70

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



LXX. ÉVFOLYAM

4/2017

FERRING
PHARMACEUTICALS

EGYESÍTETT ERŐKKEL
A NYÁLKAHÁRTYA-GYÓGYULÁSÉRT

PENTASA®

CORTIMENT®



PENTASA®
4 g retard granulátum

CORTIMENT®
9 mg retard tabletta

Enyhe-középsúlyos colitis ulcerosa **akut** fellángolásának kezelésére

A GYÓGYSZER NEVE: Pentasa 500 mg retard tabletta; Pentasa 1 g retard tabletta; Pentasa 2 g retard granulátum; Pentasa 4 g retard granulátum; Pentasa 1 g végbélkúp; Pentasa 1 g végbélszuszpenzió. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL: 500 mg retard tabletta: 500 mg meszalazin tablettánként; 1 g retard tabletta: 1000 mg meszalazin tablettánként; 2 g retard granulátum: 2000 mg meszalazin tasakonként; 4 g retard granulátum: 4000 mg meszalazin tasakonként; 1 g végbélkúp: 1000 mg meszalazin kúponként; 1 g végbélszuszpenzió: 1000 mg meszalazin 100 ml szuszpenziónként. **TERÁPIÁS JAVALLATOK:** *Pentasa 500 mg és 1 g retard tabletta; Pentasa 2 g és 4 g retard (elhúzódó hatóanyag-leadású) granulátum:* Enyhe vagy középsúlyos colitis ulcerosa (colitis, proctosigmoiditis, proctitis) akut fellángolásának (schub) kezelése, ill. a recidíva megelőzése. Aktív morbus Crohn tünetí kezelése. *Pentasa 1 g végbélkúp:* Végbélre korlátozódó colitis ulcerosa kezelése. *Pentasa 1 g végbélszuszpenzió:* ulcerativ proctosigmoiditis, enyhe és mérsékelt baloldali colitis akut és fenntartó kezelése. **ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS: Adagolás:** Pentasa 500 mg és Pentasa 1 g retard tabletta és Pentasa 2 g és 4 g retard (elhúzódó hatóanyag-felszabadulású) granulátum: Az adagolás egyéni, a betegség lefolyásától függ. **Colitis ulcerosa:** Akut kezelés. Felnőttek: maximum 4 g meszalazin naponta egyszer vagy 2 részre elosztva. Fenntartó kezelés: Felnőttek: 2 g meszalazin naponta egyszer. Az adagot naponta több részre elosztva is be lehet venni. **Crohn betegség:** Akut kezelés: Felnőttek: maximum 4 g meszalazin naponta 2–3 részre elosztva. Fenntartó kezelés: Felnőttek, maximum 4 g meszalazin naponta több részre elosztva. Gyermekek: Gyermekek 6–18 éves korcsoportjában a hatásosságot igazoló dokumentumok csak korlátozott számban állnak rendelkezésre. 6 éves vagy ennél idősebb gyermekek. Akut betegség esetén: Egyedileg kell meghatározni a kezelést 30–50 mg/ttkg/nap adaggal kezdve, amelyet naponta több részre elosztva kell beadni. A maximális dózis 75 mg/ttkg/nap, amelyet több részre elosztva kell beadni. A napi teljes dózis nem haladhatja meg a 4 g/nap-ot (a maximális felnőtt dózist). Fenntartó kezelés: Egyedileg kell meghatározni 15–30 mg/ttkg napi adaggal kezdve, amelyet naponta több részre elosztva kell beadni. A napi teljes dózis a nem haladhatja meg a 2 g/napot (az ajánlott felnőtt dózist). Általában gyermekek esetén 40 ttkg és az alatt a felnőtt dózis fele, míg 40 ttkg felett felnőtt dózis javasolt. **AZ ALKALMAZÁS MÓDJA: A Pentasa tablettát és granulátumot** szétrágás nélkül, lehetőleg étkezés közben, sok folyadékkal kell bevenni. A Pentasa 500 mg retard tabletta a bemetszésnél kéz törésével egyenlő adagokra osztható. Éles eszközzel elvágni nem szabad, mert a granulátumok bevonata sérül és a hatóanyag felszabadulása károsodik. A Pentasa retard granulátumot a nyelvre kell önteni, és sok vízzel vagy gyümölcslével kell lenyelni. A tabletta beoldásének megkönnyítésére a tablettát bele lehet tenni kb. 50 ml hideg vízbe, majd elkeverés után azonnal meg kell inni. A tabletta gyakorlatilag azonnal granulátumokra esik szét. A granulátumok nem oldódnak fel, és elkeverés után azokat azonnal meg kell inni. A kezelés időtartama a betegség lefolyásához igazodik. Tartós kezelésre alkalmas. *Pentasa 1 g végbélkúp:* Szükséges adagja felnőttelnek: 1 kúpot naponta a végbélbe kell helyezni. Az akut kezelés időtartama általában 2–4 hétre tehető ki. Eseteg hosszabb alkalmazási időtartam a betegség lefolyásához igazodik. *Pentasa 1 g végbélszuszpenzió:* 1 adag végbélszuszpenzió lefekvés előtt. A Pentasa 1 g végbélkúp és 1 g végbél szuszpenzió gyermekeknél történő alkalmazásáról kevés a tapasztalat, és a hatásosságot igazoló dokumentumok csak korlátozott számban állnak rendelkezésre. A végbélszuszpenzió használat előtt alaposan fel kell rázni. A védő alumínium fóliát közvetlenül a behelyzés előtt kell eltávolítani. A végbélkúp és a végbélszuszpenzió beadása után 30 percig fekvő helyzetben kell maradni. **ELLENJAVALLATOK:** Mesalazinnal, szalicilátokkal vagy a készítmények bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Súlyos máj- és vesekárosodás. **KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉSEK ÉS AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS ÓVINTÉZKEDÉSEK:** Csak orvosi ellenőrzés mellett szabad alkalmazni. A légúti beteg, aki szulfaszalazinnal szemben intoleranciát vagy szulfaszalazinra túlérzékenyek, a Pentasa-t hasonló reakció veszélye nélkül szedhetik. Szalicilát allergia veszélye miatt azonban a szulfaszalazinra érzékeny betegeket különös figyelemmel kell kísérni. Akut intolerancia, mint pl. has görcsök, heveny hasi fájdalom, láz, súlyos fejfájás és kiütések esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni. Fokozott figyelemmel kell kísérni a májdárosodásban szenvedő betegeket. A kezelést megelőzően valamint a kezelés alatt a kezelőorvos döntése alapján májfunkciós vizsgálatokat, mint ALAT vagy ASAT vizsgálatot kell végezni. A készítmény alkalmazása nem javasolt veseelégtelenségben és vérzés hajlammal rendelkező betegeknél. A veseműködést rendszeresen ellenőrizni kell. Az ellenőrzésre főleg a kezelés kezdeti szakaszában kell fokozott figyelmet fordítani. A kezelést megelőzően és a kezelés során az orvos döntése alapján vizeletvizsgálatot (teszt-csík) kell végezni. A kezelés során a veseműködésben kialakult zavarok a mesalazin nephrotoxikus hatása miatt alakulnak ki. Ismerten vesekárosító hatású készítmények, mint NSAID-ok és azatioprin együttes adása a vesén kialakuló reakciók veszélyét növelheti. Fokozott figyelemmel kell kísérni az aktív pepticus fekélyben szenvedő betegeket. Tüdőbetegségben szenvedő betegeket, különösen az asztmásokat a kezelés alatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. Mesalazin hatására kialakult túlérzékenységi reakciók, – mint myo- és pericarditis – ritkán fordultak elő. Súlyos vér dyscrasia mesalazin-kezelés következtében nagyon ritkán alakul ki. A kezelést megelőzően valamint a kezelés alatt a kezelőorvos döntése alapján a vérkép vizsgálatot kell végezni. Azatioprin és 6-merkaptopurin vagy tioguanin mesalazinnal történő együttes adása emelheti a vér dyscrasia kialakulásának veszélyét. Amennyiben a fenti reakciók mesalazin hatására történő kialakulásának gyanúja felmerül, a kezelést abba kell hagyni. A betegek előtt és közben a vér-és vizelet ellenőrzése szükséges. Általában az ellenőrző vizsgálatokat 14 naponta a kezelés megkezdése után, majd ezt követően 2–3 alkalommal havonta egyszer célszerű elvégezni. Kontrollvizsgálatok újabb tünetek felléphetésekor és normális lékek esetén negyedévenként szükségesek. Ha újabb tünetek jelentkeznek, a vizsgálatokat azonnal el kell végezni. Vesemőködés vizsgálathoz célszerű a szérumkreatinid- és kreatinin szint ellenőrzése, valamint a vizelet üledékvizsgálata. Tartós kezelés esetén a máj-, vesefunkció, a vérkép és véralvadási paraméterek ellenőrzése szükséges. **GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK ÉS EGYÉB INTERAKCIÓK:** Gyógyszerkölcsönhatásokkal kapcsolatos vizsgálatokat nem végeztek. Számos klinikai vizsgálat kimutatta, hogy az azatioprin és 6-merkaptopurin vagy tioguanin Pentasa-kal történő együttes adása esetén emelkedett a nyelőcsappresszív hatás előfordulásának aránya, amely azt mutatja, hogy lehetők ez a típusú gyógyszerkölcsönhatás, de a kölcsönhatás mechanizmusa nem teljesen ismert. A fehérvérsejtek folyamatos ellenőrzése javasolt, és a tioguanok dózisát az eredmények tükrében módosítani kell. Gyengék a bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy a mesalazin esetlegesen csökkenti a warfarin véralvadásgátló hatását. **TERHESSÉG ÉS SZOPTATÁS:** A készítmény terhesség és szoptatás alatt akkor adható, ha a kezelőorvos gondosan mérlegeli a terápiás előny/kockázat arányát. **LEGGYAKORIBB MELLÉKHATÁSOK:** A klinikai vizsgálatokban megfigyelt leggyakoribb mellékhatások a hasmenés (3%), hányinger (3%), hasi fájdalom (3%), fejfájás (3%), hányás (1%), kiütés (1%). Túlérzékenységi reakciók és gyógyszerláz esetenként fordulhat elő. **TÚLADAGOLÁS:** Akut toxicitás általános. 5 g/ttkg egyszeri orális adag mesalazin disznóknál, vagy 900 mg/ttkg egyszeri intravénás adag mesalazin patkányokon nem volt halálos. Akut toxicitás emberen. A Pentasa túladagolásáról csak korlátozott számban állnak rendelkezésre klinikai adatok, amelyek nem utalnak mű- vagy veseelvonásra. Specális antidótuma nincs, kezelése tünetí, támogató kezelés. Egy esetről jelentették, amikor a beteg egy hónapon keresztül naponta 8 g mesalazint vette be minden mellékhatás jelentkezése nélkül. Kezelés: Túladagolás esetén a vesefunkció ellenőrzése mellett tünetí kezelést kell végezni. **IMMUNOPATHOLÓGIÁSOK:** Nem értelmezhető. **MEGJEGYZÉS:** ® (egy keresztl). **OSZTÁLYOZÁS:** II./1 csoport. Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követő tárolásra alkalmazható gyógyszer (J). **A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA:** Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi Kft., 1138 Budapest, Tomori u. 34. Magyarország. **A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA:** Pentasa 500mg retard tabletta: OGYI-T-4798/01; Pentasa 1g retard tabletta: OGYI-T-4798/05, Pentasa 2g retard granulátum: OGYI-T-4798/04, Pentasa 4g retard granulátum: OGYI-T-4798/06, Pentasa 1g végbélkúp: OGYI-T-4798/02, Pentasa 1g végbélszuszpenzió: OGYI-T-4798/03. **A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA:** 2016.02.26. ***KÉRJÜK OLVASSA EL FIGYELMESEN A RÉSZLETES ALKALMAZÁSI ELŐIRÁST!***

A GYÓGYSZER NEVE: Cortiment 9 mg retard tabletta. Egy tabletta 9 mg budezonidot tartalmaz. **TERÁPIÁS JAVALLATOK:** A Cortiment tabletta remisszió kiváltására javallott enyhe-középsúlyos, aktív colitis ulcerosában (CU) szenvedő betegeknél amennyiben az 5-ASA kezelés nem elegendő. **ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS:** A remisszió kiváltására javasolt napi adag egy 9 mg-os tabletta reggelente, legfeljebb 8 hétig. **ELLENJAVALLATOK:** Szőjúcalyjai, nogyarónéjai, készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉSEK ÉS AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS ÓVINTÉZKEDÉSEK:** A Cortiment tabellát kezelésében kell alkalmazni fertőzésekben, hypothalmusban, diabetes mellitusban, cukorcsökkentésben, pepticus fekélyben szenvedőkön, glaucomás, vagy cataractás betegéken, és azokon, akiknek családi kórelőzményében diabetes, glaucoma, vagy bármilyen más, olyan állapot szerepel, amelyben a glükokortikoid alkalmazása nem kívánt hatásokat válthat ki. A csökkent májműködés hatással lehet a glükokortikoidok, közülük a budezonid eliminációjára, megnövekedett szisztémás hatást eredményezve. Figyelni kell a szisztémás mellékhatások megjelenésére. A várható szisztémás hatások közé értendő a glaucoma. Ha a kezelést abba kell hagyni, hasznos lehet a kezelőorvos javaslata szerint fokozatosan csökkenteni az adagot. A Cortiment tablettával végzett kezelés alacsonyabb szisztémás szteroid szinttel eredményez, mint a hagyományos, orális glükokortikoid terápia. Az egyéb szteroid terápiáról történő váltás a szisztémás szteroid szintek változásával összefüggő tünetleiet eredményezhet. Egyes betegek a megnyerési szakaszban bizonyítani nresztalélet, pl. izom- és ízületi fájdalmat érezhetnek. Egy általános, elégtelen glükokortikoid hatásra kell gyanakodni, ha ilyenek esetben tünetleiről fáradtság, fejfájás, hányinger és hányás lépne fel. Ezekben az esetekben néha szükséges a szisztémásan ható szteroid dózisának átmeneti emelése. Mivel ismert, hogy a kortikoszteroidok immunológiai hatásokkal rendelkeznek, a Cortiment tabletta vakcinációval történő egyidejű alkalmazása valószínűleg csökkenti a vakcinációra adott immunválaszt. Ketokonazol vagy más hatékony CYP3A4 gátlók egyidejű alkalmazásáll el kell kerülni. Ha ez nem lehetséges, a kezelések között eltelt időszaknak a lehető leghosszabbnak kell lenni és a Cortiment adagjának a csökkentése is megfontolandó. Nagy mennyiségű grépfrútlé (mely tányorórészt a bélnyálkahártyában gátolja a CYP3A4 aktivitását) fogyasztása után, a szájon át adott budezonid szisztémás hatása hozzávetőleg a kétszeresére nőtt. Mint más, elsősorban a CYP3A4 által metabolizált gyógyszerek esetében, a budezonid alkalmazásával egyidejűleg kerülni kell a grépfrút, vagy a levének a fogyasztását (más gyümölcslevek, pl. a narancs-, vagy az almáé nem gátolják a CYP3A4 aktivitását). A Cortiment szőjacíjpori származó lecitint tartalmaz. Szójával vagy mogyoróval szembeni túlérzékenység esetén ez a gyógyszer nem adható. A Cortiment tabletta laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előfordulló, öröklés gaalktóz intoleranciában, laktáz intoleranciában vagy glukóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. **TERMÉKENYSÉG, TERHESSÉG ÉS SZOPTATÁS:** Az inhalációs budezonid rendelvül nagyszámú terhességben történt alkalmazásáról rendelkezésre álló adatok nem utalnak káros hatásokra. Bár orális alkalmazást követően nincs adat a terhességek kimeneteléről, a biohaszmosulás szájon át adva alacsony. A kortikoszteroidok tlátkiválásékeken, nagy dózisok alkalmazásakor ártalmasnak bizonyultak. A Cortiment csak akkor alkalmazható terhesség során, ha a várható előnye a kockázatokkal szemben egyértelműen igazolt. A budezonid kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe. A budezonid vérből történő, gyors clearance miatt, elvileiheg a szoptatott csecsemő exponálása valószínűen csekély. Azonban nem álnak rendelkezésre adatok. Arról kell dönteni hcnn, hogy a szoptatást kell-e felfüggeszteni vagy a budezonid kezelést kell megszüntetni. A döntés megnozatalakor azt kell mérlegelni, hogy milyen előnyei jár a szoptatás a gyermékre nézve, illetve hogy milyen előnyei jár a kezelés az anyára nézve. Emberben nincs adat a Cortiment termékenységre kifejtett hatásáról. Patkányokon végzett budezonid kezelés után fertilitásra kifejtett hatásokat nem figyeltek meg. **MEMKIVÁNATOS HATÁSOK, MELLÉKHATÁSOK:** Olykor szisztémás glükokortikoszteroidokra jellemző mellékhatások jelentkezhetnek. Ezek a mellékhatások függenek az adagolástól, a kezelés időtartamától, más glükokortikoszteroidokkal folytatott egyidejű vagy megelőző kezelést6l és az egyéni érzékenységtől. **A szteroidok osztályának mellékhatásai többek között a következők:** *A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:* Allergiás bőrkiütés, piros színű, petechiák, ecchymosis, szteroid akné, elhúzódó sebgyógyulás, kerülő dermatitis. *A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszöveti betegségei és tünetei:* Aszeptikus csontelhalás (femur- és humerusalap necrosis). **TULADAGOLÁS:** A Cortiment tabletta alacsony szisztémás biohaszmosulása miatt, a heveny túladagolás valószínű nem rendelkező nagy dózisok esetén sem vezet akut klinikai vészhelyzethez. Heveny túladagolás esetére nem áll rendelkezésre specifikus ellenszer. A kezelés támogató és tünetí terápiából áll. **FARMAKOKINÁMIÁS TULAJDONSÁGOK:** Enyhe vagy középsúlyos megbetegedésben az 5-ASA-val történő kezelés az irányadó. A Cortiment és az 5-ASA közvetlen összehasonlításáról eredmények nem álnak rendelkezésre. Igy, a terápiás alkalmazásban betöltött helye megállapítandó. Néhány betegnél előnyös lehet a kezelést Cortimentlel kezdeni. **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA:** Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi Kft, 1138 Budapest, Tomori u. 34. Magyarország. **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA:** OGYI-T-22753/01, 30×, buborékcsomagolásban. **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK DÁTUMA:** 2014. november 19. **A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA:** 2014. november 19. ***KÉRJÜK OLVASSA EL FIGYELMESEN A RÉSZLETES ALKALMAZÁSI ELŐIRÁST!***

termék	közfinanszírozás alapjául elfogadott ár	a támogatás összege (EU90%,11/b)	térítési díj
Pentasa 4 g retard granulátum 30× tasakban	25 445	22 901	2 544
Cortiment 9 mg retard tabletta ×30	29 958	26 962	2 996

A dokumentum lezárásának időpontja: 2017.02.21.

FERRING
PHARMACEUTICALS
Ferring Magyarország Kft.
1138 Budapest, Tomori utca 34
Tel.:06-1-236 3800, Fax:06-1-236 3899
e-mail: ferring@ferring.com

COR/492/2017/HU

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. DOMJÁN GYULA
DR. TREMMEL ANNA
DR. GADÓ KLÁRA
173 AZ IMMUNADSZORPCIÓ ALKALMAZÁSA A SZELEKTÍV TERÁPIÁS AFEREZISBEN

DR. LOVÁSZ BARBARA DOROTTYA
DR. GECSE KRISZTINA BARBARA
179 ÚJ, CÉLZOTT TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN

DR. SCHÄFER ESZTER
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
186 ÚJDONSÁGOK A COLITIS ULCEROSA KEZELÉSÉBEN – ECCO GUIDELINE 2017

DR. BUZÁS GYÖRGY MIKLÓS
191 A LAKTÓZINTOLERANCIA AKTUÁLIS SZEMLÉLETE

DR. TORNAI TAMÁS
DR. PAPP MÁRIA
198 A BÉL MŰKÖDÉSÉNEK VÁLTOZÁSA ÉS ANNAK JELENTŐSÉGE MÁJCIRRHOSISBAN

DR. SÜTŐ GÁBOR
208 FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS MOZGÁSSZERVI BETEGSÉGEKBEN

EREDETI KÖZLEMÉNY

DR. NÁDASDI BERNADETT
DR. IVÁNY EMESE
DR. LETOHA ANNAMÁRIA
DR. GYÓI ALEXANDRA
DR. BAJCSI DÓRA
DR. CONSTANTINOU KYPROS
DR. FEJES IMOLA
DR. NAGY ENDRE
DR. VÖRÖS ERIKA
DR. SZAKÁLL TIBOR
DR. SONKODI SÁNDOR
DR. ÁBRAHÁM GYÖRGY
DR. LÉGRÁDY PÉTER **211** RENALIS ENDOVASZKULÁRIS INTERVENCIÓK A SZEGEDI NEPHROLOGIA-HYPERTONIA CENTRUMBAN 2007–2016 KÖZÖTT

KÉPES PATOLÓGIA

DR. KRUTSAY MIKLÓS **218** MELANOMATOSIS LEPTOMENINGIS

MŰVÉSZET

DR. KRUTSAY MIKLÓS **219** RÉGI KÖRTEMPLOMOK RÓMÁBAN

LŐRINCZ SÁNDOR **222** ÉJSZAKÁNKÉNT A FEJE BESZÉL A SZÍVÉVEL. TALÁLKOZÁS SÁRKÖZY PÁL PÁRIZSBAN ÉLŐ FESTŐMŰVÉSSZEL

A címlapon *Karl Schmidt-Rottluff Paisaje de otono en Oldenburg* c. képe látható (1907, olaj/vászon, 76 × 97,5, Thyssen-Bornemissza Múzeum, Madrid)

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Buzás György Miklós

1948-ban született Kolozsváron, 1972-ben végzett a helyi Orvos- és Gyógyszerészeti Intézet Általános Orvosi Karán, 1977–1990 között a szilágysomlyói Városi Kórház gasztroenterológiai osztályán orvos, majd főorvos, 1990–1996 között a budapesti Balassa János Kórház I. Belgyógyászati osztályán adjunktus. 1978-ban belgyógyászati, 1991-ben gasztroenterológiai szakvizsgát tett, 2007-ben védte meg PhD-értekezését. Érdeklődési területei: Helicobacter pylori*, ultrahangvizsgálat, laktózintolerancia. Több szakmatörténeti könyv (gasztroenterológia, diabetológia, peptikus fekély, ultrahang) szerzője. Közleményeinek száma 134, összesített impakt faktora: 37,27, idézettsége: 134. 1997 óta a Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KNP Kft. gasztroenterológiai szakrendelésének vezető főorvosa.*

Dr. Domján Gyula

Egyetemi tanár, belgyógyász, immunológus, hematológus. Több mint 30 éve foglalkozik a terápiás aferezissel. A Magyar Aferezis Társaság (MAT) elnöke. Tevékenysége során kiemelten fontos feladatának tartja a kezelések indikációs kérdéseit, a betegbiztonságot, illetve a finanszírozást. Számos új, korszerű, az aferezissel összefüggésben lévő módszer hazai bevezetésében fontos szerepet játszott.

Lovász Barbara Dorottya

2012-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Egyetemen. Az orvosavatást követően részidős PhD-hallgatóként folytatta a tudományos munkát, ami mellett belgyógyász szakorvosjelöltként is dolgozik. Szakképzése kezdetétől fogva részt vesz az egyetem Egészségtudományi Karán a belgyógyászati alapozó tárgyak oktatásában. PhD-hallgatóként tudományos munkáival a Doktori Iskola és az Európai Gasztroenterológiai Társaság díjait is elnyerte. PhD-munkáját 2016-ban védte meg, melyben munkacsoportjával a Crohn-betegség epidemiológiájának változását tanulmányozta Veszprém megyei populációs adatbázis alapján. Kutatási területén több hazai és nemzetközi konferencián tartott poszterbemutatást, előadást, nemzetközi tudományos társaságok tagjává vált, számos hazai és nemzetközi tudományos folyóiratban jegyez első és társszerzős közleményeket.

dr. Nádasdi Bernadett

2013-ban fejezte be tanulmányait a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán. Jelenleg az SZTE I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján klinikai orvos, szakorvosjelölt. Érdeklődése röviddel munkába állását követen a hipertonológia és a nefrológia felé fordult, kutatási területe a renalis vascularis hypertonia, valamint a LOX-1 esetleges prognosztikai szerepe IgA nephropathiában.

Dr. Papp Mária

1999-ben szerzett általános orvosi diplomát, majd ezt követően belgyógyászati és gasztroenterológiai szakképesítést. Jelenleg egyetemi docensként dolgozik a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetének Gasztroenterológiai Tanszékén. 2008-ban PhD-, majd 2012-ben habilitációs tudományos fokozatokat szerzett. 2010 óta a hepatológia kutatócsoport vezetője, amelynek fő érdeklődési területe a bélrendszer és a máj kapcsolatának vizsgálata. A munkacsoport kiemelkedő tudományos és klinikai munkássága révén 2016-ban felvételt nyert az Európai Májkutató Társaság EF-CLIF konzorciuma (European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure) akkreditált centrumai közé.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:
Dr. Szathmári Miklós
E-mail: szatmik@bel1.sote.hu
Előző főszerkesztők (Past Editors):
Dr. Hetényi Géza (1947–1949)
Dr. Gömöri Pál (1950–1958)
Dr. Julesz Miklós (1959–1962)
Dr. Magyar Imre (1963–1982)
Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)
A szerkesztőbizottság elnöke / Chief of the Editorial Board:
Dr. Tulassay Zsolt
Szerkesztőbizottság / Editorial Board:
Dr. Czakó László
Dr. Dank Magdolna
Dr. Domján Gyula
Dr. Eggenhofer Judit
Dr. Gasztonyi Beáta
Dr. Herszényi László
Dr. Hunyady Béla
Dr. Járay Zoltán
Dr. Karádi István
Dr. Kempler Péter
Dr. Masszi Tamás
Dr. Patai Árpád
Dr. Poór Gyula
Dr. Szalay Ferenc
Dr. Szekanecz Zoltán
Dr. Vasas Lívia
Dr. Wittmann István

International Editorial Board
Fabio Farinati (Padua)
Gergely István (Marosvásárhely)
Günther Krejs (Graz)
Peter Malfertheiner (Magdeburg)
Harthmuth Neumann (Freiburg)
Jaroslav Regula (Varsó)
Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:
Szerkesztőség / Editorial Office:
Magyar Belorvosi Archivum
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a
Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a
MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
Telefon: 312-2650
A kiadásért felel:
a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója
Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Studió
Nyomdai munkálatok:
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 Archivum © 2017
Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.
A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

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

Dr. Schäfer Eszter

2000-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2005-ben belgyógyász, 2008-ban gasztroenterológiai szakvizsgát szerzett. A Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Gasztroenterológiai osztályának főorvosa. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Vezetőségének tagja, a Fiatal Gasztroenterológusok Munkacsoportjának titkára. Fő érdeklődési területe: gyulladásos bélbetegségek kezelése, gondozása, endoszkópos vizsgálatok, rövidbél-szindrómás betegek kezelése és gondozása.

Dr. Sütő Gábor

1988-ban szerzett általános orvosi diplomát. 1995-ben belgyógyászat, 1997-ben gasztroenterológia, 2003-ban klinikai immunológia és allergológia, 2007-ben reumatológia szakképesítést szerzett. Munkahelyei: PTE KK I. Sz. Belklinika (1988–2002), PTE KK Reumatológiai és Immunológiai Klinika (2002–jelenleg), Human Bioplazma Kft. Kedplasma Magyarország Üzletág (2016–jelenleg). 1992 és 1994 között a University of California Los Angeles Center for Ulcer Research and Education/Gastroenteric Biology Center vendégkutatója volt. 1995-ben klinikai tanársegédi, 1999-ben klinikai adjunktusi, 2004-ben egyetemi docensi, 2011-ben egyetemi tanári kinevezést kapott. PhD-fokozatot 1998-ban szerzett. A PTE habilitált doktora lett 2007-ben. Tudományos munkásságának kezdetét a gyomor-bél rendszer neuroimmunológiai szabályozásának vizsgálata képezte. 2002-től a szisztémás autoimmun betegségekkel, azok patológiai vonatkozásaival foglalkozik.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2017/5. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Kempler P. és mtsa: A sitagliptin a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében: tíz év tapasztalatai

Borbély É. és mtsa: Az ízületi gyulladás korunk népbetegsége: múlt, jelen és jövőbeli terápiás perspektívák

Vincze Á.: Neuroendokrin daganatok: amit a gasztroenterológusnak tudni érdemes

Eggenhoffer J.: Magisztrális gyógyszerek – a betegre szabott gyógyszerrendelés

Czakó L.: Heveny hasnyálmirigy-gyulladás kezelése: a klinikai gyakorlat tévedései

Altorjay I.: A táplálkozás és a carcinogenesis összefüggései

Művészeti közlemények

AZ IMMUNADSZORPCIÓ ALKALMAZÁSA A SZELEKTÍV TERÁPIÁS AFEREZISBEN

Dr. Domján Gyula[(1)], Dr. Tremmel Anna[(1)], Dr. Gadó Klára[(2)]

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika,
(2) Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar, Klinikai Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az aferezis eljárások segítségével a plazmából bizonyos összetevők eltávolíthatók. Ezek a módszerek sokfélék, alkalmazásuk is sokféle indikációval történhet. Az immunadszorpció olyan aferezistechnika, amely során a plazmából szelektíven lehet bizonyos anyagokat eltávolítani nagy affinitású adszorbensek segítségével. Ezek az anyagok leggyakrabban immunglobulinok, immunkomplexek vagy gyulladásos citokinek, illetve más plazmaalkotók, amelyeknek az adott betegség kialakulásában jelentős patogenetikai szerepük van. Az immunadszorpciót leggyakrabban immunpatomechanizmusú kórképek esetében alkalmazzuk, így SLE, antifoszfolipid szindróma, myasthenia gravis, Guillain–Barré-szindróma, dilatativ cardiomyopathia, pemphigus vulgaris, transzplantációt követően a graftkilökődés megelőzése céljából. Szerepe különösen akkor kerül előtérbe, ha a standard kezelés valamilyen okból nem alkalmazható. A módszer igen szelektív és nagyon hatékony. Kevés mellékhatással kell számolni alkalmazása során, de az immunglobulinok hatékony eltávolítása miatt immunhiányos állapot kialakulására gondolnunk kell.***

Kulcsszavak: ***terápiás aferezis, immunadszorpció, autoimmun betegségek, SLE, antifoszfolipid szindróma***

Domján Gy, Tremmel A, Gadó K: THERAPEUTICAL APPLICATION OF IMMUNOADSORPTION IN SELECTIVE APHERESIS TECHNIQUES

SUMMARY: ***Toxic substances can be removed from the plasma by the help of different apheresis techniques. Indication of using these techniques is also heterogeneous. Immunoadsorption is a procedure that allows the removal of harmful substances from the plasma with high selectivity by means of high affinity adsorbers. These substances are most frequently immunoglobulins, immunocomplexes, inflammatory cytokines or compounds that have a pronounced pathogenetical role of a given disease. Immunoadsorption is applied mostly in case of immune-mediated disorders such as SLE, antiphospholipid syndrome, myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome, dilatative cardiomyopathy and for prevention of graft rejection after heart and kidney transplantation. The role of immunoadsorption becomes more important when the standard treatment is contraindicated. The procedure is highly selective and effective. There are only few side effects, but we have to remember the possibility of the development of immunodeficiency because of the effective elimination of immunoglobulins.***

Keywords: ***plasma exchange, immunoadsorption, autoimmune diseases, SLE, antiphospholipid syndrome***

Magy Belorv Arch 2017; ***70:*** *173–178.*

A terápiás aferezist (TA) évtizedek óta használjuk a gyógyításban. Ezalatt az időszak alatt az eljárás az elsősorban a vérbankok által használt centrifugálás alapú eljárástól egy igen hatékony, könnyen alkalmazható hemofiltrációs technikává fejlődött. Az eljárás alkalmas a káros anyagok elkülönítésére molekulasúlyuk alapján (pl. autoantitestek, immunkomplexek, myeloma könnyű lánc, endotoxin, krioglobulin). A technika fejlődése az indikációs kör kiszélesedését is maga után vonta. A Moscowitz-szindróma mellett ma már sok autoimmun betegség (pl. antifoszfolipid szindróma), kötőszöveti betegség (SLE), neurológiai kórképek (Guillain–Barré-szindróma) és vesebetegségek (Goodpasture-szindróma) esetében is sikeresen alkalmazható a TA.

A TA-val ellentétben az immunadszorpció (IA) olyan „vértisztító" eljárás, amelynek során az elkülönített vérplazmából szelektíven távolíthatók el a plazmaalkotók, pl. az immunglobulinok (Ig) nagy affinitású adszorbensek segítségével.[16, 21] Nagy specificitású és szelektivitású eljárás, a kóros plazmakomponens és az adszorbens felszínéhez kötött reaktív ligand között kémiai kötés jön létre.

Az IA jelenleg sokféle antitestközvetített vagy immunológiai mechanizmusú betegség (pl. lupus nephritis, sclerosis multiplex, transzplantációt követő kilökődési reakció) kezelésében eredményesen alkalmazott eljárás. Bár a módszer már több évtizede ismert, fokozta az érdeklődést irányában az a körülmény, hogy a TA

alkalmazása több autoimmun betegség esetében nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket.

Az Ig-k az érpályán belül és az extravascularis térben nagyjából azonos mennyiségben találhatók. Mivel a gyulladásos folyamatok főként a szövetekben zajlanak, ezért egyszeri, érpályából történő Ig-eltávolítással a gyulladásos folyamat nem állítható le. Megfelelő plazmamennyiséggel végzett, sorozatos, ismételt kezelési ciklusok alkalmazásával lehet csak a kóros antitesteket megfelelő hatékonysággal eltávolítani. A szisztémás autoimmun betegségek kezelésében gyakran alkalmazott intravénás immunglobulinok (IVIg) egyidejű adása gyengíti az IA hatékonyságát, noha önmagában mindkét kezelési mód igen eredményes.[6]

Az IA az Ig-k 95%-át képes már két kezelési ciklus során eltávolítani a keringésből, míg TA alkalmazásával 68% alá nem csökkenthető az Ig-szint. A mellékhatásokat tekintve azonban, az Ig-k ilyen nagy mennyiségben történő eltávolítása súlyos humorális immunhiányt okozhat, amire mindig figyelemmel kell lenni az IA alkalmazása esetén.[25]

Az immunadszorpciós eljárás módjai

Az IA három csoportra osztható. Ezek a nem szelektív, félszelektív és a nagy szelektivitású adszorbensek alkalmazásával végzett eljárások. Míg a nem szelektív adszorbensek (így a dextrán-szulfát, triptofán és fenilalanin) többféle anyag (fibrinogén, albumin, lipidek és Ig-k) plazmaszintjét képes csökkenteni, a félszelektív adszorbensek (pl. a staphylococcus protein A nagy aviditással rendelkezik az IgG1, -2, -4 Fc-részéhez) egyféle plazmakomponenshez mutatnak affinitást. A nagy szelektivitású adszorbensek esetében az oszlophoz kötött antigének specifikus antitestkötődéssel úgy távolítanak el egy plazmaalkotót, hogy a többi anyag plazmakoncentrációja nem változik meg.

Az egyes adszorbensek tulajdonságai

Staphylococcus protein A

A Staphylococcus sejtmembránjának egyik alkotórésze a protein A. Nagy affinitást mutat az IgG-hez, elsősorban az IgG1, IgG2 és IgG4 alosztályhoz, kevésbé erősen köti az IgG3-at. Az IgM és az IgA jóval kisebb affinitással kötődik a protein A-hoz. Használata során leukocytostasis alakulhat ki vasculitist, glomerulonephritist eredményezve.[10, 18]

Triptofán, poliakrilamid

Ezek a vegyületek elsősorban hyperlipoproteinaemia kezelésében használatosak, az LDL-lipoproteint kötik meg, így a plazmakoncentráció csökkenthető.

Dextrán-szulfát

Főként szepszis és akut veseelégtelenség esetén alkalmazzák, gyakran hemodialízissel és hemofiltrációval kombinálva. A plazmát filtrációs technikával szeparálják, majd dextrán-szulfáttal töltött oszlopon további patogén vegyületek elválasztására kerül sor: interleukinokat, a TNF-α-t, a CRP-t tudják ily módon eltávolítani. Az így „megtisztított" plazmát a sejtes komponensekkel kiegészítve ezt követően hemodializálják. A dextrán-szulfátot lipidaferezis céljára is használják.[31]

Szilikát gél

A szilikát gél granulumok felszíne negatív töltésű, így az LDL- és VLDL-molekula apoB régiója pozitív töltésével könnyen hozzákapcsolódik. A HDL-koleszterin-partikulumok ezzel szemben nem lépnek reakcióba a szilikátgyöngyökkel.

Az IA alkalmazása az egyes betegségcsoportokban

SLE, antifoszfolipid szindróma (APS)

Az SLE terápiájában az 1970-es évek óta alkalmaznak extracorporalis kezelést. Bár TA alkalmazása lupus nephritisben szenvedő SLE-s betegekben nem csökkentette a vesekárosodás mértékét, terápiarefrakter esetekben kedvező hatásokról számoltak be. Az eredmények értékét csökkenti, hogy a tanulmányok többsége kevés eset, alkalmasint egy-egy eset bemutatására szorítkozik.

