos Aires-i Teatro Colónban is fellépett. Aztán egy operaházi nézeteltérés miatt megszakadt a karrierje, s szinte teljesen eltűnt a hazai kulturális életből. Elfelejtették. Neve ezután legfeljebb a Hungaroton-diszkográfiákban tűnt föl. A „törésből” fakadó mellőzést a korán visszavonulni kényszerült művészek melankóliájával viselte. Amikor 2014-ben megkapta kései Kossuth-díját, „hivatalból”, újságíróként kerestem telefonon. Vonakodva ugyan, de összefoglalta akkori művészi hitvallását. Végül meg sem akarta, hogy megjelenjen az Opera magazinban. Halálhíreről értesülve most újraolvastam a félretett szöveget. Döbbenetes, hogy pályafutásának végső lezárása után tizenhárom évvel még mindig a titkot kutatta. Nem a szerepeiről, nagy partnereiről vagy a sikereiről szólt. Nem tudott, nem akart a múlt megváltoztathatatlan konkrétumairól beszélni, inkább hivatása lényegén töprengett. Egykori operaénekesként a benső hangról elmélkedett. Így most saját szavaival búcsúzunk tőle:

„Egész életemet végigkísérte a tanulás, a lelki, szellemi szabadság fontossága, a szépség iránti fogékonyság, ami már önmagában az alkotás része. Az éneklésem mindig a lelkem izgalmas újjászületése volt, vakmerő módon pozitív és negatív kifejezőképességének a színtere. A magam iránti művészi kérlelhetetlenség, a harcaim, amelyeket elszántan vívtam és vívok a színpadon, Istenhez küldött fohászaim és kétségeim segítettek – érzékeny és tudatos minőségben – megtartani a pályámon. Amire nem tudtam meg a választ, s még most is keresem, hogy mi teremt remeket: tudás vagy

ihlet, tudatosság vagy őszinteség? Tapasztalataim szerint a zenét legjobban ösztönösséggel lehet megközelíteni, amelynek közvetítésében aztán segít a tudatosság. Lényegi kérdés számomra, hogy mi az, ami a remeket létrehozza, és azonnal felismerhetővé teszi. Valójában mindig ez a gondolat, feladat foglalkoztatott. Igazán ennek akartam megfelelni. A világ ma tele van nagyszerű mesterekkel, kiválóan helytálló, remekül éneklő előadókkal ... – de kevés hangnak van igazán titka, titokzatossága. Az éneklésnél, ebben a hivatásban pedig szerintem a legfontosabb a hangszín és a lélek gaz-



Poppea megkoronázása

dagsága. Ami ezen keresztül eljut a hallgatóhoz, azt érezni-érteni lehet, leírni nem. Utólérhetetlen és megfoghatatlan, mert a mondanivaló mindig más-más lélekállapotból születik meg. A könnyed, gond nélküli éneklés még csak a kezdet ... A tehetség szerintem égi jelenség; nagyon kevés van belőle. Valójában ők, az



Werther

égiek bűvölik el az embert, és örökre fogva tartják bennünk a rájuk való emlékezést.”

