MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



LXXII. ÉVFOLYAM

4/2019

ULCAMED®

120 mg filmtabletta

bizmut-oxid

Leküzdi a rezisztenciát. Tökéletesebbé teszi az eradikációt.[1-8]



Ulcamed 120 mg filmtabletta 56x ajánlott fogyasztói ára **1 689 Ft**

Szabadáras készítmény. A nem támogatott gyógyszerek 2010. január elsejétől szabadárasak, az árképzés a nagykereskedőtől és a gyógyszertártól függ.

A tájékoztató kizárólag gyógyszerek rendelésére, használatának betanítására és forgalmazására jogosult egészségügyi szakképesítéssel rendelkezők számára készült.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A hatályos alkalmazási előírásokat a http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/ webcímen tudja elérni. Az adott gyógyszer alkalmazási előírását a „Gyógyszer nevének" rész kitöltésével és „keresés indítása" paranccsal tudja elindítani. A keresés eredményénél a ⏩ ikonra, majd pedig a SPC ikonra kattintva tudja elérni az adott alkalmazási előírást. A mindenkori árakról bővebb információt a NEAK honlapján – http://www.oep.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html–találhat. Az oldalon megtalálhatja az érvényben lévő közfinanszírozás alapjául elfogadott árat, a térítési díjakat, valamint a támogatás mértékét. A tájékoztató és az abban közölt információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért a gyártó magyarországi képviselete, a KRKA Magyarország Kft. nem vállal felelősséget.

Irodalom:

1. Malfertheiner P. Megraud F. O'Morain C.A. Gisbert J.P. Kuipers E.J. Treatment of Helicobacter pylori infection - Maastricht V ConsensusReport / Florence, Malfertheiner P, Gut 2016. **2.** Sun Q, Liang X, Zheng Q et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication. Helicobacter 2010; 15: 233–8. **3.** Graham DY, Lee SY. How to effectively use bismuth quadruple therapy: The good, the bad, and the ugly. Gastroenterol Clin N Am 2015; 44: 537–63. **4.** Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11: 802–7. **5.** Salazar CO, Cardenas VM, Reddy RK, et al. Greater than 95% success with 14-day bismuth quadruple anti-Helicobacter pylori therapy: a pilot study in US Hispanics. Helicobacter 2012;17:382–9. **6.** Ulcamed alkalmazási előírás, 2016. 09. 04. www.neak.gov.hu **7.** Xiaohua Long et al. Bismuth improves efficacy of proton-pump inhibitor clarithromycin, metronidazole triple Helicobacter pylori therapy despite a high prevalence of antimicrobial resistance; First published: 25 April 2018 https://doi.org/10.1111/hel.12485 **8.** Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 15, 2014 **9.** Ulcamed alkalmazási előírás; www.neak.gov.hu, a szöveg ellenőrzésének dátuma: 2018.09.04.

KRKA

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

Az anyag lezárásának dátuma: 2019. június 25. - Hungary, Ulcamed_ad210x273_201906

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. SZEKANECZ ZOLTÁN **173** KOMBINÁLT CÉLZOTT TERÁPIÁK IMMUNMEDIÁLT GYULLADÁSOS KÓRKÉPEKBEN

DR. ALIZADEH HUSSAIN **178** IMMUNTHROMBOCYTOPENIÁS PURPURA (ITP, WERLHOF-KÓR)

BALOGH BOGLÁRKA
DR. PAPP MÁRIA **186** A MÁJCIRRHOSIS KEZELÉSE ÉS GONDOZÁSA

DR. BAJOR JUDIT **195** FIZIKAI AKTIVITÁSSAL ÖSSZEFÜGGŐ EMÉSZTŐRENDSZERI TÜNETCSOPORT

DR. PAPP VERONIKA **200** A PROBIOTIKUMOK SZEREPE ALSÓ GASTROINTESTINALIS TÜNETEK KEZELÉSÉBEN – TÉNYEKEN ALAPULÓ KORSZERŰSÍTETT NEMZETKÖZI AJÁNLÁS

DR. PATAI ÁRPÁD
DR. PATAI ÁRPÁD V.
DR. TULASSAY ZSOLT **204** FUNDUSMIRIGY-POLYPUS

GYÓGYSZEREINK

DR. EGGENHOFER JUDIT **208** A BIZMUTSÓK MÚLTJA, JELENE ÉS JÖVŐJE

MŰVÉSZET

BODNÁR DÁNIEL **212** A FÉNY KAPUJÁBAN

DR. KRUTSAY MIKLÓS **219** RÖVID SÉTA RAVENNÁBAN

A címlapon *Maria Rigoutsou ohne Titel* c. képe látható (olaj/vászon, 110 x 110)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *újdonsága*



A **Korszerű orvosi diagnosztika és terápia** a Current Medical Diagnosis & Treatment 54. kiadása alapján készült.

A méltán népszerű könyv a kórházi és az ambuláns ellátásban dolgozó orvosok számára is alapműként szolgál. A szerzők főleg a tünetek alapján, a klinikai diagnózis és a betegellátás gyakorlati jellemzőire fókuszálva több mint ezer betegséget és működési rendellenességet ismertetnek. A könyvben nagy hangsúlyt kap a prevenció és az egészségmegőrzés. Külön fejezet foglalkozik a műtét előtti kockázatbecsléssel és a perioperatív ellátással. A gyakori tünetek, panaszok ismertetése alapján számos kiváltó ok felderíthető, ez a háziorvosi gyakorlatban nyújthat nagy segítséget.