Az IA jóval specifikusabb eljárás. Indikációja SLE és APS esetében szintén a terápiarefrakter betegség, illetve az immunszuppresszív kezelés ellenjavallata és a terhesség. Az IA ezekben az esetekben hatékony alternatíva lehet. Nemcsak az autoantitestek eltávolítása révén fejti ki hatását, hanem az aktiválódott komplementkomponensek, alvadási faktorok, citokinek és mikropartikulumok eliminációjának is fontos szerepe van az eljárás eredményességében. Mindkét modalitás (a TA és az IA) biztonságos eljárás, IA esetén a vérzéses szövődmények még ritkábban fordulnak elő.[22]

A katasztrofális antifoszfolipid szindróma (CAPS) ritka, igen nagy halálozású betegség, mely során néhány nap alatt több szervet érintő thrombosis alakul ki. Kezelése összetett feladat, amelyben a plazmaferezisnek és az immunadszorpciónak is helye van.

Az IA alkalmazása a kardiológiában

Dilatativ cardiomyopathia (DCM)

Gyakori megbetegedésről van szó, amelynek során a kamra megnagyobbodása, kitágulása szisztolés diszfunkciót, végső soron szívelégtelenséget okoz. Kialakulásában a genetikai hajlamosító tényezők mellett szerepe lehet vírusfertőzésnek, a szívizom gyulladásának, valamint alkohol okozta toxikus károsodásnak.

Klinikai és kísérletes adatok támasztják alá, hogy a humorális immunrendszer aktiválódása, keringő szívizomantigén-ellenes autoantitestek (miozin nehéz lánc, béta$_1$-adrenerg receptor, mitokondriális antigén, adenozin-difoszfát carrier protein, adenozin-trifoszfát carrier protein, M2 muszkarinreceptor, troponin I) fontos etiológiai szerepet játszanak a betegség kialakulásában és progressziójában. A $\beta(_1)$-adrenoreceptor-ellenes antitest különösen nagy patogenetikai jelentőségű.[19]

Kis betegszámú vizsgálatban igazolták, hogy a keringő autoantitestek eltávolítása javítja a szívműködést és csökkenti a szívizom gyulladását. A kezdeti biztató, rövid távon javulást mutató eredményeket követően azonban az IA hosszabb távú kedvező hatását egyelőre nem sikerült bizonyítani. Így jelenleg az IA a szívműködés javításának csak kísérletes eszköze, további multicentrikus vizsgálatok szükségesek a hatékonyság bizonyításához.[12]

Az IA során az IgG típusú autoantitestek eltávolításával kialakuló humorális immunválasz csökkenés ellensúlyozása céljából a kezelést követően IVIg adására van szükség.

Nemcsak a humorális, hanem a celluláris immunválaszt is befolyásolja az IA. Bulut és mtsai közleménye alapján a regulatórikus T sejtek ($CD4^+$, $CD25^+$, $CD127^{low}$) száma emelkedett, míg az aktivált T-sejtek ($CD4^+/69^+$) száma csökkent már egy kezelést követően is, és a kezelést követően hat hónapig a változás kimutatható maradt.[8]

A szív szisztolés működésének javulása (left ventricular ejection fraction = LVEF növekedése) sokszor csak átmeneti. Ilyenkor segíthet egy második IA alkalmazása.[28]

Az IA alkalmazása szívtranszplantáció (HTx) kapcsán

Szívtranszplantáció előtt a beteg előkészítésének része a deszenzitizáció, amelynek során a donor HLA-antigénjei elleni antitesteket (donorreaktív antitestek) távolítják el. A komplex deszenzitizáló kezelés része az immunadszorpció és az immunszuppresszív terápia (tacrolimus, mycophenolat mofetil, daclizumab [IL-2-receptor-ellenes monoklonális antitest] és IVIg).[7] A hatékony pretraszplantációs előkészítés segít az antitestközvetített graftelégtelenség kivédésében.

Az IA sikerrel és biztonságosan alkalmazható HTx-et követően, a donorspecifikus antitestek okozta korai rejekció megelőzésében.[13]

Az IA alkalmazása dermatológiai kórképekben

Elsősorban autoantitestmediált autoimmun bullosus kórképek adjuváns kezelésében van szerepe az IA-nak. A súlyos és/vagy standard kezeléssel szemben refrakter kórképekben indokolt alkalmazásuk.

Az autoimmun bullosus dermatológiai betegségek közé tartozik a pemphigus vulgaris, a pemphigus foliaceus és a bullosus pemphigoid. A pemphigus életet fenyegető, nagy halálozással járó kórkép, a bullosus pemphigoidra inkább a nagy morbiditás jellemző, de e kórképek kezelése komoly kihívást jelent. A kórképekre jellemző, hogy a bőr strukturális fehérjéi és/vagy a nyálkahártya-membrán alkotórészei ellen autoantitestek termelődnek. Az autoantitestek oki szerepe bizonyított. Az antitestek a dezmoglein ektodoménjeihez kötődnek, és a bőrben, valamint a nyálkahártyamembránokon acantholysist okoznak. Az antitestek eltávolítása IA segítségével tehát ésszerű terápiás megközelítés.[23] Az IA hatékonyan eltávolítja a plazmából az autoantitesteket, és gyors terápiás választ eredményez.[26]

Nehezen kezelhető betegség esetében az IA rituximabbal kombinálható. Gyors klinikai remisszió és hosszan tartó betegségmentes időszak érhető el ilyen módon.[3]

Az utóbbi időben magas szérum-IgE-vel járó atópiás dermatitis kezelésében alkalmazták sikeresen az IA-t.[9]

Az IA alkalmazása terhesség során

Ha az SLE a terhesség során aktiválódik vagy a hyperlipoproteinaemia szorul kezelésre, szükség lehet IA alkalmazására. Terhesség alatt az immunszuppresszív szerek használata általában nem javasolt, lehetőség szerint minél kevesebb gyógyszert adunk. Ezzel szemben az IA biztonságos, kevés a mellékhatása, kiválthatja a gyógyszeres terápiát, így kivédhető a súlyos betegség anyát és magzatot veszélyeztető következménye.[11]

Terhességi antifoszfolipid szindróma (OAPS) esetén második vonalbeli kezelésként alkalmazható az IA. Amennyiben a kis dózisú aszpirin és az LMWH-terápia nem hatékony, a kezelés kiegészíthető IA-val. Az eljárás igazoltan csökkenti az IgG típusú ACA és B2-GPI antitestek mennyiségét, és hozzásegít a terhesség sikeréhez.[4]

Neurológiai kórképek kezelése IA eljárással

A perifériás idegrendszer egyik autoimmun ioncsatorna-betegsége a myasthenia gravis. A kórkép az acetilkolin posztszinaptikus receptora ellen termelődő autoantitest gátló hatásán alapul, az autoantitest jelenlétében a neurotranszmitter acetil-kolin nem tud receptorához kapcsolódni, és így az ideg-izom ingerületterjedés blokkolódik. A betegség az izmok kifáradásával, bénulásával jellemezhető, súlyos esetben a légzőizmok bénulása következtében halálhoz is vezethet.

További ioncsatorna-betegségek a Lambert–Eaton-féle myastheniás szindróma, a szerzett neuromyotonia és az autoimmun autonóm ganglionopathiák.

E kórképek mindegyikére jellemző, hogy IgG autoantitestet termelnek, amelyek IA segítségével eltávolíthatók. Különösen akkor választják szívesen ezt a kezelési eljárást, ha a betegség más kezeléssel szemben refrakter, vagy a beteg nem tolerálja azt, illetve, ha a kezelés valamiért ellenjavallt.[1]

A sclerosis multiplex a leggyakoribb autoimmun gyulladásos demyelinisatiós központi idegrendszeri betegség, amely gyakran mutat remittáló-relaptáló lefolyást. A TA eljárásokat régóta alkalmazzák a kórkép kezelésében, elsősorban a szteroidrezisztens esetekben. A nem szelektív eljárással szemben az IA előnye, hogy szelektív autoantitest- és immunkomplex-eltávolítást tesz lehetővé, kevesebb mellékhatással.[14]

A myasthenia gravis és a sclerosis multiplex mellett más immunmediált neurológiai kórkép, így az autoimmun encephalitis, Guillain–Barre-szindróma és a CIDP (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) kezelésében is szerepe van az IA-nak.17 Ma az immunpatogenezisű neurológiai megbetegedések terápiájában az IA-t a plazmaferézissel azonos jelentőségűnek tartják, kedvezőbb mellékhatásprofillal. A klinikai tünetek gyors regressziója és az autoantitest- és immunkomplex-koncentráció gyors csökkenése érhető el segítségével.[24]

Vesebetegségek IA-kezelése

Az SLE, a fokális szegmentális glomerulosclerosis, az ANCA-asszociált vasculitis, a Goodpasture-szindróma, a TTP és a cryoglobulinaemia kezelésében van szerepe az IA-nak. Pontos helye a terápiás palettán még nem eldöntött. Jóval egyértelműbb a szerepe vesetranszplantáció kapcsán.[29]

ABO-inkompatibilis élődonoros vesetranszplantáció esetén a preformált allograftellenes antitestek eltávolítása céljából használják az IA-t. Az ABO-izoagglutininek és a HLA-ellenes antitestek mennyiségének csökkentése céljából a transzplantáció előtt deszenzitizációs kezelésként immunszuppresszív terápiát alkalmaznak, amelyet TA-val vagy/és IA-val kombinálnak.[32] Az utóbbi időszak közleményei alapján a graft-túlélést tekintve az IA hatékonyabb deszenzitizáló eljárás, mint a TA.[27]

A donorellenes antitestek okozta graftkilökődés megelőzése céljából immunszuppresszív kezeléssel együtt az IA-nak fontos szerepe van.[29]

LDL-aferezis

A diétára és gyógyszeres terápiára refrakter, súlyos hyperlipoproteinemiában szenvedő betegek életkilátásai rosszak. A koszorúér-betegség, a pancreatitis kialakulásának nagy a kockázata. Ezeknek a betegeknek az egyedüli terápiás lehetőség a lipid- (LDL-) aferezis (**direct adsorption of lipoproteins, DALI**), amellyel drasztikusan csökkenthető az LDL-lipoprotein-szint.

Számos technika alkalmazható e célra, így a kaszkádfiltráció vagy lipidfiltráció, az immunadszorpció, a heparinindukált LDL-precipitáció, a dextrán-szulfát LDL-adszorpció és az LDL-hemoperfúzió. A leghatékonyabb ezek közül az immunadszorpció. A hatékonyságon túl további előnye a többi eljárással szemben, hogy gyors lipidszintcsökkenést eredményez, megbízható, kevés mellékhatása van, azonban költséges eljárás.[2]

A lipidaferezis indikációi közé nemcsak a familiáris, súlyos hyperlipoproteinaemiák tartoznak, szükség lehet a gyors lipidszint csökkentésre nephrosis szindróma, vese- és szívtranszplantáció kapcsán is.

Kezdetben affinitáskromatográfián alapuló módszert alkalmaztak, amelynek során LDL-ellenes antitestet kötöttek szefarózoszlophoz, majd a plazmát az oszlopon keresztülengedve az LDL hozzákötődött az antitestekhez.[5] Később a szefarózmátrixhoz specifikus birka antihumán apolipoprotein B-100-at vagy Lp(a)-t kötöttek. Mindkét rendszer biztonságosan alkalmazható a klinikai gyakorlatban, hosszú távú kezelés esetén is.[20]

Szelektív CRP- és C1q-aferezis

A C-reaktív protein (CRP) a máj által, akut gyulladás során termelt fehérje. Akut szívinfarktust követően a másodlagos szívizom-károsodás kialakulásában a CRP patogenetikai szerepe bizonyított. Szívinfarktust követően a CRP keringésből történő eltávolítása segítségével a szívizomelhalás mértéke csökkenthető. A CRP plazmából történő eltávolítása specifikus CRP-adszorber alkalmazásával, immunadszorpcióval végezhető.[30]

A C1q a komplementkaszkád klasszikus útjának egyik igen fontos molekulája. Rendkívül konzervatív fehérje, fontos szerepet játszik a fertőzések elleni védekezésben. Másfelől ismert az is, hogy az anti-C1q autoantitesteknek az autoimmun betegségek kialakulásában is jelentőségük van. Szelektív eltávolításuk új terápiás módozat lehet az autoimmun betegségek terápiájában. SLE-s betegek C1q immunadszorpciós kezelésével történtek már bíztató próbálkozások.[15]

Összefoglaló megjegyzések

Nagy reményt füzünk ahhoz, hogy a magyarországi centrumok a jövőben is képesek lesznek betegeink érdekében a korszerű terápiás lehetőségeket alkalmazni. A mai körülmények között exponenciálisan emelkednek a költségek, így nyilvánvaló, hogy finanszírozott lehetőségeink korlátozottak. Örömmel tapasztaljuk, hogy a közleményben felsorolt adszorpciós technikák alkalmazásáról, különböző indikációkban történő használatáról, a vese-, máj-, szív- és tüdőtranszplantáció során mind az előkészítésben, mind a szövődmények kivédésében alkalmazott immunadszorpciós kezelésről egyre gyakrabban beszámolnak a hazai munkacsoportok. A Magyar Aferezis Társaság és a Terápiás Aferezis Bizottság mindent elkövet, hogy a betegbiztonság maximális figyelembevételével hozzájáruljon az új kezelések jogi hátterének biztosításához, a finanszírozás befogadásához.

Irodalom

1. **Antozzi C:** Immunoadsorption in patients with autoimmune ion channel disorders of the peripheral nervous system. Atheroscler Suppl. 2013; **14:** 219-222.
2. **Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, Latza R, Schiel R:** LDL-apheresis: technical and clinical aspects. Scientific World Journal 2012; **2012:** 314283.
3. **Behzad M, Mobs C, Kneisel A, Moller M, Hoyer J, Hertl M, Eming R:** Combined treatment with immunoadsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. Br J Dermatol 2012; **166:** 844-852.
4. **Bontadi A, Ruffatti A, Marson P, Tison T, Tonello M, Hoxha A, De Silvestro G, Punzi L:** Plasma exchange and immunoadsorption effectively remove antiphospholipid antibodies in pregnant patients with antiphospholipid syndrome. J Clin Apher 2012; **27:** 200-204.
5. **Borberg H, Stoffel W, Oette K:** The development of specific plasmaimmunoadsorption.
   Plasma Ther Transfus Technol. 1983; **4:** 459–466.
6. **Braun N, Risler T:** Immunoadsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral
   and cellular immune system in autoimmune disease. Ther Apher 1999; **3:** 240-245.
7. **Bucin D, Gustafsson R, Ekmehag B, Kornhall B, Algotsson L, Lund U, Otto G, Koul B:** Desensitization and heart transplantation of a patient with high levels of donor-reactive antihuman leukocyte antigen antibodies. Transplantation 2010; **90:** 1220-1225.
8. **Bulut D, Scheeler M, Wichmann T, Borgel J, Miebach T, Mugge A:** Effect of protein A immunoadsorption on T cell activation in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy. Clin Res Cardiol 2010; **99:** 633-638.
9. **Daeschlein G, Scholz S, Lutze S, Eming R, Arnold A, Haase H, Hertl M, Jünger M:** Repetitive immunoadsorption cycles for treatment of severe atopic dermatitis. Ther Apher Dial 2015; **19:** 279-287.
10. **Deodhar A, Allen E, Daoud K, Wahba I:** Vasculitis secondary to staphylococcal Protein A immunoadsorption (Prosorba column) treatment in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2002; **32:** 3-9.
11. **Dittrich E, Schmaldienst S, Langer M, Jansen M, Horl WH, Derfler K:** Immunoadsorption and plasma exchange in pregnancy. Kidney & blood pressure research. 2002; **25:** 232-239.
12. **Felix SB, Beug D, Dorr M:** Immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. Expert Rev Cardiovasc Ther 2015; **13:** 145-152.
13 **Gazdic T, Malek I, Pagacova L, Slavcev A, Voska L, Hegarova M, Hoskova L, Kubanek M, Pirk J:** Safety and Efficacy of Immunoadsorption in Heart Transplantation Program. Transplant Proc 2016; **48:** 2792-2796.
14. **Heigl F, Hettich R, Arendt R, Durner J, Koehler J, Mauch E:** Immunoadsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: clinical experience in 60 patients. Atheroscler Suppl 2013; **14:** 167-173.
15. **Hiepe F, Pfuller B, Wolbart K, Bruns A, Leinenbach HP, Hepper M, Schössler W, Otto V:** C1q: a multifunctional ligand for a new immunoadsorption treatment. Ther Apher 1999; **3:** 246-251.
16. **Hohenstein B, Bornstein SR, Aringer M:** Immunoadsorption for connective tissue disease. Atheroscler Suppl 2013; **14:** 185-189.
17. **Hohenstein B, Passauer J, Ziemssen T, Julius U:** Immunoadsorption with regenerating systems in neurological disorders A single center experience. Atheroscler Suppl 2015; **18:** 119-123.
18. **Iglesias J, D'Agati VD, Levine JS:** Acute glomerulonephritis occurring during immunoadsorption with staphylococcal protein A column (Prosorba). Nephrol Dial Transplant 2004; **19:** 3155-3159.
19. **Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Ertl G, Lohse MJ:** Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. J Clin Invest 2004; **113:** 1419-1429.
20. **Jovin IS, Taborski U, Muller-Berghaus G:** Analysis of the long-term efficacy and selectivity of immunoadsorption columns for low density lipoprotein apheresis. ASAIO J 2000; **46:** 298-300.
21. **Klingel R, Heibges A, Fassbender C:** Plasma exchange and immunoadsorption for autoimmune neurologic diseases – current guidelines and future perspectives. Atheroscler Suppl 2009; **10:** 129-132.
22. **Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, Jayne DR:** Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. Autoimmun Rev 2016; **15:** 38-49.
23. **Langenhan J, Dworschak J, Saschenbrecker S, Komorowski L, Schlumberger W, Stocker W, Westermann J, Recke A, Zillikens D, Schmidt E, Probst C:** Specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus requires the entire ectodomains of desmogleins. Exp Dermatol 2014; **23:** 253-259.
24. **Loschiavo C, Greco M, Polo A, Del Colle R:** [The use of therapeutic apheresis in neurological diseases and comparison between plasma exchange and immunoadsorption]. G Ital Nefrol 2015; **32:** pii: gin/32.1.10.
25. **Mcleod BC, Triulzi DJ (eds.):** Therapeutic apheresis. A Physician's Handbook. 1st ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2005.
26. **Meyersburg D, Schmidt E, Kasperkiewicz M, Zillikens D:** Immunoadsorption in dermatology. Ther Apher Dial. 2012; **16:** 311-320.
27. **Opelz G, Morath C, Susal C, Tran TH, Zeier M, Dohler B:** Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. Transplantation. 2015; **99:** 400-404.
28. **Reinthaler M, Empen K, Herda LR, Schwabe A, Ruhl M, Dorr M, Felix SB:** The effect of a repeated immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy after recurrence of severe heart failure symptoms. J Clin Apher 2015; **30:** 217-223.
29. **Schwenger V, Morath C:** Immunoadsorption in nephrology and kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2010; **25:** 2407-2413.
30. **Sheriff A, Schindler R, Vogt B, Abdel-Aty H, Unger JK, Bock C, Gebauer F, Slagman A, Jerichow T, Mans D, Yapici**

G, Janelt G, Schröder M, Kunze R, Möckel M: Selective apheresis of C-reactive protein: a new therapeutic option in myocardial infarction? J Clin Apher 2015; **30:** 15-21.
31. **Thompson GR:** LDL apheresis. Atherosclerosis. 2003; **167:** 1-13.
32. **Tholking G, Koch R, Pavenstadt H, Schuette-Nuetgen K, Busch V, Wolters H, Kelsch R, Reuter S, Suwelack B:** Antigen-Specific versus Non-Antigen-Specific Immunoadsorption in ABO-Incompatible Renal Transplantation. PLoS One. 2015; **10:** e0131465.

Levelezési cím: Dr. Domján Gyula
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a
e-mail: domjan.gyula@med.semmelweis-univ.hu

ÚJ, CÉLZOTT TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN

Dr. Lovász Barbara Dorottya[1, 2], Dr. Gecse Krisztina Barbara[3]

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(2) Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar, Egészségfejlesztési és Klinikai Módszertani Intézet, Egészségtudományi Klinikai Tanszék
(3) Academic Medical Center, Amszterdam, Hollandia

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A gyulladásos bélbetegségek (IBD) krónikus lefolyású, progresszív kórképek. Megfelelő terápia hiányában a krónikus gyulladás visszafordíthatatlan bélkárosodáshoz és rokkantsághoz vezet. Az anti-TNF-terápia az elmúlt évtizedben megreformálta az IBD kezelését, és lehetővé tette új terápiás célok kitűzését, így a nyálkahártya-gyógyulás elérését és fenntartását. Ugyanakkor azoknál a betegeknél, akikben az anti-TNF-terápia hatástalan, optimalizált kezelés mellett is hatásvesztés jelentkezett vagy jelentős mellékhatás miatt korlátozódik a használatuk, új terápiás lehetőségek iránti igény merült fel, amelyek az anti-TNF-molekuláktól eltérő támadásponttal rendelkeznek. Az összefoglaló közlemény célja az új terápiás lehetőségek és a közeljövő reményteljes kezelési alternatíváinak áttekintése, így például az integringátlók, az interleukin 12/23 és az interleukin-6 elleni antitestek, valamint olyan kis molekulák, mint a Janus-kináz-gátlók vagy a SMAD7 mRNS antiszensz oligonukleotid mongersen.***

Kulcsszavak: ***colitis ulcerosa, Crohn-betegség, gyulladásos bélbetegségek, kezelés, randomizált kontrollált vizsgálat***

Lovász BD, Gecse KB: EMERGING THERAPIES FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

SUMMARY: ***Inflammatory bowel diseases (IBD) have a chronic, progressive disease course. Anti-TNF therapy has revolutionized the treatment of IBD in the past decade and enabled to treat the disease beyond clinical symptoms and to achieve and maintain mucosal healing. However, failure to anti-TNF treatment necessitated emerging therapies for IBD patients with new mechanism of action. In this review, emerging novel treatment options are highlighted, such as anti-integrins, antibodies against interleukin 12/23 and interleukin 6 or small molecules such as Janus kinase inhibitors or SMAD7 mRNA antisense oligonucleotide mongersen.***

Keywords: ***Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, randomized control trial, treatment, ulcerative colitis***

Magy Belorv Arch 2017; ***70:*** *179–185.*

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) két legnagyobb csoportja a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC), amelyek előfordulása a nyugati társadalmakban mintegy 0,5%-ra becsülhető.[16] A gyulladásos bélbetegségek krónikus lefolyású, progresszív kórképek, amelyek jelentős hatással vannak a betegek életminőségére és munkaképességére.[14]

Az IBD kezelésében korszakváltást jelentett az anti-TNF-terápia bevezetése, amely lehetővé tette új terápiás célok kitűzését, így a nyálkahártya-gyógyulás elérését és fenntartását. Ugyanakkor az elmúlt évek vizsgálatai arra is rámutattak, hogy a betegek mintegy harmada nem reagál a TNFα-gátló szerekre (primer hatástalanság) és legalább további egyharmaduknál hatásvesztéssel (szekunder hatásvesztés) vagy intoleranciával kell számolnunk.[7, 13] Egy TNFα-gátló szer sikertelensége esetén pedig a második anti-TNF alkalmazásakor kisebb arányban várhatunk klinikai választ.[12] Így azoknál a betegeknél, akikben az anti-TNF-terápia hatástalan, optimalizált kezelés mellett is hatásvesztés jelentkezett vagy jelentős mellékhatás miatt korlátozódik használatuk, egyre nagyobb az olyan új terápiás lehetőségek iránti igény, amelyek az anti-TNF-molekuláktól eltérő támadásponttal rendelkeznek.

Ugyan az IBD patomechanizmusáról alkotott képünk továbbra sem teljes, a genetikai hajlam, a megváltozott mikrobiom és a környezeti hatások együttesen váltják ki azt a hibás immunválaszt, amely a nyálkahártya-barrier károsodásához és a betegség kialakulásához vezet.[33] Crohn-betegségben a kóros immunválaszt típusosan a T helper 1 és 17 sejtek (T_{H1} és T_{H17}), míg colitis ulcerosában a T-helper-2 (T_{H2}) sejtek köz-

vetítik, amelyek jellegzetes citokinprofil kialakulását eredményezik. Ugyanakkor a krónikus bélgyulladás kialakulásában és fenntartásában kritikus szerepe van a leukocyták gastrointestinalis traktushoz történő migrációjának, valamint a leukocyták és a kapilláris endothelsejtek interakciójának.[12] A közelmúlt gyógyszerfejlesztései ezen citokinprofilok modulációját, illetve a leukocyták migrációjának gátlását célozták meg.

Az összefoglaló közlemény célja az új terápiás lehetőségek és a közeljövő reményteljes kezelési alternatíváinak áttekintése.

A leukocytamigráció gátlása

Vedolizumab

A natalizumab az első, a lymphocyták felszínén található α4-integrin alegységet gátló monoklonális antitest, amely hatékonynak bizonyult mind a CD, mind pedig a sclerosis multiplex kezelésében.[23] Ugyanakkor a hosszú távú utánkövetés során néhány beteg esetén progresszív multifokális leukoencephalopathiát (PML) igazoltak, ami a John Cunningham (JC) vírus által okozott ritka, azonban gyakran halálos opportunista fertőzés. A PML kialakulásában a natalizumab nem szelektív (központi idegrendszer és gastrointestinalis rendszer) lymphocytamigrációt gátló hatása is szerepet játszhatott.[40]

A vedolizumab (Entyvio, Takeda) már egy olyan humanizált IgG1 monoklonális antitest, amely szelektíven az α4β7-integrinhez kötődik, elsősorban a bélbe irányuló „homing" jelenséget mutató T-helper lymphocytákon expresszálódik.[32] A vedolizumab így gátolja a lymphocyták adhézióját a bél kapilláris endothelsejtjei által expresszált mucosalis addressin sejtadhéziós molekula-1-hez (MadCAM-1).[35] A vedolizumab ezáltal szelektíven csökkentheti a bélgyulladást, úgy, hogy közben nincs hatással a szisztémás immunrendszerre és nem befolyásolja a lymphocytamigrációt a központi idegrendszerhez.

A gyógyszer hatékonyságát és biztonságosságát Crohn-betegségben és colitis ulcerosában a GEMINI vizsgálatok bizonyítják. A GEMINI I vizsgálat alapján UC-ban már a kezelés 6. hetére szignifikánsan több beteg ért el klinikai választ a vedolizumabbal kezelt csoportban (0. és 2. héten 300 mg) a placebóhoz képest (47% vs. 25%, p <0,001). A kezelés 52. hetére a vedolizumabbal kezelt csoportokban mind a klinikai remisszió, mind a fenntartott klinikai válasz és a nyálkahártya-gyógyulás aránya szignifikánsan nagyobb volt a placebóhoz képest.[10]

A vedolizumab hatékonyságát és biztonságosságát CD-ben két fázis 3. tanulmány vizsgálta.[24, 29] A GEMINI II integrált tanulmány külön indukciós és fenntartó vizsgálatból állt. Az indukciós fázisba 368 beteget randomizáltak a 0. és a 2. héten alkalmazott intravénás vedolizumab- (300 mg) vagy placebokezelésre. További 747 beteg nyílt vizsgálat keretében részesült intravénás vedolizumab (300 mg) indukciós kezelésben a 0. és a 2. héten. A vizsgálatba közepesen súlyos, súlyos Crohn-betegeket vontak be, akiknél a betegség aktivitást objektív marker (CRP, székletkalprotektin vagy endoszkópia) is igazolta. A 6. héten bekövetkezett klinikai remisszió (CDAI <150 pont) aránya 14,5 és 6,8% volt a vedolizumabbal és a placebóval kezelt csoportokban (p = 0,02), míg a klinikai válasz (CDAI-csökkenés ≥100 pont) tekintetében szignifikáns különbség nem mutatkozott.[29] A vizsgálat fenntartó fázisába azt a 461 betegeket randomizálták, akik az indukciós fázisban a 6. hétre a CDAI legalább 70 pontos csökkenését érték el. A fenntartó fázisban a betegeket minden 4. vagy 8. héten alkalmazott intravénás vedolizumab- (300 mg) vagy placebokezelésre randomizálták kötelező kortikoszteroid-leépítés mellett. Az 52. héten a négyhetente vagy nyolchetente vedolizumabbal kezelt betegek nagyobb arányban értek el klinikai remissziót a placebóval kezelt csoporthoz képest (39 és 36,4% vs. 21,6%, p <0,001 és p = 0,004) és szintén nagyobb volt a klinikai válasz és a szteroidmentes klinikai remisszió aránya.

A GEMINI III, 10 hetes indukciós vizsgálat során a vedolizumab hatékonyságát anti-TNF-refrakter betegekben is elemezték. Közepesen és súlyosan aktív Crohn-betegeket (315 anti-TNF-refrakterés 101 konvencionális terápiára refrakter, anti-TNF-naiv) vontak be, akik a vizsgálat 0., 2. és 6. hetén részesültek intravénás vedolizumab- (300 mg) vagy placebokezelésben.[10] Az anti-TNF-refrakter betegekben a 6. héten bekövetkezett klinikai remisszió nem mutatott szignifikáns különbséget a vedolizumabbal és a placebóval kezelt betegek között. Ugyanakkor a vizsgálat 10. hetére a vedolizumabbal kezelt betegek nagyobb arányban kerültek remisszióba (26,6% vs. 12,1%, p = 0,001). A klinikai válasz aránya már a 6. héten nagyobb volt a vedolizumabbal kezelt csoportban (39,2% vs. 22,3%; p = 0,001). Az anti-TNF-naiv betegcsoportban, a vedolizumabbal kezeltbetegek mind a vizsgálat 6., mind pedig a 10. hetében nagyobb arányban értek el klinikai remissziót. PML-t az utánkövetés során nem tapasztaltak.

A vedolizumab hatékonyságát és biztonságosságát a közelmúltban prospektív kohorszvizsgálatok is megerősítették.[1] Egy „real-life" vizsgálatban 173 CD-s és 121 UC-s anti-TNF-refrakter beteg részesült vedolizumab (0, 2. és 6. héten 300 mg) indukciós, majd 8 hetente alkalmazott fenntartó kezelésben. A 14. hétre a szteroidmentes klinikai remisszió aránya 31 és 36% volt CD-ben és UC-ban, klinikai választ az esetek 51 és 50%-ában tapasztaltak. Nemkívánatos esemény a betegek 32%-ában fordult elő (felső légúti fertőzések, hányinger, fejfájás, ízületi fájdalom), súlyos mellékhatás miatt 5%-ban kényszerültek a kezelés felfüggesztésére. A vedolizumab hatékonyságát mind az anti-TNF-terápiára refrakter, mind pedig a naiv IBD-s populációban további multicentrikus vizsgálatok eredményei is alátámasztják.[2, 31]

Magyarországon jelenleg a vedolizumab egyedi mél-

tányossággal elérhető, alkalmazása a szakmai bizottság és az Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő jóváhagyását követően biológiai terápiás centrumhoz kötött. CD-ben, tekintettel a készítmény elhúzódó hatáskezdetére, lehetőség van egy akcelerált, 10. hetes infúzió alkalmazására is.

Etrolizumab

Az etrolizumab olyan kettős hatásmechanizmusú, leukocytamigrációt gátló humanizált monoklonális antitest, amely az α4β7 és αEβ7 integrinekben a közös β7 alegységet célozza. Ez utóbbi a mucosalis intraepithelialis lymphocytákon expresszálódik, míg ligandja az E-kadherin az epithelsejteken. Így az etrolizumab nemcsak a lymphocyták gastrointestinalis homing mechanizmusát gátolja, hanem azok intraepithelialis retencióját is.

UC-ban végzett fázis 2. vizsgálatban középsúlyos, súlyos colitis ulcerosás betegeket kezeltek subcutan etrolizumabbal (100 mg a 0., 4. és 8. héten vagy 420 mg telítő dózis, majd 300 mg a 2., 4. és 8. héten) vagy placebóval. A 10. kezelési hétre a klinikai remissziót elérők aránya 21% (100 mg etrolizumab), 10% (300 mg etrolizumab) és 0% (placebo) volt, amely mindkét etrolizumab csoportban szignifikáns különbségnek bizonyult. Érdekesség, hogy azok a betegek, akik kiinduláskor magasabb kezdeti szöveti αE gén expresszióval vagy αE-pozitív sejtekkel bírtak, nagyobb arányban értek el klinikai remissziót a 10. kezelési hétre.[36]

Az etrolizumab fázis 3. vizsgálatai mind UC-ban, mind pedig CD-ben folyamatban vannak; egyes klinikai vizsgálatok aktív, TNF-gátló összehasonlítási kart is tartalmaznak majd. Ezek a későbbiekben elősegíthetik IBD-ben a személyre szabott terápia kialakítását.

MADCAM-1-gátlás (PF-00547659)

A PF-00547659 (PF) olyan monoklonális antitest, amely szelektíven a bélnyálkahártya kapillárisaiban fejti ki MADCAM-1-gátló hatását, és így megakadályozza annak a leukocyták felszínén található és a diapedesishez szükséges α4β7 integrinnel való kapcsolódását. A fázis 2. TURANDOT vizsgálatba 357 közepesen súlyos, súlyosan aktív UC-s beteget vontak be, akik 4 hetente részesültek subcutan PF- (7,5, 22,5, 75 vagy 225 mg) vagy placebokezelésben.[22] A vizsgálat elsődleges végpontja a 12. héten elért klinikai remisszió volt (Mayo score ≤2, egyetlen részpontszám sem volt >1). Mind a 7,5, mind pedig a 22,5 és 75 mg PF csoportban a betegek szignifikánsan nagyobb arányban értek el klinikai remissziót a placebo csoporthoz képest (11,3, 16,7 és 15,5% vs. 2,7% placebo, p <0,05).[37] A biztonságosság tekintetében a nemkívánatos események számában érdemi különbség a PF-fel és a placebóval kezelt csoportok között nem mutatkozott, PML-es eset nem fordult elő. A PF UC fenntartó kezelésében betöltött szerepének fázis 2. vizsgálata folyamatban van. A Crohn-betegségben végzett fázis 2. vizsgálat nem érte el elsődleges végpontját (OPERA), azonban annak nyílt vizsgálati kiterjesztése folyamatban van (OPERA II).

Sfingozin-1-foszfát- (S1P-) receptor moduláló: ozanimod

Az ozanimod olyan orális kis molekula, amely a lymphocyták felszínén található S1P receptor 1-es altípusához kötődik úgy, hogy az a receptor internalizációjához és degradációjához vezet. Mivel a receptor szükséges az aktivált lymphocyták nyirokcsomóból való kiáramlásához, a gyógyszer potenciálisan csökkenti az aktivált keringő leukocyták számát.[19, 37] A TOUCHSTONE fázis 2. vizsgálatban 197 közepesen súlyos, súlyos UC-s beteget randomizáltak 0,5 és 1 mg ozanimod- és placebokezelésre.[19, 37] A vizsgálat elsődleges végpontja a 8. héten elért klinikai remisszió volt (Mayo score ≤2, egyetlen részpontszám sem volt >1). Klinikai remissziót a 8. hétre az ozanimod 0,5 és 1 mg-mal kezelt betegek 16 és 14%-a ért el, szemben a placebo csoportban elért 6%-kal (p = 0,048 és p = 0,14).[26] Klinikai választ a betegek 57, 54 és 37%-a ért el, akik összesen 32 hétig részesültek fenntartó kezelésben. Míg az 1 mg-os fenntartó terápiában részesülő betegek 21 és 51%-a ért el klinikai remissziót, illetve klinikai választ (p = 0,011 és p <0,001) a vizsgálat 32. hetére, a 0,5 mg-os ozanimod fenntartó terápiában részesülő betegek aránya 26 és 35% volt (p = 0,002 és ns.) a placebo csoportban tapasztalt 6 és 20%-hoz képest. Az endoszkópos végpont tekintetében mind a 8. héten, mind pedig a 32. héten szignifikánsan több beteg ért el nyálkahártya-gyógyulást mind a 0,5, mind pedig az 1 mg-mal kezelt csoportokban a placebóhoz képest. Az abszolút lymphocytaszám csökkenése 49 és 32% volt a 8. kezelési héten az 1 és a 0,5 mg ozanimoddal kezelt csoportokban. A leggyakoribb nem kívánt mellékhatás a fejfájás és az anaemia voltak, valamint négy esetben fordult elő emelkedett májfunkció az ozanimoddal kezelt csoportokban. Az ozanimod fázis 3. vizsgálatai UC-ban, csakúgy, mint a fázis 2. vizsgálat CD-ben folyamatban vannak. Hasonló hatásmechanizmusú molekulák, mint például az etrasimod és az amiselimod, fázis 2. vizsgálatai jelenleg zajlanak.