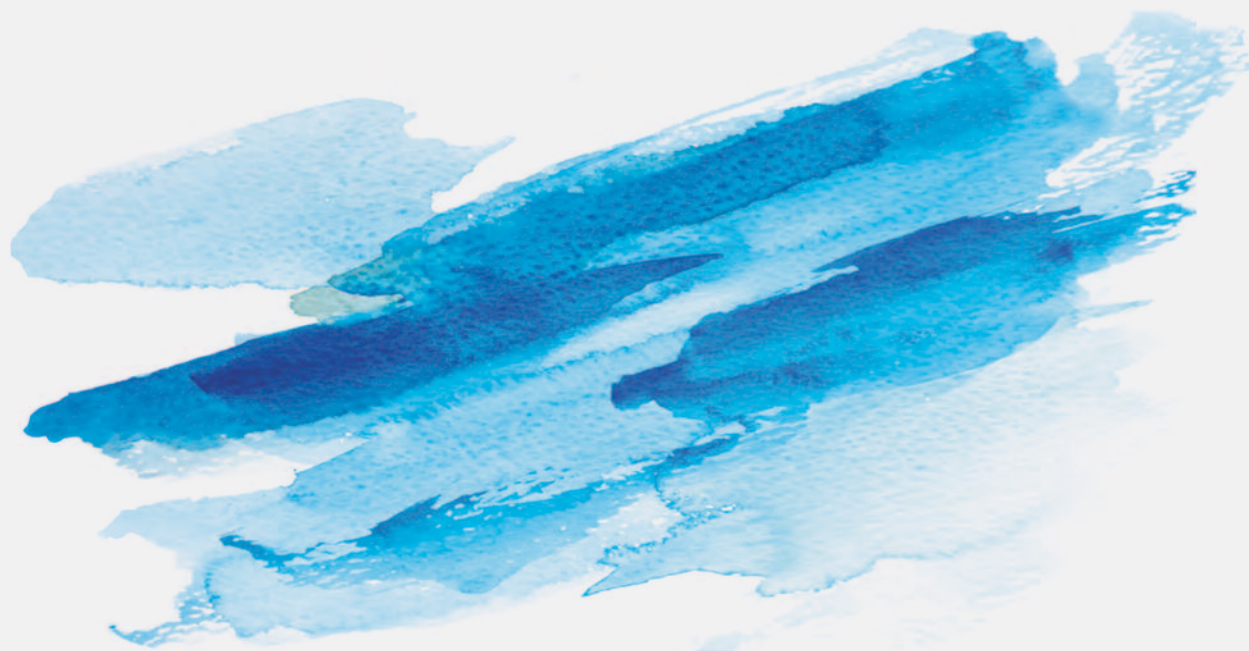
Megjelent a Mértékadó 2017. február 6–12-i számában. Másodközlés a kiadó és a szerző engedélyével.

A fotók az Operaház archívumából származnak.