Ára: 19 900 Ft
Terjedelem: 1488 oldal
Méret: 202 x 285 mm

medicina

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

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

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

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Alizadeh Hussain

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. Sz. Belgyógyászati Klinika Hematológiai Tanszékének vezetője. Egyetemi tanulmányait a Pécsi Egyetemen végezte, majd belgyógyászatból, hematológiából, onkológiából és klinikai farmakológiából szerzett szakképesítést. Hematológiai licencet szerzett Londonban, illetve laboratóriumi és klinikai hematológiából Dublinban az ír Medical Councilnál.

Dr. Bajor Judit

1993-ban végzett a Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán. Végzést követően a Baranya Megyei Kórház Gasztroenterológiai Osztályán dolgozott, belgyógyász szakvizsgát 1999-ben, gasztroenterológia szakvizsgát 2003-ban szerzett. 2010 januárjától 2012 júniusáig a Pécsi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika Általános Belgyógyászati Osztályát vezette, jelenleg a Gasztroenterológiai Tanszék főorvosa. Fő érdeklődési területe a vékonybél betegségei és a coeliakia. A Fiatal Gasztroenterológusok Munkacsoportjának alapítója, tiszteletbeli elnöke, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségi tagja.

Dr. Eggenhofer Judit

A Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán szerzett gyógyszerészi diplomát. Gyógyszerészdoktori címét klinikai farmakológiai témából írt disszertációval szerezte. Gyógyszerhatástani és toxikológai szakvizsgával rendelkezik. A Gyógyszerkutató Intézet Orvosi Osztálya után került az Országos Gyógyszerészeti Intézetbe, ahol a Klinikai Vizsgálatok Főosztályát vezette. Jelenleg az Intézet tudományos tanácsadója. A Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) ritka betegségek gyógyszereivel foglalkozó bizottságának (Committee for Orphan Medicinal Produts, COMP) 13 éven át volt a magyar tagja. A FoNo-VIII. – Szabványos vényminták szerkesztőségi bizottságában a kiadvány gyógyszerhatástani fejezetei szakmai szövegeinek és betegtájékoztatóinak írója és lektora. Fő érdeklődési területe a gyógyszerhatástan (farmakológia, toxikológia), gyógyszerkutatás, klinikai farmakológia/klinikai vizsgálatok értékelése.

Dr. Papp Mária

1999-ben szerzett általános orvosi diplomát, majd ezt követően belgyógyászati és gasztroenterológai szakképesítést. Jelenleg egyetemi docensként dolgozik. 2008-ban PhD-, majd 2012-ben habilitációs tudományos fokozatot szerzett. 2010 óta a hepatológia kutatócsoport vezetője, melynek fő érdeklődési területe a bélrendszer és a máj kapcsolatának vizsgálata májcirrhosisban és autoimmun májbetegségekben. A munkacsoport kiemelkedő tudományos és klinikai munkássága révén 2016-ban felvételt nyert az Európai Májkutató Társaság EF-CLIF Consortium (European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure) akkreditált centrumai közé.

Dr. Papp Veronika

2007-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudomány Karán, majd PhD-fokozatot szerzett az I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetben. 2015 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján, belgyógyász és gasztroenterológus szakorvos, egyetemi adjunktus.

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 © 2019
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. Patai Árpád

A Semmelweis Egyetem elvégzése után a szombathelyi Markusovszky Kórházban kezdett el dolgozni. Belgyógyászatból, gasztroenterológiából szakvizsgát, diabetológiából licencvizsgát, valamint PhD-fokozatot szerzett. 1996-ban kinevezték a Markusovszky Kórház Endoszkópos Laboratóriumának vezetőjévé, 2008-ban fölkérték a Soproni Erzsébet Oktató Kórház Gasztroenterológiai Osztályának megalapítására. 2014-ben megbízták a Markusovszky Egyetemi Oktatókórház Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Osztályának vezetésével. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának és az MTA VEAB Gasztroenterológia Munkacsoportjának titkára, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségének tagja. 2017 óta a Magyar Belorvosi Archívum szerkesztőbizottságának tagja, és részt vesz az Európai Kolonoszkópia Minőségét Vizsgáló Csoport munkájában. A gasztroenterológia és határterületeinek kérdéseivel foglalkozott 87 absztraktban, 45 közleményben, 4 könyvfejezetben.

Dr. Szekanecz Zoltán

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

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2019/5. és 6. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Hideghéty Katalin: A sugárkezelés szerepe a hasnyálmirigy-daganatok komplex ellátásában

Szauder Ipoly: A hypertonia kronofarmakoterápiája

Tóth Viktor és mtsai: Nem IBD colitisek

Pár Gabriella: Autoimmun hepatitis 2019

Papp Veronika: Az epés reflux okozta gastritis

Taller András: A gyulladásos bélbetegségekben végzett gyógyszervizsgálatok ellentmondásai

Pécsi Dániel és mtsa: Az endoszkópos retrográd kolangio-pankreatográfiát követő pancreatitis megelőzésnek lehetőségei

Veres Gábor: Az „ételallergiák" fontosabb gasztroenterológiai vonatkozásai

Krutsay Miklós: Szent Máté elhivatása

Mészáros Ákos: „A szürrealizmus én vagyok"

Horváth Tamás: A Kisalföld festője Tóvári Tóth István

KOMBINÁLT CÉLZOTT TERÁPIÁK IMMUNMEDIÁLT GYULLADÁSOS KÓRKÉPEKBEN

Dr. Szekanecz Zoltán

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

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az immunmediált gyulladásos kórképekben (IMID) alkalmazott célzott monoterápiák nem mindig hatékonyak. Felmerül a kombináció adásának lehetősége is. A kezdeti biologikumkombinációk a súlyos mellékhatások miatt kudarcot jelentettek. Később próbálkoztak más támadáspontú citokingátlót, sejtfelszíni antigén elleni antitesteket tartalmazó biológiai kombinációkkal. A bispecifikus antitestek lehetőséget nyújtanak egyszerre két célpont gátlására. Végül, kétféle tirozinkináz-gátló alkalmazása potencírozott hatást eredményez. A legtöbb kombináció a hatékonyság mellett a mellékhatások és a költséghatékonyság kérdéseit veti fel.***