A citokinprofilok modulálása

Az IL-12/23 útvonal: ustekinumab

Az ustekinumab egy humán monoklonális antitest az IL-12 és IL-23 közös p40-es alegysége ellen, így hatását elsősorban a TH1 és TH17 sejtek differenciálódásának gátlása révén fejti ki.[3] A fázis 2. vizsgálatban az intravénásan alkalmazott ustekinumab előnyösnek mutatkozott a klinikai válasz tekintetében közepesen súlyos, súlyos anti-TNF-refrakter Crohn-betegekben, és a subcutan adagolás hatékony volt a 22 hetes fenntartó

kezelés során.[25] A fázis 3. vizsgálatok két nyolchetes indukciós (UNITI) és egy fenntartó vizsgálatból (IM-UNITI) álltak.[11] A UNITI-1 vizsgálatba anti-TNF-refrakter, a UNITI-2 vizsgálatba konvencionális terápiára refrakter Crohn-betegek kerültek bevonásra, akik az indukció során egyszeri intravénás ustekinumab- (130 mg vagy 6 mg/kg) vagy placebokezelésben részesültek. A klinikai válasz aránya már a 6. vizsgálati héten szignifikánsan nagyobb volt az ustekinumabbal kezelt csoportokban a placebóhoz képest mindkét vizsgálati populációban (a UNITI-1-ben: 34,3%, 33,7% és 21,5%; p ≤0,003; a UNITI-2-ben: 51,7%, 55,5% és 28,7%, p <0,001).[2, 25] A klinikai választ elérő betegek vettek részt a fenntartó kezelésben. A 44 hét során a klinikai remisszió aránya szignifikánsan nagyobb volt az ustekinumabbal (minden 8. vagy 12. héten subcutan adott 90 mg) kezelt betegekben a placebo csoporthoz képest (53,1%, 48,8% vs. 35,9%; p = 0,005 és p = 0,04). A nemkívánatos események száma az ustekinumabbal és placebóval kezelt csoportban különbséget nem mutatott, és a bőrgyógyászati irodalommal is egybehangzó.20 Az ustekinumabbal már real-life, nyílt utánkövetéses vizsgálatok eredményei is rendelkezésre állnak. 122 anti-TNF-refrakter beteg ustekinumab kezelése során három hónap elteltével a betegek kétharmadánál volt elérhető klinikai javulás, amelyet a szabályos CRP-érték elérése 41%-ban követett, míg endoszkópos válasz a betegek 77%-ában volt észlelhető.[39]

Az ustekinumabot (Stelara) az Európai Gyógyszerügynökség 2016 novemberében fogadta be gyulladásos bélbetegségek kezelésére is. Magyarországon egyelőre bőrgyógyászati indikációban, psoriasisban és arthritis psoriaticában hozzáférhető, gasztroenterológiai javallatra történő alkalmazása pedig már az engedélyeztetés fázisában van.[34]

Janus-kináz-gátlás

A Janus-kinázok (JAK) családjába a JAK-1, -2 és -3 és a tirozinkináz-2 (TYK2) tartoznak, amelyek transzkripciós szinten szabályozzák a proinflammatorikus citokinek termelődését. Ugyanakkor felelősek más fehérjék, mint például az eritropoetin és a növekedési hormon szintéziséért is.

TOFACITINIB

A tofacitinib orális kis molekula, amely szelektíven a JAK-1, -2 és -3 gátlása révén fejti ki a hatását, így eredményes lehet a rheumatoid arthritis és a transzplantáció mellett az IBD kezelésében is.[8] A fázis 2. vizsgálatban 194 közepesen súlyos, súlyos, hagyományos kezelésre nem reagáló UC-s beteget randomizáltak (naponta kétszer alkalmazott 0,5 mg, 3 mg, 10 mg vagy 15 mg) tofacitinib- vagy placebokezelésre. A 8. héten a klinikai válasz aránya csak a 15 mg tofacitinibbel kezelt csoportban különbözött szignifikánsan a placebo csoporthoz képest (78% vs. 42%; p <0,001).[27] Ugyanakkor a tofacitinib alkalmazása során két súlyos fertőzést észleltek, valamint reverzibilis LDL- és HDL-koleszterin-szint-növekedést és neutropeniát tapasztaltak. A fázis 3. indukciós vizsgálatok során (OCTAVE Induction 1 és 2) a közepesen súlyos, súlyos UC-s betegeket naponta kétszer alkalmazott 10 mg tofacitinib- vagy placebokezelésre randomizáltak (elsődleges végpont: Mayo score ≤2, egyetlen részpontszám sem >1 és a rectalis vérzés 0 pont a 8. héten). A tofacitinibbel kezelt betegek mindkét vizsgálat során nagyobb arányban érték el az elsődleges végpontot (p <0,01 és p <0,001). A fenntartó terápia során (OCTAVE Sustain) az 52. kezelési hétre a tofacitinibbel kezelt betegek nagyobb arányban értek el klinikai remissziót a placebóhoz képest [34 és 41% (5 és 10 mg) vs. 11% placebo, p <0,001]. Bár a herpes zoster fertőzések ará-nya dózisfüggő módon emelkedett, a nemkívánatos ese-mények számában szignifikáns különbség nem mutatkozott.[28] A készítmény hatékonyságát a Crohn-betegségben végzett vizsgálatok nem igazolták – ebben egyrészt a kis esetszám és a magas placeboarány (47%), másrészt az alacsony dózis (5 és 10 mg) is szerepet játszhatott –, ezért további vizsgálatokat Crohn-betegségben nem terveznek.

FILGOTINIB

A filgotinib szelektív JAK-1-gátló, amelytől szelektivitása miatt kedvezőbb mellékhatásprofil remélhető. A fázis 2. vizsgálatok során 174 Crohn-beteget randomizáltak 10 hétig tartó 200 mg filgotinib- vagy placebokezelésre, majd a betegek további 10 hétig részesültek 100, illetve 200 mg filgotinibkezelésben.[30] A 10. héten klinikai remissziót (CDAI <150) a filgotinibbel kezelt betegek 48%-a, míg a placebóval kezelt betegek 23%-a ért el (p = 0,007). A nemkívánatos események arányában nem volt szignifikáns különbség, elsősorban a Crohn-betegség romlása jelentkezett mindkét csoportban. A fázis 3. vizsgálatok mind CD-ben, mind pedig UC-ban folyamatban vannak.

SMAD7 antiszensz oligonukleotid: mongersen (GED0301)

IBD-ben a TGF-β1 a magas SMAD7-aktivitás következtében nem tudja kifejteni gyulladásgátló hatását a SMAD2/3 komplexen keresztül. A mongersen egy olyan orális kis molekula, amely a SMAD7 mRNS-hez kötődve annak degradációjához vezet, így helyreállítja a TGF-β1 gyulladásgátló kapacitását.[4, 17] A fázis 2. vizsgálat során 166 közepesen súlyos, súlyos Crohn-beteget randomizáltak 14 napos mongersen- (10, 40 vagy 160 mg/nap) vagy placebokezelésre.[18] Az elsődleges végpont a 15. napra elért és 28. napig fenntartott klinikai remisszió (CDAI <150) volt, amelyet a betegek 12, 55 és 65%-a ért el a mongersennel, míg 10%-a a placebóval kezelt csoportban (p <0,001). A nemkívánatos események tekintetében szignifikáns különb-

ség nem mutatkozott, leggyakrabban a Crohn-betegséggel kapcsolatosak voltak. Egy folyamatban lévő fázis 1b vizsgálat alapján úgy tűnik, a mongersen nemcsak a klinikai végpontokat tekintve hatékony, hanem endoszkópos javulást is eredményez. A mongersen további fázis 3. vizsgálata a fenntartó kezelés hatékonyságának megítélésére folyamatban van. UC-ben jelenleg egy fázis 2. nyílt karú vizsgálat zajlik.[5]

Laquinimod

A laquinimod olyan orális kis molekula, amely több ponton fejti ki gyulladáscsökkentő hatását, elsősorban a T_{H1} és T_{H17} lymphocytákat gátolva. A CD-ben végzett fázis 2. vizsgálat során a 8. kezelési hétre klinikai remisszió (CDAI <150) a laquinimoddal kezelt betegek 48%, 27%, 14% és 17%-ában (0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg és 2 mg), míg a placebóval kezelt csoport 16%-ában volt elérhető.[9] A nemkívánatos események száma a laquinimoddal kezelt csoportban nem emelkedett, leggyakrabban fejfájás, hasi fájdalom, hányinger, hányás, izom- és ízületi fájdalom fordult elő. A készítménnyel további, fázis 3. vizsgálatok jelenleg is folyamatban vannak.

Az IL-6 útvonal gátlása

Az IL-6 multifunkcionalis citokin, amely jelentős szerepet tölt be az immunrendszer szabályozásában, csakúgy, mint az akut fázis fehérjék szintézisében. IBD-ben az IL-6 túlprodukciója elősegíti a T_{H17} lymphocyták differenciációját és a gyulladásos kaszkád fenntartását.[21] Így az IL-6 útvonal gátlása már a korai gyógyszerfejlesztések során bíztatónak tűnt. A tocilizumab humanizált anti-IL-6R antitest, amely azonban a fázis 1. vizsgálatok során Crohn-betegségben a kezdeti reményeket végül nem váltotta be.[15] A PF-04236921 humán anti-IL-6 antitest, amelynek első fázis 2. vizsgálata során 247 terápiarefrakter Crohn-beteget randomizáltak (ANDANTE) a vizsgálat 1. és 28. napján adott 10, 50, 200 mg PF-04236921- vagy placebo- (sc.) kezelésre. A 8. és 12. heti klinikai választ csak az 50 mg-os kezelési csoport érte el (49 és 47% vs. 31 és 29%; p <0,05).[6] A nemkívánatos események száma (a 200 mg-os korán leállított csoportot kivéve) a kezelési csoportokban érdemben nem különbözött, azonban két perforáció és összesen hét esetben hasi tályog jelentkezett a vizsgálat során.

Mesenchymalis őssejtek a komplex perianalis fistulák kezelésében

Perianalis fistulák a Crohn-betegség lefolyása során a betegek mintegy harmadában jelentkeznek, és a betegek életminőségét jelentősen befolyásolják.[30] Jelenleg a perianalis fistulák kezelési lehetőségei korlátozottak, mind a hosszú távú hatékonyság, mind pedig a rendelkezésre álló evidenciák tekintetében. Egy közelmúltban megjelent fázis 3., randomizált, kettős vak vizsgálatba 212 terápiarefrakter, komplex perianalis fistulás Crohn-beteget vontak be.[19] A vizsgálat során a fistulák területére, előkészítést követően allogén, expandált, zsírszövetből nyert őssejt (Cx601, 120 millió, 24 ml) vagy placebo injekciót adtak. A Cx601-gyel kezelt betegek 50%-a, míg a placebóval kezelt betegek 34%-a (p = 0,024) érte el a vizsgálat kombinált (klinikai és MR) elsődleges végpontját, amely a fistulák váladékozásának megszűnése és az MR-vizsgálat során a tályog hiánya voltak a vizsgálat 24. hetén. Mellékhatások a Cx601-gyel kezelt betegek 17, míg a placebóval kezelt betegek 29%-ában jelentkeztek, leggyakrabban proctalgia és tályogképződés voltak. Ez utóbbi a Cx601-gyel kezelt betegek 9%-ában, míg a placebóval kezelt betegek 7%-ában fordult elő. A magas placebo válaszarányhoz (43%) hozzájárulhatott a beavatkozást megelőző előkészítés, a sebészi curettage, a belső fistulanyílás zárása, valamint az együttesen alkalmazott immunszuppresszív és/vagy anti-TNF-kezelés. Összességében tehát a mesenchymalis őssejtek lokális alkalmazása hatékony és biztonságos kezelési alternatívának bizonyult a terápiarefrakter perianalis fistulák kezelésében luminalis aktivitás hiányában.

Következtetések

Az IBD terápiájában alkalmazott konvencionális kezelést primer vagy szekunder hatástalanság vagy jelentős mellékhatások korlátozhatják, így kézenfekvő az új terápiás lehetőségek iránt felmerülő növekvő igény. A gyulladásos bélbetegségek patomechanizmusának egyre részletesebb megismerése a közelmúltban lehetővé tette új támadáspontú gyógyszerek fejlesztését. Ugyanakkor a jövő terápiás célja nemcsak a gyulladásos bélbetegségek terápiás palettájának bővítése, hanem olyan algoritmusok kidolgozása, amelyekkel a betegek számára már a betegség korai fázisában a legjobb személyre szabott kezelési stratégiát kínálhatjuk.

Irodalom

1. **Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, Buisson A, Stefanescu C, Trang-Poisson C, Altwegg R, Marteau P, Vaysse T, Bourrier A, Nancey S, Laharie D, Allez M, Savoye G, Moreau J, Gagniere C, Vuitton L, Viennot S, Aubourg A, Pelletier AL, Bouguen G, Abitbol V, Bouhnik Y, Observatory on Efficacy and of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Disease Study Group; Grouped 'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif:** Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; **14:** 1593-1601.
2. **Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S; Vedolizumab Germany Consortium:** Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study.

Aliment Pharmacol Ther 2016; **43:** 1090-1102. doi: 10.1111/apt.13594.

3. **Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, Mascelli MA:** Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. MAbs 2011; **3:** 535-545.
4. **Boirivant M, Pallone F, Di Giacinto C, Fina D, Monteleone I, Marinaro M, Caruso R, Colantoni A, Palmieri G, Sanchez M, Strober W, MacDonald TT, Monteleone G:** Inhibition of Smad7 with a specific antisense oligonucleotide facilitates TGF-b1-mediated suppression of colitis. Gastroenterology 2006; **131:** 1786–1798.
5. Celgene informational site http://ir.celgene.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=993809 Press release 17th October 2016
6. **Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, Andersen V, Andrews JM, Annese V, Brand S, Brant SR, Cho JH, Daly MJ, Dubinsky M, Duerr RH, Ferguson LR, Franke A, Gearry RB, Goyette P, Hakonarson H, Halfvarson J, Hov JR, Huang H, Kennedy NA, Kupcinskas L, Lawrance IC, Lee JC, Satsangi J, Schreiber S, Théâtre E, van der Meulen-de Jong AE, Weersma RK, Wilson DC; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, Parkes M, Vermeire S, Rioux JD, Mansfield J, Silverberg MS, Radford-Smith G, McGovern DP, Barrett JC, Lees CW:** Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. Lancet 2016; **387:** 156-167.
7. **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.
8. **Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH:** Involvement of JAK/ STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Pharmacol Res 2013; **76:** 1-8.
9. **D'Haens G, Sandborn WJ, Colombel JF, Rutgeerts P, Brown K, Barkay H, Sakov A, Haviv A, Feagan BG, Laquinimod for Crohn's Disease Investigators:** A phase II study of laquinimod in Crohn's disease. Gut 2015; **64:** 1227-1235.
10. **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.
11. **Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI–IM-UNITI Study Group:** Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2016; **375:** 1946-1960.
12. **Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M:** Systematic review. Aliment Pharmacol Ther 2015; **41:** 613-623.
13. **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:** 1541-1549.
14. **Høivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T, IBSEN Group:** Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. Gut 2013; **62:** 368-375.
15. **Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A, Matsumoto T, Yamamura T, Azuma J, Nishimoto N, Yoshizaki K, Shimoyama T, Kishimoto T:** A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. Gastroenterology 2004; **126:** 989-996; discussion 947.
16. **Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG:** Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012; **142:** 46-54.
17. **Monteleone G, Kumberova A, Croft NM, McKenzie C, Steer HW, MacDonald TT:** Blocking Smad7 restores TGF-beta1 signaling in chronic inflammatory bowel disease. J Clin Invest 2001; **108:** 601-609.
18. **Monteleone G, Pallone F:** Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. N Engl J Med 2015; **372:** 2461.
19. **Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, Dignass A, Nachury M, Ferrante M, Kazemi-Shirazi L, Grimaud JC, de la Portilla F, Goldin E, Richard MP, Leselbaum A, Danese S; ADMIRE CD Study Group Collaborators:** Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. Lancet 2016; **388:** 1281-1290.
20. **Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, Fakharzadeh S, Chevrier M, Calabro S, Langholff W, Krueger G:** Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Drugs Dermatol 2015; **14:** 706-714.
21. **Reinecker HC, Steffen M, Witthoeft T, Pflueger I, Schreiber S, MacDermott RP, Raedler A:** Enhanced secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. ClinExpImmunol 1993; **94:** 174-181.
22. **Reinisch W, Sandborn W, Danese S, Cataldi F, Hebuterne X, Salzberg B, Klopocka M, Tarabar D, Vanasek T, Gregus M, Hellstern P, Sung Kim J, Sparrow M, Gorelick K, Hinz M, Ahmad A, Hassan-Zahraee M, Pradhan V, Vermeire S:** A randomized, multicenter double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of anti-MAdCAM antibody PF-00547659 (PF) in patients with moderate to severe ulcerative colitis: Results of the TURANDOT study. Gastroenterology 2015; **148 (Suppl 1):** 1193.
23. **Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, Panaccione R, Sanders M, Schreiber S, Targan S, van Deventer S, Goldblum R, Despain D, Hogge GS, Rutgeerts P; International Efficacy of Natalizumabas Active Crohn's Therapy (ENACT-1) Trial Group; Evalua-**

tion of Natalizumabas Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group: Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2005; **353:** 1912-1925.
24. **Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, -bel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A; GEMINI 2 Study Group:** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013; **369:** 711-721.
25. **Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, de Villiers WJ, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, Lichtiger S, Feagan BG; CERTIFI Study Group:** Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease: N Engl J Med 2012; **367:** 1519-1528.
26. **Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens G, Vermeire S, Hanauer SB, Ghosh S, Smith H, Cravets M, Frohna PA, Aranda R, Gujrathi S, Olson A; TOUCHSTONE Study Group:** Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis.N Engl J Med 2016; **374:** 1754-1762.
27. **Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W; Study A3921063 Investigators:** Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. N Engl J Med 2012; **367:** 616-624.
28. **Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Feagan B, Reinisch W, Friedman G, Woodworth D, Zhang H, Lawendy N, Niezychowski W, Su C, Panés J:** Efficacy and safety of oral tofacitinib as maintenance therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from a phase 3 randomised controlled trial. J Crohn's Colitis 2017; **Suppl 1:** OP032
29. **Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, D'Haens G, Ben-Horin S, Xu J, Rosario M, Fox I, Parikh A, Milch C, Hanauer S:** Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology 2014; **147:** 618-627.
30. **Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ:** The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 2002; **122:** 875-880.
31. **Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M, Khalili H, Nguyen DD, Sauk J, Giallourakis C, Garber J, Hamilton MJ, Tomczak M, Makrauer F, Burakoff RB, Levine J, de Silva P, Friedman S, Ananthakrishnan A, Korzenik JR, Yajnik V:** Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: A multicenter cohort. Inflamm Bowel Dis 2015; **21:** 2879-2885.
32. **Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER:** The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. J Pharmacol Exp Ther 2009; **330:** 864-875.
33. **de Souza HS, Fiocchi C:** Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; **13:** 13-27.
34. Stelara informational website of EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000958/human_med_001065.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
35. **Thomas S, Baumgart DC:** Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. Inflammopharmacology 2012; **20:** 1-18.
36. **Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC Lamb CA, Feagan BG, Panes J, Salas A, Baumgart DC, Schreiber S, Dotan I, Sandborn WJ, Tew GW, Luca D, Tang MT, Diehl L, Eastham-Anderson J, De Hertogh G, Perrier C, Egen JG, Kirby JA, van Assche G, Rutgeerts P:** Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet 2014; **384:** 309-318.
37. **Vermeire S, Sandborn W, Danese S, Hebuterne X, Salzberg B, Klopocka M, Tarabar D, Vanasek T, Gregus M, Hellstern P, Kim JS, Sparrow M, Gorelick KJ, Ahmad A, Hassan-Zahraee M, Pradhan V, Cataldi F, Reinisch W:** TURANDOT: a randomized, multicenter double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of Anti-MAdCAM Antibody PF-00547659 (PF) in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis (UC). ECCO 2015 congress oral presentations OP 021
38. **Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X, Roblin X, Klopocka M, Goldis A, Wisniewska-Jarosinska M, Baranovsky A, Sike R, Stoyanova K, Tasset C, Van der Aa A, Harrison P:** Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2017; **389:** 266-275.
39. **Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, Allez M, Duclos B, Grimaud JC, Buisson A, Amiot A, Fumery M, Roblin X, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Bouguen G, Abitbol V, Coffin B, Simon M, Laharie D, Pariente B; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif:** Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; **14:** 242-250.
40. **Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, Curfman B, Miszkiel K, Mueller-Lenke N, Sanchez E, Barkhof F, Radue EW, Jäger HR, Clifford DB:** Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med 2006; **354:** 924-933.

Levelezési cím: Dr. Gecse Krisztina Barbara
Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, Netherlands
e-mail: k.b.gecse@amc.uva.nl

ÚJDONSÁGOK A COLITIS ULCEROSA KEZELÉSÉBEN – ECCO GUIDELINE 2017

Dr. Schäfer Eszter, Dr. Herszényi László

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az 5-aminoszalicilátok (5-ASA) jelentik az enyhe és középsúlyos colitis ulcerosa első vonalbeli kezelését. A remisszió fenntartásához a mesalamin hatékony dózisa napi 2 gramm. A naponta egyszer alkalmazott mesalamin előnyben részesítendő a napi kétszeri alkalmazással szemben. A betegek kb. 30%-a nem reagál megfelelően az 5-ASA-kezelésre, ilyen esetekben eddig csak a szisztémás kortikoszteroid-terápia kínálkozott alternatívaként. A kortikoszteroidok adása a kedvező hatás mellett számos kedvezőtlen következménnyel, szövődménnyel jár, ezért is volt egyre nagyobb szükség a két szer közötti űr betöltésére. A budesonid MMX 9 mg/nap alkalmazása javasolt enyhe-középsúlyos colitis ulcerosa esetén azokban a betegekben, akik intoleránsak vagy betegségük refrakter aminoszalicilátokra. Szteroiddependens, szteroid- és/vagy thiopurinrefrakter colitis ulcerosa esetén anti-TNF- vagy vedolizumabkezelés javasolt.***

Kulcsszavak: ***colitis ulcerosa, ECCO guideline 2017, mesalamin, budesonid MMX, anti-TNF, thiopurin, vedolizumab***

Schäfer E, Herszényi L: MANAGEMENT OF ULCERATIVE COLITIS (ECCO GUIDELINE, 2017) – FOCUSING ON NEW APPROACHES AND NOVEL DRUG FORMULATIONS

SUMMARY: ***5-aminosalicylate (5-ASA) is the current first line treatment for mild-moderately active ulcerative colitis (UC). The effective dose of oral mesalamine to maintain remission is 2g/day. Once-daily administration of mesalamine is preferred dosing regimen. About one-third of patients with UC can reach remission when treated with 5-ASA. When 5-ASAs fails systemic corticosteroids have been the standard step in the treatment algorithm. Due to the serious side effects of systematic corticosteroids, new alternative treatment options were needed. Budesonide MMX 9 mg/day can be considered in patients with mild to moderate disease who are intolerant or refractory to aminosalicylates. Patients with steroid-dependent disease, moderate disease refractory to oral steroid and/or thiopurines should be treated with anti-TNF or vedolizumab.***

Keywords: ***ulcerative colitis, ECCO guideline 2017, mesalamine, budesonide MMX, anti-TNF, thiopurine, vedolizumab***

Magy Belorv Arch 2017; ***70:*** *186–190.*

A colitis ulcerosa olyan idült gyulladásos kórkép, amely a vastagbél-nyálkahártya folyamatos gyulladását okozza, szövettanilag általában granulomák nélkül. A rectum mellett a vastagbél további szakaszai is érintettek lehetnek, így megkülönböztethetünk proctitis, bal oldali, illetve kiterjedt colitis ulcerosát. A kórkép lefolyását relapszusok és remissziók jellemzik. A colitis ulcerosa kezelésének célja a remisszió elérése és annak fenntartása, valamint a nyálkahártya gyógyulásának elősegítése. A kezelési stratégiát meghatározza a kórkép súlyossága, aktivitása, az érintett bélszakasz hossza és a betegség viselkedése. Figyelembe kell venni a beteg korát és a betegség fennállásának idejét is.[8] Összefoglalónkban a 2017-es ECCO guideline ajánlásait (11 A–12 L) mutatjuk be, kiemelve és részletezve az újdonságokat.[5]

Kezelési ajánlás colitis ulcerosában a lokalizáció és az aktivitás alapján

A proctitis kezelése

Enyhe és középsúlyos proctitis ulcerosa esetén elsőként választandó a napi 1 gramm mesalaminkezelés kúp formájában. Alternatívát jelenthet a mesalamin klizma is, de a kúp hatékonyabb gyógyszerkibocsátást biztosít a rectumban, és általában jobban tolerálható a betegek számára. A lokális mesalaminkezelés hatékonyabb a lokális szteroidkezelésnél, és a kezelés kombinálása orális mesalaminnal vagy lokális szteroiddal hatékonyabbá teheti a kezelést (11 A). Terápiarefrakter proctitis esetén szisztémás immunszuppresszív kezelés, szteroid és vagy biológiai kezelés is szükségessé válhat (11 B).

Bal oldali colitis ulcerosa kezelése

Enyhe és középsúlyos bal oldali colitis ulcerosa esetén elsőként választandó a napi >1 gramm mesalamin klizma kezelés orális ≥2,4 gramm mesalaminnal kombinálva. A kombinált kezelés hatékonyabb, mint az orális vagy lokális mesalaminkezelés önmagában alkalmazva, vagy a lokális szteroid monoterápia. A lokális mesalaminkezelés hatékonyabb, mint a lokális szteroidkezelés. A naponta egyszer alkalmazott mesalaminkezelés legalább olyan hatékony, mint a napi kétszeri alkalmazás (11 C).

A PODIUM (PENTASA Once Daily in Ulcerative colitis for Maintenance of remission) III. fázisú, nyolc európai országban, 68 centrumban végzett, kontrollált, randomizált vizsgálatban a mesalamin granulátum kétféle adagolási rendjét hasonlították össze (2 g naponta egyszer versus 1 g naponta kétszer, 12 hónapon keresztül) enyhe vagy közepesen súlyos colitis ulcerosában szenvedő, a vizsgálatot megelőző egy éven belül relapszusba került, ám a bevonás időpontjában aktuálisan remisszióban lévő betegekben.[1] A vizsgálatba összesen 362 beteg került bevonásra, a két kezelési csoport kiindulási demográfiai jellemzői kiegyensúlyozottak voltak. A remissziós ráta 12 hónap elteltével (az UC-DAI betegségaktivitási index alapján megítélve) 71% volt a naponta egyszeri, ill. 59% a napi kétszeri adagolás mellett (p = 0,024). A Kaplan–Meier-analízis a 12 hónapos kezelés során a remisszió fennmaradásának 11,9%-kal nagyobb valószínűségét mutatta az egyszeri adagolású csoportban a napi kétszeri adagolásos csoporthoz képest. A másodlagos végpont az endoszkópos remisszió volt. Az endoszkópos aktivitási index a betegek 54,3, ill. 58,6%-ánál volt 0 pont (endoszkópos aktivitás nem volt igazolható) az egyszeri, illetve kétszeri adagolású csoportban, míg a betegek 99,4, ill 99,5%-ában volt az index 0 vagy 1 pont. A 12 hónapos kezelés után a mesalamint naponta egyszer szedő betegek 49,3%-ában, míg a szert napi két részre osztva szedők 46,3%-ában volt szabályos a bélnyálkahártya külleme. Nulla vagy egyes pontszámot napi egyszeri adagolás esetén a betegek 85,4%-ában, kétszeri adagolás esetén a betegek 81,4%-ában állapítottak meg (az átlagos pontszám a protokoll szerinti populációban a vizsgálat végén 0,70, ill. 0,75 pont volt). A két kezelési csoport közötti különbség nem volt jelentős.

A kortikoszteroid szisztémás alkalmazása szükséges középsúlyos és súlyos colitis ulcerosa esetén, illetve enyhe aktivitás esetén azokban az esetekben, ha a kórlefolyás mesalaminkezelésre nem reagál. Beclomethason diproprionat napi 5 mg-os alkalmazása mind hatékonyságban, mind mellékhatásprofilban megegyezik a prednisolonkezeléssel enyhe, illetve középsúlyos colitis ulcerosa esetén. Budesonid MMX napi 9 mg adása javasolt enyhe, illetve középsúlyos colitis ulcerosa esetén, ha a mesalaminkezelésre nem reagál vagy azt nem tűri a beteg. Súlyos bal oldali colitis ulcerosa esetén kórházi felvétel javasolt (11 D).

A budesonid MMX olyan új orális budesonidkészítmény, amelyből a hatóanyag a multimátrix technológiának köszönhetően teljes egészében a vastagbélben szabadul fel, és 90%-os májbeli „first pass" effektusának köszönhetően ott helyi hatást fejt ki.[2]

A budesonid MMX kezelés hatékonyságát enyhe és középsúlyos, bal oldali kiterjedésű és kiterjedt colitis ulcerosa esetén mások mellett a CORE I és II vizsgálatokban elemezték.[4, 6, 7, 9, 11] A két vizsgálatban közös, hogy csak endoszkóposan és szövettanilag is igazolt colitis ulcerosás betegek kerülhettek bevonásra, elkerülve azt, hogy nem az alapbetegség okozta hasi tünetek miatt is beválasztásra kerüljenek betegek. A betegek placebót, illetve 6 vagy 9 mg budesonid MMX-t kaptak, a kontrollcsoport 2,4 mg mesalamint kapott a CORE I vizsgálatban, illetve 9 mg hagyományos budesonidot a CORE II vizsgálatban. A vizsgálatban a kezelési fázis 56 napig tartott, majd további két héten át a betegeket megfigyelés alatt tartották. A vizsgálat végén kolonoszkópia történt, és az endoszkópos aktivitás mellett felmérték a szövettani aktivitást is. A vizsgálatok elsődleges végpontja a colitis ulcerosa aktivitási index 1 alatti értéke volt, azaz sem a rectalis vérzés, sem a hasmenés nem volt megengedett, illetve nem lehetett a nyálkahártya sérülékeny a kontroll endoszkópos vizsgálat elvégzésekor.

A CORE I vizsgálatban a kombinált endoszkópos és klinikai remisszió aránya a 8. héten budesonid MMX 9 mg, 6 mg, illetve mesalamin esetében 17,9%, 13,2% illetve 12,1% volt. A budesonid MMX 9 mg kezelés szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a placebóhoz képest.

A CORE II vizsgálatban a kombinált endoszkópos és klinikai remisszió aránya budesonid MMX 9 mg, 6 mg, illetve hagyományos budesonid esetében 17,4%, 8,3%, illetve 12,6% volt, placebo esetén 4,5%. A budesonid MMX 9 mg kezelés szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a placebóhoz képest.

Összesítve a CORE I és II vizsgálat eredményeit, a kombinált endoszkópos és klinikai remisszió aránya 17,7% volt a budesonid MMX 9 mg, 10% a budesonid MMX 6 mg és 6,2% a placebo esetén. A budesonid MMX szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult enyhe (36,7% vs. 11,1%) és középsúlyos (14,1% vs. 5,1%) colitis ulcerosa esetén a placebóval szemben. Kiterjedt colitis ulcerosa esetén a budesoniddal elért hatás nem volt szignifikáns a placebóval szemben (9,4% vs. 3,3%), azonban bal oldali colitis ulcerosa (20,3% vs. 3,2%), illetve proctosigmoiditis esetén (23,5% vs. 11,0%) a budesonid MMX 9 mg alkalmazása esetén a kombinált endoszkópos és klinikai remisszió aránya szignifikánsan magasabbnak bizonyult.

Kiterjedt colitis ulcerosa kezelése

Enyhe, illetve középsúlyos colitis ulcerosa esetén elsőként napi 1 g mesalamin klizma kezelés javasolt kombinálva az orális mesalamin >2,4 g kezeléssel. A napi

egyszeri dózis alkalmazása épp oly hatékony, mint a napi két részletre elosztott adagolás. Középsúlyos, illetve súlyos colitis ulcerosa esetén szisztémás kortikoszteroid adása javasolt, illetve enyhe colitis ulcerosa esetén azokban az esetekben, ha a kórkép nem reagál mesalamin kombinált (helyi + szisztémás) kezelésre. Súlyos kiterjedt colitis ulcerosa kezelése kórházi felvételt indokol (11 E).

Súlyos colitis ulcerosa kezelése

Súlyos colitis ulcerosa esetén (a véres székletek száma >6, szisztémás tünetek vannak: pulzus >90/min, testhőmérséklet >37,8 ºC, hemoglobin <105 g/l, vvt-süllyedés >30 mm/l. óra és a CRP >30 mg/l) kórházi felvétel indokolt. A 60 év feletti életkor a halálozási kockázatot jelentősen fokozza (11 F).

Súlyos colitis ulcerosa kezelésekor elsőként intravénás kortikoszteroid alkalmazása javasolt. Az intravénás ciclosporin monoterápia alternatívát jelenthet, amennyiben a szteroidkezelés súlyos mellékhatásait észleljük. Megfelelő parenteralis folyadékpótlás, thrombosisprofilaxisként LMWH adása, az elektroliteltérések és az anaemia rendezése szükséges. Célszerű ebben a stádiumban a beteg kezelésébe gasztroenterológus mellett tapasztalt vastagbélsebészt is bevonni (11 G).

Az intravénás kortikoszteroid alkalmazásának hatékonyságáról a kezelés harmadik napja után dönthetünk, nonreszponderek esetén ciclosporin-, infliximab-, tacrolimuskezelés bevezetéséről vagy sebészeti kezelésről kell döntenünk. Amennyiben a „bélmentő" terápia hatástalan 4–7 napon belül, colectomia elvégzése javasolt (11 H).

Szteroidfüggő kórlefolyás esetén thiopurin-, anti-TNF-kezelés (infliximab esetén lehetőleg kombinációban), vedolizumab vagy methotrexat bevezetése szükséges. Hatásvesztés esetén másodvonalbeli kezelés javasolt másik anti-TNF-re vagy vedolizumabra váltva, illetve colectomia lehetőségét kell mérlegelnünk (11 I).

A betegek 20%-a nem reagál az anti-TNF-terápiára (primer nonreszponderek), az első év végére a betegek 25–30%-ában, a negyedik év végére egyes adatok szerint akár 60%-ukban pedig hatásvesztés alakul ki (szekunder nonreszponderek). Ezen tapasztalatok miatt megnövekedett az igény az új támadáspontú szerek kifejlesztése iránt, amit a gyulladásos bélbetegségek patogenezisében szerepet játszó biológiai útvonalak jobb megismerése tett lehetővé.[10, 12] A vedolizumab (VDZ) kulcsa az eddigiektől eltérő hatásmechanizmusában rejlik, a fehérvérsejtek szövetbe történő áramlását gátolja azáltal, hogy a diapedezist lehetővé tevő receptoriális kapcsolatot blokkolja. A diapedezis, azaz a fehérvérsejtek érrendszerből történő kilépése a gyulladt szövetekbe a neutrophil granulocyták, illetve lymphocyták felszínén expresszálódó integrinek és endothelialis adhéziós molekulák kapcsolata révén valósul meg. A vedolizumab olyan humanizált monoklonális antitest, amely szelektíven gátolja az α4β7 integrin és MadCAM-1 (mucosalis addressin sejtadhéziós molekula-1) kötődését, így a diapedezis nem valósul meg.

A nagyfokú bélszelektivitás nem csupán terápiás előny, hanem a mellékhatásprofilt is jelentősen befolyásolja. Anti-VDZ-szintet csak a betegek kis hányadában tudtak kimutatni, egyszeri szérumantitest-pozitivitást a betegek 4,1%-ában észleltek, de csak tizedükben, azaz 0,4%-ukban volt az antitest tartósan kimutatható. Ez az alacsony arány valószínűleg az új gyártási technológiának köszönhető, amelynek során az antitestet nem egér, hanem kínai hörcsög ovariumsejt tenyészeten állították elő. Bélszelektív VDZ alkalmazása mellett a natalizumabbal szemben progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) nem fordult elő. A Gemini I. randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatba középsúlyos-súlyos colitis ulcerosában szenvedő betegeket vontak be. Az indukciós szakasz végén a 6. héten a betegek 47%-a mutatott kedvező klinikai választ (elsődleges végpont), kiemelendő a nyálkahártya-gyógyulás aránya (40,9%). A korábban anti-TNF-kezelésben részesülők ennél valamivel kevesebb, 38,9%-a mutatott meggyőző klinikai választ. A fenntartó kezelés vizsgálatába azok a betegek kerültek be, akik reagáltak az indukciós kezelésre. Ők újra randomizálásra kerültek placebo, illetve 4 vagy 8 hetente történő vedolizumabkezelésre. Az elsődleges végpont az 52. héten a klinikai remisszió volt, ezt a 8 hetente vedolizumabot kapó betegek 41,8%-a, a 4 hetente vedolizumabot kapók 44,8%-a érte el. Utóbbi csoportban a betegek közel fele el tudta hagyni a szteroidot. A nyálkahártya-gyógyulás aránya ebben a csoportban 56% volt.[3]

Az orális kortikoszteroidra refrakter aktív colitis ulcerosa kezelése

Szteroidrefrakter középsúlyos colitis ulcerosa esetén intravénás szteroid vagy anti-TNF-kezelés bevezetése javasolt thiopurinkezeléssel kombinálva, vagy vedolizumab-, tacrolimuskezelés jön szóba. Ha az első vonalban alkalmazott kezelés hatástalan, ebben az esetben is másodvonalbeli kezelés javasolt másik anti-TNF-re vagy vedolizumabra váltva, illetve colectomia lehetőségét kell mérlegelnünk (11 J).

Az immunmoduláns kezelésre refrakter colitis ulcerosa kezelése

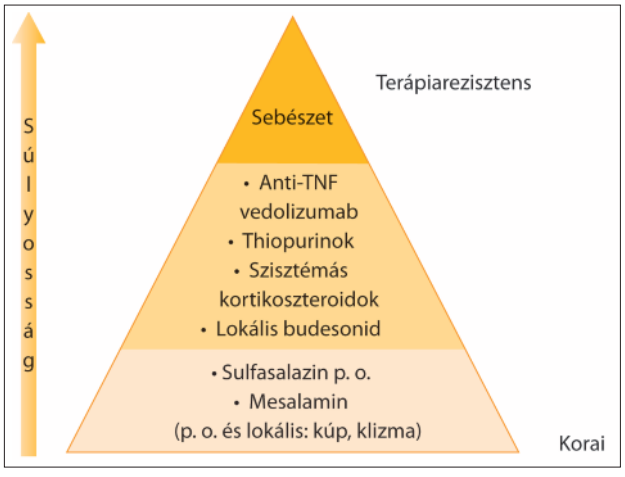
Thiopurinrefrakter, középsúlyos colitis ulcerosa esetén anti-TNF-kezelés vagy vedolizumab bevezetése javasolt, lehetőség szerint thiopurinnal kombinálva, különösen infliximab esetén. Ha az első vonalban alkalmazott kezelés hatástalan, ebben az esetben is másodvonalbeli kezelés javasolt másik anti-TNF-re vagy vedolizumabra váltva, illetve colectomia lehetőségét mérlegelnünk kell, mennyiben ezektől a kezelésektől további eredményesség nem várható (11 K).