HUMAGLOBIN LIQUID®

Humán normál immunglobulin

Új távlatokat ad
az életnek



Humaglobin Liquid rövidített alkalmazási előírás: Humaglobin Liquid 50 g/l oldatos infúzió; humán normál immunglobulin intravénás alkalmazásra (IVg). Milliiterenként 50 mg humán normál immunglobulint tartalmaz. Humán plazmafehérjék (melynek legalább 95%-a IgG). Az IgG alosztályok százalékos megoszlása (közelítő értékek): IgG1 62,1%, IgG2 34,8%, IgG3 2,5%, IgG4 0,6%. A maximális IgA tartalom 50 mikrogramm/ml. **Segédanyagok:** maltóz, injekcióhoz való víz. **Terápiás javallatok: Immunglobulin-pótló terápia felnőttek, gyermekek és serdülők (0 – 18 év) számára az alábbi esetekben:** • Károsodott antitesttermeléssel társuló primer immunhiányos szindrómák, • Hypogammaglobulinaemia és recurrens bakteriális fertőzések krónikus lymphocytás leukaemiában, ha az antibiotikum profilaxis eredménytelennek bizonyult, • Hypogammaglobulinaemia és recurrens bakteriális fertőzések myeloma multiplex plató fázisában, ha a beteg a pneumococcus elleni immunizálásra nem reagál, • Hypogammaglobulinaemia alógen haematopoietikus őssejt transzplantáció (HSCT) esetén, • Recurrens bakteriális fertőzésekkel társuló congenitalis AIDS. **Immunmoduláns kezelés felnőttek, gyermekek és serdülők (0 – 18 év) számára az alábbi esetekben:** • Primer immunthrombocytopenia (ITP) magas vérzési kockázattal vagy műtétek előtt a vérelemzés szám korrigálására, • Guillain-Barré szindróma, • Krónikus gyulladással demyelinációs polyradiculoneuropathia (CIDP), • Kawasaki-betegség. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagával vagy maltóz, injekcióhoz való víz szembeni túlérzékenység. Humán immunglobulinokkal szembeni túlérzékenység, különösen azon esetekben, amikor a beteg IgA elleni antitestet hordoz. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Bizonyos súlyos mellékhatások az alkalmazott infúzió sebességével függhetnek össze. A készítmény milliliterenként 100 mg maltózt tartalmaz. A maltóz a vércukorszint vizsgálatnál tévesen megemelkedett cukorszintet eredményezhet és ennek következtében a nem megfelelő inzulin adagolás életveszélyes hipoglikémiához és halálhoz vezethet. **Mellékhatások:** Esetenként előfordulhat hidegrázás, fejfájás, szédülés, láz, hányás, allergiás reakció, hányinger, arthralgia, vérnyomásesés és mérsékelt deréktáji fájdalom. A humán normál immunglobulinok ritkán okozhatnak hirtelen vérnyomáscsökkenést és izolált esetekben anaphylaxiás shockot. Reverzibilis aszeptikus meningitis eseteket és ritkán átmeneti bőrreakciókat figyeltek meg a humán normál immunglobulin alkalmazása kapcsán. Reverzibilis haemolytikus reakciókat észleltek, különösen A, B és AB vércsoportú betegeknél. Ritkán transfúziót igénylő haemolytikus anaemia alakulhat ki nagy dózisu IVg kezelés után. Észleltek szérum kreatininszint növekedést és/vagy akut veseelégtelenséget. Nagyon ritkán thromboemboliás reakciókat (pl. szívinfarktust, stroke-ot, tüdőembóliát, mélyvénás thrombosisot) jelentettek. **Inkompatibilitások:** Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. ATC kód: J06BA02. **Felhasználhatósági időtartam:** 100 ml-es kiszereles esetén: 3 év, 20, 50 és 200 ml-es kiszereles esetén: 2 év. A készítményt felbontás után azonnal fel kell használni. **Különleges tárolási előírások:** Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az üveg az eredeti csomagolásban tárolandó. Felhasználás előtt, de a felhasználási időn belül az 50, 100 és 200 ml-es kiszerelesű készítmények szobahőmérsékleten (max. +25°C) 6 hónapig tárolhatók. A szobahőmérsékleten ennél tovább tárolt termék nem használható fel. A szobahőmérsékleten történő tárolás után a termék már nem tehető vissza a hűtőszekrénybe. A szobahőmérsékleten való tárolás kezdeti időpontját a külső dobozon fel kell tüntetni. **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** HUMAN BioPlazma Kft. 2100 Gödöllő, Táncsics Mihály út 80. Magyarország. **A forgalomba hozatali engedély számai:** • OGYI-T-9757/05 - 1 g/20 ml 20 ml-es injekciós üveg • OGYI-T-9757/06 - 2,5 g/50 ml 50 ml-es injekciós üveg + felfüggesztő pánt • OGYI-T-9757/07 - 5 g/100 ml 100 ml-es injekciós üveg + felfüggesztő pánt • OGYI-T-9757/08 - 10 g/200 ml 200 ml-es injekciós üveg + felfüggesztő pánt. A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2016. október 24. Tételes elszámolás alá eső hatóanyag. A termék áráról a www.cep.hu oldalon tájékozódhat.

Kilóg a SUrból



- ✓ *GLP-1 agonistákkal összevethető metabolikus hatékonyság¹*
- ✓ *DPP-4 gátlókkal összevethető hipoglikémia ráta²*
- ✓ *Elérhető áron*

DIAPREL® MR60

Diaprel MR 60 mg módosított hatóanyagleadású tabletta (gliklizid)