Kulcsszavak: ***immunmediált gyulladásos betegségek, célzott terápia, biológiai terápia, tirozinkináz-gátlás, kombinált kezelés, bispecifikus antitestek***

Szekanecz Z: Combined targeted therapies in immune-mediated inflammatory diseases

Summary: ***In immune-mediated inflammatory diseases (IMID), targeted agents in monotherapy are not always effective. There is a possibility to administer combinations. Initial combinations of biologics were unsuccessful due to serious adverse events. Later, combinations including anti-cytokine agents with various targets, as well as antibodies to cell surface antigens were successfully tried. Bispecific antibodies are able to simultaneously target two antigens. Finally, the combination of two tyrosine kinase inhibitors may result in additive effects. Most combinations have been effective, however side effects and cost-effectiveness are important issues.***

Keywords: ***immune-mediated inflammatory diseases, targeted therapy, biologic therapy, tyrosine kinase inhibition, combined therapy, bispecific antibodies***

Magy Belorv Arch 2019; ***72:*** *173–177.*

Az immunmediált gyulladásos kórképek (IMID) – így a rheumatoid arthritis (RA); a spondylarthritisek (SpA); ezen belül a spondylitis ankylopoetica (SPA) és az arthritis psoriatica (PsA); a juvenilis idopathiás arthritisek (JIA); a Crohn-betegség (CB); a colitis ulcerosa (CU); a psoriasis (PsO) és az uveitisek – komoly terhet jelentenek a betegeknek és a társadalomnak egyaránt.1 E kórképek patogenezisében számos közös elem (pl. gyulladásos sejtek, citokinek, mikrobiom, szöveti gyulladásos destrukció) fedezhető fel.[1] Nem véletlen, hogy a gyógyszeres kezelésben vannak olyan stratégiák (pl. kortikoszteroidok, methotrexat, tumornecrosis faktor-α [TNF-α] gátló biologikumok, újabban Januskináz- [JAK-] inhibitorok), amelyek többé-kevésbé mindegyik kórkép kezelésére alkalmasak.[2, 3]

Az IMID kórképekben szenvedő betegek kb. 30-40%-a nem, vagy nem elég jól válaszol az első biológiai kezelésre, a betegek 10-20%-a többszörös gyógyszerváltást követően sem kerül remisszióba.[4, 5] A reumatológiában a közelmúltban meghatároztuk a nehezen kezelhető („difficult-to-treat") RA fogalmát. Ezek a betegek több okból (farmakogenetika, egyéni variancia, társbetegségek, kortikoszteroid-dependencia, extraarticularis manifesztációk stb.) nem megfelelően reagálnak ezekre az általában hatékony gyógyszerekre.[5] Hasonlóképpen, a nehezen kezelhető (refrakter?) betegség fogalma nyilván átvihető a gasztroenterológiai, bőrgyógyászati vagy szemészeti IMID kórképekre is.

A cél mindegyik betegségcsoportban a remisszió vagy legalább az alacsony betegségaktivitás (low disease activity, LDA) elérése, erre minden erőnkkel törekednünk kell.[6, 7] Mivel ez közel sem teljesíthető 100%-ban, mindig lesz igény („unmet need"), az újabb molekulák mellett újabb terápiás stratégiák kidolgozására. Ilyen stratégia lehet két célzott terápiás szer kombinációja, vagy olyan molekulák kifejlesztése, amelyek két (vagy több) specifikus támadásponton hatnak.[8, 9] Ilyen lehetőségekkel próbálkoznak a reumatológiában, a gasztroenterológiában és a bőrgyógyászatban is (*1. táblázat*).[8]

Fontos még ismernünk a reumatológiában néhány éve bevezetett célzott terápiás nómenklatúrát, amely a többi szakterületen is alkalmazható. Eszerint a betegségmódosító (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) szerek közül a konvencionális szintetikus szereket (pl. methotrexat) csDMARD, a biológiai sze-

1. táblázat. Célzott terápiás kombinációk

	Indikáció	Kimenetel	Irodalom
Biologikumkombinációk			
Anti-TNF + anti-IL-1	RA	kudarc (súlyos fertőzések)	11
Anti-TNF + abatacept	RA	kudarc (SAE)	12
Anti-TNF + ustekinumab	PsO, PsA	hatékony, de fertőzések	13, 14
Anti-TNF + rituximab	RA	hatása bizonytalan, biztonságos	15, 16
Anti-TNF + natalizumab	CB	hatékony, biztonságos	17
Anti-TNF + vedolizumab	CU, CB, SpA	hatékony (bél, ízület), biztonságos	18, 19
Anti-TNF + efalizumab	PsO, PsA	hatékony, biztonságos (fertőzések)	14, 20
Rituximab + atacicept	RA	hatástalan, de biztonságos	21
Többféle kombináció (metaanalízis)	RA	hatékonyak, de több SAE és mellékhatás	22
Bispecifikus antitestek			
Bimekizumab (IL-17A + IL-17F)	PsO, AS	klinikai vizsgálatokban hatékony	24
ABT-122 (TNF-α + IL-17)	RA	hatástalan, de biztonságos	25
DTA(A7/sTNFR2) (IL-6 + TNF-α)	arthritis modell	állatmodellben hatékony	27
Kinázgátló kombinációk			
ABBV-599 (JAK + Btk)	RA	klinikai vizsgálat folyik	28
JAK + Btk gátlás	arthritis modell	állatmodellben hatékony	29
JAK3 3 Syk gátlás	arthritis modell	állatmodellben hatékony	30