Fenntartó kezelés

Colitis ulcerosában a fenntartó kezelés célja a szteroidmentes klinikai és endoszkópos remisszió fenntartása (12 A). Hosszú távú fenntartó kezelés javasolt szinte minden beteg számára. Intermittáló kezelés csak néhány beteg esetén alkalmazható, proctitis fennállásakor (12 B). A hosszú távú fenntartó kezelés során alkalmazott 5-ASA, thiopurin vagy biológiai kezelés fokozza a hosszú távú remissziós rátát.

A fenntartó kezelés típusát meghatározó tényezők a betegség kiterjedése, kórlefolyása (relapszusok gyakorisága és intenzitása), a korábbi kezelések hatékonysága, illetve mellékhatásai, az aktuális fellángolás intenzitása, a legutóbbi fellángolás során alkalmazott remiszsziót elérő hatékony terápia típusa, a fenntartó kezelés biztonságossága és a vastagbélrák-kemoprevenció (12 C).

A lépcsőzetes kezelést (*1. ábra*) részben a lokális, illetve orális mesalaminkezelés dózisemelése, másrészt a thiopurin-, az anti-TNF- vagy a vedolizumabkezelés bevezetése jelenti (12 D).



1. ábra. A colitis ulcerosa lépcsőzetes kezelése

Aminoszalicilátok

A mesalaminkészítmények jelentik az első vonalbeli kezelést azokban a betegekben, akik az orális vagy a lokális mesalamin- vagy szteroidkezelésre reagálnak. A rectalis mesalaminkezelés jelenti az első vonalbeli kezelést proctitis esetén, illetve alternatívát jelenthet bal oldali colitis ulcerosa esetén is. Orális és lokális mesalaminkezelés kombinációja javasolt másodvonalbeli kezelésként proctitis, illetve bal oldali colitis ulcerosa esetén (12 E). A remisszió fenntartásához a mesalamin hatékony dózisa napi 2 gramm. Lokális kezelésként heti 3 gramm mesalamin elegendő lehet több részletre elosztva. A naponta egyszer alkalmazott mesalaminkezelés előnyben részesítendő a napi kétszeri alkalmazással szemben. A sulfasalazinkezelés ugyan éppoly hatékony vagy hatékonyabb, mégis a mellékhatások, toxicitás csökkentése érdekében az orális mesalaminkezelést kell előnyben részesíteni. Minden orális mesalaminkezelés hatékony (12 F).

Thiopurinok

Thiopurinkezelés javasolt enyhe, illetve középsúlyos colitis ulcerosa esetén, függetlenül a betegség kiterjedésétől, ha a mesalamin optimális dózisa mellett gyakori fellángolás van, illetve azokban a betegekben, akik nem tolerálják a mesalaminkezelést vagy szteroiddependensek, illetve ciclosporinra vagy tacrolimuskezelésre reagálnak (12 G).

Anti-TNF és leukocytaadhézió-gátló szerek

Anti-TNF-kezelés folytatása javasolt a remisszió fenntartásához, thiopurinnal kombinálva vagy anélkül azokban az esetekben, akik reagálnak a kezelésre. Thiopurin fenntartó kezelés alternatívát jelenthet (12 H). Az anti-TNF- vagy vedolizumabkezelés egyaránt javasolható első vonalbeli fenntartó kezelésként. Vedolizumabkezelés anti-TNF-hatástalanság vagy -hatásvesztés esetén is hatékony kezelést biztosíthat. A vedolizumab hatékonysága esetén ennek folytatása javasolt a remisszió fenntartása érdekében (12 I).

Thiopurinnaiv, súlyos colitis ulcerosás betegek esetén, ha jól reagálnak szteroid-, ciclosporin- vagy tacrolimuskezelésre, a thiopurinkezelés hatékony lehet a remisszió fenntartásban. Infliximabkezelés hatékonysága esetén ennek folytatása javasolt thiopurinnal kombinálva vagy anélkül. Thiopurin fenntartó kezelés alternatívát jelenthet (12 J).

Ajánlások a fenntartó kezelés hosszára

Hosszú távú mesalaminkezelés javasolt a vastagbélrák-kockázat csökkentése érdekében (12 K). Az azathioprin-, az anti-TNF- és a vedolizumabkezelés hosszát illetően evidenciák hiányában egyértelmű ajánlás nincs, valószínűleg hosszabb távú alkalmazásuk lehet szükséges (12 L).

Irodalom

1. **Bokemeyer B, Hommes D, Gill I, Broberg P, Dignass A:** Mesalazine in left-sided ulcerative colitis: efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing. J Crohns Colitis 2012; **6:** 476-482.
2. **Brunner M, Ziegler S, Di Stefano AF, Dehghanyar P, Kletter K, Tschurlovits M, Villa R, Bozzella R, Celasco G, Moro L, Rusca A, Dudczak R, Müller M:** Gastrointestinal transit, release and plasma pharmacokinetics of a new oral budesonide formulation. Br J Clin Pharmacol 2006; **61:** 31-38.
3. **Feagan GB, Rutgeerts P, Sands EB, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn JW, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh S, for the GEMINI 1 Study Group:** Vedolizumab as induction and main-

tenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013; **369:** 699–710.

4. **Gross V, Bunganic I, Belousova EA, et al:** International BUC-57 Study Group. 3g mesalazine granules are superior to 9 mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double dummy, randomised trial. J Crohns Colitis 2011; **5:** 129–138.
5. **Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Taine T, Sebastian S, Tavares de Sousa H, Dignass A, Carbonnel F, for the Europen Crohn's and Colitis Organisation (ECCO):** Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2.: Current Management). J Crohn-Colitis 2017: **11:** 769-784.
6. **Lichtenstein GR, Travis S, Danese S, D'Haens G, Moro L, Jones R, Huang M, Ballard ED, Bagin R, Hardiman Y, Collazo R, Sandborn WJ:** Budesonide MMX for the Induction of Remission of Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Pooled Safety Analysis. J Crohns Colitis 2015; **9:** 738-746.
7. **Lichtenstein GR:** Budesonide Multi-matrix for the treatment of patients with ulcerative colitis. Dig Dis Sci 2016; **61:** 358-370.
8. **Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Bursich J, Gecse BK, Hart LA, Hindryckx P, Langner C, Limdi KJ, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F, for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO):** Thrird European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. J Crohns Colitis 2017; **11:** 649-670.
9. **Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ:** Budesonide MMX® 9 mg for inducing remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis not adequately controlled with oral 5-ASAs. J Crohns Colitis 2015; **9:** S7.
10. **Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan B, Reinisch W, Olson A, Johanns J:** Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005; **353:** 2462–2476.
11. **Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM:** Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD007698
12. **Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Fudim E, Har-Noy O, Kopylov U, Eliakim R, Ben Horin S, ABIRISK Consortium:** The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. Gut 2014; **63:** 1258–1264.

Levelezési cím: Dr. Schäfer Eszter
Magyar Honvédség Egészségügyi Köpont
1062 Budapest, Podmaniczky u. 111.
e-mail: schafereszter@gmail.com

A LAKTÓZINTOLERANCIA AKTUÁLIS SZEMLÉLETE

Dr. Buzás György Miklós

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KKNP Kft., Gasztroenterológiai szakrendelés, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A laktózintolerancia a leggyakoribb szénhidrát-felszívódási zavar. Oka, hogy az enterocyták kefeszegélyében található laktáz enzim expressziója fokozatosan csökken, melynek hátterében a 2. kromoszómán található laktáz gén promoterének polimorfizmusa áll. A felnőtt emberek ennek alapján laktázperzisztens és -nonperzisztens csoportba oszthatók: az előbbieknél a laktóz emésztése zavartalan, az utóbbiakban a laktóz nem bomlik le, hanem a vastagbélben baktériumoknak szolgál prebiotikumként. A CC genotípusnak megfelelő laktáznonperzisztencia gyakorisága Kelet-Európában 18–50% között változik. A laktáznonperzisztencia valószínűleg évezredekkel ezelőtt, a mezőgazdaság és tej termelés/fogyasztás megjelenésével alakult ki: megjelenésében szerepet játszik az éghajlat, a napsütés, a táplálkozás, az életkor és a nem. Diagnózisában az időigényes és panaszokat kiváltó hidrogénkilégzési teszt mellett, egyszerűsége révén, előtérbe került a genetikai teszt. 2017-ben amerikai konszenzust dolgoztak ki a kilégzési teszt értékelésében, és vizsgálat standardizálása mellett javasolták a CO_2, CH_4 és H_2S egyidejű mérését. Várandós állapotban a laktózintolerancia tünetei a progeszteronhatás miatt mérséklődhetnek. Bár a colorectalis, prostata- és petefészek-daganatok kockázata növekedhet tejcukor-érzékenységben, ez távolról sem jelent ok-okozati összefüggést. A betegek pontos tájékoztatása mindezekről nagyon fontos. Az életminőség romlik laktózintoleranciában, de a betegségspecifikus kérdőíveket csak ritkán allamazzák a betegek állapotának értékelésében és követésében.***

Kulcsszavak: ***laktózintolerancia, laktózmalabszorpció, genetikai teszt, H_2-kilégzési teszt, életminőség***

Buzás GyM: CURRENT CONCEPTS OF LACTOSE INTOLERANCE

SUMMARY: ***Lactose intolerance is the most frequent carbohydrate malabsorption syndrome, caused by the progressive decline in activity of the lactase enzyme located in the brush border of enterocytes. The basic defect is a polymorphism of the lactase gene promoter, located on chromosome 2. Based on this, adults can be divided into lactase-persistent and lactase non-persistent groups. Digestion of lactose runs smoothly in the former group, but is impaired in the latter, where lactose is used as a prebiotic by colon bacteria. The frequency of CC genotype, corresponding to lactase non-persistence ranges from 18 to 50% in Eastern Europe. It is presumed that lactase non-persistence developed several thousand years ago, with the introduction of agriculture, dairy production and consumption. Climate, sunshine, nutrition, age and gender all influence this process. Due to its simplicity and accuracy, the genetic test became the method of choice in the diagnosis of lactose intolerance, besides the hydrogen breath test. In 2017, a new North-American consensus was elaborated aimed at standardizing breath tests in which simultaneous determination of exhaled CO_2, CH_4 and H_2S are also recommended. Lactose intolerance does not influence fertility and the normal course of a pregnancy, and it can even ameliorate during pregnancy. Although an increased risk of colorectal, prostate and ovarian carcinoma was shown in some studies, this does not mean a cause and effect relationship. Providing correct and updated information to patients is of paramount importance. Quality of life is impaired with lactose intolerance, but disease-specific questionnaires are only rarely used in investigations and follow-ups of patients.***

Keywords: ***lactose intolerance, lactose malabsorption, genetic test, hydrogen breath test, quality of life***

Magy Belorv Arch 2017; ***70:*** *191–197.*

Fő energiaforrásaink a szénhidrátok (keményítő, szukróz, laktóz), amelyeket a nyál- és pancreasamiláz oligo- és diszacharidokká bont le. A diszacharidok hidrolízisét a vékonybélben két alfa-glükozidáz, a szukrázizomaltáz és a maltáz-glükoamiláz végzi, míg az egyetlen béta-glükozidáz a laktáz-florizin-hidroláz,

Rövidítések: AUC: görbe alatti terület (area under curve); CaSR: kalciumszenzor receptor; CRC: colorectalis carcinoma; LI: laktózintolerancia; LNP: laktáznonperzisztencia; LP: laktázperzisztencia; MCM6: minikroszóma-megtartás komponens 6. komplexuma (minichromosome maintenance complex component 6); NADH: nikotinamid-adenin-dinukleotid redukált forma; $NADH_2$: nikotinamid-adenin-dinukleotid redukált forma; ppm: egy millióra eső részecske (parts per million)

1. táblázat. A laktózzal kapcsolatos emésztési problémák meghatározása[20, 28]

Meghatározás	Rövidítés	Értelmezés
Laktázperzisztencia	LP	Felnőttekben domináns genetikai vonás, eredménye a laktóz emésztésének képessége
Laktáznonperzisztencia	LNP	Az intestinalis laktáz fokozatos és természetes csökkenése <10 μg/g szint alá, amely már nem képes a laktózt lebontani
Laktázdeficientia	LD	Az intestinalis laktázszint csökkenése genetikai ok (LNP) vagy más bélbetegség miatt
Laktózmalabszorpció	LM	A laktóz lebontásának hiánya primer (LNP) vagy másodlagos ok miatt (lehet tünetmentes)
Laktózintolerancia	LI	Laktóz fogyasztása tüneteket vált ki (puffadás, hasi görcs, hasmenés, hányás, szelesség)
Laktózérzékenység	LS	Általános tünetek (depresszió, migrén, fáradékonyság) LI tüneteivel vagy nélkül
LP/LNP arány		Egy adott lakosságban az LNP/LP egyének aránya
Felnőtt típusú hipolaktázia		Az LNP szinonimája

amely a laktóz 95%-át a proximalis vékonybélben hidrolizálja.[1] A számos felszívódási zavar közül a laktózintolerancia a leggyakoribb, de a kórkép csak az utóbbi évtizedekben váltott ki jelentősebb érdeklődést. A szerző *Orvosi Hetilap*ban közölt kétrészes összefoglaló közleménye nem terjedhetett ki az LI minden aspektusára,[4] másrészt számos kérdésben új szemlélet van kialakulóban, így szükségesnek mutatkozik az ismeretek újabb összefoglalása a már leírt adatok ismétlése nélkül, így ajánlatos lenne a három közlemény együttes áttekintése.

A laktózzal kapcsolatos fogalmak az utóbbi évtizedekben alakultak ki: jelenleg elsősorban az angol irodalomban több terminust használnak, amelyek között jelentős az átfedés (*1. táblázat*).

Élettan, genetika

A laktáz, biokémiai nevén humán laktáz-florizin-hidroláz (EC 3.2.1.108), a béta-galaktozidázok családjába tartozó specifikus glikozid-hidroláz, amely a monoszacharidok közötti béta-glikozid kötéseket bontja, így a fel nem szívódó diszacharidokból monoszacharidok keletkeznek, amelyeket a bélrendszer intestinalis kefeszegély enterocytái felszívnak. A laktáz a florozint floretinné és glükózzá alakítja. Az enzim a galaktopiranóz 3'-OH és 2'-OH csoportjait ismeri fel és azokhoz kötődik, ezért a laktózanalógokra nem hat.[4, 27, 28]

Emberben a laktáz kizárólag az enterocytákban expresszálódik, ahol 1927 aminosavból álló preprolaktáz formájában szintetizálódik az endoplazmatikus reticulumban, onnan a Golgi-készülékbe kerül, ahol proteolízis révén érett laktázzá alakul: ez az egyláncú, 160 kDa súlyú polipeptid a kefeszegély epithelialis sejtjeibe jut, N-terminalis vége a sejten kívülre kerül, C-terminális vége a citoplazmában marad. A laktázaktivitás az 1749-es pozicióban lévő glutamáthoz kötődik, a florizint az 1273-as glutamin hidrolizálja. Az enzimet egy 19 aminosavból álló horgony rögzíti a sejthártyához.[1] Emlősöknél a laktáz elsődleges szerkezete magasfokon konzervált: a humán enzim aminosavszekvenciája 82,6%-ban azonos a nyúl és 77,6%-ban a patkány enzimével.

A preprolaktáz szintézise után többlépcsős glikozilációs folyamaton megy át részben az endoplazmatikus reticulumban, részben a Golgi-készülékben, ezáltal az enzim elnyeri hidrofób struktúráját. Utolsó lépésként az enterocyták apicalis membránján a pancreastripszin az arginin 868/alanin 869 pozícióban elbontja a prolaktázt, és az elnyeri végső, aktív formáját, amely már ellenálló a proteolitikus enzimekkel szemben. A laktóz lebontásán túl az enzimnek semmilyen más szerepe nincs.[1]

A laktáz szintézisét a laktáz gén szabályozza, ez a 2. kromoszómán található 2q21 pozícióban, 49 430 bázispárt és 17 exont tartalmaz. A géntől a kromoszóma felső vége felé egy 150 kilobázis méretű, MCM6 promoter gén (minichromosome maintenance complex component 6, minikroszóma-megtartás komponens 6. komplexuma) található, ennek szerepe a transzkripció kezdeményezése (inicializálása). A promoter strukturája emlősöknél szintén konzervált, jelezve fontos szerepét a laktáz gén transzkripciójában.[17]

Évszázadok óta ismeretesek azok az erőfeszítések, amelyeket az egyház és a tudomány képviselői tettek, hogy a biológiai jelenségeket a teremtéssel és az evolúcióval összeegyeztessék. Az emberi kromoszómaállomány 23 párból, azaz 46 egységből áll, a hozzá legközelebb álló „rokon", a csimpánz 24/48 kromoszómájával szemben: ez azért van, mert a kettes egy fúziós kromoszóma, amely a majom két kis kromoszómájának egyesüléséből jött létre. II. János Pál (1920–2005) 1996-os, a Pápai Tudományos Akadémiának írt üzenetében úgy vélte, hogy a fúzió az a momentum, amikor Isten belehelyezte a tudatot az emberi lénybe és ennek székhelye a 2. kromoszóma: a genetikai kutatások azonban kimutatták, hogy azon nincsenek olyan gének, amelyek kapcsolatban lennének az emberi tudattal.[23]

A laktáz gén C13910 polimorfizmusa 3 genotípust eredményez: a TT fenotípus esetében az LI 98%-os biztonsággal kizárható, a TC genotípusban bár csökkent a laktázaktivitás, de elegendő a laktóz lebontásá-

hoz (ilyenkor időskori LI jelenhet meg), a CC genotípus laktózintoleráns állapotot jelez.[5]

A H_2-kilégzési teszt és a genetikai teszt eredményeinek összevetésével svéd munkacsoport kimutatta, hogy laktózterhelés után a CT genotípusban a hidrogén ppm-értékek szignifikánsan magasabbak, mint a TT genotípusban, így feltételezik, hogy létezhet egy köztes (intermedier) fenotípus, amelynél klinikailag megjelenhetnek az LI tünetei, bár a beteg genotípusa laktóztoleráns.[10]

A már rutinszerűen használt C_{13910} meghatározásán túl más polimorfizmusokat is kimutattak. A G/A_{22018A} genotípus Kínában meghatározza a laktázperzisztenciát, több más polimorfizmust leírtak Afrikában és a Közel-Keleten (C/G_{13907}, T/C_{13913}, T/G_{13915}, G/C_{14010}), de földrészünkön ezeknek nincs jelentőségük.

Epidemiológia

A laktózintolerancia a leggyakoribb felszívódási zavar. Előfordulása genetikai, táplálkozási és éghajlati tényezők hatása miatt egyenetlen. Gyakoriságát minden kontinensen és számos népességben felmérték, és igen változatos eredményekhez jutottak. Az irodalomban fellelhetők globális adatok, táblázatos vagy térkép formában jelölve a kontinensek, népességek főbb adatait.[5, 15, 16, 26] Ezekből kiemelem régiónk, Kelet-Európa országainak adatait (*2. táblázat*).[5, 14–16, 27] Az eredmények különbözősége tükrözi a lakosságok, etnikumok eltérő származását/életmódját/táplálkozását.

Az LI gyakoriságának értéke függ a módszertől (a H_2-kilégzés és genetikai teszt magasabb értéket ad, mint a laktózterheléssel vérből végzett vizsgálat, a kérdőíves felmérés alulbecsüli az előfordulást).[4]

2010–2015 között genetikai teszttel végzett retrospektív vizsgálatunkban LI tüneteivel rendelkező felnőttekben a CC genotípus, azaz LNP gyakorisága 48%: ez országszerte több millió tejcukorérzékeny egyént jelent.[5] Jelenleg prospektív módszerrel követjük a genotípusok megoszlását a főváros IX. kerületében, az eredmények 2018 nyarára várhatók.

A genetikai és epidemiológia adatokból arra következtettek, hogy az európai népességben az LP, azaz a laktáz gén TT allélje Kr. e. 7450–12 300 évvel ezelőtt jelent meg, ami nagyjából egybeesik az állattenyésztés és tejfogyasztás megjelenésével és elterjedésével. Magyarország és Románia területén neolitikus kerámiaedényekben reziduális tejfehérjét találtak, amelynek kora a Kr. e. 7450–7900 évekre tehető.[8] A tyúk és tojás gondolatmenete szerint két elméletet dolgoztak ki: az ún reverz elmélet szerint a tejtermékek fogyasztása az LP megjelenése után alakult ki, míg az ún. kalciumasszimilációs hipotézis szerint az LP allélje ott alakult ki, ahol a kevés napsütés elégtelen D-vitamin-szintézishez vezetett, így annak hatását a tejtermékek kalciumtartalma pótolta.[13]

A genetikai profil kialakulását befolyásolják az évszakok, a fehérjebevitel, a tej forrása (friss/feldolgozott), az életkor és a nem: ezek országonként, kontinensenként változnak, innen az epidemiológiai adatok sokszínűsége.

Diagnózis

Az LI diagnózisában a vékonybél-biopsziából meghatározott laktázaktivitás és az orális laktózterhelés után mért vércukorgörbe invazív jellegük miatt visszaszorultak, átadva helyüket a H_2-kilégzési és a genetikai teszteknek.

Kilégzési teszt. A H_2-kilégzési teszt 1978-as bevezetése után fokozatosan az LI diagnózisának arany standardja lett, annak ellenére, hogy számtalan változatát dolgozták ki, emiatt az eredményekből nem készíthető metaanalízis: egy 2008-as szisztematikus áttekintésben 13 eset-kontroll tanulmányban 13 különböző módszert használtak.[19] Mivel ezen sem a 2005-ös német és a 2009-es olasz konszenzus sem változtatott, 2017-ben újabb, észak-amerikai konszenzus értekezletet tartottak, és ebben a H_2-kilégzés javallatait, feltételeit, illetve kivitelezését újra megfogalmazták: a javaslatokat a *3. táblázat* mutatja be.[22] A jövő dönti el, az új standardok mennyire terjednek el: a javasolt egyidejű H_2-, CO_2- és CH_4-mérés egyben azt is jelenti, hogy a hagyományos eszközöket le kellene cserélni. A H_2-

2. táblázat. A laktózperzisztencia (LP) és -nonperzisztencia (LNP) gyakorisága kelet-európai országokban[5, 14–16, 26]

Év	Ország	Esetszám	Módszer	LNP (%)	LNP/LP arány
1984	Lengyelország	275	H_2-kilégzés	37,5%	1 : 2
1994	Szlovákia	238	Vércukor laktózterhelés után	18%	1 : 5,2
2000	Csehország	188	H_2-kilégzés	28%	1 : 3,6
2006	Oroszország	316	Genetikai teszt	36%	1 : 2,7
2009	Észak-Oroszország, Litvánia	231	Genetikai teszt	35,6%	1 : 2,7
2009	Magyarország	262	Genetikai teszt + H_2-kilégzés	37%	1 : 2
2016	Magyarország	496	Genetikai teszt	48,2%	1 : 1
2017	Csehország	288 cseh	Genetikai teszt	24%	1 : 4
		300 roma		73%	4 : 1

3. táblázat. A hidrogénkilégzési teszt végzésének feltételei (Észak-amerikai Konszenzus, 2017)[22]

Vizsgálati körülmény	A konszenzus javaslata	Értelmezés
A kilégzési teszt előkészítése	Egy hónappal a teszt előtt antibiotikum szedése tilos	Módosítja a bélflórát
	Bizonytalan, hogy probiotikumot/prebiotikumot abba kell-e hagyni	További adatok szükségesek
	Prokinetikumokat, hashajtókat egy héttel a teszt előtt abba kell hagyni	Módosítják a bélmotilitást
	Szénhidrátokat egy nappal a teszt előtt nem szabad fogyasztani	Álpozitív eredményt adhatnak
	A teszt napján nem szabad dohányozni	A dohányfüstben lévő H_2 és CO_2 módosítják az eredményt
	A protonpumpagátló kezelést nem kell abbahagyni	A PPG-kezelés nem befolyásolja a H_2-kilégzés értékeit
	A teszt alatt fizikai terhelés nem javasolt	A hiperventiláció csökkenti a H_2 értékét
A kilégzési teszt elvégzése	Az alábbi tesztadagok javasoltak: Laktóz 25 g; glükóz 75 g; laktulóz 10 g; fruktóz 25 g*	Az eredmények csak azonos adagok esetén hasonlíthatók össze
Teszt időtartama	3 óra, de az intestinalis tranzitidő szerint lehet 4-5 óra	Lassú tranzit, obstipatio esetén hosszabb idejű mérés javasolt
Mérések	Ahol megfelelő készülék van, H_2, CO_2 és CH_4 egyidejű, integrált mérése javasolt	Hazánkban csak a H_2 mérése terjedt el
Értelmezés	H_2 esetében pozitív eredménynek számít a ppm >20 feletti emelkedése. CH_4 esetében a vágóérték ppm >10.	Kettős csúcsérték nem diagnosztikus értékű
Saját javaslat (nincs benne a konszenzusban)	A vizsgálat előtt laktóz- vagy laktáztartalmú gyógyszerek bevétele tilos!	Álpozitív vagy álnegatív eredményhez vezethet

*A 75 g glükóz adása a diabetológiában használt orális glükóztolerancia tesztből származik. Mivel ez meghaladja a diabeteses betegek megengedett egyszeri szénhidrátfogyasztását, ilyen esetekben a teszt alatt a vércukorértékek szerint terápiamódosításra lehet szükség. Inzulinnal kezelt vagy rosszul kontrollált cukorbetegekben a teszt kerülendő!

kilégzési eredmények értékelésében javasolják, hogy a csúcsértékek mellett a görbe alatti terület (AUC) méretét is vegyék figyelembe.

A konszenzus szakértői javasolják, hogy újabb módszereket fejlesszenek ki a flatus fő összetevője, a kénhidrogén (H_2S) mérésére, az inulin- és szukrózterhelés végzésére, a kilélegzett illó szerves vegyületek (exhaled volatile compounds) és különböző, a bél mikrobioma által termelt vegyületek meghatározására. Várható tehát, hogy a kilégzési teszt spektruma a jövőben kiszélesedik.[22]

A kilégzési teszt hátránya, hogy időigényes; mivel a tesztre jelentkező betegek zöme fiatal, ez munkahelyi gondokat generál – különösen, ha több tesztre van szükség. Másrészt pozitív esetekben kiváltja az LI tüneteit, amitől a betegek ódzkodnak, és a nem invazív genetikai tesztet preferálják. Hangsúlyozom azonban, hogy a két teszt két különböző irányból közelíti meg az LI-t, ezért orvosilag ajánlatos mindkettő elvégzése.

Haskörfogatmérés. Egy olcsó és egyszerű módszert vezettek be Argentinában: 138, 3–25 év közötti egyénnél a H_2-kilégzéssel párhuzamosan megmérték a teszt előtt és alatt a haskörfogatot, és azt észlelték, hogy az tejcukorérzékenyeknél szignifikánsan nő az alapértékhez képest: a teszt 88%-os érzékenységgel és 85%-os fajlagossággal jelezte a kilégzési teszttel igazolt felszívódási zavart,[30] de az eredményeket más populációkban nem igazolták/cáfolták.

Genetikai teszt. A laktáz gén C_{13910} polimorfizmusának meghatározása egyre inkább elterjedt az utóbbi években. A tesztet lehet vérből vagy szájnyálkahártyatörlésből végezni, mindkettő egyaránt pontos. Egyszerűsége révén részben helyettesítette a H_2-kilégzést, viszont nem ad információt az LI mértékéről (ezt is gyakran kérdezik a betegek), csupán igen/nem alapon jelzi a tejcukor-érzékenységre való hajlamot. Nem különbözteti meg az 1. táblázatban feltüntetett állapotokat sem, amely az anamnézis és tünetek, valamint a H_2-kilégzési teszt alapján becsülhető.

A gyakorlatban legelterjedtebb a kinetikus TaqMan-próbával végzett PCR-módszer, emellett az utóbbi években több más módszert is kidolgoztak – piroszekvenálás, olvadási pont analízis –, amelyek szintén pontosak és a H_2-kilégzési teszttel kiváló a konkordanciájuk.[11]

Dán kutatók a valós idejű PCR-meghatározást Sanger-szekvenálással egészítették ki, és ezzel sikerült az

egyébként is ritka (2,5–4,7%) álnegatív eredményeket minimális többletköltséggel kiküszöbölni, és a 100%-os pontosságot megközelíteni.[3]

Laktózintolerancia és várandós állapot

A laktózintolerancia nem befolyásolja a termékenységet, nem okoz praematuritást és fejlődési rendellenességeket, nem vezet vetéléshez. Egy amerikai tanulmányban azt észlelték, hogy olyan populációkban, ahol az LI ritkább és az tejtermék fogyasztása elterjedt, az idősebb korosztályokban a fertilitás alacsonyabb, és ezt a felszívódott galaktóz ovariumokra gyakorolt toxikus hatásának tulajdonították:[9] további felmérések azonban nem történtek.

Az 1970-es években figyelték meg, hogy várandós állapotban a tejcukor-érzékenység nem válik gyakoribbá és tünetei enyhülnek. Néhány tanulmányban meghatározták a H_2-kilégzés értékeit a graviditás alatt és után, kimutatva, hogy a csúcsértékek és a görbe alatti terület mérete kisebb, mint szülés után. A jelenséget a progeszteronszint emelkedésével magyarázzák, amely növeli a vastagbél-tranzitidőt, így kevesebb laktóz jut a vastagbélbe, mások a vastagbélflóra adaptációját tételezik fel.[26, 27] Egyik megállapítást sem sikerült ismételten és egyöntetűen igazolni.

Gyógyszerhatások

Diétával nem kezelt LI betegben előfordulhat, hogy a gyorsult tranzit miatt a gyógyszerek felszívódása módosul. Rövid időtartamú kezelések esetében ennek jelentősége csekély. Hashimoto-thyreoiditis kezelése során leírták, hogy tejcukorérzékeny betegekben a tiroxinszükséglet növekszik, és ezt követni, illetve pótolni kell.[7] Nem ismert azonban, hogy az LI miként befolyásolja a diabetes mellitus vagy hypertonia kezelési eredményeit: ez irányú tanulmányok a jövőben indokoltak, tekintve e betegségek mai gyakoriságát.

Laktózintolerancia és daganatok

Az LI a föld lakosságának kétharmadát érinti, a daganatok prevalenciája szintén emelkedőben van, így felvetődik a felszívódási zavar és egyes daganatok közötti összefüggés lehetősége. Alább néhány daganat és az LI közötti összefüggést mutatom be, hangsúlyozva azt, hogy epidemiológiai és nem ok-okozati kapcsolatról van szó.

Colorectalis carcinoma (CRC)

Dietetikai és epidemiológiai kutatások kimutatták, hogy a tej, a kalcium és a D-vitamin fogyasztása csökkenti a CRC kockázatát.[1] Az enterocytákban a kalcium Ca-szenzitív receptorok révén szabályozza a sejtek proliferációját és differenciálódását. Emellett a kalcium a lumenben megköti a másodlagos epesavakat és zsírsavakat, csökkentve azok citotoxicitását. Az Országos Onkológiai Intézet kutatócsoportja 2008-ban 278 CRC-s beteget és 160 egészséges kontrollt tanulmányozott. A C13910 és a CaSR A9865 kalciumszenzor polimorfizmusának meghatározásával kimutatták, hogy a CRC kockázata nagyobb LI-ben, és a laktáz gén CC statusa negatívan befolyásolta a betegségmentes túlélést és távoli áttétek megjelenését is.[2] Finn lakosságban szintén pozitív összefüggés volt a CC status és a CRC között,[21] viszont olasz, angol és spanyol népességben ezt nem sikerült igazolni. *Szilágyi András* montreali LI-kutató úgy véli, hogy a tej védőhatása azoknál a népeknél nyílvánul meg, amelyeknél az LI prevalenciája magas vagy alacsony, míg közepes gyakoriság esetén ez a hatás nem igazolható.[26–28]

A D-vitamin növeli a kalcium bélből történő felszívódását. Bonyolult összefüggést találtak a napsütés, az LI és a CRC között: olyan területeken, ahol az évi napsütés-expozíció és UV-B sugárzás nagy, a kalcium felszívódása is jelentős, a laktázperzisztencia aránya alacsony, mert a kalciumasszimiláció szelekciós hatást gyakorol a laktáznonperzisztencia kialakulására és fordítva, ahol a napsütés és UV-B expozíció csekély, a laktázperzisztencia gyakoribb. Úgy tűnik, hogy az LP/LNP gyakoriságának megoszlása adaptációs jelenség, amely a napsugárzás és UV sugárzás mennyisége szerint változik, optimalizálva a kalcium felszívódását és a D-vitamin termelődését.[27] Egyelőre nem ismert, hogy az LP/NLP arány milyen hatást gyakorol az egyes populációkban megjelenő betegségre (CRC, de a gyulladásos bélbetegség is!).

Prostatarák

Dietetikai tanulmányok alapján feltételezték, hogy a tej és tejtermékek fogyasztása és a prostatarák között összefüggés lehet. Prostatarákos betegekben az LI gyakorisága kisebb, mint az általános lakosságban. Kidolgoztak egy hipotézist is, melynek alapján a nagy mennyiségű tejfogyasztás a prostatarák kockázati tényezője. Patogenetikai tényezőként a tejben lévő kalciumot, az inzulinszerű növekedési faktorokat és ösztrogéneket tanulmányozzák: az utóbbiak a prostata hormonszenzitív sejtjeire hatnak. A kereskedelemben kapható tejben azonban az ösztrogének szintje olyan alacsony, hogy annak biológiai hatása kétséges.[1]

Közismert, hogy a prostatarák hajlamosító tényezője a tesztoszteron és annak aktív formája, a dihidrotesztoszteron: az irodalomban nem találtam olyan közleményt, amely a tejcukorérzékenység és a tehéntejben igen kis mennyiségben ürülő androgének közötti összefüggést tárgyalja: ha van is, nem tanulmányozták.

Petefészekrák

Kimutatták, hogy tejtermékek nagy mennyiségű fogyasztása kétszeresére emeli a petefészekrák serosus altípusának kockázatát: minden 11 gramm laktóz 20%-

kal növelte e tumor kockázatát. Finn, lengyel és svéd betegekben a genetikailag igazolt LP és petefészekrák között nem találtak kapcsolatot. Ezzel ellentétben, egy amerikai tanulmányban 31 925 emlőrákos esetben a petefészekrák kockázata fordított arányban állt a napi tejtermék/kalcium bevitellel.[18] Feltételezik, hogy a laktóz lebomlásából keletkezett galaktózmetabolit, a galaktóz-1-foszfát toxikusan hat a petefészek csírasejtjeire, de ennek jelentősége sem tisztázott pontosan.

Járóbeteg-rendelésen gyakori, hogy az internetről tájékozott beteg rákérdez a tejcukor-érzékenység és rák kapcsolatára: ha erről nem tudunk, tájékozatlannak tűnünk, ha igenlő választ adunk, pánikba kergetjük a beteget, ezért az aktuális adatok ismerete hasznos és elvárható. A háttérismertetek hiánya orvosi tanács nélkül tévhitekhez vezet, mert az így szerzett adatokat a beteg nem tudja értelmezni.

Életminőség

Tejcukorérzékenységben az életminőség felmérésére sokáig az általános vagy más betegségekre (IBD, IBS) kifejlesztett kérdőíveket használták. 2011-ben olasz munkacsoport kidolgozott egy betegségspecifikus kérdőívet, amely alkalmas az LI pozitív diagnózisának alátámasztására, az életminőség romlásának kimutatására és ismételt kiértékelés során érzékeli a diéta hatását is.[24]

Egy spanyol kérdőívvel 324 LI beteget értékeltek prospektív tanulmányban, kimutatva az életminőség csökkenését. Párhuzamosan elvégezték a H_2 kilégzési tesztet is és sikerült elkülöníteniük az LI és LM betegek csoportját, kimutatva, hogy az utóbbiban az életminőség kevésbé csökkent, mint az intoleráns csoportban.[6]

Hasonlóan a funkcionális emésztőszervi betegségekhez (dyspepsia, irritábilis bél), gyakran a beteg által elmondott panaszok jellege és erőssége nem egyezik az életminőség-kérdőívben rögzített adatokkal, azaz túlértékeli panaszait, ezért kívánatos lenne a kérdőívek gyakoribb használata: erre azonban kevés a lehetőség, mivel nincs magyarul validált betegségspecifikus kérdőív, másrészt a biztosító nem finanszírozza az életminőség-felmérést, holott egy kérdőív validálása költséges, használata pedig időigényes tevékenység.