Jav.: 2-es típusú, nem inzulindependens diabetes mellitus kezelése felnőttek esetében, amennyiben a vércukorszint diétával, testmozgással és testtömeg-csökkentéssel nem tartható egyensúlyban. **Adagolás és alkalmazás:** ½-2 tabletta naponta egyszer, a reggeli elfogyasztásakor, szájon át. Időseknél is és enyhe vagy közepes súlyos veseelégtelenségben szenvedőknél gondos orvosi ellenőrzés mellett változatlan adag adható. Felelhető. Hipoglykaemia kockázatának kitett betegek esetében a javasolt minimális napi kezdő adag 30 mg. **Kombináció más antidiabetikumokkal:** biguanid-származékokkal, alfa-glükózidáz-gátlókkal vagy inzulinnal (szoros orvosi ellenőrzés mellett) kombinálható. **Ellenjav.:** túlérzékenység (egyéb szulfonilurea-származékokkal, szulfonamidokkal szemben is); 1-es típusú diabetes; diabeteses pre-kóma és kóma, diabeteses ketoacidózis; súlyos vese- vagy májelégtelenség; mikonazol-kezelés; szoptatás. **Különleges figyelmeztetések:** Hipoglykaemia jelentkezhethet túladagolás, elégtelen kalória- vagy glükóz bevitel esetén, hosszú, megerőltető fizikai aktivitás után és súlyos máj- vagy veseelégtelenség esetén. Hospitalizáció is szükségessé válhat, és a glükóz adagolását még néhány napig folytatni kell. A betegeket tájékoztatni kell a követendő táplálkozás, a rendszeres testmozgás és a vércukorszint rendszeres ellenőrzésének fontosságáról. Csak akkor adható, ha a beteg rendszeresen étkezik. Elővigyázatosság szükséges G6PD-hiányban. Laktózt tartalmaz. **Együttes alkalmazás:** **Hypoglykaemia kockázata** – ellenjavallt: mikonazol; **nem javasolt:** fenilbutazon, alkoholt; **fokozott körültekintéssel adható:** egyéb antidiabetikumok, béta-blokkolók, flukonazol, ACE-gátlók (kaptopril, enalapril), H2-receptor antagonisták, MAO-gátlók, szulfonamidok, klaritromicin és NSAID-ok. **Hyperglykaemia kockázata** – **nem javasolt:** danazol; **óvatosan adható:** nagy dózisú klórpromazin, glükokortikoidok, ritodrin, szalbutamol, terbutalin, orbáncfűvet tartalmazó készítmények. **Dysglykaemia kockázata** – **óvatosan adható:** fluorokinolonok; **mérlegetendő:** antikoaguláns terápia (pl. warfarin). **Terhesség és szoptatás:** inzulinra javasolt áttérni már a terhesség előtt, vagy legkésőbb a terhesség kimutatásakor. **Szoptatás:** ellenjav. **Gépjárművezetés és gépek kezelése:** hypoglycaemia lehetséges, különösen a kezelés kezdetén. **Mellékhatások:** Hipoglykaemia, hasi fájdalom, hányinger, hányás, emésztési zavarok, hasmenés és székrekedés. **Ritkán:** haematológiai elváltozások, melyek általában reverzibilisek (anaemia, leucopenia, thrombocytopenia, granulocytopenia). Májenzimek aktivitásának fokozódása (AST, ALT, alkalikus foszfatáz), hepatitis (izolált esetekben). Cholestaticus sárgaság esetén a kezelést fel kell függeszteni. Átmeneti látászavarok a kezelés kezdetén. **Ritkábban előforduló:** bőrkiütés, pruritus, urticaria, angioedema, erythema, maculopapulósus bőrkiütés, bullosus reakciók, úgymint Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális necrolysis és DRESS. Erythrocytopenia, agranulocytosis, haemolyticus anaemia, pancytopenia, allergiás vasculitis, hyponatremia, a májenzimek szintjének emelkedése, a májfunkció zavara (cholestasis és sárgaság), és hepatitis, májelégtelenség. **Túladagolás:** a súlyos hypoglykaemia sürgősen intravénás glükózt, azonnali kórházi kezelést és megfigyelést igényel. **Farmakodinámiai tulajdonságok:** a Langerhans-szigetek β-sejtjeinek inzulinszekrécióját serkentve csökkenti a vércukorszintet, ezzel helyreállítja a posztprandialis, első inzulin-szekréciós csúcsot, továbbá megnyújtja az inzulin-elválasztás második fázisának időtartamát étkezés vagy glükóz fogyasztása után. **Kiszerelés:** 30x. Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: OGYI/28348/2015 (2016. április 1.) Kiadhatóság: II./I. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Közfinanszírozás alapú elfogadott ára: 1321 Ft, HFX 55% támogatási jogcímen rendelés esetén a támogatás összege: 444 Ft, térítési díj: 877 Ft. (Hatályos 2014.10.01-től). Rövid alkalmazási előírás. Alkalmazás előtt tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást! Ez az információs anyag kizárólag gyógyszer, gyógyászati segédeszköz rendelésére, használatának betanítására és forgalmazására jogosult egészségügyi szakemberek részére készült. Servier Hungária Kft. 1062 Budapest, Váci út 1-3. Tel: +36(1)238-7799, Fax: +36(1)238-7966, www.servier.hu (v10).

1. Inzucchi et al.: ADA/EASD Position Statement Update, Diabetes Care 2015; 38: 140-149. I DOI: 10.2337/dc14-2441
2. Mbanya et al.: Incidence of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with gliclizide versus DPP-4 inhibitors during Ramadan, Diabetes Research and Clinical Practice 109 (2015) 226-232