AS: spondylitis ankylopoetica; Btk: Bruton-tirozinkináz; CB: Crohn-betegség; CU: colitis ulcerosa; IL: interleukin; JAK: Janus-kináz; PsA: arthritis psoriatica; PsO: psoriasis; RA: rheumatoid arthritis; SAE: súlyos adverz esemény; SpA: spondylarthritis; Syk: lép (spleen) kináz; TNF: tumornekrózis faktor

reket bDMARD (ezen belül az originátorokat boDMARD, a biohasonlókat bsDMARD), a célzott szintetikus szereket (pl. JAK-gátlók) pedig tsDMARD rövidítéssel látjuk el.[10]

Ebben az összefoglalóban áttekintem a kombinációs, illetve bispecifikus célzott terápia jelenlegi állását és lehetőségeit az elmúlt 5 év irodalmi bizonyítékaira alapozva. Szólok a biologikumok kombinációiról, a bispecifikus antitestekről és a szintetikus kinázgátló kombinációkról (*1. táblázat*).

Biológiai terápiás kombinációk

Kezdeti kudarcok

Már a 2000-es évek első felében kísérleteztek bDMARD, elsősorban anticitokin terápiás kombinációkkal. Rögtön a fejlesztések kezdete kudarcokkal tarkított volt, ami egy időre azt a hitet keltette, hogy a biológiai terápiás kombináció, úgy ahogy van, veszélyes. Elsősorban a TNF-α- és az interleukin-1- (IL-1-) gátlás, egyébként logikus, kombinálásával akadtak gondok RA-ban. Genovese és mtsai vizsgálatában az etanercept és anakinra kombinációja nem bizonyult hatékonyabbnak az etanercept-monoterápiánál.[11] Emellett a súlyos fertőzések a kombinációs karon szignifikánsan gyakoribbak voltak.[11]

A két citokingátló kombinálása mellett Weinblatt és mtsai alkalmazták az anti-TNF etanercept és a T-sejt-kostimulációt gátló abatacept együtt adását is.[12] RA-ban a klinikai hatékonyságban itt sem volt jelentős különbség a kombináció és az etanercept-monoterápia között. Az előző csoportban 16,5%-ban, az utóbbiban csak 2,8%-ban alakultak ki súlyos adverz események (SAE).[12]

Ezt követően a TNF-α- és IL-1-gátló, valamint a TNF-α-gátló és az abatacept kombinációját ellenjavalltnak tekintették, és ez ma is érvényes.

Ígéretes biológiai terápiás kombinációk

A két fenti, citokingátló kombináció kudarca ellenére ígéretes próbálkozások vannak más hasonló stratégiákkal. Az anti-TNF szerek kombinálhatók pl. IL-12/IL-23, IL-17- vagy IL-6- gátlókkal is. Gniadecki és mtsai különböző TNF-gátlók és ustekinumab kombinációját alkalmazták négy terápiarefrakter, előzetesen már több mint kétféle biologikumot kapott PsO-s betegben.[13] A négy beteg összesen hatféle kombinációt kapott. Az ustekinumab mellé két esetben etanerceptet, két esetben adalimumabot, míg egy-egy esetben golimumabot, illetve certolizumabot adtak. Néhány esetben különböző fertőzések (erysipelas, herpes zoster, tályog, dermatitis) alakultak ki.[13] Cuchacovich és mtsai egy refrakter

PsO-s és PsA-s betegben alkalmaztak etanercept-ustekinumab kombinációt.[14] Az ustekinumab jól javított a bőr-, míg az etanercept az ízületi tüneteken.

Egy citokingátló és egy más támadáspontú, általában sejtfelszíni antigén elleni antitest kombinációjával is történtek sikeresnek mondható próbálkozások. TNF-gátló és a B-sejt-inhibitor rituximab kombinációját is alkalmazták. Blank és mtsai 18 nehezen kezelhető RA-s betegben alkalmaztak anti-TNF szert rituximabbal. A betegségaktivitás, a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma és a CRP-szint is szignifikánsan csökkent. SAE és infekciós szövődmény nem volt.[15] Ezzel szemben Greenwald és mtsai 33 RA-s beteget kezeltek anti-TNF + rituximab kombinációval és 18-at csak TNF-gátlóval.[16] Mindkét kezelés biztonságos volt, de nem találtak értékelhető klinikai előnyt a B-sej-gátlóval történő kombináció esetén.[16] A citokin- és a B-sejt-gátlás kombinációjának igazi értékét tehát még nem ismerjük.