Élelmiszer-biztonság

Az LI prevalenciája növekedőben van, így mind az egészségügy, mind a betegek körében egyre több figyelmet kap a kórkép. Genetikai betegségről lévén szó, kuratív jellegű kezelés nem lehetséges, így ellátásuk középpontjában a diéta, azaz a laktózmentes étrend áll. Az enzimpótlás, bár tünetileg hatásos, nem gyógyítja a betegséget. Ennek megfelelően, az élelmiszeripar igyekezett követni a megváltozott igényeket, és mindenütt megjelentek a laktózmentes termékek: változatosságuk szinte követhetetlen. Az Európai Élelmiszer-biztonsági Hivatal (European Food Safety Agency) meghatározása szerint a laktózmentes termék laktóztartalma 1 g/l alatt kell, hogy legyen. Az ún. csökkentett laktóztartalmú termékeknél ez a határ 5 g/l.[29] A laktóztartalom mérésnek nemzetközileg elfogadott módszere az enzimatikus teszt: ebben a β-galaktozidáz (laktáz) által lebontott laktózból keletkezett galaktóz, illetve glükóz további lebontásából felszabaduló NADH-t, illetve $NADPH_2$-t mérik fotometriás módszerrel.[12] A később bevezetett reverz fázisú magas nyomású folyadékkromatográfia és a tömegspektroszkópia pontosabb eredményt ad, de időigényesebb és költségesebb, a kutatásban használják, az iparban nem.

A tejben, tejtermékekben lévő laktóz kivonására hagyományosan a bakteriális (Bifidobacterium, Lactobacillus fajok), penész- (*Kluyveromyces lactis, Guehomyce spullulans*) vagy gomba- (Aspergillus fajok, *Saccaromyces fragilis*) eredetű β-galaktozidázokat használják: ezek optimális pH-ja 2,5–7 között változik, 30–65 ˚C hőmérsékleten működnek.

Bár számos élelmiszeripari módszert használnak a laktáz eltávolítására – ezek áttekintése meghaladja témánkat –, a gyakorlatban előfordul, hogy LI betegeknél a laktózmentesnek címkézett termékek kisebb-nagyobb panaszokat okoznak: ez a reziduális laktóztartalomnak tudható be. A Laktóz Érzékenyek Társasága (http://www.laktozerzekeny.org) 1995–2017 március között működött, az eddig megjelent 77 tájékoztatójában olvasói jelzések alapján rendszeresen értesített azon termékekről, amelyeknek laktóztartalma meghaladta a terméken feltüntetett mennyiséget. Mára azonban az alapítvány megszűnt, és e feladatot nem vette át senki. A betegek számára nem marad más, mint hogy saját tapasztalatuk alapján kerülni azon élelmiszerek fogyasztását, amelyek panaszt váltanak ki, függetlenül attól, hogy az laktózmentesnek van-e nevezve vagy sem.

Köszönetnyílvánítás. A szerző az irodalomkutatásért *Oláh Ilonán*ak (Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet), a szövegszerkesztésért *Józan Jolán*nak, az angol összeoglaló lektorálásáért *Douglas Arnott* úrnak (EDMF Translations Kft., Budapest) tartozik köszönettel.

Irodalom

1. **Amiri M, Dickman L, Köckritz-Blickwede M, Naim HY:** The diverse forms of lactose intolerance and the putative linkage to several cancers. Nutrients 2015; **7:** 7209-7230.
2. **Bácsi L, Hitre E, Kósa JP, Horváth H, Lazáry Á, Lakatos PL, Balla B, Budai B, Lakatos P, Speer G:** Effects of the lactase 13910 C/T and calcium-sensor receptor A986S G/T gene polymorphisms on the incidence and recurrence of colorectal cancer in Hungarian population. BMC Cancer, 2008; **8:** 317, doi: 10.1186/1471-2407-8-317.
3. **Brasen CL, Frischknecht L, Ørnskov D, Andreasen L, Madsen JS:** Combination of real-time PCR and sequencing to detect multiple clinically relevant genetic variations in the lactase gene. Scand J Clin Lab Invest, 2017; **77:** 60-65.
4. **Buzás GyM:** A laktózintoleranciáról, Múlt és jelen. I. rész. Orv Hetil 2015; 156: 1532-1538, II., rész: Orv Hetil, 2015; **156:** 1741-1749.

5. **Buzás GyM, Fodor F, Csókay B:** A C_{13910} genetikai polimorfizmus és a hidrogén kilégzési teszt pontosságának kiértékelése gasztroenterológiai szakrendelésen: retrospektív tanulmány. Orv Hetil 2016; **157:** 1007-1012.
6. **Casellas F, Aparici A, Pérez MJ, Rodriguez P:** Perception of lactose intolerance impairs health-related quality of life. Eur J Clin Nutr, 2016: **70:** 1068-1072.
7. **Cellini M, Santaquid MG, Gatto I, Virili C, Del Luca SC, Brusca N, Capriello S, Gargano L, Centanni M:** Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. J Clin Endocrinol Metab 2014; **99:** E1454-1458.
8. **Craig OE, Heron CP, Willis LH, Taylor G:** Did the first farmers of central and eastern Europe produce dairy foods? Antiquity, 2005; **79:** 882-894.
9. **Cramer DW, Xu H, Sahi BT:** Adult hypolactasia, milk consumption, and age-specific fertility. Am J Epidemiol 1994; **139:** 282-289.
10. **Dzialinski Z, Barany M, Engfeldt P, Magnuson A, Olsson LA, Nilsson TK:** Lactase persistence versus lactose intolerance: is there an intermediate phenotype? Clin Biochem 2016; **49:** 248-252.
11. **Enko D, Pollheimer V, Németh S, Pühringer H, Stolba R, Halwachs-Baumann G, Kriegshäuser G:** Lactase non-persistence genotyping: comparison of two real-time PCR assays and assessment of concomitant fructose/sorbitol malabsorbtion rates. Clin Lab 2016; **62:** 427-430.
12. **Essig AM, Kleyn DH:** Determination of lactose in milk: comparison of methods, J Ass Official Analytical Chemists, 1983, **66:** 1514-1516.
13. **Flatz G, Rotthauwe HW:** Lactose nutrition and natural selection. Lancet 1973; **2:** 76-77.
14. **Hubácek JA, Adámkova V, Ŝedovsa L, Olišarova V, Adámek V, Tóthová V:** Frequency of adult type-associated lasctase persistence LCT-13910C/T genotypes in the Chez/Slav and Czech Roma/gypsy populations. Genetics and Molecular Biology, 2017, doi:10.1590/1678-4685-GMB-2016-0071
15. **Itan Y, Powell A, Beaumont MA, Burger J, Thomas MG:** The origins of lactase persistence in Europe. PLOS Computational Biology 2016; 5:e1000491.
16. **Itan Y, Jones BL, Ingram CJE, Swallow DM, Thomas MG:** A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotype. BMC Evolutionary Biology 2010; **10:** 36, http://www.biomedcentral.com/1471-2148/10/26
17. **Järvala I, Torniainen S, Kolho KL:** Molecular genetics of human lactase deficiencies. Ann Med 2009; **41:** 568-575.
18. **Koralek DO, Bertone-Johnson ER, Leitzmann MF, Sturgeon SR, Lacey JV Jr, Schairer C, Schatzkin A:** Relationship between calcium, lactose, vitamin D and dairy products and ovarian cancer. Nutr Cancer 2006; **56:** 22-30.
19. **Khoshini R, Dai SC, Lezcano S:** A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. Dig Dis Sci 2008; **543:** 1443-1454.
20. **Lukito W, Malik SG, Surono IS, Wahlquist ML:** From 'lactose intolerance' to 'lactose nutrition'. Asia Pac J Clin Nutr 2015; **24 (Suppl. 1):** S1-58.
21. **Rasinperä H, Forsblom C, Ennatah NS, Halonen P, Salo K, Victorzon M, Mecklin JP, Järvinen H, Enholm S, Sellick G:** The c/c-13910 genotype of adult-type hypolactasia is associated with an increased risk of colorectal cancer in the Finnish population. Gut 2005; **54:** 643-647.
22. **Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H,. McCallum R, Rao S., Schmulson M, Valdovinos M, Zakko S, Pimentel M:** Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: the North-American consensus. Am J Gastroenterol 2017; **112:** 775784.
23. **Ridley M:** Génjeink. Egy faj önéletrajza 23 fejezetben. Akkord, Budapest, 2002, 37.
24. **Ridolo E, Baiardini I, Meschi T, Peveri S, Nouvenne A, Dall'Aglio P, Borghi B:** HRQoL questionnaire evaluation in lactose intolerant patients with adverse reactions to foods. Intern Emerg Med 2013; **8:** 493-496.
25. **Saqib S, Akram A, Halim SA, Tassaduq R:** Sources of β-galactosidase and its applications in food industry. Biotech, 2017; **7:** 79, doi: 10.1007/sl13205-017-0645-5
26. **Szilágyi A, Leighton H, Burstein B, Xue X:** Latitude, sunshine and human lactase phenotype distributions may contribute to geographic patterns of modern disease: the inflammatory bowel disease model. Clin Epidemiol 2014; **6:** 183-196.
27. **Szilágyi A:** Adult lactose digestion status and effects on disease. Can J Gastroenterol Hepatol 2015; **29:** 149-156.
28. **Szilágyi A:** Adaptation to lactose in lactase non-persistent people: effects of intolerance and the relationship between dairy food consumption and evaluation of diseases. Nutrients 2015; **7:** 6751-6779.
29. **Trani A, Gambacorta G, Loizzo P, Cassone A, Fasciano C, Zambrini AV, Faccia M:** Comparison of HPLC-RI, LC/MS-MS and enzymatic assays for the analysis of residual lactose in lactose-free milk. Food Chem 2017; **233:** 385-390.
30. **Zapata-Castilleja CA, Montes-Tapia FF, Treviño-Garza C, Martinez-Cobos MC, Garcia-Cantú J, Arenas-Fabbri V, de la O-Escamilla N, de la O-Cavazos M:** Comparison of an increased waist circumference with a positive hydrogen breath test as a clinical predictor of lactose intolerance. Arch Argent Pediatr 2017; **115:** 148-154.

Levelezési cím: Dr. Buzás György Miklós
Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KKNP Kft.
1095 Budapest, Mester utca 45.
e-mail: drbgym@gmail.com

A BÉL MŰKÖDÉSÉNEK VÁLTOZÁSA ÉS ANNAK JELENTŐSÉGE MÁJCIRRHOSISBAN

Dr. Tornai Tamás, Dr. Papp Mária

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Májcirrhosisban a bél működészavara sokrétű. A vékonybél strukturális és funkcionális károsodása, a bélnyálkahártya csökkent védekezőképessége, a megváltozott bélflóra és a vékonybélben a bakteriális túlnövekedés együttesen kóros bakteriális transzlokációhoz vezetnek. A bakteriális transzlokáció jelentős szerepet játszik a betegség akut és krónikus szövődményeinek kialakulásban. A bakteriális transzlokáció mérséklése alapvető fontosságú a májcirrhosis szövődményeinek uralásában, a betegség progressziójának lassításában és a halálozás csökkentésében. A klinikai gyakorlatban a bélműködés zavarát és/vagy a bakteriális transzlokációt megbízhatóan jelző, széles körben elérhető biomarkerek bevezetése elősegítheti a bakterális infekciók és a betegség progressziója szempontjából leginkább veszélyeztetett betegcsoport azonosítását, akiknek szorosabb követése, illetőleg profilaktikus kezelése (antibiotikum- és nem antibiotikum-alapú terápia) leginkább indokolt lehet. A szerzők összefoglalják a bélműködés zavarával és annak klinikai jelentőségével kapcsolatos ismereteket májcirrhosisban. Tárgyalják továbbá azon ígéretes biomarkereket, amelyek a jövőben segítséget jelenthetnek a bakteriális transzlokáció diagnosztikájában, végül pedig ismertetik annak jelenlegi és jövőben lehetséges új kezelési módszereit.***

Kulcsszavak: ***májcirrhosis, bélbarrier működészavara, bakteriális transzlokció, profilaxis***

Tornai T, Papp M: INTESTINAL DYSFUNTION AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE IN THE PATHOGENESIS AND PROGRESSION OF LIVER CIRRHOSIS

SUMMARY: ***The mechanism of intestinal barrier dysfunction in cirrhosis is multifactorial. Structural and functional impairment of small bowel, mucosal immune dysfunction, altered gut microbial composition and small bowel bacterial overgrowth all together result in "pathological" bacterial translocation, the process that plays a key role in the acute deterioration of the disease and in the chronic progression of the cirrhosis as well. Amelioration of the bacterial translocation is substantial to surmount the diseases specific complications and delay the disease progression leading to reduce mortality rate. In every day clinical practice widely available biomarkers that accurately indicate the presence of intestinal dysfunction and/or bacterial translocation are highly needed to aid the delineation of the high-risk group for the development of bacterial infection. The group in which more frequent follow-up and administration of prophylaxis (antibiotic and non-antibiotic therapies) is principally justified. This review summarizes the mechanisms of intestinal dysfunction in cirrhosis and their clinical relevance in the pathogenis of the disease. Promising new biomarkers aiding the serologic diagnosis of bacterial translocation is also discussed. Lastly, currently used antibiotic-based prophylactic treatment strategy and various novels, mainly non-antibiotic therapies that potentially ameliorate the development of bacterial translocation are also covered.***

Keywords: ***liver cirrhosis, gut barrier failure, bacterial translocation, prophylaxis***

Magy Belorv Arch 2017; ***70:*** *198–207.*

Májcirrhosisban a bél mint szervrendszer működése számos ponton zavart szenved. A vékonybél szerkezeti és működési károsodása, a bélnyálkahártya csökkent védekezőképessége, a megváltozott bélflóra és a vé-

Rövidítések: ACLF: acute-on-chronic liver failure, krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség; AD: akut dekompenzáció; BT: bakteriális transzlokáció; CARS: kompenzatórikus antiinflammatorikus válasz; FXR: farnezoid X receptor; GALT: bélhez kapcsolódó lymphoid szövet (gut-associated lymhoid tissue); G-CSF: granulocytakolónia-stimuláló faktor; MMC: migráló mioelektromos komplex; SIBO: vékonybél bakteriális túlnövekedés; SIRS: szisztémás gyulladásos válasz szindróma; TJ: tight junction

konybélben a bakteriális túlnövekedés (SIBO) együttes és fontos következményeként kóros bakteriális transzlokáció (BT) alakul ki, amelynek során a különféle luminalis baktériumok és/vagy bakteriális termékek, mint például az endotoxin és a bakteriális DNS, kontrollálatlanul felvételre kerülnek és a szisztémás keringésbe jutnak.[62] A BT megléte és annak mértéke májcirrhosisban szoros összefüggést mutat a májműködés károsodásával és a portalis hypertensio jelenlétével. A kóros BT jelentős szerepet tölt be a betegség kulcsfontosságú patogenetikai folyamataiban, és nyílt infekciók hiányában is tovább súlyosbítja a már zajló lokális és szisztémás gyulladást, elősegítve ezáltal a betegség progresszióját és a különféle szövődmények kialakulását. A BT a szisztémás fertőzések kialakulásának is fontos mechanizmusa, amely a morbiditás és a mortalitás jelentős kockázati tényezője májcirrhosisban.[10] A bakteriális fertőzések a májcirrhosis heveny rosszabbodását (AD, akut dekompenzáció) idézhetik elő. Az AD epizódok mintegy harmadában rövid időn belül a májelégtelenség gyorsan tovább romlik, és egy vagy több extrahepaticus szerv működése is elégtelenné válik. Ez utóbbi a krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség (*acute-on-chronic liver failure*, ACLF) szindróma.[11] Májcirrhosisban a szisztémás infekció jelenlétében a halálozás mintegy négyszeresére emelkedik, függetlenül a májcirrhosis súlyosságától. A betegek 30%-a az infekciót követően egy hónapon belül, míg további 30%-a egy éven belül meghal.[6] A bél barrierfunkciójának károsodása azonban nemcsak oka lehet a szisztémás infekció és az AD epizód kialakulásának, hanem a szisztémás gyulladásos válasz (SIRS) kialakulása során a gyulladásos citokineknek a bélhámsejtekre gyakorolt károsító hatásán keresztül tovább fokozhatja a BT-t, amely mintegy circulus vitiosusként további rosszabbodáshoz, sokszervi elégtelenség kialakulásához vezethet. Az irodalomban azonban ez egyelőre még kevéssé vizsgált terület.

A BT mérséklése alapvető fontosságú a májcirrhosis szövődményeinek uralásában, a betegség progressziójának lassításában és a mortalitás csökkentésében. A klinikai gyakorlatban a bélműködés zavarát és/vagy a BT-t megbízhatóan jelző, széles körben elérhető biomarkerek bevezetése elősegítheti a bakteriális fertőzések szempontjából leginkább veszélyeztetett betegcsoport azonosítását, akiknek szorosabb követése, profilaktikus antibiotikum-kezelése leginkább indokoltnak látszik. Az antibiotikum-profilaxis hatékonyabb tervezésének fontosságát támasztja alá az egyre növekvő bakteriális rezisztencia problémája. A bélműködés zavarához vezető folyamatok pontos mechanizmusainak megismerése új terápiás célpontok azonosítását és a jövőben nem antibiotikum-alapú kezelési módok kifejlesztését teheti lehetővé, amelyek egyre inkább az érdeklődés középpontjába kerülnek.

A szerzők összefoglalják a bélműködés zavarával és annak klinikai jelentőségével kapcsolatos ismereteket májcirrhosisban. Tárgyalják továbbá azon ígéretes biomarkereket, amelyek a jövőben segítséget jelenthetnek a BT diagnosztikájában, végül pedig ismertetik annak jelenlegi és a jövőben lehetséges új kezelési módszereit.

A bél működésének változása

A bélbarrier stuktúrális károsodása

Szervezetünben a bélbarriert egy hármas védelmi vonal együttese képezi. Az epithelsejtek alkotta fizikai barrier mellett különféle szekretoros komponensek is segítik a védekezést (szekretoros IgA, a nyákréteg proteinjei, antimikrobiális peptidek). A bélhez kapcsolódó lymphoid szövet (GALT, gut-associated lymhoid tissue) pedig az emberi szervezet legnagyobb immunszervének tekintendő, és egyben a külvilág felől érkező mikroorganizmusok elleni első védelmi vonal.

Májcirrhosisban a bélnyárkahártya szerkezeti változása magában foglalja a sejtközötti terek kiszélesedését, a bélrendszeri pangást, az oedemát, a fibromuscularis proliferációt, a csökkent bélboholy/crypta arányt és a muscularis mucosae megvastagodását.[35] A bélnyálkahártya gyulladására utal a neutrofil granulocyta eredetű enzimek (elasztáz[51] és kalprotektin[63]) koncentrációjának megemelkedése a székletben. Funkcionális tesztekkel (kettős cukorabszorpciós tesztek, egyéb tesztanyagok) igazolták a fokozott bélpermeabilitást.[46] A tight junctionok (TJ) működése, amelyek az apicolateralis epithelialis felszínen, aktív módon szabályozzák a paracelluláris transzportot, is zavart szenved, lazábbá válik a kapcsolódás, ami lehetővé teszi a különféle bakteriális termékek szabadabb átjutását. A TJ lazulásának egyik oka, hogy a TJ-t alkotó különböző fehérjék (occludin és zonulin-1) expressziója csökken. Másrészről pedig fokozódik a TJ szabályozó jelátvivő molekulájának, a miozin könnyű lánc kinázoknak az aktivitása. A baktériumok transzcelluláris fokozott átjutását pedig az magyarázhatja, hogy epithelialis stressz esetén csökken a transepithelialis rezisztencia, amely kedvez a bél saját flórájához tartozó baktériumok átjutásának.[62]

Az antimikrobiális peptidek nem megfelő működése dysbiosist okoz, illetve elősegíti a vékonybélben a bakteriális túlnövekedést (SIBO), és így fokozott BT-hez vezet. Májcirrhosisban az intestinalis cryptákban található Paneth-sejtek és a neutrofil granulocyták általt termelt α-*defenzin* szintje csökken. A Paneth-sejtekben az antimikrobiális peptidek szekrécióját a bakteriális és lipopoliszacharid- [LPS-] expozíció váltja ki. A vékony- és vastagbél epithelsejtjeiben konstitutív módon termelődő β-*defenzin* szintje ezzel szemben májcirrhosisban nem változik.[54] Ezzel együtt a szintén antimikrobiális hatású, a Gram-pozitív baktériumok peptidoglikánjához kötődni képes lektinek (regenerating islet-derived protein, RegIII-β és γ *fehérje*) szintje is csökken előrehaladott májcirrhosisban, valamint krónikus alkoholfogyasztás esetén is.[64]

Májcirrhosisban a GALT kompartmentet érintő változásokról csak keveset tudunk. Ugyanakkor jól ismertek azok a mechanizmusok, amelyek elősegítik a bakteriális termékeknek és/vagy az élő baktériumok továbbjutását a mesenteralis nyirokcsomókba és a szisztémás keringésbe. Májcirrhosisban mind a veleszületett, mind a szerzett immunrendszer működése zavart szenved. Ennek következtében csökken a kemotaxis, az opszonizáció, a fagocitózis és a mononukleáris sejtek ölőkapacitása, a tufsinaktivitás, és zavart szenved a reticuloendothelialis rendszer működése is.[2]

A bél motilitásának zavara

Májcirrhosisban számos tanulmány támasztja alá elsősorban a vékonybél diszmotilitását, amelynek mértéke összefüggést mutat a betegség Child–Pugh-stádium szerinti súlyosságával,[19] a portalis hypertensio mértékével[16, 27, 32] és bizonyos betegségspecifikus komplikációk jelenlétével (mint pl. hepaticus encephalopathia[28] vagy korábbi SBP-epizód[17]). Májtranszplantációt követően a bél motilitási zavara ugyanakkor javulást mutat.[31]

Manometria segítségével vizsgálható a gastointestinalis traktusnak az interdigesztív fázisban jellegzetes motoros működése. A motoros aktivitás, az ún. migráló mioelektromos komplex (MMC) szabályos időközönként jelentkezik, amelyet a bélfal körkörös izomzatának intenzív, percekig tartó összehúzódási hullámai jellemeznek. Az MMC folyamatosan végighalad a teljes vékonybélen, és fiziológiás „tisztogató" funkciója van. Májcirrhosisban az MMC-ciklus hossza megnyúlik, és mind kontrakciós mintázata, mind időbelisége megváltozik. Ezek következményeként csökken a vékonybél perisztaltikus aktivitása és annak hatékonysága. A megnövekedett vékonybél-tranzitidő a májbetegség súlyosságával párhuzamosan növekszik, és kedvez a bakteriális túlnövekedésnek.[17, 19, 27]

Vékonybél bakteriális túlnövekedés (SIBO)

SIBO-ról akkor beszélünk, ha a vékonybélben a vastagbél baktériumflórájára jellemző törzsek [Gram-negatív baktériumok (Eschericia coli) és anaerob baktériumok (Clostridium és Bacteroides fajok)] jelennek meg nagy csíraszámban ($\geq 10^5$/ml). Egészséges egyénekben a bélperisztaltika, a gyomorsav, az epe és a hasnyálmirigynedvek, valamint a nyálkahártya védekező immunmechanizmusai (pl. antimikrobiális peptidek szekréciója) jelentenek védelmet a SIBO kialakulása ellen. E tényezők közül egynek vagy többnek a károsodása esetén alakul ki a SIBO.[50] A jejunumaspirátum mikrobiológiai tenyésztésével mint a diagnosztikus arany standarddal a májcirrhosisos betegek 48–73%-ában található SIBO,[62] ami egyértelműen összefügg a májbetegség súlyosságával,[33] a korábban lezajlott SBP-epizóddal és/vagy a hepaticus encephalopathia jelenlétével.[18] A SIBO jelenléte összefügg a BT-vel, SBP-vel és endotoxaemiával.[9] A SIBO szükséges, de nem elégséges feltétele a BT-nek. Kísérletes cirrhosis-modellben SIBO hiányában a BT ritka (0−11%), ugyanakkor a SIBO jelenléte esetén BT csak 50%-ban alakul ki. Így egyéb tényezők, mint pl. a lokális immunválasz zavara is, jelentős szerepet játszanak a BT kialakulásában.[62]

A megváltozott bélflóra

A szabályos bélflóra az emberi szervezet egészséges működésének feltétele, és számos jótékony hatása van a szervezet számára. Többek között elősegíti a nyálkahártya mechanikus védelmét, és trofikus hatást kifejtve részt vesz annak regenerációjában. Ezen felül az immunrendszert ellenanyag-termelésre készteti, valamint különféle enzimek termelése révén részt vesz a tápanyagok emésztésben, valamint a számunkra emészthetetlen szénhidrátokat (rostok) is képesek bontani. A fermentálást követően felszabaduló monoszacharidok és rövid szénláncú zsírsavak (butirát, propionát, acetát) a vastagbél hámszövetében felszívódnak, és szervezetünk számára energiaforrásként szolgálnak. Ugyanakkor a bélbaktériumok K- és B-vitaminokat termelnek, elősegítik bizonyos nyomelemek felszívódását (kalcium, vas és magnézium) és jelentős hatásuk van az epesavháztartásra is.[56]

A bél mikroflórájában bekövetkező változás a dysbiosis, ilyenkor mennyiségi változás jöhet létre bizonyos fajokat illetően, vagy a baktériumok aránya kóros irányba mozdul el, csökkenhet a baktériumtörzsek diverzitása vagy bakteriális túlnövekedés alakulhat ki. Dysbiosist számos betegségben megfigyeltek, azonban az ok-okozati összefüggés továbbra sem tisztázott. A tenyésztéstől független molekuláris biológiai módszerek bevezetése (16S rRNS szekvenálás) jelentősen elősegítette a bélmikroflóra összetételének megismerését és a diverzitás vizsgálatát is.[61] Májcirrhosisban a bél mikroflórájának diverzitása csökken. Bizonyos „jótékony baktériumtörzsek", mint pl. a butiráttermelő *Bacteroidetes* vagy a *Lachnospiraceae* (elsősorban a *Clostridiae*) aránya csökken, míg a *Proteobacterium* törzs (Gammaproteobacteria osztály) aránya nő, ez utóbbihoz tartozik a potenciálisan patogén *Enterobacteriacaea* család is.[62] Az antiinflammatorikus hatású *Faecalibacterium prausnitzii* előfordulása szintén csökken, míg a proinflammatorikus hatású *Veilonella specieseké* növekszik. További jellegzetesség májcirrhosisban a bél mikroflórájának oralizációja, azaz orális baktériumflórához tartozó speciesek nagyobb arányú megjelenése a béltraktusban.[44]

Az epesavaknak fontos szerepe van a mikroflóra összetételének szabályozásában. Csökkent mennyiségük dysbiosishoz vezet, és elősegíti a SIBO kialakulását. Az epesavak ugyanis detergens hatásúak (antiadherens, endotoxin-neutralizáció), csökkentik a bakteriális internalizációt és közvetlen membránkárosító hatással is rendelkeznek (baktericid hatás). Retinoid for-

rást jelentenek a bél immunsejtjei számára, míg a bélhámsejtekre trofikus hatásuk van. Előrehaladott májcirrhosisban az intraluminalis epeasavak mennyisége jelentősen csökken, egyrészt a máj kiválasztó kapacitásának csökkenése, másrészt a gyulladásos folyamatoknak az epesavszintézést gátló hatása következtében. A SIBO következtében fokozott az epesavak dekonjugációja is.[47] A konjugált epesavak számos nukleáris receptor természetes ligandjai, mint pl. a farnezoid X receptornak (FXR).[4] Az intestinalis FXR gátolja a bakteriális túlnövekedést és BT-t.[25]

Biomarkerek a bélműködés zavarának kimutatásában

A klinikai gyakorlatban a bélműködés zavarát és/vagy a BT-t megbízhatóan jelző, széles körben elérhető biomarkerek bevezetése elősegítheti a bakteriális infekciók szempontjából leginkább veszélyeztetett betegcsoport azonosítását, akiknek szorosabb követése, profilaktikus antibiotikum-kezelése leginkább indokoltnak látszik. Az antibiotikum-profilaxis hatékonyabb tervezésének fontosságát támasztja alá az egyre növekvő bakteriális rezisztencia problémája.

Egyes *akut fázis fehérjék (APP)* emelkedett szintje, mint amilyen a lipopoliszacharid-kötő fehérje (LBP) vagy a C-reactív protein (CRP), nyílt bakteriális infekció hiányában fokozott BT-t jelez. Egy spanyol tanulmányban a klinikailag jelentős bakteriális infekciók (CSI) kialakulásának valószínűségét infekciómentes, ascitesszel szövődött májcirrhosisos betegekben négyszeresnek találták emelkedett LBP-szint (>9,6 mg/l) esetén.[1] Munkacsoportunk az emelkedett CRP-szint (≥10 mg/l) esetén számolt be hasonló eredményekről.[41] A CSI előfordulásának kockázatát 3 hónapon belül háromszorosnak találtuk. Hasonló összefüggést egyéb APP (mint pl. prokalcitonin, szolúbilis CD14 vagy presepszin) esetén nem tudtunk igazolni.[40] Eredményeink alapján javasolható a CRP-szint-meghatározás rutinszerű alkalmazásának bevezetése a májbetegek gondozása során. Emelkedett CRP-szint esetén a beteg szorosabb kontrollja és a jelenlegi klinikai gyakorlatnál gyakoribb utánkövetése indokoltnak látszik.[49]

Újabban a bél mechanikai barrierfunkciójának jellemzésére megbízható biomarkereket azonosítottak, amelyek májcirrhosisban is ígéretes új markerek lehetnek. A bélhámsejtek mitokondriumaiból származó *citrullin* jól jellemzi a nyálkahártya integritását, és felvilágosítást ad az érett enterocyták tömegéről és azok szintetikus kapacitásáról is. Az *intestinalis zsírsavkötő protein (I-FABP)* specifikusan az enterocyták által termelt citoplazmatikus fehérje. A fehérjének a plazmában vagy vizeletben mért magas szintje a bélhámsejtek sérülését jelzi. Az I-FABP emiatt akár a „bél troponinjának" is tekinthető. Mindkét molekula a vékonybélbolyhok felső részében található és az érett nyálkahártyasejtekről ad információt.[43] Az antiaktin IgA antitest (AAA-IgA) a citoskeleton aktin komponense ellen termelődik. Coeliakiás betegben az AAA-IgA jelenléte szoros összefüggést mutat a szövettanilag igazolt totális vagy szubtotális boholyatrófiával.[52] Az *antigliadin IgA antitest* (AGA-IgA) jelenléte májcirrhosisban összefüggést mutatott a per os cukorteszttel mért megnövekedett intestinalis permeabilitással és a klinikailag jelentős portalis hypertensióval.[46] A kalprotektin a neutrofil granulocyták citoszoljában nagy mennyiségben előforduló protein. A bél gyulladásos folyamatai során a neutrofil granulocyták a keringésből a bélfalba vándorolnak, ahol a mucosa szerkezetét megbontó gyulladás kapcsán a bél áteresztővé válik, így a granulotcyták és a bennük lévő *kalprotektin* is a lumenbe jut és a széklettel ürül. Székletkoncentrációja szoros összefüggést mutat az intestinalis (nagyobb mértékben a vastagbélre lokalizálódó) gyulladás súlyosságával.[59]

A mechanikai barrierfunkció károsodását jelző markerek mellett a bél mikroorganizmusai ellen termelődő *antimikrobiális antitestek* és bizonyos *autoantitestek*, amelyek egyrészt intestinalis mikroorganizmusok ellen, valószínűleg molekuláris mimikri útján [pl. neutrofil granulocyták citoplazmaenzimei elleni antitest (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)], illetve a veleszületett immunrendszer egyes fehérjéi ellen (pl. anti-GP2) termelődnek, a májcirrhosisban jelentkező immunológiai barrier működési zavarairól informálnak. Munkacsoportunk számolt be az irodalomban először arról, hogy a gyulladásos bélbetegségekhez társuló különféle antitestek, mint a *Saccharomyces cerevisiae* elleni antitest (ASCA)[36] és a neutrofil granulocyták citoplazmaenzimei elleni antitest (atípusos P-ANCA) májcirrhosisban szenvedő betegekben is gyakoriak.[38] Ezek az elsősorban IgA izotípusú antitestek a krónikus BT szerológiai markereinek tekinthetők, és a CSI kialakulásának független kockázati tényezői. Májcirrhosisban a bélnyálkahártya immunrendszerének részvételét az antitestképződésben az ANCA IgA típusú antitest szubtipizálásával igazoltuk. Az IgA2 szubtípus és a molekulákon lévő szekretoros komponens (SC) jelentős emelkedését mértük.[38] Bizonyos, a nyálkahártya felől érkező bakteriális antigének (pl. az LPS) ugyanis képesek erőteljes IgA2-termelés beindítására és az IgA1/IgA2 arány következményes eltolására. Az izotípusarány eltolódása és az SC jelenléte így a mucosalis transzlokáció szerepét bizonyítja. *Terjung és mtsai* az atípusos P-ANCA jelenlétét autoimmun májbetegekben az intestinalis mikroorganizmusokra adott kóros reakció jeleként értékelték. Az atípusos P-ANCA ezekben a kórképekben a humán béta-tubulin 5 izotípusa ellen termelődik, és keresztreakciót ad az FtsZ bakteriális proteinnel, amely csaknem minden bélflórához tartozó baktériumban jelen van.[55] A közelmúltban igazoltuk, hogy az IgA típusú antiglikoprotein 2 (anti-GP2) antitestek jelenléte primer sclerotizáló cholangitises betegekben gyakori, és összefügg a progresszív betegséglefolyással.[39] A GP2 elsősorban a gastrointestinalis traktusban fordul elő, szelektíven kötődik a kommenzális és a patogén baktériumok egy részéhez

is. A fehérje szükséges az I-es típusú ostoros baktériumok ellen induló nyálkahártya-immunválasz kialakulásához a bélben.[37]

A bakteriális transzlokáció genetikai hajlamosító tényezői

A mintázatfelismerő receptorokat (pattern recognition receptors, PRR) kódoló gének örökletes eltérései, amelyek a receptor működését is érintik, hozzájárulnak májcirrhosisban a fertőzések kialakulásához. *Nischalke és mtsai* egy prospektív tanulmányban igazolták, hogy a TLR2 GT mikroszatellita polimorfizmus és a nukleotidkötő oligomerizációs domén (NOD) 2 variánsai az SBP kialakulásának független kockázati tényezői (OR = 3,8; *p = 0,002*, illetve OR = 3,3, *p = 0,011*).[34] Mind a NOD2 variánsok, mind a TLR2 mikroszatellita polimorfizmus csökkent nukleáris faktor (NF-) κB működéssel társultak.[13, 57] *In vitro* körülmények között igazolták, hogy a csökkent NF-κB-szint eredményeként jelátviteli zavar alakul ki, valamint bakteriális lizátumokkal történő stimulálás hatására a gyulladásos citokinek (pl. TNF-α, IL-12, IL-6) felszabadulása csökken. *Bruns és mtsai* igazolták továbbá, hogy az Arg753Gln (GA genotípus) TLR2-polimorfizmust hordozó betegek esetében is gyakrabban alakul ki SBP, mint a GG genotípust hordozóknál (55,6% vs. 18,2%, *p = 0,019*).[15] Az immunrendszer működésnek örökletes zavarai májcirrhosisban az SBP mellett egyéb szisztémás bakteriális fertőzések kockázatát is fokozhatják. Igazolódott továbbá az is, hogy a markerek kombinációja (mindkét genetikai variáns, a TLR2 GT mikroszatellita polimorfizmus és a NOD2 kockázati variáns megléte) esetén az SBP-re nézve nagy kockázatú betegek azonosítása hatékonyabb (OR = 11,3, *p <0,001*).[34]

Egy spanyol retrospektív vizsgálatban dekompenzált májcirrhosisos betegekben, TLR4 D299G polimorfizmus hordozása esetén egyértelműen nagyobbnak találták a szisztémés infekciók kialakulásnak arányát a vad genotípushoz képest.[26] Erről az egypontos nukleotid-polimorfizmusról (SNP) kimutatták, hogy megváltoztatja a receptor ligandkötő helyét, mivel az közel helyezkedik el a TLR-4-MD-2 kötőrégiójához, illetve összefüggést mutat az LPS-re adott csökkent élettani válasszal.[5, 45] Ismert azonban, hogy a TLR4-(D299G) polimorfizmusok hatása az LPS-indukált citokinválaszra meglehetősen ellentmondásos.[7, 20, 21] A mannózkötő lektin (MBL-) deficientia és az 1-1 típusú haptoglobin- (Hp-) polimorfizmus májcirrhosisos betegeknél a betegség súlyosságától függetlenül szintén fokozta a szisztémás bakteriális fertőzések gyakoriságát (OR = 2,14, *p = 0,04*, illetve OR = 2,74, *p = 0,015*) saját megfigyeléseink szerint.[3, 58] A C típusú lektinek családjába tartozó MBL számos különböző patogén felszíni szénhidrátmintázatát felismeri, és a komplementrendszer lektinútvonalán keresztül direkt opszono-fagocitózist idéz elő. MBL-deficientia esetén a patogének felismerése és eradikációja egyaránt zavart szenved. A Hp egy akut fázis plazmafehérje. A molekulának három fenotípusa ismert, amelyek mindegyike egyedi, élettanilag jelentős antioxidáns, scavenger és immunmoduláns tulajdonságokkal rendelkezik. Ezek a különbségek befolyásolják a kialakuló gyulladásos kórképek lefolyását is. A Hp1-1 bakteriosztatikus hatása gyengébb, mint a Hp2-2-é, és a Th2 immunválaszt potencírozza, ezáltal a Hp1-1 fenotípusú betegek esetében a bakteriális fertőzések kialakulása gyakoribb. Összefüggés mutatható ki továbbá a Hp-polimorfizmus és a szervezet vasraktározása között is. A túlzott vasfelhalmozódás kedvezőtlenül hat az immunműködésre. A vastúlterhelés azáltal hathat az immunrendszerre, hogy megváltoztatja a T- és B-lymphocyták proliferációját. Mi több, a baktériumok számára a gazdaszervezet vaskészlete fontos tápanyagként szolgál.[14, 42, 60]

A bélműködés zavarának kezelési lehetőségei

A BT gátlására jelenleg orális rosszul, vagy egyáltalán nem felszívódó antibiotikumokat használunk. Ezek prototípusa a norfloxacin, amely a cirrhosisban leggyakrabban spontán bakteriális fertőzéseket okozó speciesekre hat (Enterobacteriaceae és nem enterococcus streptococcusok). A *szelektív intestinalis dekontamináció* stratégiájának lényege, hogy a rosszul felszívódó antibiotikum megváltoztatja a bélmikrobiom összetételét és elősegíti a „jótékony" anaerob baktériumok növekedését, és visszaszorítja a „kártékony" Gram-negatív baktériumokat.[65] Az antibiotikum-profilaxis azonban nemcsak a bakteriális infekciók kialakulását gátolja meg,[23] hanem nyelőcsővarix-vérzés esetén a korai újravérzést is,[29] valamint csökkenti a hepatorenalis szindróma kialakulását,[22] illetve a halálozást.[12, 22] A primer és szekunder antibiotikus profilaxis alkalmazását azonban egyre inkább korlátozza a növekvő bakteriális rezisztencia kialakulása, illetőleg a multirezisztens törzsek megjelenése, amelyek esetén a szeptikus shock kockázata és a halálozás jelentősen fokozódik. Az antibiotikum-használat jelentős kockázati tényezője a *Clostridium difficile* infekció kialakulásának is, amely májcirrhosisban is növeli a halálozást.[8] Az antibiotikum-profilaxist ezért csak a bakteriális infekciók kialakulásának szempontjából leginkább veszélyeztetett betegcsoportban alkalmazzuk. Az Amerikai (AASLD) és az Európai Májkutató Társaság (EASL) által jelenleg elfogadott indikációs területeket az *1. táblázat* foglalja össze.[24, 30, 48] Fontos megjegyezni, hogy a norfloxacin alternatívájaként ajánlott ciprofloxacin (500 mg/nap) vagy trimethoprim/sulfamethoxazol (160/800 mg/nap) elfogadható másodvonalbeli választás, azonban ezeknek az antibiotikumoknak a biológiai hozzáférhetősége jelentős, és szisztémás hatással is rendelkeznek, így nem tudják a norfloxacin szelektív intestinalis dekontaminációs hatását biztosítani. Újabban az antibiotikumprofilaxis-stratégia néhány kiegészítését javasolták. Különösen indokolt az SBP pri-

1. táblázat. Antibiotikum-profilaxis indikációi májcirrhosisban

Indikáció	Antibiotikum és dózis	Időtartam
Gastrointestinalis vérzés	Norfloxacin 400 mg/12 h PO vagy ciprofloxacin 500 mg/12 h PO	5–7 nap
	IV ceftriaxon 1 g/nap előrehaladott cirrhosisban (minimum kettő az alábbiak közül: ascites, icterus, hepaticus encephalopathia és malnutritio) vagy zajló kinolonrezisztens törzs okozta fertőzés és/vagy kinolonprofilaxisban részesülők	5–7 nap
Elsődleges SBP–profilaxis ascites alacsony fehérjetartalom (<15 g/l) és előrehaladott cirrhosis[§]	Norfloxacin 400 mg/nap PO vagy ciprofloxacin 500 mg/nap	LTx-ig vagy élethossziglan
Másodlagos SBP profilaxisa	Norfloxacin 400 mg/nap PO vagy ciprofloxacin 500 mg/nap	LTx-ig vagy élethossziglan ascites megszűnéséig

BUN: vér ureanitrogén; IV: intavénás; LTx: májtranszplantáció; SBP: spontán bakteriális peritonitis; PO: per os
[§]Child–Pugh-score ≥9 pont és szérumbilirubin ≥51,3 μmol/l (3 mg/dl) és/vagy veseelégtelenség (szérumkreatinin ≥106 μmol/l (1,2 mg/dl), BUN ≥ 8,9 mmol/l (25 mg/dl) és/vagy szérum-Na ≤130 mEq/l

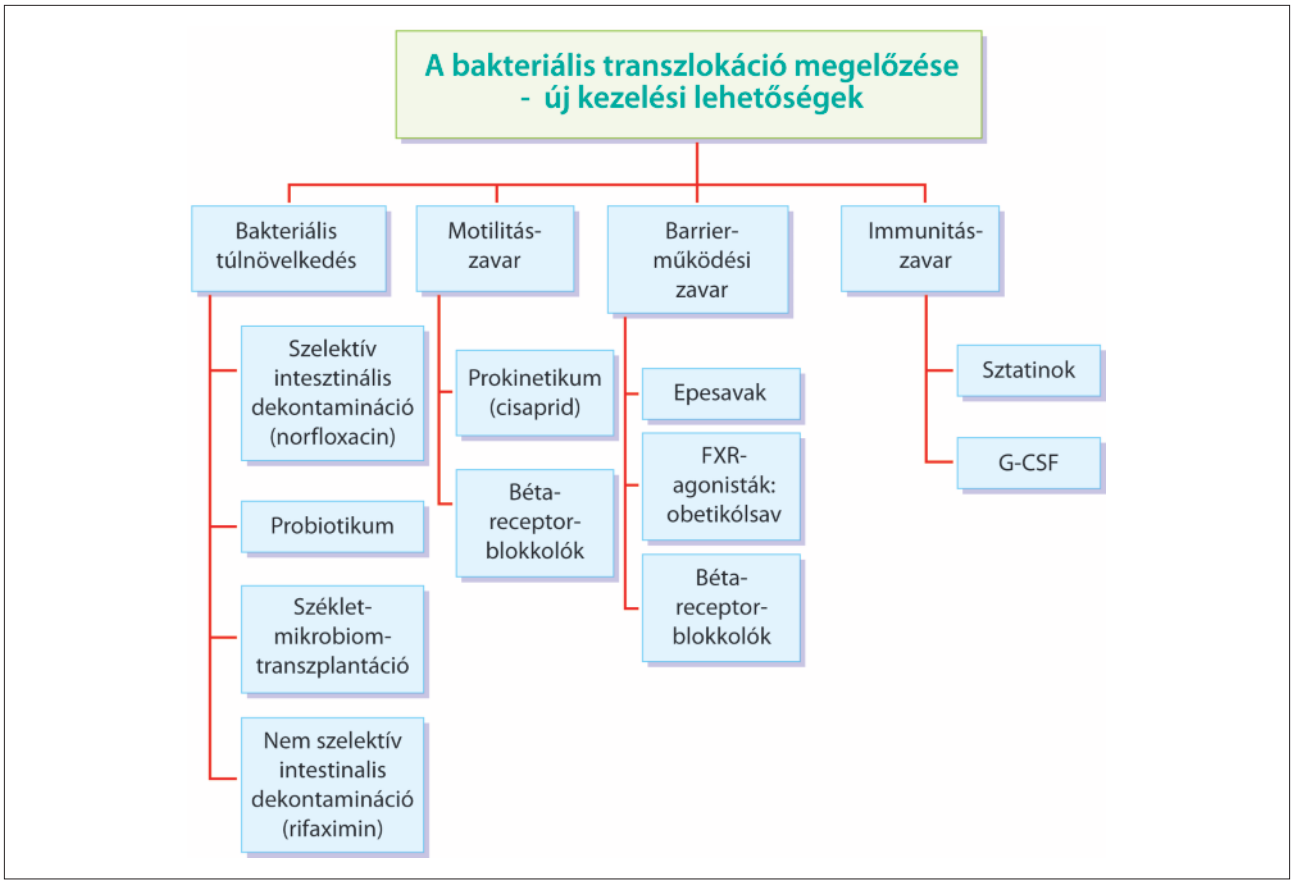
mer profilaxisa, amennyiben a beteg májtranszplantációs várólistán van és a fokozott kockázatnak kitett csoportba tartozik. A szisztémás infekció kialakulása ugyanis a beteg várólistáról való ideiglenes levételét jelenti. Az SBP szekunder profilaxisa szükségtelenné válik, amennyiben az ascites megszűnik (alkoholabsztinencia vagy sikeres antivirális kezelés következtében). Emellett újabban jelent már meg adat arról is, hogy Child–Pugh A stádiumú májcirrhosisos betegek akut felső tápcsatornai vérzése esetén az antibiotikum-profilaxis nem feltétlenül járul hozzá a bakteriális fertőzések megelőzéséhez és a halálozás csökkentéséhez.[53] Nem Gram-negatív kórokozó okozta fertőzés esetén az antibiotikum-profilaxis szükségessége és típusa vitatott. Ezen felül, amennyiben az index SBP-epizód esetén a kórokozó multidrugrezisztens törzs volt, a másodlagos profilaxis szükségessége szintén nem tisztázott, de nagy valószínűség szerint ezen betegeknek nem kell antibiotikum-profilaxisban részesülniük.

Egyre nagyobb az érdeklődés a *nem antibiotikum típusú* megelőzési formák iránt, a jelenleg rendelkezésre álló elméleti és gyakorlati lehetőségeket az *1. ábra* foglalja össze. Az új kezelési lehetőségek a BT különböző mechanizmusainak gátlását célozzák meg, egyeseknek több hatásmechanizmusuk is van. A mindennapi klinikai gyakorlatba való bevezetésük azonban egyelőre még nem javasolható, ehhez további klinikai vizsgálatok szükségesek. A probiotikumok, a nem szelektív intestinalis dekontaminációló hatású rifaximin és a nem szelektív béta-receptor-blokkolók vagy a széklettranszplantáció a megváltozott bélflórára hatnak, míg az epesavak és az FXR-agonisták szelektív intestinalis dekontaminációra alkalmasak. A prokinetikumok és a nem szelektív béta-receptor-blokkolók a bélmotilitást, míg az epesavak és az FXR-agonisták a bélbarriert javítják. Végül pedig a granulo-cytakolónia-stimuláló faktor (G-CSF) és a sztatinok májcirrhosisban mint új, az immundiszfunkciót javító szerek jönnek szóba.[65]

A kézirat a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal Kutatási Pályázatának (K115818/2015/1) támogatásával készült. Dr. Papp Mária a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjasa volt. Dr. Tornai Tamás és dr. Papp Mária az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásában részesült.

Irodalom

1. **Albillos A, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M:** Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infec-



1. ábra. A bakteriális transzlokáció megelőzésének új kezelési lehetőségei májcirrhosisban

FXR: farnezoid X receptor; G-CSF: granulocytakolónia-stimuláló faktor

tion in cirrhotic patients with ascites. Lancet (London, England) 2004; **363:** 1608–1610. doi:10.1016/S0140-6736(04)16206-5.

2. **Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M:** Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. J Hepatol 2014; **61:** 1385–1396. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.010.
3. **Altorjay I, Vitalis Z, Tornai I, Palatka K, Kacska S, Farkas G, Udvardy M, Harsfalvi J, Dinya T, Orosz P, Lombay B Jr, Par G, Par A, Csak T, Osztovits J, Szalay F, Csepregi A, Lakatos PL, Papp M:** Mannose-binding lectin deficiency confers risk for bacterial infections in a large Hungarian cohort of patients with liver cirrhosis. J Hepatol 2010; **53:** 484–491. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.028.
4. **Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, Arrese M, Trauner M:** Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. Hepatology 2017; **65:** 350–362. doi:10.1002/hep.28709.
5. **Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, Frees K, Watt JL, Schwartz DA:** TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. Nat Genet 2000; **25:** 187–191. doi:10.1038/76048.
6. **Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK:** Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. Gastroenterology 2010; **139:** 1246–1256, 1256-5. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.019.
7. **von Aulock S, Schroder NWJ, Gueinzius K, Traub S, Hoffmann S, Graf K, Dimmeler S, Hartung T, Schumann RR, Hermann C:** Heterozygous toll-like receptor 4 polymorphism does not influence lipopolysaccharide-induced cytokine release in human whole blood. J Infect Dis 2003; **188:** 938–943. doi:10.1086/378095.
8. **Bajaj JS, Ananthakrishnan AN, Hafeezullah M, Zadvornova Y, Dye A, McGinley EL, Saeian K, Heuman D, Sanyal AJ, Hoffmann RG:** Clostridium difficile is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: A national and tertiary center perspective. Am J Gastroenterol 2010; **105:** 106–113. doi:10.1038/ajg.2009.615.
9. **Bauer TM, Schwacha H, Steinbruckner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Aponte JJ, Pelz K, Berger D, Kist M, Blum HE:** Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. Am J Gastroenterol 2002; **97:** 2364–2370. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05791.x.
10. **Bellot P, Frances R, Such J:** Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. Liver Int 2013; **33:** 31–39. doi:10.1111/liv.12021.

11. **Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A:** Acute-on-chronic liver failure. Lancet 2015; **386:** 1576–1587. doi:10.1016/S0140-6736(15)00309-8.
12. **Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T:** Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. Hepatology 1999; **29:** 1655–1661. doi:10.1002/hep.510290608.
13. **Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL, Inohara N, Saab L, Tanabe T, Chen FF, Foster SJ, Duerr RH, Brant SR, Cho JH, Nuñez G:** Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. Gastroenterology 2003; **124:** 140–146. doi:10.1053/gast.2003.50019.
14. **Brock JH, Djeha A, Ismail M, Oria R, Sinclair RH:** Cellular responses to iron and iron compounds. Adv Exp Med Biol 1994; **356:** 91–100.
15. **Bruns T, Reuken PA, Fischer J, Berg T, Stallmach A:** Further evidence for the relevance of TLR2 gene variants in spontaneous bacterial peritonitis. J Hepatol 2012; **56:** 1207–1209. doi:10.1016/j.jhep.2011.09.010.
16. **Chander Roland B, Garcia-Tsao G, Ciarleglio MM, Deng Y, Sheth A:** Decompensated cirrhotics have slower intestinal transit times as compared with compensated cirrhotics and healthy controls. J Clin Gastroenterol 2013; **47:** 888–893. doi:10.1097/MCG.0b013e31829006bb.
17. **Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ:** Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1998; **28:** 1187–1190. doi:10.1002/hep.510280504.
18. **Chang CS, Yang SS, Kao CH, Yeh HZ, Chen GH:** Small intestinal bacterial overgrowth versus antimicrobial capacity in patients with spontaneous bacterial peritonitis. Scand J Gastroenterol 2001; **36:** 92–96.
19. **Chesta J, Defilippi C, Defilippi C:** Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. Hepatology 1993; **17:** 828–832.
20. **Dehus O, Bunk S, von Aulock S, Hermann C:** IL-10 release requires stronger toll-like receptor 4-triggering than TNF: a possible explanation for the selective effects of heterozygous TLR4 polymorphism Asp(299)Gly on IL-10 release. Immunobiology 2008; **213:** 621–627. doi:10.1016/j.imbio.2008.03.001.
21. **Erridge C, Stewart J, Poxton IR:** Monocytes heterozygous for the Asp299Gly and Thr399Ile mutations in the Toll-like receptor 4 gene show no deficit in lipopolysaccharide signalling. J Exp Med 2003; **197:** 1787–1791. doi:10.1084/jem.20022078.
22. **Fernandez J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vila C, Pardo A, Quintero E, Vargas V, Such J, Ginès P, Arroyo V:** Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology 2007; **133:** 818–824. doi:10.1053/j.gastro.2007.06.065.
23. **Fernandez J, Tandon P, Mensa J, Garcia-Tsao G:** Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. Hepatology 2016; **63:** 2019–2031. doi:10.1002/hep.28330.
24. **de Franchis R:** Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015; **63:** 743–752. doi:10.1016/j.jhep.2015.05.022.
25. **Gadaleta RM, van Erpecum KJ, Oldenburg B, Willemsen ECL, Renooij W, Murzilli S, Klomp LW, Siersema PD, Schipper ME, Danese S, Penna G, Laverny G, Adorini L, Moschetta A, van Mil SW:** Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. Gut 2011; **60:** 463–472. doi:10.1136/gut.2010.212159.
26. **Guarner-Argente C, Sanchez E, Vidal S, Roman E, Concepcion M, Poca M, Sánchez D, Juárez C, Soriano G, Guarner C:** Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and the incidence of infections in cirrhotic patients. Aliment Pharmacol Ther 2010; **31:** 1192–1199. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04291.x.
27. **Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S, Simren M, Sjovall H, Stotzer PO, Abrahamsson H, Olsson R, Björnsson ES:** Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. Am J Gastroenterol 2003; **98:** 1362–1370. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07475.x.
28. **Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Duseja A, Chawla Y:** Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. J Hepatol 2010; **53:** 849–855. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.017.
29. **Hou M-C, Lin H-C, Liu T-T, Kuo BI-T, Lee F-Y, Chang F-Y, Lee S-D:** Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. Hepatology 2004; **39:** 746–753. doi:10.1002/hep.20126.
30. **Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P:** Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. J Hepatol 2014; **60:** 1310–1324. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.024.
31. **Madrid AM, Brahm J, Buckel E, Silva G, Defilippi C:** Orthotopic liver transplantation improves small bowel motility disorders in cirrhotic patients. Am J Gastroenterol 1997; **92:** 1044–1045.
32. **Madrid AM, Cumsille F, Defilippi C:** Altered small bowel motility in patients with liver cirrhosis depends on severity of liver disease. Dig Dis Sci 1997; **42:** 738–742.
33. **Morencos FC, de las Heras Castano G, Martin Ramos L, Lopez Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F:** Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. Dig Dis Sci 1995; **40:** 1252–1256.
34. **Nischalke HD, Berger C, Aldenhoff K, Thyssen L, Gentemann M, Grunhage F, Lammert F, Nattermann J, Sauerbruch T, Spengler U, Appenrodt B:** Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. J Hepatol 2011; **55:** 1010–1016. doi:10.1016/j.jhep.2011.02.022.
35. **Norman Kristina; Pirlich Matthias:** Gastrointestinal tract in liver disease: which organ is sick? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008: **11:** 613–619.

36. **Papp M, Norman GL, Vitalis Z, Tornai I, Altorjay I, Foldi I, Udvardy M, Shums Z, Dinya T, Orosz P, Lombay B Jr, Par G, Par A, Veres G, Csak T, Osztovits J, Szalay F, Lakatos PL:** Presence of anti-microbial antibodies in liver cirrhosis-a tell-tale sign of compromised immunity? PLoS One 2010; **5:** e12957. doi:10.1371/journal.pone.0012957.
37. **Papp M, Sipeki N, Tornai T, Altorjay I, Norman GL, Shums Z, Roggenbuck D, Fechner K, Stöcker W, Antal-Szalmas P, Veres G, Lakatos PL:** Rediscovery of the Anti-Pancreatic Antibodies and Evaluation of their Prognostic Value in a Prospective Clinical Cohort of Crohn's Patients: The Importance of Specific Target Antigens [GP2 and CUZD1]. J Crohns Colitis 2015; **9:** 659–68. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv087.
38. **Papp M, Sipeki N, Vitalis Z, Tornai T, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Fechner K, Jacobsen S, Teegen B, Sumegi A, Veres G, Lakatos PL, Kappelmayer J, Antal-Szalmas P:** High prevalence of IgA class anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is associated with increased risk of bacterial infection in patients with cirrhosis. J Hepatol 2013; **59:** 457–466. doi:10.1016/j.jhep.2013.04.018.
39. **Papp M, Tornai T, Kovács G, Vitális Z, Tornai I, Fechner K, Roggenbuck D, Tornai D, Norman GL, Shums Z, Veres G, Orosz P, Lomaby B, Gervain J, Par G, Par A, Lakatos PL, Szalay F, Antal-Szalmas P:** Target-specific anti-pancreatic antibodies are frequent in patients with primary sclerosing cholangitis and associated with poor disease outcome. Falk Symp. 201 – Gut-Liver Interact. From IBD to NASH, Innsbruck: 2016, p. 33–34.
40. **Papp M, Tornai T, Vitalis Z, Tornai I, Tornai D, Dinya T, Sumegi A, Antal-Szalmas P:** Presepsin teardown – pitfalls of biomarkers in the diagnosis and prognosis of bacterial infection in cirrhosis. World J Gastroenterol 2016; **22:** 9172–9185. doi:10.3748/wjg.v22.i41.9172.
41. **Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Harsfalvi J, Vida A, Kappelmayer J, Lakatos PL, Antal-Szalmas P:** Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. Liver Int 2012; **32:** 603–611. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02689.x.
42. **Parrow NL, Fleming RE, Minnick MF:** Sequestration and scavenging of iron in infection. Infect Immun 2013; **81:** 3503–3514. doi:10.1128/IAI.00602-13.
43. **Piton G, Capellier G:** Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. Curr Opin Crit Care 2016; **22:** 152–160. doi:10.1097/MCC.0000000000000283.
44. **Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Chen Y, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich SD, Zheng S, Li L:** Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. Nature 2014; **513.** doi:10.1038/nature13568.
45. **Rallabhandi P, Bell J, Boukhvalova MS, Medvedev A, Lorenz E, Arditi M, Hemming VG, Blanco JC, Segal DM, Vogel SN:** Analysis of TLR4 polymorphic variants: new insights into TLR4/MD-2/CD14 stoichiometry, structure, and signaling. J Immunol 2006; **177:** 322–332.
46. **Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, Lammert F, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Vogelsang H; Vienna Hepatic Hemodynamic Lab:** Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. J Hepatol 2013; **58:** 911–921. doi:10.1016/j.jhep.2012.12.011.
47. **Ridlon JM, Alves JM, Hylemon PB, Bajaj JS:** Cirrhosis, bile acids and gut microbiota: Unraveling a complex relationship. Gut Microbes 2013; **4:** 382–387. doi:10.4161/gmic.25723.
48. **Runyon BA:** Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology 2009; **49:** 2087–2107. doi:10.1002/hep.22853.
49. **Runyon BA:** Acute phase proteins in patients with cirrhosis. Liver Int 2012; **32:** 526–527. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02746.x.
50. **Saad RJ, Chey WD:** Breath tests for gastrointestinal disease: the real deal or just a lot of hot air? Gastroenterology 2007; **133:** 1763–1766. doi:10.1053/j.gastro.2007.10.059.
51. **Saitoh O, Sugi K, Lojima K, Matsumoto H, Nakagawa K, Kayazawa M, Tanaka S, Teranishi T, Hirata I, Katsu Ki KI:** Increased prevalence of intestinal inflammation in patients with liver cirrhosis. World J Gastroenterol 1999; **5:** 391–396.
52. **Schirru E, Danjou F, Cicotto L, Rossino R, Macis MD, Lampis R, Jores RD, Congia M:** Anti-actin IgA antibodies identify celiac disease patients with a Marsh 3 intestinal damage among subjects with moderate anti-TG2 levels. Biomed Res Int 2013; 2013: 630463. doi:10.1155/2013/630463.
53. **Tandon P, Abraldes JG, Keough A, Bastiampillai R, Jayakumar S, Carbonneau M, Wong E, Kao D, Bain VG, Ma M:** Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; **13:** 1189–1196.e2. doi:10.1016/j.cgh.2014.11.019.
54. **Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, Nuding S, Hofmann C, Schoelmerich J, Bevins CL, Stange EF, Wehkamp J:** Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. Hepatology 2012; **55:** 1154–1163. doi:10.1002/hep.24789.
55. **Terjung B, Sohne J, Lechtenberg B, Gottwein J, Muennich M, Herzog V, Mähler M, Sauerbruch T, Spengler U:** p-ANCAs in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. Gut 2010; **59:** 808–816. doi:10.1136/gut.2008.157818.
56. **Tilg H, Moschen AR, Kaser A:** Obesity and the microbiota. Gastroenterology 2009; **136:** 1476–1483. doi:10.1053/j.gastro.2009.03.030.
57. **Veltkamp M, Wijnen PAHM, van Moorsel CHM, Rijkers GT, Ruven HJT, Heron M, Bekers O, Claessen AM, Drent M, van den Bosch JM, Grutters JC:** Linkage between Toll-like receptor (TLR) 2 promotor and intron polymorphisms: functional effects and relevance to sarcoidosis. Clin Exp Immunol 2007; **149:** 453–462. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03428.x.
58. **Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Palatka K, Kacska S, Palyu E, Tornai D, Udvardy M, Harsfalvi J, Dinya T, Veres G, Lakatos PL, Papp M:** Phenotypic polymorphism of haptoglobin: a novel risk factor for the development of infection in liver cirrhosis. Hum Immunol 2011; **72:** 348–354. doi:10.1016/j.humimm.2011.01.008.
59. **Walsham NE, Sherwood RA:** Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. Clin Exp Gastroenterol 2016; **9:** 21–29. doi:10.2147/CEG.S51902.

60. **Weiss G, Wachter H, Fuchs D:** Linkage of cell-mediated immunity to iron metabolism. Immunol Today 1995; **16:** 495–500.
61. **Wieland A, Frank DN, Harnke B, Bambha K:** Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2015; **42:** 1051–1063. doi:10.1111/apt.13376.
62. **Wiest R, Lawson M, Geuking M:** Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. J Hepatol 2014; **60:** 197–209. doi:10.1016/j.jhep.2013.07.044.
63. **Yagmur E, Schnyder B, Scholten D, Schirin-Sokhan R, Koch A, Winograd R, Gressner AM, Trautwein C, Wasmuth HE:** [Elevated concentrations of fecal calprotectin in patients with liver cirrhosis]. Dtsch Med Wochenschr 2006; **131:** 1930–1934. doi:10.1055/s-2006-949189.
64. **Yan AW, Fouts DE, Brandl J, Starkel P, Torralba M, Schott E, Tsukamoto H, Nelson KE, Brenner DA, Schnabl B:** Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. Hepatology 2011; **53:** 96–105. doi:10.1002/hep.24018.
65. **Yan K, Garcia-Tsao G:** Novel prevention strategies for bacterial infections in cirrhosis. Expert Opin Pharmacother 2016; **17:** 689–701. doi:10.1517/14656566.2016.1145663.

Levelezési cím: Dr. Papp Mária
Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
e-mail: papp.maria@med.unideb.hu

FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS MOZGÁSSZERVI BETEGSÉGEKBEN

Dr. Sütő Gábor

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ II. Sz. Belklinika

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Mozgásszervi betegségekben a fájdalomcsillapítás összetett feladat. A kiválasztandó kezelést sok tényező befolyásolja. Az autoimmun és immunmediált reumatológiai betegségekben a leghatásosabb fájdalomcsillapítást az alapbetegség kezelése jelenti. Az analgetikumok, a nem szteroid gyulladáscsökkentők és az opioid szerek adjuváns kezelésként jönnek szóba. A degeneratív kórképekben erősebb, lépcsőzetesen felépített analgetikus kezelést alkalmaznak. Az analgetikumok és nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek képezik az első lépcsőt, amit a gyenge, majd az erős opioidok követnek. A gyógyszer kiválasztásakor figyelembe kell venni a beteg életkorát, a társbetegségeket, egyéb gyógyszerek szedését. A hatásosság fokozására és a mellékhatások enyhítésére kombinációs készítmények adhatók, mert az egyes komponensek adagját csökkenteni lehet a monoterápiához képest.***

Kulcsszavak: ***arthritis, arthrosis, fájdalom, analgesia, paracetamol, tramadol***

Sütő G: PAIN CONTROL IN MUSCULOSKELETAL DISEASES

SUMMARY: ***Pain control in musculoskeletal disorders is a complex task. The treatment decision is influenced by many factors. The pain arising in autoimmune and immune-mediated diseases can be effectively reduced by the treatment of the disease itself. Analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids only represent and adjuvant therapy. Degenerative disorders need a stronger intervention in a stepwise fashion. The first consist of analgesics or non-steroidal anti-inflammatory drugs, which are followed by mild then stronger opioids. The patient's age, comorbidities and cotreatments must be also considered. To enhance efficacy and soften side effects fix dose combinations can be administered, to reduce the dose of the drug in comparison to monotherapy.***

Keywords: ***arthritis, arthrosis, pain, analgesia, paracetamol, tramadol***

Magy Belorv Arch 2017; ***70:*** *208–210.*

A fájdalom csillapítása az egyik legnagyobb kihívás az orvosi tevékenységben. Az orvos-beteg találkozások közül minden hetedik fájdalom miatt történik, amely leggyakrabban mozgásszervi eredetű. Ennek ellenére nagyon nagy azoknak a betegeknek a száma, akik nem részesülnek megfelelő fájdalomcsillapításban. A fájdalommal élők jelentős része sosem jut orvosi ellátáshoz, sokan több mint egy év után találkoznak orvossal.

A fájdalom kellemetlen érzet és emocionális tapasztalat, amely gyakran társul szöveti sérüléshez vagy annak lehetőségéhez.[16]

A fájdalomnak van egy élettani komponense, amely elsősorban a fájdalmat érző receptorokból, a nociceptorokból érkező jeleknek az idegrendszer által történő érzékelését jelenti.[9] A fájdalomnak azonban van több más nagyon fontos meghatározója. A fájdalomérzetet – mit és milyen mértékben érzünk fájdalomnak – befolyásolja a genetika, az életkor, a nem, a kulturális hatások, a fizikai környezet és a mentális állapot.[9] Az akut fájdalom rendszerint nociceptív jellegű, amit a szövetek sérüléséből (pl. égés, ütés) fakadó fájdalominger vált ki. A fájdalomérzet azonban akkor is kialakulhat, ha az idegrendszer működése megváltozik. A neuropathiás fájdalom a szomatoszenzoros rendszer sérülése vagy megbetegedése, beleértve a perifériás (Aβ, Aδ és C rostok) idegeket vagy a központi idegrendszeri neuronokat.[4] Fibromyalgiában a központi idegrendszer felelős a krónikus fájdalom kialakulásáért.[12, 22]

A krónikus, három hónapnál régebb óta fennálló fájdalom kialakulásában sokszor kevert folyamatok játszanak szerepet.[20] A nociceptív ingerek mellett az idegrendszer képlékenysége is részt vesz. Ezekben az esetben már nemcsak a fájdalomközpont, hanem az érzelmi reakciókért felelős idegrendszeri területek (praefrontalis agykéreg) aktivációja a felelős a fájdalomérzet kialakulásáért.[5]

A fájdalomcsillapítás a fentiekből következően nem egyszerű feladat. A mozgásszervi fájdalom kezelése, mint minden más típusú fájdalom esetében is, egyéni. Nagyon fontos, hogy tisztázzuk a fájdalom eredetét (gyulladásos-mechanikus), tisztában kell lenni a társbetegségekkel, az egyéb szedett gyógyszerekkel.

Az arthritisekhez társuló mozgásszervi fájdalom és betegségaktivitás a gyulladáscsökkentő és immunmo-

duláns kezeléssel már jelentősen enyhül. Ezekben a betegségekben az idejekorán elkezdett kezelés – kortikoszteroid, immunszuppresszió vagy biológiai terápia – a leghatásosabb fájdalomcsillapítás.[1, 10, 15, 17, 23] A gyógyszeres fájdalomcsillapításnak az első, rendszerint gyors továbblépést igénylő lépcsőben vagy adjuváns kezelésként van helye.

A degeneratív („kopásos" jellegű) mozgásszervi fájdalom enyhítése nehéz. Mivel oki terápia nem áll rendelkezésre, elsősorban tüneti kezelés alkalmazható.[27] A WHO „fájdalomlétráját" 1986-ban hozták létre, eredetileg a malignus betegségek okozta fájdalom kezelésének elősegítésére.[25] A gyakorlatban számos, egyéb eredetű fájdalom kezelése, így a mozgásszervi panaszok kezelése során is alkalmazzuk. Első lépcsőként a hagyományos fájdalomcsillapítók és a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek adása javasolt. A paracetamol sokféle készítmény része, jelenleg vény nélkül is elérhető. Alkalmazásánál figyelembe kell venni, hogy a máj a gyógyszer egy kis részét toxikus anyagcseretermékké bontja le, ezért a napi adag a 4 g-ot nem haladhatja meg.[12] A nem szteroid gyulladáscsökkentők tartós alkalmazása sokféle mellékhatást okoz[6]: érintett lehet a gyomor-bél rendszer, a máj, a vese, a csontvelő, a tüdő, a bőr és a központi idegrendszer is. Ezért a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek tartós adása nem javasolt. Alkalmazásuk során figyelembe kell venni a betegek életkorát, időseknek fokozott elővigyázatossággal, csak 75 éves korig adhatók. Az egyes készítmények toxicitási spektruma eltérő, ezért megfelelő gyógyszerválasztással a mellékhatások kockázata csökkenthető. A kardiovaszkuláris toxicitás mind a COX-1-, mind a COX-2-gátló szerekre jellemző, de nagyobb adag alkalmazásánál a naproxen előnyösebb a szív-érrendszeri eseményeket illetően, mint a többi gyógyszer.[21] Ugyanígy a naproxen kevésbé hepatotoxicus, mint a többi nem szteroid gyulladáscsökkentő szer.[8] A gyomor- vagy nyombélfekély és az erozív gastroduodenitis kialakulását savcsökkentő kezeléssel, elsősorban protonpumpagátló adásával lehet megelőzni,[26] valamint kerülni kell a szteroidokkal és az aszpirinnel történő együtt adást.

A második lépcsőt az enyhe opiod gyógyszerek képezik. A reumatológiában leggyakrabban tramadolt alkalmazunk, amely szintetikus opioidszármazék. A tramadol többféle mechnizmussal csökkenti a fájdalmat. Egyrészt a központi idegrendszer μ-receptorain fejt ki enyhe agonista hatást, gátolja a szerotonin és a noradreanlin neuralis újrafelvételét.[11] A mellékhatások egy része az utóbbi két tulajdonságából fakad. Főleg időseknél szédülést, rossz közérzetet, látászavart okozhat. A görcskészséget is fokozza, valamint antidepreszszánsok együtt adásakor okoz kellemetlen panaszokat. Ezért mindig alacsony adaggal kell a kezelést indítani, majd lassan lehet emelni a dózist a kívánt terápiás hatás elérésig.

A harmadik lépést az erős opioid gyógyszerek képezik, amelyek per os vagy transdermalis tapasz formájában alkalmazhatók, elsősorban nagy ízületet érintő arthrosisban javasoltak. Egy metaanalízis szerint összességében az ízületi fájdalom az erős opioidokkal kezelt betegeknél enyhül, de a hatás nem túl kifejezett, és gyakoriak a jelentős mellékhatások is.[3]

Az egyes gyógyszerek egymással kombinálhatók. Két különböző hatóanyag együttes működése során különböző fájdalomcsillapító folyamatok aktiválódnak, így a hatásosság eléri vagy meghaladja az egyes komponensekét, ugyanakkor a mellékhatások ritkábbak vagy kevésbé súlyosak.[19] Számos összetételt próbáltak ki a gyakorlatban, az egyik legelterjedtebb kombináció a tramadol/paracetamol, amely gyári fix összetételű készítmény formájában is forgalomban van.[18] A tramadol elnyújtott hatását a gyorsan fellépő paracetamolanalgesia potencírozza. A kombinációs készítmény mind állatkísérletben,[24] mind emberi vizsgálatban analgetikus és hyperalgesiát csökkentő hatásában szupraadditívnak bizonyult.[7] A gyakorlatban a tramadol/paracetamol kombináció hatása mintegy hat órán át tart, amely napi négyszeri szedést tesz szükségessé, valamint a fájdalom a hatástartam végén sokszor felerősödik. Ezeknek a hátrányoknak a kiküszöbölésére dolgozták ki az elnyújtott felszívódású tramadol/paracetamol (75 mg/650 mg) készítményeket, amelyek napi két alkalommal történő adagolást igényelnek. A klinikai hatásosságot mind akut,[13] mind krónikus[14] derékfájdalom kezelésében igazolták.

A mozgásszervi fájdalom csillapítására számos lehetőség áll rendelkezésre. Ezek alkalmazása mindig egyedi, az adott beteg számára nyújtott előnyöket és hátrányokat kell figyelembe venni. Az elnyújtott felszívódású tramadol/paracetamol kombinációs gyógyszerek jó lehetőséget nyújtanak az optimális fájdalomcsillapítás klinikai alkalmazására.