További lehetőség az anticitokin szer mellett a sejtadhéziós molekulák, leggyakrabban integrinek elleni antitest alkalmazása. Sands és mtsai[17] CB-ben a TNF-α-gátló infliximabot az α4-integrin-alegységet gátló natalizumabbal kombinálták 79 olyan betegben, akik korábban infliximabra nem reagáltak. A betegek a továbbiakban vagy a kombinációt, vagy továbbra is infliximabot kaptak. Tízhetes kezelés után a kombinációs csoportban kissé gyakrabban alakult ki klinikai remisszió (CDAI <150), miközben biztonságossági probléma nem volt.[17] Bethge és mtsai az etanerceptet az $\alpha_4\beta_7$-integrin (Peyer-plakk-integrin) elleni antitesttel (vedolizumab) kombinálták egy CU-ban és SpA-ban egyaránt szenvedő betegben. A vedolizumab csökkentette a béltüneteket, de nem volt hatékony a mozgásszervi panaszokra. Az etanercept hatékony volt az SpA tekintetében. Ez az eset is jól mutatja, hogy az ésszerű biológiai kombináció sikeres lehet olyan esetekben is, ahol két, különböző stratégiával kezelendő manifesztáció jelentkezik ugyanabban a betegben.[18] Buer és mtsai 6 CU-s és 4 CB-s beteget követtek, akik korábban TNF-gátlót kaptak.[19] Mindegyik beteg vedolizumabot kapott kombinációban a korábbi anti-TNF szerrel. Nem jelentkezett újabb mellékhatás. A betegeket 20 hónapig követték, amelynek végén mind a 10 beteg klinikai remisszióba került, és közülük nyolc abba tudta hagyni a TNF-gátló kezelést, és vedolizumab-monoterápiával folytatta.[19] Cuchacovich és mtsai 23 olyan esetet foglaltak össze, ahol TNF-gátlót a CD11a integrinalegység elleni antitesttel (efalizumab) kombináltak PsO-ban és PsA-ban.[14] A TNF-gátló etanercept vagy infliximab volt. A betegek jól reagáltak a kombinált kezelésre. Egyetlen tbc-s eset volt, más SAE nem jelentkezett.[14] Ugyanebből a betegcsoportból Hamilton és mtsai külön is közöltek 10 PsO-ban és PsA-ban is szenvedő beteget, akiket etanercept + efalizumab kombinációval kezeltek.[20] A betegek 8–46 hónapig kapták a hatékony terápiát. Néhány esetben infekció (húgyúti, bronchitis) zajlott, de SAE nem volt.[20] A citokin és az adhéziós molekula gátlásának kombinálása jól mutatja, hogy a természetes immunitás és a gyulladás együttes visszaszorítása fokozottan hatékony lehet.

Lehetőség van két sejtfelszíni antigén elleni antitest kombinálására is. Van Vollenhoven és mtsai az anti-CD20 antitestet (rituximabot) kombinálták a szintén B-sejtek funkcióiban részt vevő BLyS-t (B-lymphocyte stimulator) és APRIL-t (A PRoliferation-Inducing Ligand) gátló rekombináns fúziós proteinnel (atacicept).[21] Összesen 18 RA-s beteg kapta a kombinációt és 9 csak rituximabot. Bár a kombináció biztonságos volt, annak alkalmazása nem jelentett klinikai előnyt.[21]

Két biologikum kombinációjának legnagyobb kérdése a biztonságosság. Boleto és mtsai a közelmúltban e stratégia metaanalízisét végezték el RA-s betegeken.[22] Több kombináció (etanercept + anakinra, abatacept + TNF-gátló, abatacept + anakinra, rituximab + TNF-gátló, rituximab + IL-6-gátló) került górcső alá. Összesen 6 vizsgálat 623 RA-s betegét (410 kombinációval versus 213 monoterápiával kezelt) elemezték. Az átlagos követési idő 9,5 hónap volt. A kombinációval kezeltekben szignifikánsan gyakoribb volt a SAE [odds ratio, OR: 2,51 (95%CI: 1,29–4,89)] és az összes mellékhatás is [OR: 2,07 (95%CI: 1,11–3,86)]. Főleg azok körében volt gyakoribb a súlyos fertőzések előfordulása, akik mindkét biologikumot teljes dózisban kapták.[22] A biológiai kombinációk tehát hatékonyak lehetnek, de a biztonságossági problémák miatt alkalmazásuk megfontolandó és további vizsgálatokat igényel.

Kettős támadáspontú biologikumok (bispecifikus antitestek)

A biológiai terápiák fejlesztésének egyik új, ígéretes irányvonala a bispecifikus antitestek képzése. Kezdetben ez két monoklonális antitest összekapcsolását jelentette, később újabb szerkezetű bispecifikus antitestet vagy rekombináns fehérjét hoztak létre. A bispecifikus antitestek két különböző Fab-régiót tartalmazó immunglobulinok, amelyek ezért kétféle antigént ismernek fel. Jelenleg különböző indikációkban több mint 50 bispecifikus antitesttel folynak klinikai vizsgálatok.[23]

Az IMID-ek kezelése szempontjából nagyon fontos a bimekizumab, amely az IL-17 citokin két (A és F) izoformáját (IL-17A és IL-17F) ismeri fel. A bimekizumab jelenleg elsősorban PsO és SPA indikációkban áll fejlesztés alatt.[24]

Két különböző citokin gátlására alkalmasak a TNF-α-t és IL-17-et egyszerre gátló bispecifikus antitestek. Genovese és mtsai végeztek III. fázisú vizsgálatot az ABT-122 molekulával RA-ban.[25] A szer biztonságos és jól tolerálható volt, a mellékhatások nem voltak gyakoribbak, mint adalimumab-monoterápia esetén, de klinikailag jelentős plusz hatékonyságot a kombináció nem jelentett, ezért a szer további fejlesztését leállították.[26] A Kim és mtsai által közölt DTA(A7/sTNFR2)

bifázisos konstrukció egy IL-6-receptor elleni antitestből (A7) és egy rekombináns II. típusú TNF-receptorból (sTNFR2) áll. Ez a TNF-α és IL-6 együttes gátlását célzó molekula kísérletes állatmodellben gátolta az arthritist, az ízületi destrukciót és csökkentette az arthritis súlyossági indexét. A hatások kifejezettebbek voltak az A7- vagy a sTNFR2-monoterápiához képest.[27]