Irodalom

1. **Burmester GR, Janet E, Pope JE:** Targeted treatments for rheumatoid arthritis 2: Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. Lancet 2017; **389:** 2338–2348.
2. **Clauw DJ:** Fibromyalgia: A clinical review. JAMA 2014; **311:** 1547–1555.
3. **da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes AW, Jüni P:** Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD003115. doi: 10.1002/14651858.CD003115.pub4
4. **Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN:** Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers 2017; **3:** 17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2
5. **Dahlke LA, Sable JJ, Andrasik F:** Behavioral therapy: emotion and pain, a common anatomical background. Neurol Sci 2017; **38:** 157-161.
6. **Farsang Cs:** A nem szteroid gyulladáscsökkentők kockázata. LAM 2012; **22:** 95–100.
7. **Filitz J, Ihmsen H, Günther W, Tröster A, Schwilden H,**

Schüttler J, Koppert W: Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. Pain. 2008; **136:** 262-270.
8. **Garcia Rodriguez LA, Jick H:** Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual NSAIDs. Lancet 1994; **343:** 769-772.
9. **Gold MS, Gebhart GF:** Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. Nat Med 2010; **16:** 1248-1257.
10. **Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, Emery P, Landewé R, Oliver S, Aletaha D, Betteridge N, Braun J, Burmester G, Cañete JD, Damjanov N, FitzGerald O, Haglund E, Helliwell P, Kvien TK, Lories R, Luger T, Maccarone M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, McInnes IB, Olivieri I, Pavelka K, Schett G, Sieper J, van den Bosch F, Veale DJ, Wollenhaupt J, Zink A, van der Heijde D:** European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016; **75:** 499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337. Epub 2015 Dec 7.
11. **Grond S, Sablotzki A:** Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004; **43:** 879-923.
12. **James LP, Letzig L, Simpson PM, Capparelli E, Roberts DW, Hinson JA, Davern TJ, Lee WM:** Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. Drug Metab Dispos. 2009; doi: 10.1124/dmd.108.026195. Epub 2009 May 13.
13. **Lasko B, Levitt RJ, Rainsford KD, Bouchard S, Rozova A, Robertson S:** Extended-release tramadol/paracetamol in moderate-to-severe pain: a randomized, placebo-controlled study in patients with acute low back pain. Curr Med Res Opin. 2012; doi: 10.1185/03007995.2012.681035. Epub 2012 Apr 25.
14. **Lee JH, Lee CS; Ultracet ER Study Group:** A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. Clin Ther 2013; doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.017. Epub 2013 Oct 30.
15. **McInnes I, Schett G:** Targeted treatments for rheumatoid arthritis 1: Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2017; **389:** 2328–2337.
16. **Merskey H, Bogduk N:** Classification of chronic pain. 1994 (IASP, Seattle, 1994)
17. **Parma A, Cometi L, Leone MC, Lepri G, Talarico R, Guiducci S:** One year in review 2016: spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol 2017; **35:** 3-17.
18. **Pergolizzi JV Jr, van de Laar M, Langford R, Mellinghoff HU, Merchante IM, Nalamachu S, O'Brien J, Perrot S, Raffa RB:** Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. J Pain Res 2012 doi: 10.2147/JPR.S33112. Epub 2012 Aug 29.
19. **Raffa RB:** Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. J Clin Pharm Ther 2001; **26:** 257-264
20. **Rifbjerg-Madsen S, Wæhrens EE, Danneskiold-Samsøe B, Amris K:** Psychometric properties of the painDETECT questionnaire in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis: Rasch analysis and test-retest reliability. Health and Quality of Life Outcomes 2017; 15:110 DOI 10.1186/s12955-017-0681-1
21. **Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, Lamberts M, Bjerring Olesen J, Køber L, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Gislason GH:** Duration of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction. A Nationwide Cohort Study. Circulation 2011; **123:** 2226–2235.
22. **Schmidt-Wilcke T, Diers M:** New Insights into the Pathophysiology and Treatment of Fibromyalgia. Biomedicines 2017; **5:** 22. doi:10.3390/biomedicines5020022
23. **Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgereit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D:** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017: published online March 6. DOI:10.1136/ annrheumdis-2016-210715.
24. **Tallarida RJ, Raffa RB:** Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. Life Sci 1996; **58:** PL23-28.
25. **World Health Organization:** Cancer pain relief. 1986; Geneva, Switzerland.
26. **Yang M, He M, Zhao M, Zou B, Liu J, Luo LM, Li QL, He JH, Lei PG:** Proton pump inhibitors for preventing non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal toxicity: a systematic review. Curr Med Res Opin 2017; doi: 10.1080/03007995.2017.1281110. Epub 2017 Jan 25.
27. **Yu SP, Hunter DJ:** Managing osteoarthritis. Aust Prescr 2015; **38:** 115–119.

Levelezési cím: Dr. Sütő Gábor
PTE KK Reumatológiai és Immunológiai Klinika
7635 Pécs, Akác u. 1.
Tel.: 06-20-264-3994
e-mail: gabor.suto@immunologus.hu

RENALIS ENDOVASZKULÁRIS INTERVENCIÓK A SZEGEDI NEPHROLOGIA-HYPERTONIA CENTRUMBAN 2007-2016 KÖZÖTT

Dr. Nádasdi Bernadett[(1)], Dr. Iványi Emese[(1)], Dr. Letoha Annamária[(1)], Dr. Gyói Alexandra[(1)], Dr. Bajcsi Dóra[(1)], Dr. Constantinou Kypros[(1)], Dr. Fejes Imola[(1)], Dr. Nagy Endre[(2)], Dr. Vörös Erika[(2)]), Dr. Szakáll Tibor[(2)], Dr. Sonkodi Sándor[(1)], Dr. Ábrahám György[(1)], Dr. Légrády Péter[(1)]

(1) Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Nephrologia-Hypertonia Centrum
(2) Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai Klinika

---

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az arteria renalis szűkületének megszüntetésére endovaszkuláris minimálisan invazív beavatkozást, ún. percutan transluminalis angioplasticát és szükség esetén sztentbeültetést végeznek leggyakrabban. A beavatkozás indikációja a szűkület mértékétől a terápiarezisztens vérnyomáson át a vesefunkció megőrzéséig széles skálán mozog, de vérnyomáscsökkentő és/vagy vesefunkciót jótékonyan befolyásoló hatásáról mind a mai napig nincs egységes állásfoglalás. A Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika Nephrologia-Hypertonia Centrumban 2007 elejétől 2016 júniusáig angiográfiával összesen 84 betegnél igazolódott egy- vagy kétoldali veseartéria-szűkület (nő n = 49; férfi n = 35) a hypertonia kórokának keresése során. Ezek közül 80 esetben intervencióra is sor került (ballonos tágítás n = 13; sztentimplantáció n = 67). A beavatkozást követően a betegek döntő többségében hazabocsátáskor a kiindulási szisztolés vérnyomás jelentős mértékben csökkent. A kontrollok során (n = 54), átlagosan 3 hónappal a beavatkozást követően a vérnyomás továbbra is a kiindulási érték alatt maradt úgy, hogy közben a betegek terápiás igénye nem változott. A vesefunkció is javult, kivéve azoknál, akiknél a beavatkozás kétoldali szűkület miatt történt. Pozitív összefüggést találtak a szerzők a nyugalmi, illetve szeparált reninaktivitás és a szisztolés vérnyomás között. Ugyanakkor nem volt kapcsolat a veseartéria-szűkület mértéke és a szeparált reninaktivitás, valamint a szűkület mértéke és a szonográfiás rezisztenciaindex között. A rezisztenciaindex jól korrelált a szeparált reninaktivitással. Az eredmények alapján úgy tűnik, hogy a reninkiáramlást inkább az intrarenalis mikrovaszkulatúra állapota határozza meg, mintsem az arteria renalis szűkületének mértéke. Az pedig, hogy a nagyobb mértékű arteria renalis szűkület rosszabb vesefunkcióval jár, abból származhat, hogy a szűkület miatt csökkent vese-vérátáramlás még jó mikrovaszkulatúra esetén sem képes megfelelő intraglomerularis nyomást biztosítani.***

Kulcsszavak: ***arteria renalis, stenosis, endovaszkuláris, revaszkularizáció***

Nádasdi B, Iványi E, Letoha A, Gyói A, Bajcsi D, Constantinou K, Fejes I, Nagy E, Vörös E, Szakáll T, Sonkodi S, Ábrahám Gy, Légrády P: RENAL ENDOVASCULAR INTERVENTIONS IN SZEGED NEPHROLOGY-HYPERTENSION CENTER BETWEEN 2007-2016

SUMMARY: ***Most common interventions to abolish renal artery stenosis are minimal invasive endoscopic procedures, namely transluminar angioplasty and/or stent implantation. These interventions have a broad indication depending on the severity of stenosis, although there is no consensus on the antihypertensive effect and on the ability to preserve kidney function of these treatments. From 2007 to 2016 at the 1st Department of Medicine, Nephrology-Hypertension Center, University of Szeged, total of 84 patients were diagnosed with unilateral or bilateral renal artery stenosis (female n=49; male n=35) with angiography. 80 of the patients underwent intervention (balloon dilatation n=13; stent implantation n=67). Following the intervention – at discharge – the patients' blood pressure significantly decreased and during the follow-up (3 months after the procedure, n=54 patients) the blood pressure remained below the initial level, while the therapeutic need did not change. The kidney function was also improved (3 months after the procedure, n=54 patients), except for patients with bilateral renal artery stenosis. There was a positive correlation between the resting, the separated plasma renin activity and systolic blood pressure. On the contrary, we did not find correlation between the severity of the renal stenosis and the separated renin plasma activity, and between the degree of stenosis and the ultrasound resistance index. Nevertheless, the resistance index correlated with the separated plasma renin activity. According to our results the renin release may depend rather on the state of the intrarenal microvasculature, than the degree of stenosis. Furthermore, the reason why the more severe stenosis is associated with worse kidney function –***

regardless the state of the microvasculature – may be that the reduced kidney blood circulation due to the stenosis cannot ensure appropriate intraglomerular pressure.

Keywords: ***renal artery, stenosis, endovascular, revascularization***

Magy Belorv Arch 2017; ***70:*** *211–217.*

Az egyik vagy mindkét oldali veseartéria szűkülete (RASZ) és a hypertonia (HT) közötti szoros ok-okozati kapcsolat valójában mind a mai napig nem tisztázott egyértelműen, pedig ez a másodlagos HT az összes HT eset kb. 5–10%-a.[3] Ilyen értelemben a szekunder HT leggyakoribbnak mondható formája a renalis vaszkuláris HT (RVHT),[17] amely az egyik vagy mindkét veseartériát érintő szűkület miatt alakulhat ki.[14] Néhány fogalmat tisztázni érdemes a renalis vaszkuláris betegségekkel (RVB) kapcsolatban. **A)** *RASZ:* az egyik vagy mindkét veseartéria szűkülete, amelynek nem feltétlenül van ok-okozati kapcsolata a HT-val. **B)** *RVHT:* az egyik vagy mindkét veseartéria szűkülete miatt kialakult magasvérnyomás-betegség. **C)** *Ischaemiás nephropathia:* a vese keringési zavara okozta vesefunkcióromlás, de nem minden etiológiájú RASZ jár veseelégtelenséggel és nem minden sikeres revaszkularizáció után javul a vesefunkció.[12]

Morfológiai szempontból az RASZ két nagy csoportra osztható. Az egyik az atheroscleroticus plakk által létrehozott szűkület, az esetek kb. 90%-a ide tartozik, jellemzően idősebb életkorban alakul ki, többnyire multiplex érbetegség részeként. Jellegét tekintve proximális típusú, egy egyenes szakaszt érint és progresszív lefolyású, sokszor komplett elzáródást okoz.[19] A másik, nagyobb csoportba – kb. 10% – a fibromuscularis dysplasia (FMD) okozta szűkületek tartoznak. Erre jellemző a női túlsúly, az 50 évesnél fiatalabb életkor, többnyire a veseartéria középső vagy disztális részén fordul elő és ritkán okoz komplett elzáródást. Az angiográfiás képeken jellegzetes gyöngyfüzérszerű képet mutat.[20]

A véletlenül felfedezett szignifikáns mértékű RASZ gyakorisága 4–49% között mozog egyéb okból végzett koronarográfiák és/vagy perifériás angiográfiák során.[4] Hansen és mtsai 2002-ben 834 sikeres angiográfia során 6,8%-nak találták a 60%-nál nagyobb mértékű RASZ gyakoriságát, ezen belül 88%-ban volt egyoldali és 12%-ban kétoldali a szűkület.[7]

A RASZ kimutatásának arany standardja a digitális szubtrakciós angiográfia (DSA), de ezt ma már kiválthatják az újabb módszerek, mint a Doppler-ultrahangvizsgálat, a komputertomográfiás angiográfia (CTA) vagy a mágneses rezonanciás angiográfia (MRA). DSA akkor javasolt, ha várhatóan endovaszkuláris beavatkozásra is sor kerül.

A RASZ kezelésére több lehetőség is van. Az érvényben lévő nemzetközi ajánlások szerint atherosclerosisos alapon kialakult RASZ esetén, még ha az HT-val jár is, konzervatív terápia az elsődlegesen választandó, azaz vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kell törekedni a vérnyomás rendezésére.[1] Csak hemodinamikailag szignifikáns (50–75% vagy ≥75%) szűkület esetén jön szóba revaszkularizáció, bár az irányelvet – attól függően, hogy a beteg tünetmentes, HT-s, veseelégtelenségben szenved vagy balkamra-diszfunkciója van – döntően csupán IIa-IIb osztályú és B-C szintű evidenciák jellemzik.[8]

A minimálintervenciós endovaszkuláris revaszkularizációk két legelterjedtebb formája a percutan transluminalis angioplastica (PTA), amelyhez sztentbeültetés társulhat. Az arteria femoralison keresztül Seldinger-technikával jutnak be az arteria renalisba, és a szűkületet ballonnal tágítják, és mód van – elsődlegesen arterioszklerotikus szűkület esetén – sztent behelyezésére is. FMD esetén elég a ballonos tágítás és csak akkor szükséges sztentimplantáció, ha a nyomásgradienst önmagában a tágítás nem oldja meg és/vagy esetleges szövődményként dissectio következik be.[15] Azokban a betegekben, akikben a veseartéria teljes mértékben elzáródott, vagy az intervenció nem képes megnyitni az adott érszakaszt, ugyanakkor a beteg vérnyomása többszörös gyógyszeres kombinációval sem rendezhető, érsebészi megoldás jön szóba: endarterectomia, aortorenalis bypass vagy akár az adott oldali vese eltávolítása is szükségessé válhat.[15, 16]

Betegek és módszerek

Retrospektíven dolgoztuk fel az Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika Nephrologia-Hypertonia Centrumában 2007 elejétől 2016 júniusáig észlelt és angiográfiával igazolt RVH eseteket. Ebben az időszakban angiográfiával összesen 84 betegben igazolódott RASZ (nő n = 49; férfi n = 35) a HT kivizsgálása során. A gyanút legtöbb esetben a vese Doppler-ultrahangvizsgálata, ritkábban primeren CTA (pl. generalizált érbetegség) vetette fel, és ezt követően került sor előbb ennek megerősítésére CTA-val, majd pedig intervenciós radiológiai beavatkozással. Ezek közül 80 esetben vagy csak ballonos tágítás (n = 13), vagy pedig sztentimplantáció is történt (n = 67). A beavatkozásokat a Szegedi Tudományegyetem Radiológiai Klinikájának specialistái végezték.

A dokumentációból a PTA előtt, a PTA után emisszziókor és döntően a 3 hónapos kontroll alkalmával mért szisztolés vérnyomás értékeket (RRS) használtuk fel, valamint a PTA előtt és a 3 hónapos kontroll során végzett laboratóriumi vizsgálatokból a becsült glomerularis filtrációs rátát (eGFR) regisztráltuk. A betegek

egy része nem jelent meg a kontrollvizsgálaton, így az utánkövetéses időszakban összesen 54 beteg adatát értékeltük. A szűkület mértéke alapján négy csoportot hoztunk létre: egyoldali 50–75%; egyoldali 75–90%, egyoldali 90%-ot meghaladó, valamint kétoldali szűkülettel rendelkezők. A betegek egy részénél (n = 17) a PTA előtt perifériás vérmintából nyugalmi plazmareninaktivitás (PRA) meghatározása történt. A betegek egy másik részénél (n = 40) a PTA során, de még az intervenció előtt a vena renalisokból, illetve a vesevénák beömlése felett és alatt a vena cava inferiorból történt vérvétel, amelyből szeparált reninaktivitást (SPRA) határoztunk meg. Az intrarenalis kis erek állapotát a vese Doppler-ultrahangvizsgálata során a radiológus által mért rezisztenciaindex (RI) jellemezte.[25]

A betegcsoportok közötti különbségeket intervenció előtt és után egymintás t-próbával, ahol három hónapos kontroll adatok is hozzáférhetőek voltak, egyutas varianciaanalízis (ANOVA) és post hoc LSD (least significant difference) tesztekkel hasonlítottuk össze. A korrelációs számítások során Pearson-féle korrelációs analízist alkalmaztunk. A *p* értékét akkor tekintettük szignifikánsnak, ha kisebb volt, mint 0,05.

Eredmények

PTA-t követően a betegek szisztolés vérnyomásértékei minden szűkületes csoportban, a szűkület mértékétől függetlenül, szignifikánsan csökkentek (RRS: 50–75%: 156 ± 19 *vs.* 128 ± 12 Hgmm; 75–90%: 151 ± 20 *vs.* 126 ± 13,7 Hgmm; >90%: 162 ± 24 *vs.* 128 ± 21 Hgmm; kétoldali: 158 ± 16 *vs.* 122 ± 11 Hgmm; *p* <0,05, előtte *vs.* utána), ugyanakkor gyógyszeres terápiás igényük általában nem változott. A 3 hónapos kontrollnál minden csoportban kismértékben, de nőtt a beavatkozás utáni értékekhez képest a vérnyomás (RRS: 50–75%: 128 ± 12 *vs.* 142 ± 18 Hgmm; 75–90%: 126 ± 14 *vs.* 145 ± 20 Hgmm; >90%: 128 ± 21 *vs.* 138 ± 27 Hgmm; kétoldali: 122 ± 11 *vs.* 140 ± 18 Hgmm; *p*<0,05, beavatkozás után *vs.* 3 hónap), azonban ez még mindig alatta maradt a kiindulási értékeknek (*1. ábra*).

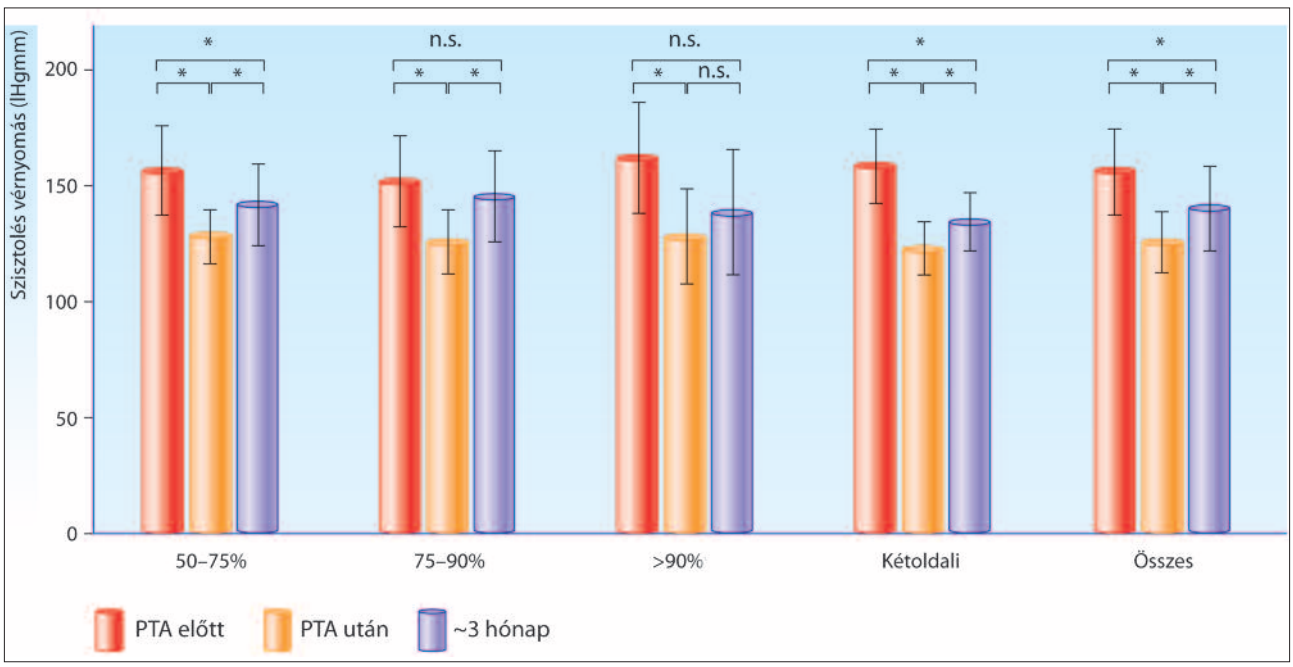
A nagyobb mértékű szűkület nem járt nagyobb antihypertensiv terápiás igénnyel (*1. táblázat*).

A gyógyszeres terápia módosulását elemezve elmondható, hogy az idő előrehaladtával nem nőtt a betegek terápiás igénye, sőt, két csoport esetében csökkenteni is tudtuk a kombinációban alkalmazott gyógyszerek számát (1. táblázat).

Az eGFR értéke a 3 hónapos kontroll esetén a kétoldali szűkületes csoportot leszámítva minden beteg-

1. táblázat. Alkalmazott gyógyszerkombinációk száma PTA előtt, után, illetve 3 hónappal a beavatkozást követően

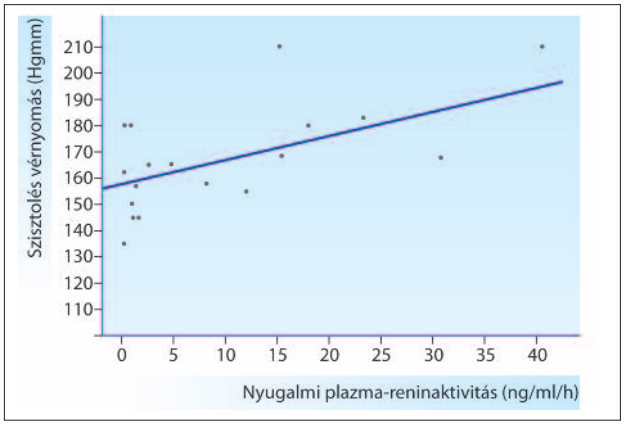
	Gyógyszerkombinációk száma		
	PTA előtt	PTA után	3 hónap
50–75%	5 ± 1,7	5 ±1,7	5 ±1,8
75–90%	4 ±1,7	4 ±2,0	3 ±1,7
>90	4 ±2,2	4 ±1,1	4 ±1,7
kétoldali	5 ±2,5	5 ±2,3	4 ±2,2
összes	5 ±2,0	5 ±2,0	5 ±1,9



1. ábra. A szisztolés vérnyomásértékek alakulása PTA (percutan transluminalis angioplastica) előtt, közvetlenül utána, illetve a három hónapos kontroll során (*p <0,05)

csoportban emelkedő – azaz javuló – tendenciát mutatott, bár a veseelégtelenség stádiuma így sem változott [eGFR (ml/min/1,72 m^2): 50–75%: 56,7 ± 26,5 *vs.* 58,8 ± 24,4; 75–90%: 53,6 ± 21,3 *vs.* 57,2 ± 24,4; >90%: 42,6 ± 24,9 *vs.* 50,6 ± 27,9; kétoldali: 53,2 ± 33,6 *vs.* 50,3 ± 20,4).

A nagyobb nyugalmi PRA magasabb vérnyomásértékkel társult (*2. ábra*).



2. ábra. A nyugalmi plazma-reninaktivitás (normáltartomány: 1,9–6,6 ng/ml/h) és a szisztolés vérnyomás összefüggése (n = 18; r2 = 0,18), p = 0,041; f(x) = 0,9188*x + 157,2

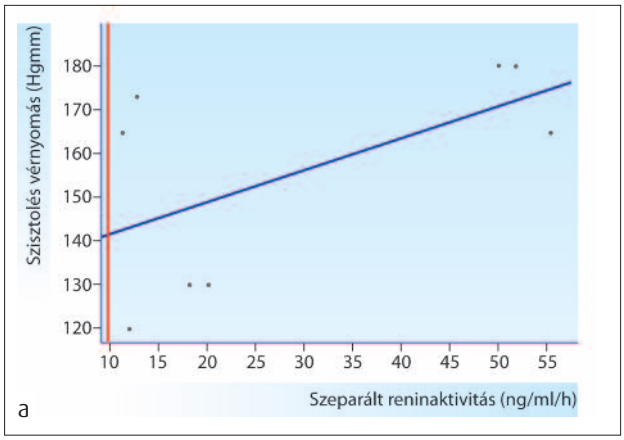
Az SPRA és a vérnyomás között nem találtunk összefüggést, ugyanakkor az adatok ábrázolásakor feltűnő volt, hogy az SPRA-értékek igen széles spektrumban helyezkedtek el, és az értékek két halmazba tömörültek. Ha külön csoportként kezeltük a 10 ng/ml/h alatti és feletti értékeket, és az elemzést eszerint végeztük el, akkor egyértelmű, erős pozitív összefüggés mutatkozott az SPRA és a vérnyomás között (*3. ábra a és b*).

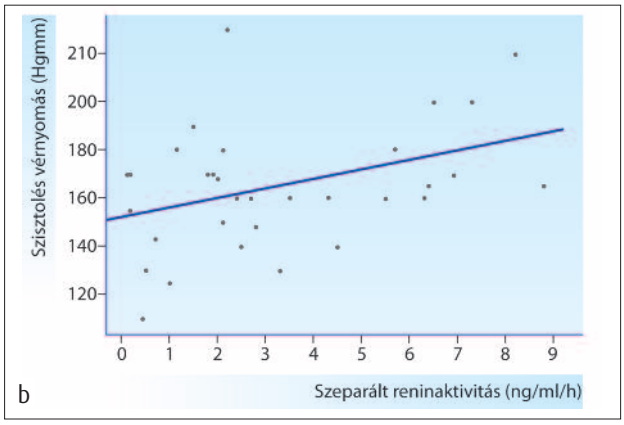
Nem volt összefüggés sem a RASZ mértéke és az SPRA-értékek között, sem pedig a RASZ mértéke, valamint az RI-értékek között.

Ugyanakkor az RI-értékek jól korreláltak az SPRA-értékekkel (*4. ábra*), azaz magasabb RI-hez nagyobb SPRA társult.

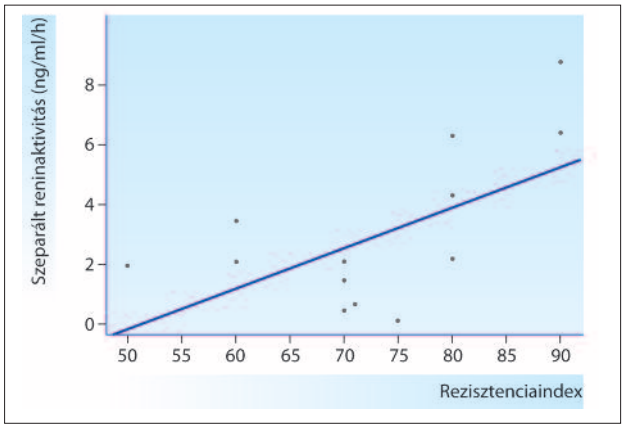
Nem volt szignifikáns összefüggés a vesefunkció és a RASZ mértéke között sem.

Az intervenciók során két alkalommal alakult ki a beavatkozáshoz köthető szövődmény (dissectio), amit még a beavatkozás során észleltek és elláttak. A femoralis behatolási kapuban négy betegben alakult ki haematoma, ezek lokális konzervatív kezelésre rendeződtek. Az angiográfiás kép alapján összesen négy betegnél írtak le FMD-t. A 80 intervencióra került szűkület közül 19 esetben csak bal, 32 esetben csak jobb és 29 esetben kétoldali RASZ igazolódott. Huszonhét beteg kórelőzményében szerepelt coronaria-, carotis- vagy perifériás ér szűkület. Az intervenciót követően 13 esetben alakult ki később restenosis, közülük négyen voltak generalizált érbetegek.





3. ábra. (a) A szeparált reninaktivitás és a szisztolés vérnyomás összefüggése (n = 8; r2 = 0,34), p = 0,066; f(x) = 0.7292*x + 134,3. (b) A szeparált reninaktivitás és a szisztolés vérnyomás összefüggése (n = 32; r2 = 0,15), p = 0,014; f(x) = 3,961*x + 151,9



4. ábra. A rezisztenciaindex és a szeparált reninaktivitás összefüggése (n = 14; r2 = 0,3220), p = 0,017 f(x) = 0.1342*x-6.884

Megbeszélés

RASZ esetén (1,2 millió amerikai biztosított adata alapján) az ischaemiás szívbetegség, a perifériás érbetegség, a cerebrovaszkuláris esemény és a szívelégte-

lenség incidenciája jelentősen meghaladja a RASZ-mentes betegekét. A mortalitásban is szignifikáns volt a különbség, 16,3% *vs.* 6,4%.[10]

Az intraglomerularis nyomás a szisztémás vérnyomás nagyfokú ingadozása mellett is képes állandó maradni a renalis autoreguláció révén, ami az afferens és efferens arteriolák alteráló rezisztenciájának köszönhető. A renalis autoreguláció nem képes fenntartani a normális intraglomerularis nyomást – és így a GFR-t –, ha a renalis perfúziós nyomás 70–85 Hgmm alá csökken, ami általában >70%-os RASZ esetén következik be. Elméletileg a perfúziós nyomás ilyen kritikus csökkenése szükséges ahhoz, hogy beinduljanak azok az intrarenalis adaptív események, amelyek RVHT-hoz és/vagy ischaemiás vesebetegséghez vezetnek. Ezek közül a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktiválódásának van kiemelkedő jelentősége. Egyoldali RASZ okozta vérnyomás-emelkedésnek időbeni lefolyás szerint három szakasza van. Az első szakaszban még magas a renin- és angiotenzin-II- (AngII-) szint, utóbbi a szisztémás vérnyomást közvetlen módon is emeli. Ekkor még nem jelentős a nátrium- (Na)- és vízretenció. A második szakaszban egyre jelentősebb az AngII-indukált aldoszterontermelés, és így a Na- és vízretenció is, de a reninszint is még emelkedett lehet. Tartósabban fennálló szűkület esetén (3. fázis) már mindkét vesében kifejezett kisér-károsodás alakul ki, és a magas vérnyomást ilyenkor már a só- és vízháztartás zavara tartja fenn, és a PRA normalizálódhat, vagy akár csökkenhet is.[12] Az intrarenalis kisér-károsodás mutatója a magas RI (>0,7 vagy >70%), ami ideálisan 0,6–0,65 vagy 60–65%.[25]

Az idő előrehaladtával az adaptív mechanizmusok már károsító tényezőként lépnek fel, és önmagukban tartják fenn a nehezen befolyásolható, akár terápiarezisztens HT-t. Hughes és mtsai már az 1980-as évek elején arról számoltak be, hogy korrekciós műtétet követően az RVHT 78%-ban megoldódott, ha a HT kevesebb, mint 5 évig állt fenn a beavatkozást megelőzően. Ez az arány azonban csak 25% volt akkor, ha hosszabb ideig állt fenn a HT.[9]

Sokkal kevesebbet tudni az RVHT mechanizmusáról kétoldali RASZ esetén. Összetettebb lehet a mechanizmus, részben a renin, részben a volumen játszhat benne szerepet, és úgy tűnik, hogy ekkor elsődlegesen az effektív keringő volumen nő meg.

Az RVHT első szakaszában és részben a másodikban is a reninszint emelkedik, de a széles körben elterjedt RAS-gátló vérnyomáscsökkentők miatt a perifériás plazmaszintek változékonyak – alacsony vagy normál is – lehetnek. Így önmagukban nem alkalmasak az RVHT szűrésére. Ugyanakkor kérdés, hogy igazolt szignifikáns mértékű egyoldali szűkület, de céltartományban levő vérnyomás esetén is figyelmen kívül kell-e hagyni a nem magas reninszintet. Kell-e ilyenkor intervenciót javasolni? Ilyen esetekben finomíthatja a képet, ha az eGFR 60 ml/min feletti vagy alatti. A vesevénából történő katéteres ún. SPRA-meghatározás igazolhatja – két oldal között ≥1,5-szeres aktivitáskülönbség – a RASZ hemodinamikai szerepét.[6]

A patomechanizmust figyelembe véve a hazánkban is forgalomban lévő direkt renininhibitor alkalmazása jó terápiás választás lehetne, azonban a nemzetközi ajánlásokban ez egyelőre még nem szerepel.[22]

RVHT esetén sok egyéb kérdés mellett az is vitatott, hogy milyen fokú szűkület esetén érdemes a PTA-t elvégezni. Van olyan vizsgálat, melyben a beválasztási kritérium 50–60%[18], míg más tanulmány azt bizonyította, hogy csak a 70%-ot meghaladó RASZ esetén van érdemi vérnyomáscsökkenés és/vagy vesefunkció-javulás.[13] Van olyan vélemény is, állatkísérletes modellekre támaszkodva, mely szerint 70–80%-ot meghaladó RASZ esetén várható csak jótékony hatás az intervenció után, és 70% alatt csak további megfigyelés javasolható.[12] A mi betegcsoportunkban a beavatkozások előtt egyeztettünk a beavatkozást végző radiológusokkal, és legalább 50–75%-os, vagy ezt meghaladó RASZ esetén történt intervenció.

Nincs egységes állásfoglalás az irodalomban arra vonatkozóan sem, hogy vajon a revaszkularizáció valóban hosszú távon csökkenti-e a vérnyomást és/vagy javítja-e a vesefunkciót.[23] Több nagyobb klinikai tanulmány számolt be arról, hogy RASZ esetében az angioplastica vagy sztentbeültetés nem csökkentette a halálos és nem halálos kimenetelű kardiovaszkuláris események, valamint a veseszövődmények előfordulását.[2, 5] Más tanulmányban viszont azt találták, hogy a betegekben tapasztalható volt a beavatkozást követően közvetlenül vérnyomáscsökkenés és vesefunkció-javulás, ezek az eredmények azonban csak átmenetinek bizonyultak.[24]

Betegeinkben a revaszkularizációt követően egyértelmű, szignifikáns mértékű szisztolés vérnyomás csökkenést (25–36 Hgmm közötti) lehet megfigyelni a beavatkozás előtti vérnyomáshoz képest, ami még 3 hónappal a beavatkozás után is megmaradt (6–24 Hgmm közötti). Az irodalmi adatoknak megfelelően beteganyagunkban is az atheroscleroticus alapú RASZ dominált, és az FMD gyakorisága is annak megfelelő.[21]

Azt, hogy az azonos mértékű szűkületekhez miért társultak ennyire különböző PRA-értékek, több, de egymással összefüggő tényezővel magyarázhatjuk. Az RVHT időbeni lefolyása során változik a PRA, de nem lehet megmondani, hogy egy adott betegnél milyen régóta állt fenn a RASZ, vagy milyen hosszú ideje volt a szűkület szignifikáns mértékű. Azaz a vizsgált betegekben a szűkületek pontos „életkora" ismeretlen volt. Ehhez csatlakozóan a mikrovaszkulatúra – hosszabb ideje fennálló RVHT esetén károsodottabb – állapota is befolyásolja a PRA-t. Ezt erősíti azon eredményünk, hogy a magasabb RI-értékhez magasabb SPRA társult. Mi sem találtunk összefüggést a szűkület mértéke és az RI-értékek, azaz a kis erek állapota között.

Eredményeink – nem találtunk kapcsolatot a szűkület mértéke és az RRS között – azt is megerősíteni lát-

szanak, hogy a RASZ elsődlegesen anatómiai jelenség, és nem feltétlenül jár együtt magasabb vérnyomással.[11]

Ugyanakkor a vesefunkció összefüggést mutatott a RASZ mértékével, azaz nagyobb fokú szűkület nagyobb mértékű vesefunkció-beszűküléssel járt. Ennek hátterében valószínűleg az áll, hogy a RASZ miatt csökkent vese-vérátáramlás még jó mikrovaszkulatúra esetén sem képes megfelelő intraglomerularis nyomást biztosítani.

Vizsgálatunkban limitáló tényező, hogy a legtöbb beteg folyamatosan szedett valamilyen RAAS-gátló vérnyomáscsökkentőt, amely befolyásolhatta a mért PRA-értékeket.

Összefoglaló megjegyzés

Igazolt, akár hemodinamikailag jelentős RASZ esetén egy esetleges endovaszkuláris intervenció előtt mindenképpen javasolt a vesék mikrovaszkulatúrájának az állapotfelmérése, és csak akkor érdemes indikálni a beavatkozást, ha abból előny(ök) várható(k), és az(ok) meghaladja(ák) az esetleges kockázatot.

A vizsgálat az SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Regionális Humán Orvosbiológiai Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának engedélyével (Ikt. sz.: 25/2017-SZTE) történt.

Irodalom

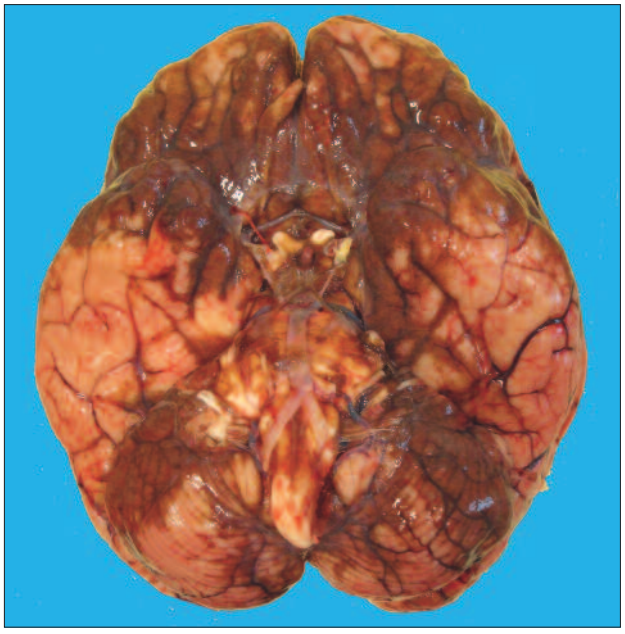
1. **Anderson JL, Halperin JL, Albert N, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK:** Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; **61:** 1555–1570.
2. **ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J:** Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 2009; **361:** 1953-1962.
3. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ:** Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; **42:** 1206-1252.
4. **Chrysochou C, Kalra PA:** Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 2009; **52:** 184–195.
5. **Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen DJ, Matsumoto AH, Steffes M, Jaff MR, Prince MR, Lewis EF, Tuttle KR, Shapiro JI, Rundback JH, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Dworkin LD; CORAL Investigators:** Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med 2014; **370:** 13-22.
6. **Dillon MJ:** The diagnosis of renovascular disease. Pediatr Nephrol 1997; **11:** 366-372.
7. **Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, Burke GL, Dean RH:** Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. J Vasc Surg 2002; **36:** 443-451.
8. **Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B:** ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. J Am Coll Cardiol 2006; **47:** 1239-1312.
9. **Hughes JS, Dove HG, Gifford RW Jr, Feinstein AR:** Duration of blood pressure elevation in accurately predicting surgical cure of renovascular hypertension. Am Heart J 1981; **101:** 408-413.
10. **Kalra PA, Guo H, Kausz AT, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Ishani A, Collins AJ, Foley RN:** Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. Kidney Int 2005; 68: 293-301.
11. **Karanikola E, Karaolanis G, Galyfos G, Barbaressos E, Palla V, Filis K: Endovascular Management of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis:** Post-Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions Era Winner or False Alarm? Vasc Specialist Int 2017; **33:** 1-15.
12. **Kolossváry E:** Renovascularis hypertonia. In: A hypertonia kézikönyve. Farsang Cs (ed.). Budapest: Medintel Könyvkiadó; 2010. p. 323-336.
13. **May AG, De Weese JA, Rob CG:** Hemodynamic effects of arterial stenosis. Surgery. 1963; **53:** 513-524.
14. **Mehta AN, Fenves A:** Current opinions in renovascular hypertension. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2010; **23:** 246–249.
15. **Persu A, Giavarini A, Touzé E, Januszewicz A, Sapoval M, Azizi M, Barral X, Jeunemaitre X, Morganti A, Plouin PF, de Leeuw P; ESH Working Group Hypertension and the Kidney:** European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. J Hypertens 2014; **32:** 1367-1378.
16. **Rao RK, Hood DB, Weaver FA:** Current endovascular management of atherosclerotic renal artery stenosis. Surg Clin North Am 2004; **84:** 1353-1364.
17. **Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH:** Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? Eur Heart J 2014; **35:** 1245-1254.