Kis molekulájú kinázgátló kombinációk

A kis molekulájú szintetikus JAK-gátlók egyre inkább teret nyernek arthritisekben.[3] A számos citokin gátlását végző JAK-inhibitorok kombinálhatók a döntően B-sejt-funkciót gátló Bruton-tirozinkináz- (Btk-) gátlókkal. Az upadacitinib szelektív JAK1-gátló, az ABBV-105 pedig Btk-inhibitor, amelyek klinikai vizsgálatok alapján hatékonyak az RA kezelésében. Az ABBV-599 az upadacitinib és az ABBV-105 kombinációja, amelylyel vizsgálatok indultak RA-ban.[28] Di Paolo és mtsai közleményéből kiderül, hogy a GS-4059 szintén Btk-inhibitor, amely JAK-gátlóval kombinálva patkányarthritisben mérsékelte a testtömegcsökkenést, valamint javultak a klinikai pontszámok és az ízületi destrukció is.[29]

Kaur és mtsai számos oxindolderivátumot teszteltek, amelyek mind a Syk-, mind a JAK3-kinázokat gátolják.[30] Közülük a 4a jelzésű molekula szignifikáns arthritis elleni hatásúnak mutatkozott állatmodellben.[30]

Összefoglalásul, a kezdeti anticitokin-kombinációk kudarcai után lehetőség nyílt a TNF-gátlók és más támadáspontú (IL-12/23, IL-17) citokingátlók kombinációjára. Sikerrel kecsegtet a citokingátlás kombinálása T-sejt, B-sejt felszíni antigének, illetve sejtadhéziós molekulák elleni antitestekkel. A bispecifikus antitestek és a kis molekulájú tirozinkináz-gátlók kombinálása a (közel)jövő lehetőségeit jelenti. A legtöbb kombináció hatékonysága mellett a mellékhatások kérdéseket vetnek fel.[8, 9] Emellett a kombinációk költséghatékonysági elemzése is várat magára.

Köszönetnyilvánítás

A munka az Európai Unió Szociális Alap TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 „Nemzeti Kiválóság Program”(Sz. Z.); valamint az Európai Unió GINOP-2.3.2-15-2016-00015 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 (Sz. Z.) támogatásával készült.

Irodalom

1. **Hedrich CM:** Shaping the spectrum – From autoinflammation to autoimmunity. Clin Immunol 2016; **165:** 21-28.
2. **Hodinka L, Bálint P, Bender T és mtsai:** Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. Immunol Szemle 2015; **VII:** 4-25.
3. **Hamar A, Pusztai A, Szántó S és mtsai:** A tirozinkináz-gátlás lehetőségei rheumatoid arthritisben. Immunol Szemle 2016; **8:** 13-30.
4. **van Vollenhoven RF:** Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. Ann Rheum Dis 2007; **66:** 849-851.
5. **Roodenrijs NMT, de Hair MJH, van der Goes MC, és mtsai:** Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey. Ann Rheum Dis 2018; **77:** 1705-1709.
6. **Smolen JS:** Treat-to-target as an approach in inflammatory arthritis. Curr Opin Rheumatol 2016; **28:** 297-302.
7. **Szekanecz Z, Poór, Gy:** A rheumatoid arthritis kezelése a célértékek alapján. Magyar Reumatol 2010; **51:** 68-71.
8. **Hirten RP, Iacucci M, Shah S, és mtsai:** Combining Biologics in Inflammatory Bowel Disease and Other Immune Mediated Inflammatory Disorders. Clin Gastroenterol Hepatol 2018; **16:** 1374-1384.
9. **Inui K, Koike T:** Combination therapy with biologic agents in rheumatic diseases: current and future prospects. Ther Adv Musculoskelet Dis 2016; **8:** 192-202.
10. **Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP és mtsai:** Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2014; **73:** 3-5.
11. **Genovese MC, Cohen S, Moreland L és mtsai:** Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. Arthritis Rheum 2004; **50:** 1412-1419.
12. **Weinblatt M, Schiff M, Goldman A és mtsai:** Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis 2007; **66:** 228-234.
13. **Gniadecki R, Bang B, Sand C:** Combination of antitumour necrosis factor-alpha and anti-interleukin-12/23 antibodies in refractory psoriasis and psoriatic arthritis: a long-term case-series observational study. Br J Dermatol 2016; **174:** 1145-1146.
14. **Cuchacovich R, Garcia-Valladares I, Espinoza LR:** Combination biologic treatment of refractory psoriasis and psoriatic arthritis. J Rheumatol 2012; **39:** 187-193.
15. **Blank N, Max R, Schiller M és mtsai:** Safety of combination therapy with rituximab and etanercept for patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2009; **48:** 440-441.
16. **Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL és mtsai:** Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. Arthritis Rheum 2011; **63:** 622-632.
17. **Sands BE, Kozarek R, Spainhour J és mtsai:** Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn’s disease not in remission while receiving infliximab. Inflamm Bowel Dis 2007; **13:** 2-11.
18. **Bethge J, Meffert S, Ellrichmann M és mtsai:** Combination therapy with vedolizumab and etanercept in a patient with pouchitis and spondylarthritis. BMJ Open Gastroenterol 2017; **4:** e000127.
19. **Buer LCT, Hoivik ML, Warren DJ és mtsai:** Combining Anti-TNF-alpha and Vedolizumab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. Inflamm Bowel Dis. 2018; **24:** 997-1004.