18. **Rundback JH, Sacks D, Kent KC, Cooper C, Jones D, Murphy T, Rosenfield K, White C, Bettmann M, Cortell S, Puschett J, Clair DG, Cole P; American Heart Association Councils on Cardiovascular Radiology, High Blood Pressure Research, Kidney in Cardiovasuclar Disease, and Clincial Cardiology.; Society of Interventional Radiology FDA Device Forum Committee:** Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. J Vasc Interv Radiol 2002; **13:** 959–974.
19. **Safian RD, Textor SC:** Renal-Artery Stenosis. N Engl J Med 2001; **344:** 431-442.
20. **Sanidas EA, Seferou M, Papadopoulos DP, Makris A, Viniou NA, Chantziara V, Cennimata V, Papademetriou V:** Renal Fibromuscular Dysplasia: A Not So Common Entity of Secondary Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2016; **18:** 240-246.
21. **Shivapour DM, Erwin P, Kim ES:** Epidemiology of fibromuscular dysplasia: A review of the literature. Vasc Med 2016; **21:** 376-381.
22. **Tiradentes RV, Santuzzi CH, Claudio ER Mengal V, Silva NF, Neto HA, Bissoli NS, Abreu GR, Gouvea SA:** Combined Aliskiren and L-arginine treatment reverses renovascular hypertension in an animal model. Hypertens Res 2015; **38:** 471-477.
23. **Van der Niepen P, Rossignol P, Lengelé JP, Berra E, Sarafidis P, Persu A:** Renal Artery Stenosis in Patients with Resistant Hypertension: Stent It or Not? Curr Hypertens Rep 2017; **19:** 5. doi: 10.1007/s11906-017-0703-8.
24. **van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA:** The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. N Engl J Med 2000; **342:** 1007-1014.
25. **Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE Pontremoli R:** Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. J Hypertens 2014; **32:** 149–153.

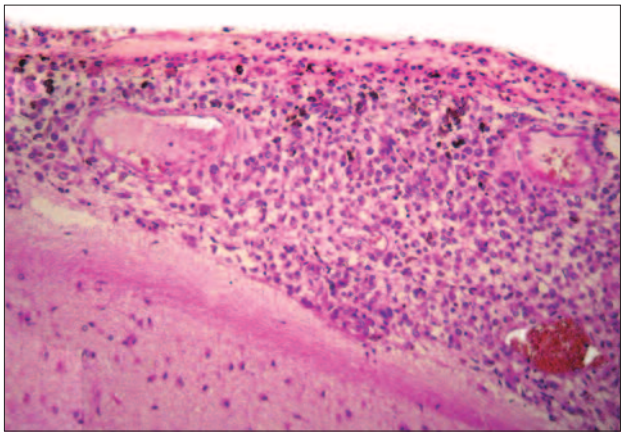
Levelezési cím: Dr. Nádasdi Bernadett
Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika,
Nephrologia-Hypertonia Centrum
6720 Szeged, Korányi fasor 8.
e-mail: beernaadeett@gmail.com

MELANOMATOSIS LEPTOMENINGIS

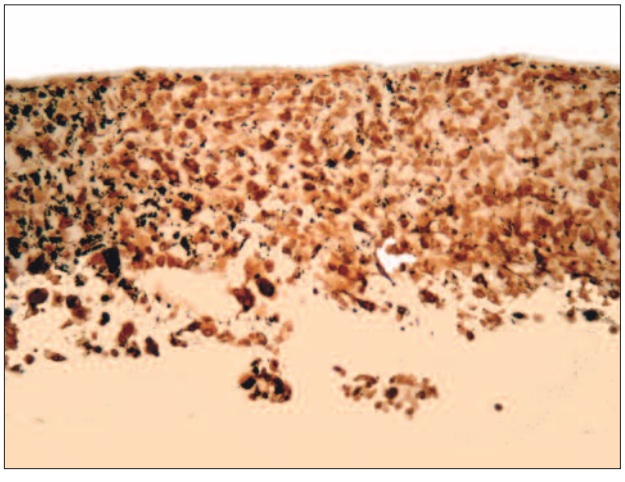
Dr. Krutsay Miklós



1. ábra.
Melanomatosis leptomeningis
(bőrmelanoma eltávolítása után 21 évvel jelentkezett)



2. ábra.
Melanomatosis leptomeningis. HE-festés



3. ábra.
Melanomatosis leptomeningis. Argentaffin reakció

RÉGI KÖRTEMPLOMOK RÓMÁBAN

Dr. Krutsay Miklós

A római körtemplomok többnyire antik épületek, amelyek közül egyeseket alkalmassá tettek a keresztény kultusz számára. Új templomokat ilyen formában keveset építettek, mert az alaprajz liturgikus szempontból kedvezőtlen volt: a szentélyt a hajótól nem lehetett hangsúlyos módon elválasztani. Napjainkban a II. Vatikáni Zsinat által preferált „szembemiséző" oltárok használata feleslegessé tette a merev elkülönítést.

A város legrégebbi körtemploma: *Hercules Victor (A Győztes Herkules)* tiszteletére épült az i. e. I. sz.-ban (P.za della Bocca della Verità, *1. ábra*). Központi, henger alakú helyiségét (cella) 10 m átmérőjű körben oszlopok övezik. Régebben Vesta-templomnak tartották. A XII. sz.-ban keresztény templom lett, Santo Stefano delle Carrozze, majd a XVII. sz.-ban Santa Maria del Sole néven. Jelenleg csak kívülről tekinthető meg.



1. ábra. Hercules Victor temploma

A *Pantheont* (P.za della Rotonda, *2. ábra*) M. V. Agrippa, Augustus császár veje építtette i. e. 27–25-ben. Hadrianus császár 125-ben teljesen átépíttette. 43,4 m belső átmérőjű, dob nélküli, félgömb alakú kupolája mint vasmentes betonkupola a legnagyobb a világon. Megvilágítását a kupola tetején lévő, 9 m átmérőjű fedetlen, kerek nyíláson át kapja. 609-ben keresztény templommá alakították, Santa Maria ad Martyres-néven. Hat oldalkápolnája van. Benne található Raffaelló és két olasz király sírja.

A *San Bernardo alle Terme* (Szt. Bernát-) templomot (P.za San Bernardo, *3. ábra*) Domitianus császár egykori fürdőjének egyik rondellájából alakították ki 1600-ban. Három oltára van. 22 m átmérőjű, félgömb



2. ábra. A Pantheon

alakú kupolája a harmadik legnagyobb Rómában. Lanternája van, belsejét nyolcszögletű kazetták díszítik. Kupoladobja is nyolcszögletű. A ciszterci szerzetesek gondozzák.



3. ábra. A San Bernardo-templom

A *Tempio di Romolót* (Foro Romano, *4. ábra*) Maxentius császár építtette fiatalon meghalt fia mauzóleumának 309-ben. A Forum Romanumra nyíló bronzkapuja még az eredeti. A 14 m átmérőjű, félgömbkupolás körtemplom hátoldalával csatlakozik a Santi Cosma e Damiano in Via Sacra templomhoz. Ebből egy ablakon át betekinthetünk a mauzóleum belsejébe, amely jelen-



4. ábra. Romulus temploma

leg üres. Régebben egy hatalmas, nápolyi betlehem állt benne. Ez most megkisebbítve a templom melletti kolostor egyik termében látható.

A *Santa Costanza* (Szt. Constantina-) templom (Via di Santa Agnese, *5. ábra*) a IV. sz.-ban épült Nagy Konstantin leányai (Constantina és Helena) mauzóleumának. A 22,5 m átmérőjű, kerek épület csatlakozott a tőle jobbra látható, rommá vált, IV. sz-beli Szt. Ágnes bazilikához. (A közeli, most is fennálló Szt. Ágnes bazilikát a VII. sz.-ban építették.) Constantina, aki Constantius Gallus antiochiai alcsászár felesége volt, csak későbbi legenda alapján került a szentek soraiba. Az ő tiszteletére a mauzóleumot 1252-ben templommá szentelték. 11,5 m átmérőjű, félgömb alakú kupolája 12 ablakos dobon nyugszik. Egyetlen oltára a 12 oszlop-



5. ábra. A Santa Costanza

párral határolt kupolatér közepén áll. Az oszlopokon kívüli körfolyosó boltozatát borító eredeti mozaikok növények és állatok mellett a szőlőművelés és a szüret jeleneteit ábrázolják. Ezek a legrégebbi keresztény mozaikok Rómában. Az egyik császárleány díszes porfirszarkofágja fennmaradt, és ma a Vatikáni Múzeumban található, másolatát a kápolnában láthatjuk.

A *Santo Stefano Rotondo al Celio* (Szt. István-kerektemplom, Via Santo Stefano Rotondo, *6. ábra*) antik épületek romjain az V. sz.-ban épült. Középen álló főoltárát eredetileg két oszlopgyűrű vette körül, és átmérője 66,5 m volt. 1454-ben a külső oszlopgyűrűt befalazva, 42 m átmérőjűre megkisebbítették. Falán vér-



6. ábra. A Santo Stefano Rotondo

tanúság jeleneteit ábrázoló freskók Pomarancziótól (1583). Fedélszéke nyitott, teteje kúp alakú. A magyarok egyik nemzeti temploma. A XV-XVI. sz.-ban a pálosoké volt, 1580-óta a jezsuiták által vezetett Pápai Német-Magyar Kollégium gondozza.

A *San Teodoro al Palatino* (Szt. Tódor-) templom a VI. sz.-ból származik (Via di San Teodoro, *7. ábra*).



7. ábra. A San Teodoro

Alacsony kupoladobja és teteje nyolcszögletű. Három oltára van, a főoltár apszisának boltozatán a mozaik még eredeti. II. János Pál pápa a templomot ökumenikus gesztusként átengedte az ortodox görögkeletieknek.

Donato Bramante 1502-ben épített egy körkápolnát Szt. Péter apostol tiszteletére a spanyol ferencrendiek kolostorának udvarán (*Tempietto di Bramante,* P.za di San Pietro in Montorio, *8. ábra*). Az oszlopokkal körülvett, félgömbkupolás, mindössze 4,5 m belső átmérőjű épület állítólag azon a helyen áll, ahol az apostolt keresztre feszítették. Az alsó, föld alatti kápolna padozatán mélyedés jelöli a kereszt helyét. (Az újabb kutatások szerint a kivégzés a Vatikán területén történt.) A reneszánsz stílusú templomocska a művészettörténetben tökéletes arányairól nevezetes.



8. ábra. A Tempietto

A Via Appia Antica No. 57 előtt, az út mellett álló kis körkápolnát (*Cappella di Reginald Pole, 9. ábra*) az angol R. Pole bíboros, VIII. Henrik ellenfele 1539-ben építtette annak emlékére, hogy megmenekült a király által felbérelt orgyilkosoktól.

A 4,5 m átmérőjű *San Giovanni in Oleo* (Olajban-főtt Szt. János-) kápolnát Benoît Adam francia prelátus építtette 1509-ben, a Porta Latina belső oldala mellé (*10. ábra*). 1657-ben F. Borromini újjáépítette és kúpos



9. ábra. A San Giovanni in Oleo

tetejének csúcsát kővirággal díszítette. A hagyomány szerint a pogányok itt főzték olajban Szt. János evangelistát, de ő sértetlen maradt.



10. ábra. A Cappella di Reginald Pole

ÉJSZAKÁNKÉNT A FEJE BESZÉL A SZÍVÉVEL

Találkozás Sárközy Pál Párizsban élő festőművésszel

Lőrincz Sándor

Párizs színes forgataga, talán a Montmartre kissé mondén világa is megidéződött Sárközy Pál festőművész május eleji kiállításmegnyitóján a Somogy Megyei Kormányhivatal galériájában. A fények városában élő művészt nyolcvankilencedik születésnapja alkalmából Edit Piaf-sanzonokkal köszöntötte Balázs Izolda énekművész, aki még termetre is hasonlít a korán elhunyt, madártestű énekes-színészre.

Bár az idős grafikus és festőművész mellé odakészítették a karosszéket, a magát magyarnak valló ötgyermekes alkotó – Nicolas Sarkozy, Franciaország egykori köztársasági elnökének szálfatermetű édesapja – inkább állva maradt, s úgy figyelte a kaposvári tárlatmegnyitó eseményeit és fogadta a jókívánságokat.



A művész, Szolnok díszpolgára, kezdetben ugyan kissé szabadkozik, de remekül beszél az anyanyelvén. Annak viszont nem örül, hogy a családjában nem értik e nyelvet, hiába vallja magát magyarnak. Hatvankilenc esztendeje elhagyta a szülőföldjét, ám a nyelvet megőrizte, az emigráció nem változtatta meg a bölcsőringató tájhoz fűződő érzéseit, s az emlékek is gyakran feltörnek benne. A Szolnok közeli Alattyán látta meg Isten egét, s nemesi családba születvén, korán hozzászokott a jómódhoz. Nemcsak a kulturális ügyekkel foglalkozó édesapja, de már a nagyapja is tagja volt egykoron Szolnok városi tanácsának. A közigazgatás, a városfejlesztés azonban tőle távol áll. Már kisgyermekként felfigyeltek bámulatos rajzkészségére, különleges látásmódjára, kreativitására.

A gyermekeinek és unokáinak ajánlott, Egy teljes élet című, Frédérique Drouin közreműködésével írt és a Kossuth Kiadó által megjelentetett önéletrajzi ihletettségű művében a háta mögött hagyott évtizedeket veszi nagyító alá, és gazdag fotómelléklettel is illusztrálja az életét. Felelevenít meghatározó családi momentumokat, a premontrei szerzeteseknél töltött időt, a franciatanulás nehézségeit, az emigráció lelki rezzenéseit, a kezdeti otthontalanságot, majd a honfitársak segítségét. Fiatalon elhunyt édesapjára is emlékezik, miközben különös rajongással az egekig magasztalja édesanyját, „mutterkát”, és sokáig időzik a szebbik nemhez fűződő, meglehetősen beszédes történeteknél. Nem véletlenül szögezi le mindjárt könyve legelején: „Annyi mindent mondtak rólam … Ha az öröm bűn, és ha a bűnökből keletkezik az ördög, akkor én vagyok az ördög. Az Isten engem nem fogadna el, mert túl sok nőt ismertem. Ez így igaz. Mert nem voltam jó apa. Meglehet. De mindig betartottam az ígéreteimet. Mondjuk el az igazságomat is. Ez is ér annyit, mint sok másé.”



Tavaszi csók

Szerelmekből és házasságokból jutott bőven, de számára – mint ahogy a könyv címe is jelzi – csak így volt teljes az élet, hiszen a szerelem, a szenvedély doppingszer. Természetesen a hölgyeknek is meghatározó szerep jutott abban, hogy tökéletesítse a tudását, és a cégek, a grafikai stúdiók, de a kortárs művészvilág képviselői is felfigyeljenek tehetségére. Párizsba kijutván egy idő után így már nem kellett a metró szellőzőnyílásához tapadva melegednie – mint megérkezésekor –, hanem fokról fokra előrébb juthatott a művészeti életben. A kisnemesi család sarjaként született „mezítlábas” párizsi kénytelen volt eltávolodni „származási gőgjétől”, s így kellett bebizonyítania, mire képes. Később a reklám- és marketingszakma ismert alakjává vált, kedvelt grafikus, majd festőművész és műgyűjtő lett. Egy időben olyan világcégeknél dolgozott, mint a Dior és a L’Oréal, majd létrehozott egy saját stúdiót, hogy fotóval, alkalmazott grafikával, reklámfilmekkel szerezzen babérokat, és adjon munkát másoknak is.

„Azt mondják a magyarokról, hogy számukra a



költészet helyettesíti a történelmet. Lehet, hogy én is nagyobbnak, többnek akartam látni az életet, mint a valóság, és ez mentett meg. Még ha néha úgy gondolom is, hogy ha mindezt újra kellene kezdeni, ma már nem kezdeném újra. Túl sok volt a szenvedés. Amikor az ember húszéves korában elveszíti gyökereit, akkor egy csecsemő bőrében találja magát, de Napóleon hódító szellemével. A Dunától a Szajnáig eljutni sokkal inkább volt megpróbáltatás, mint eposz" – summáz őszintén könyvében, amelyhez jó néhány éve Magyarországon gyűjtött levéltári dokumentumokat családjáról, hogy azokat is felhasználja tervezett életrajzi írásában.

Életműve Franciaországhoz kötődik, ám mint vallja, a lelke magyar, és azt szeretné, ha minél több alkotása szülőhazájában maradna. Előbb magyarországi kiállításokon, de a közeljövőben számos más országban is paravánra kerül majd a párizsi kollekció. Kaposvárról a szomszédos Romániába vándorol a gazdag retrospektív tárlat anyaga, amelyet Fülemen Róza válogatott kiváló hozzáértéssel. Novemberben a kínaiak ismerkedhetnek meg a magyar származású festőművész alkotásaival; Pekingben nyílik tárlata, de korábban már Kairóban és Moszkvában is volt kiállítása.



Szellemek

Az életöröm, a humor és a groteszk együtt jelenik meg a kormányhivatal galériájának kiállításán. Sárközy Pál képzelet szülte, gyakran élénk színvilágú képei derűt hoznak a mindennapokba, de számos műve között ott bujkál az elmúlás gondolata is. Némelyik alkotása plakátot, míg más fotót idéz. A mester különböző korszakaiból jó érzékkel válogatott munkák felrázzák és jókedvre derítik az embert. Főleg a bohócfigurák, a fiatalabb vagy éltesebb bajazzók, harlequinek, clownok – nevezzük őket bárhogyan is –, akik tele vannak érzéssel, szeretettel, bölcsességgel, vidámsággal, részvéttel és szomorúsággal. Nem közömbös, hogy olykor a művész önarcképét idézik. A Marionett című műve például akkor készült, amikor „bárhova rángatható" volt, vagyis minden munkát el kellett vállalnia, hogy meg tudjon élni a családjával. A Szerencselovagom című festmény időskori arcmását sejteti, míg a Nevem: senki a bájos arcú, tágra nyílt tekintetű olasz filmszínésznőt, Giulietta Masinát varázsolja elém az Országúton című filmből, Federico Fellini ikonikus alkotásából.

S hogy miként születik egy-egy festmény, Sárközy Pál azt mondta, éjszakánként a feje beszél a szívével, ezért amikor reggel felébred, már tudja, mit kezdjen a vászonnal. A tizenhét unokával büszkélkedő művész vallja: csak a napi nyolc-tíz, alkotással töltött óra révén teljes az élete. Még most is fest, közel a kilencvenhez, s nemcsak hét közben, hanem hétvégenként is, megállíthatatlanul. Fő inspirátora a gondolat. Azt mondja: a legnagyobb siker az, ha az ember dolgozhat. Ő mindig szerelmes volt a munkába, csakúgy, mint a nőkbe…



Marionett

Sárközy Pál kaposvári kiállításmegnyitója jelképes kézfogó is volt Franciaország és hazánk, Párizs és Polány között. Ellenberger Tamás, a somogyi megyeszékhelyhez közel fekvő település polgármestere ugyanis átnyújtotta a festőművésznek a településre álmodott művészfalu első számú telkének adományozó levelét. A grandiózus tervek szerint a jövőben erre a célra kijelölt telkeken egy európai művészfalu jöhet létre, ahol a művészvilág illusztris képviselőit „testközelből" ismerhetjük meg, alkotás közben találkozhatunk velük. S akinek jó szeme van, az mindeközben azt is megfigyelheti majd, milyen műfajban és milyen technikával születnek a kortárs alkotások, s miként bontakozik ki a jövő képzőművészete.

Fotó: Kovács Tibor. Másodközlés. Megjelent a Mértékadó 2017. május 29-i számában a kiadó és a szerző engedélyével.

emozul®

gyomornedv-ellenálló kemény kapszula *esomeprazol*
20 mg, 40 mg



Emozul: pelleteket tartalmazó kapszula gyógyszerformában[1]

A sava agyoncsapva

Szabadalom védett [2]

Emozul 20 mg és 40 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula 20,0 mg illetve 40,0 mg ezomeprazol (ezomeprazol-magnézium formájában) kapszulánként. Szacharózt tartalmaz. **Jav.:** *Feln. és serd.(12 éves kortól):* GERD: erozív reflux oesophagitis; gyógyult oesophagitises betegek hosszú távú kezelése, relapszus megelőzése; tüneti kezelése. H. pylori eradikációja (antibakt. terápiás protokollal kombinálva): H. pylori fertőzéshez társuló nyombélfekély gyógyítása; relapszusának megelőzése. *Feln.:* Folyamatos NSAID kezeléshez; társuló gyomorfekélyek gyógyítása; megelőzése veszélyeztetett betegek esetében. Hosszan tartó kezelés ismételten vérző peptikus fekélyek intravénás kezeléssel indukált prevencióját követően. Zollinger–Ellison-szindróma kezelése. **Adagolás:** A kapszulákat egészben, folyadékkal kell lenyelni. Nem szabad széttörni vagy szétrágni. Nyelési nehézség esetén a kapszula felnyitható, a pelletek fél pohár szénsavmentes vízben elegyíthetők, nyelésképtelen betegeknél gyomorszondán át adható. *Feln. és serd. (12 éves kortól):* GERD kezelés: napi 1×40 mg, 4 hétig. Relapszus megelőzése: napi 1×20 mg. GERD tüneti kezelése: napi 1×20 mg, akiknek nincs oesophagitisük, 4 hétig. *Feln.:* H. pylori eradikációja, nyombélfekély gyógyítása, peptikus fekély relapszus megelőzése: kombinációban, 2×20 mg Emozul + 1000 mg amoxicillin + 500 mg klaritromicin, 7 napig. NSAID-hoz társuló fekély: napi 1×20 mg, 4 8 hétig, megelőzésnél 20 mg egyszer naponta. Ismétlődő peptikus fekélyvérzés intravénásan indukált prevenciója után, naponta 1x40 mg 4 héten át. Zollinger Ellison szindróma: kezdő adag naponta 2x40 mg, ezután az adagot egyedileg kell beállítani. *Serd.(12 éves kortól):* H.Pylori fertőzéssel kapcsolatos duodenális fekély kezelése: Jav.adag: 30-40kg testsúlynál: napi 1x20 mg Emozul+ 750 mg amoxicillin+ klaritromicin 7,5 mg/ttkg naponta 2x, 1 héten át; 40kg felett: napi 1x20 mg Emozul+ 1g amoxicillin+ 500 mg klaritromicin napi 2x, 1 héten át. **Ellenjav.:** Gy. érz. a hatóanyagra vagy a segédanyagokra ill. szubsztitutált benzimidazolokra. Nem adható együtt nelfinavirral. **Figyelm.:** Bármilyen súlyos tünet felléptekor és gyomorfekély gyanúja esetén a fekélyes terület malignitását előzetesen ki kell zárni, mivel az Emozul-kezelés elfedheti a malignitásra utaló tüneteket és késleltetheti a diagnózist. A hosszú távú kezelésben részesülő betegeket (különösen azokat, akik 1 évnél hosszabb ideig kapták a gyógyszert) rendszeresen ellenőrizni kell. A szükség szerint alkalmazott kezelésben részesülő betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ha tüneteik jellege megváltozik, keressék fel orvosukat. Az ezomeprazol szükség szerint való alkalmazása esetén, az ezomeprazol ingadozó plazmakoncentrációja miatt a más gyógyszerekkel történő esetleges interakció veszélyére oda kell figyelni. Ha az ezomeprazolt *H. pylori* eradikációjára rendelik, a hármas kombináció összes komponensére vonatkozóan figyelembe kell venni a lehetséges gyógyszerkölcsönhatásokat. A klaritromicin a CYP3A4 erős gátlószere, ezért a klaritromicin ellenjavallatait és kölcsönhatásait is szem előtt kell tartani, amikor hármas kombinációval kezelnek más, CYP3A4 enzim által metabolizált gyógyszereket (pl. ciszapridot) egyidejűleg szedő betegeket. A protonpumpa-gátló kezelés során kismértékben fokozódhat a (pl. *Salmonella és Campylobacter* okozta) gyomor-bél fertőzések kockázata. Ezomeprazol és atazanavir együttes alkalmazása nem javasolt. Amennyiben atazanavir és protonpumpa gátló együttes alkalmazása megítélés szerint mégis szükségszerű, szoros klinikai megfigyelés javasolt 400 mg ra emelt atazanavir dózis és 100 mg ritonavir kombináció alkalmazása mellett; a 20 mg os ezomeprazol dózist nem szabad túllépni. Az ezomeprazol egy CYP2C19 inhibitor. Amikor elkezdjük vagy befejezzük a kezelést, figyelembe kell venni a lehetséges kölcsönhatásokat a CYP2C19 által metabolizált gyógyszerekkel. Kölcsönhatást figyeltek meg a klopidogrél és az omeprazol között. Óvatosságból nem javasolt az ezomeprazol és a klopidogrél együttes alkalmazása. *Kölcsönhatás laboratóriumi vizsgálatokkal:* A megnövekedett CgA szint zavarhatja a neuroendokrin tumorok vizsgálatait. Az ezomeprazol kezelést 5 nappal a CgA meghatározás előtt ideiglenesen fel kell függeszteni, hogy ezt a kölcsönhatást elkerüljük. Az ezomeprazol más gyomorsav-elválasztást gátló gyógyszerekhez hasonlóan csökkentheti a B12 vitamin (cianokobalamin) felszívódását a csökkent gyomorsav-elválasztásnak vagy gyomorsavhiánynak köszönhetően (hypochlorhydria, achlorhydria). Hosszú távú alkalmazásánál csökkenhet a szervezetben a B12-vitamin raktározott mennyisége. A legalább 3 hónapon, és a legtöbb esetben egy éven keresztül protonpumpa-gátlókkal kezelt betegekben súlyos hipomagnezémiáról számoltak be. A hipomagnezémia olyan súlyos tünetekkel jelentkezhet, mint például kimerültség, tetánia, delírium, konvulzió, szédülés, kamrai ritmuszavar, mely tünetek gyakran észrevétlenül kezdődnek és eleinte figyelmen kívül hagyják őket. Fokozott figyelem, ha a betegek egyidejűleg digoxint, vagy olyan gyógyszereket szednek, melyek hipomagnezémiát okozhatnak (pl.: diuretikumok). A protonpumpa-gátlók főként nagy adagok és hosszú távú alkalmazás során (több mint 1 év), mérsékelten növelhetik a csípő-, csukló- és gerinctörések kockázatát, főként idősekben, vagy olyan betegeknél, akiknél egyéb ismert kockázati tényezők is fennállnak. Megfigyeléses vizsgálatok szerint a protonpumpa-gátlók 10-40 %-kal növelik meg a törések kockázatát. **Mellékh.:** fejfájás, hasi fájdalom, székrekedés, hasmenés, bélgázok, hányinger / hányás, perifériás oedema, álmatlanság, szédülés, paraesthesia, aluszékonyság, forgó jellegű szédülés, szájszárazság, májenzimek fokozott aktivitása, dermatitis, viszketés, bőrkiütés, csalánkiütés, csípő-, csukló-, vagy gerinctörések. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). **Forg.eng. jogosultja:** KRKA, d.d., Novo mesto, Szlovénia. **Alk. érv.:** 2015. 11. 07.

	Bruttó fogyasztói ár (Ft)	Normatív támogatási összeg (Ft)	Térítési díj normatív támogatás esetén (Ft)	Közgyógyon kiváltható-e
Emozul 20 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula 28x	1 064	126	938	✓
Emozul 40 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula 28x	1 899	252	1 647	✓

Az árak 2017. október 1-jétől érvényesek.
A mindenkori aktuális árakkal kapcsolatos bővebb információkat a NEAK honlapján - http://neak.gov.hu/ - találhat.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer teljes alkalmazási előírását vagy forduljon a gyártó magyarországi képviseletéhez: Krka Magyarország Kft., 1036 Budapest, Pacsirtamező utca 5. I/3. Tel.: (1) 355 8490; Fax: (1) 214 9520.

Irodalom:
[1] Emozul alkalmazási előírás; OGYI-T-21181 (2015. november 7.)
[2] European Patent Office (EPO), Munich. [http://www.epo.org] (12. 12. 2014) Szabadalmi védettség: Az esomeprazol hatóanyag szintézise, és a speciális gyógyszerformulálás.

Az anyag lezárásának dátuma: 2017. szeptember 28. - Hungary, Emozul_Ad210x273_201709

KRKA

Fejlesztés és tudás az egészségnek szentelve. Épp ezért kitartóan és elkötelezetten dolgozunk egyetlen cél — kiváló minőségű, hatásos és biztonságos gyógyszer fejlesztése érdekében.

doreta® SR

tramadol/paracetamol 75 mg/650 mg
retard tabletta

ÚJ[1]



Egyedülálló retard tramadol kombináció a magyar piacon.[1,2]

Doreta® SR – Innováció a hatékony fájdalomcsillapításért.

Doreta SR 75 mg/650 mg retard tabletta 75 mg tramadol-hidrokloridot (ami egyenértékű 65,88 mg tramadollal) és 650 mg paracetamolt tartalmaz retard tablettánként. **Terápiás javallatok:** mérsékelt-súlyos fájdalom tüneti kezelésére javallott, felnőttek és 12 éven felüli serdülők számára. Alkalmazását olyan betegekre kell korlátozni, akik mérsékelt-súlyos fájdalma megítélés alapján tramadol és paracetamol kombinációját igényli. **Adagolás és alkalmazás:** Az adagot a fájdalom intenzitása és az egyes betegek érzékenysége szerint kell beállítani. Általában a fájdalomcsillapítás szempontjából legkisebb hatékony adagot kell kiválasztani. Kezdő adagként egy, legfeljebb két Doreta SR retard tabletta ajánlott (ami egyenértékű 75 mg illetve 150 mg tramadol-hidrokloriddal és 650 mg illetve 1300 mg paracetamollal). További adagok szükség szerint bevehetők, azonban nem szabad túllépni a napi 4 tablettát (ami egyenértékű 300 mg tramadol-hidrokloriddal és 2600 mg paracetamollal). Az adagolási intervallum nem lehet rövidebb tizenkét óránál. A Doreta SR semmilyen körülmények között sem alkalmazható a feltétlenül szükségesnél hosszabb ideig. Ha a betegség természete és súlyossága miatt ismételt alkalmazás, vagy hosszú távú kezelés szükséges, akkor gondos, rendszeres monitorozással kell értékelni (lehetőség szerint kezelési szüneteket tartva), hogy szükséges-e folytatni a kezelést. *Gyermekek:* A Doreta SR hatásosságát és biztonságosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A kezelés ezért nem ajánlott ebben a betegcsoportban. *Idősek:* 75 éves korig dózismódosítás nem feltétlenül szükséges, amennyiben klinikailag megnyilvánuló máj- vagy veseelégtelenség nem áll fenn. 75 éven felüli betegeknél az elimináció elhúzódhat. Ezért, amennyiben szükséges, az adagolási intervallumot meg kell nyújtani a beteg igényei szerint. *Vesekárosodás:* Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a tramadol eliminációja késleltetett. Ilyen esetben az adagolási intervallumok a beteg igényei szerint történő megnyújtását gondosan mérlegelni kell. *Májkárosodás:* Májkárosodásban szenvedő betegeknél a tramadol eliminációja késleltetett. Ezeknél a betegeknél gondosan mérlegelendő az adagolási intervallum növelése a beteg igénye szerint. Paracetamol tartalma miatt a Doreta SR súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem alkalmazható. Szájon át történő alkalmazásra. A retard tablettákat egészben, elegendő mennyiségű folyadékkal kell lenyelni. A tablettákat nem szabad összetörni vagy szétrágni. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Alkohol, általtószerek, centrálisan ható fájdalomcsillapítók, opioidok vagy pszichotróp gyógyszerek okozta akut mérgezés. A Doreta SR nem alkalmazható olyan betegeknél, akik monoamino-oxidáz gátlókat kapnak, vagy ezen gyógyszerek megvonását követő két héten belül vannak. Súlyos májkárosodás. Kezeléssel nem kontrollált epilepszia. Terhesség: Mivel a Doreta SR egy fix hatóanyag-kombináció, melyben az egyik hatóanyag a tramadol, a terhesség alatt nem alkalmazható. Szoptatás: Mivel a Doreta SR egy fix hatóanyag-kombináció melyben az egyik hatóanyag a tramadol, a szoptatás alatt legfeljebb egyszer alkalmazható vagy alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni. A tramadol-hidroklorid álmosságot vagy szédülést okozhat – ezt alkohol vagy más központi idegrendszeri depresszánsok fokozhatják. Amennyiben a beteget ez érinti, a betegnek nem szabad vezetnie vagy gépeket kezelnie. **Mellékhatások:** A paracetamol/tramadol kombinációval elvégzett klinikai vizsgálatok során leggyakrabban bejelentett mellékhatások a betegek több mint 10%-ánál megfigyelt hányinger, szédülés, és álszékonyság voltak. Ezen kívül gyakori a zavart állapot, kedélyváltozások (szorongás, idegesség, euphoria), alvászavarok, fejfájás, remegés, hányás, székrekedés, szájszárazság, hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar, flatulentia, hiperhidró-zis, viszketés. *A tramadol-túladagolás tünetei:* Tramadol-mérgezés esetén elvileg a többi centrálisan ható fájdalomcsillapítóéhoz (opioidokéhoz) hasonló tünetekre kell számítani. Ezek elsősorban a következők: pupillaszűkület, hányás, szív-érrendszeri összeomlás, akár kómáig súlyosbodó tudatzavar, görcsrohamok, akár légzéslelállásig fokozódó légzésdepresszió. *A paracetamol-túladagolás tünetei:* A túladagolás különös aggodalomra ad okot kisgyermekeknél. A paracetamol túladagolás tünetei az első 24 órában: sápadtság, hányinger, hányás, étvágytalanság és hasi fájdalom. A májkárosodás 12-48 órával lenyelés után válhat észlelhetővé. Glukózanyagcsere-rendellenességek és metabolikus acidosis léphetnek fel. Súlyos mérgezésben a májelégtelenség encephalopathiáig, kómáig súlyosbodhat és halállal végződhet. Heveny veseelégtelenség akut tubuláris necrosissal még súlyos májkárosodás hiján is kialakulhat. Szívritmuszavarokról és pancreatitisről is beszámoltak. **Megjegyzés:** ❋❋ (két keresztes).Osztályozás: **II. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Forg.eng jog.:** KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia. **Érv.:** 2016. 08. 25.

	Bruttó fogyasztói ár (Ft)	Normatív támogatási összeg (Ft)	Térítési díj normatív támogatás esetén (Ft)	Kiemelt támogatási összeg (Ft)	Térítési díj kiemelt támogatás esetén (Ft)	Közgyógyon kiválthato-e
Doreta SR 75 mg / 650 mg 10x retard tabletta	870	76	794	304	566	✓
Doreta SR 75 mg / 650 mg 30x retard tabletta	1 634	372	1 262	345	1 289	✓

Az árak 2017. október 1-jétől érvényesek. A mindenkori árakkal kapcsolatos bővebb információt a NEAK honlapján - http://neak.gov.hu/ - találhat.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer teljes alkalmazási előírását vagy forduljon a gyártó magyarországi képviseletéhez: Krka Magyarország Kft., 1036 Budapest, Pacsirtamező utca 5. I/3. Tel.: (1) 355 8490; Fax: (1) 214 9520.

Irodalom:

1. IMS adatbázis **2.** A Magyarországon forgalmazott TB-támogatásban részesülő tramadol kombinációjú készítmények között. Publikus Gyógyszertörzs (PUPHA) adatbázis 2017.május 1. www.neak.gov.hu

Az anyag lezárásának dátuma: 2017. szeptember 28. - Hungary, Doreta-SR_Ad210x273_201709

KRKA

Fejlesztés és tudás az egészségnek szentelve. Épp ezért kitartóan és elkötelezetten dolgozunk egyetlen cél — kiváló minőségű, hatásos és biztonságos gyógyszer fejlesztése érdekében.