20. **Hamilton TK:** Treatment of psoriatic arthritis and recalcitrant skin disease with combination therapy. J Drugs Dermatol 2008; *7:* 1089-1093.
21. **van Vollenhoven RF, Wax S, Li Y, Tak PP:** Safety and efficacy of atacicept in combination with rituximab for reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. Arthritis Rheumatol 2015; **67:** 2828-2836.
22. **Boleto G, Kanagaratnam L, Drame M, és mtsai:** Safety of combination therapy with two bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum Epub 2018 Dec 18.
23. **Kovács O, Mong N, Marton N és mtsai:** Az antitestek új generációja, a bispecifikus antitestek. Immunol Szemle 2015; **7:** 13-19.
24. **Reis J, Vender R, Torres T:** Bimekizumab: The First Dual Inhibitor of Interleukin (IL)-17A and IL-17F for the Treatment of Psoriatic Disease and Ankylosing Spondylitis. BioDrugs Epub 2019 Jun 6.
25. **Genovese MC, Weinblatt ME, Aelion JA és mtsai:** ABT-122, a Bispecific Dual Variable Domain Immunoglobulin Targeting Tumor Necrosis Factor and Interleukin-17A, in Patients With Rheumatoid Arthritis With an Inadequate Response to Methotrexate: A Randomized, Double-Blind Study. Arthritis Rheumatol 2018; **70:** 1710-1720.
26. **Genovese MC, Weinblatt ME, Mease PJ és mtsai:** Dual inhibition of tumour necrosis factor and interleukin-17A with ABT-122: open-label long-term extension studies in rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2018; **57:** 1972-1981.
27. **Kim Y, Yi H, Jung H és mtsa:** A Dual Target-directed Agent against Interleukin-6 Receptor and Tumor Necrosis Factor alpha ameliorates experimental arthritis. Sci Rep 2016; **6:** 20150.
28. **Goess C, Harris CM, Murdock S és mtsai:** ABBV-105, a selective and irreversible inhibitor of Bruton's tyrosine kinase, is efficacious in multiple preclinical models of inflammation. Mod Rheumatol. 2019; **29:** 510-522.
29. **Di Paolo J, Franci C, Gentzler T és mtsai:** Targeting the BTK-JAK axis in preclinical models of rat collagen-induced arthritis with GS-4059 in combination with a JAK inhibitor. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting 2016.
30. **Kaur M, Singh M, Silakari O:** Oxindole-based SYK and JAK3 dual inhibitors for rheumatoid arthritis: designing, synthesis and biological evaluation. Future Med Chem 2017; **9:** 1193-1211.

Levelezési cím: Dr. Szekanecz Zoltán
Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
Tel: +36 (52) 255-091
e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu

IMMUNTHROMBOCYTOPENIÁS PURPURA (ITP, WERLHOF-KÓR)

Dr. Alizadeh Hussain

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszék, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A thrombocytopenia a véralvadás folyamatában részt vevő vérlemezkék számának csökkenését jelenti. A vérben szabályosan 150–400 G/l thrombocyta található. Általában a szabályos érték alsó határának a 150 G/l értéket tekintjük, azonban a 100 G/l-es alsó határérték elfogadása mellett is szólnak érvek. Vérzés léphet fel, ha a thrombocytaszám 30 G/l alá esik, de súlyos vérzéssel járó tünetek általában csak akkor jelentkeznek, ha a vérlemezkék száma 10 G/l alá csökken. Számos betegség okozhat thrombocytopeniát, de az ok többnyire ismeretlen. A thrombocytopeniának három fő oka lehet: a csontvelő csökkent vérlemezketermelése, a thrombocyták fokozott pusztulása, a vér felhígulása és ezek kombinációja. Klinikailag petechiák, purpurák megjelenése, nyálkahártyavérzés jellemzi, de előfordulhat akár életet fenyegető, központi idegrendszert vagy emésztőrendszert érintő vérzés is. A laboratóriumi vizsgálatok közül a megnyúlt vérzési idő utal thrombocytopenia következtében létrejött vérzékenységre.***

Kulcsszavak: ***thrombocytopenia, immunthrombocytopenia, etiológia, kezelés***

Alizadeh H: Immune thrombocytopenic purpura (ITP, Werlhof disease)

SUMMARY: ***Thrombocytopenia is a reduction in the number of platelets which are involved in blood clotting. In the blood there is an average of 150-400 G/l of platelets. Generally, the lower limit of the normal value (<150 G/l) is considered a threshold, but there are many reports, guidelines, and arguments in which a cutoff of less than 100 G/l is the threshold. Clinical bleeding may occur if the platelet count falls below 30 G/l, but severe bleeding symptoms generally occur only if the platelet count drops below 10 G/l. Many diseases may cause thrombocytopenia, but the exact etiology is mostly unknown. There are 3 etiologies for thrombocytopenia: decreased production by bone marrow megakaryocytes; increased destruction by mononuclear phagocyte system; combination of previous 2 etiologies. Clinical manifestations include skin petechias and purpura, and mucous membranes bleeding, but life-threatening bleeding of the central nervous system or the digestive tract can occur. Among the laboratory tests, prolonged bleeding time refers to bleeding of platelet type.***

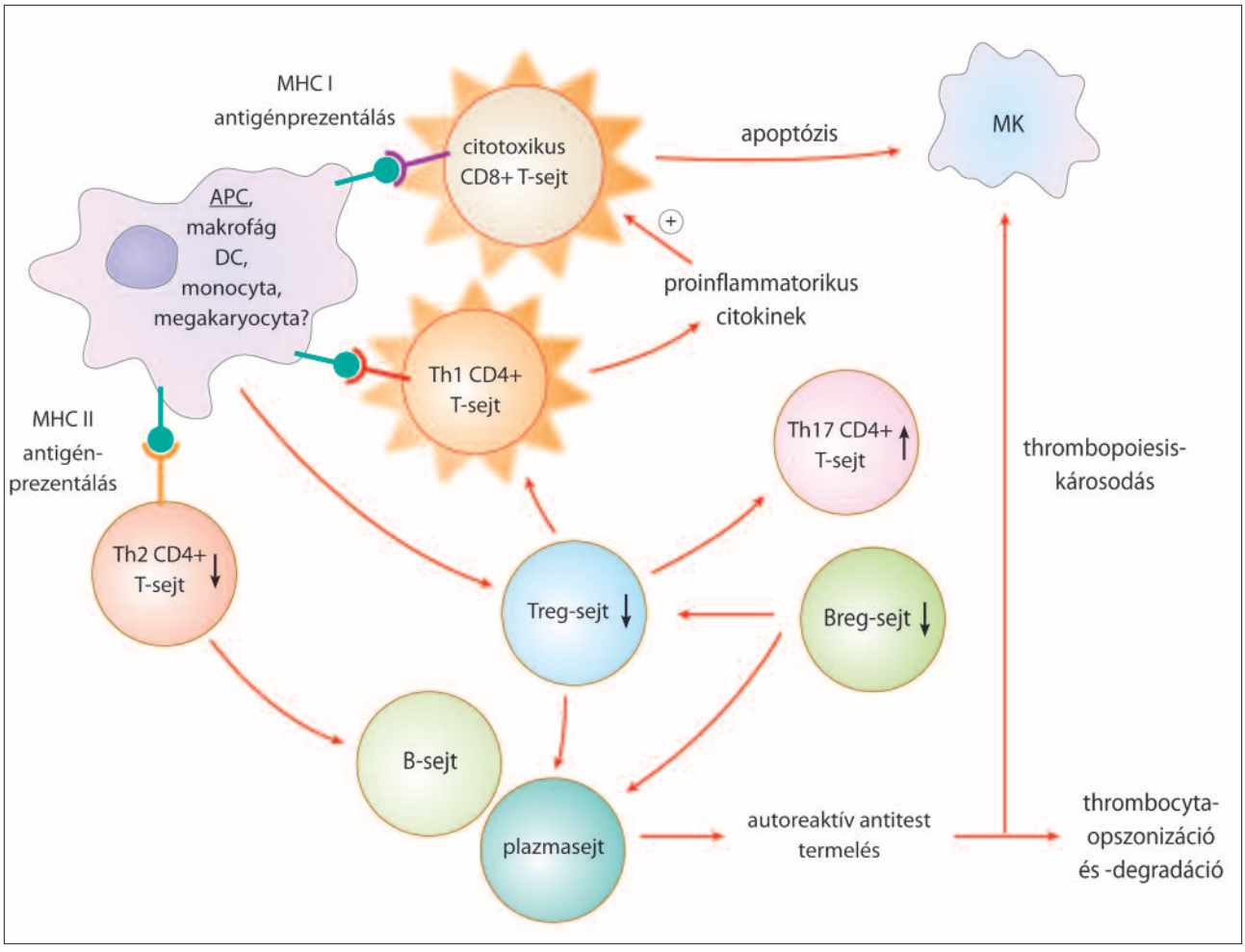
Keywords: ***Thrombocytopenia, Immune thrombocytopenia, etiology, treatment***

Magy Belorv Arch 2019; ***72:*** *178–185.*

Meghatározás, kóreredet

Az immunthrombocytopenia autoimmun megbetegedés, amelyben a thrombocyták pusztulásának mértéke jelentősen meghaladja a termelésük ütemét, és ez a folyamat thrombocytopeniához, valamint vérzések kialakulásához vezet.[1–4] Elsődleges (80%) vagy másodlagos (20%) kórformák különíthetők el. Emellett megkülönböztetjük a jellemzően gyermekkorban előforduló akut és a felnőttkori krónikus immunthrombocytopeniát. Klinikailag változó súlyosságú bőr- és nyálkahártyavérzések jellemzik. A thrombocytopenia fő okai a thrombocyták felszíni antigénjei ellen termelődő autoantitestek által előidézett thrombocytapusztulás, ami a mononukleáris phagocyta rendszerben (reticuloendothelialis rendszer) zajlik. Emellett a thrombocyták csökkent termelődése, valamint T-sejt-mediált immunfolyamat is szerepet játszik a kóreredetben.[4–6]

Autoantitest- (IgG-) termelés következtében, amely elsősorban a vérlemezkék glikoprotein jelfogói ellen irányul – főleg a GPαIIbβIII (GPIIb-IIIa) és GPIb-IX-V ellen –, létrejön a vérlemezkék sequestratiója és a lépben zajló pusztulásuk. Utóbbiban fontos szerep jut a lép makrofágjainak, amelyek Fc-felismerés révén távolítják el az antitesttel fedett thrombocytákat a keringésből. A thrombocytákhoz kötött trombopoetin (TPO) áldozatául esik ennek a folyamatnak. Az endogén TPO alacsonyabb koncentrációban jelenik meg a vérben, így viszonylag kevesebb TPO serkenti a megakaryocyták thrombocytatermelését, de főként relatív TPO-hiány jön létre, közel normális TPO-szint és thrombocytatermelés mellett. ITP-ben azonban fokozott thrombocytatermelésre lenne szükség a periférián zajló sequestratio miatt, így pedig végül a szükségesnél kevesebb vérlemezke termelődik. Mindezek miatt a thrombocyták termelése nem tud lépést tartani a fokozott



1. ábra. Az immunthrombocytopenia kóreredete

Zufferey A és mtsai nyomán, J Clin Med 2017; 6: 16., doi:10.3390

Rövidítések: APC: antigénprezentáló sejt; DC: dendritikus sejt; MK: megakaryocyta

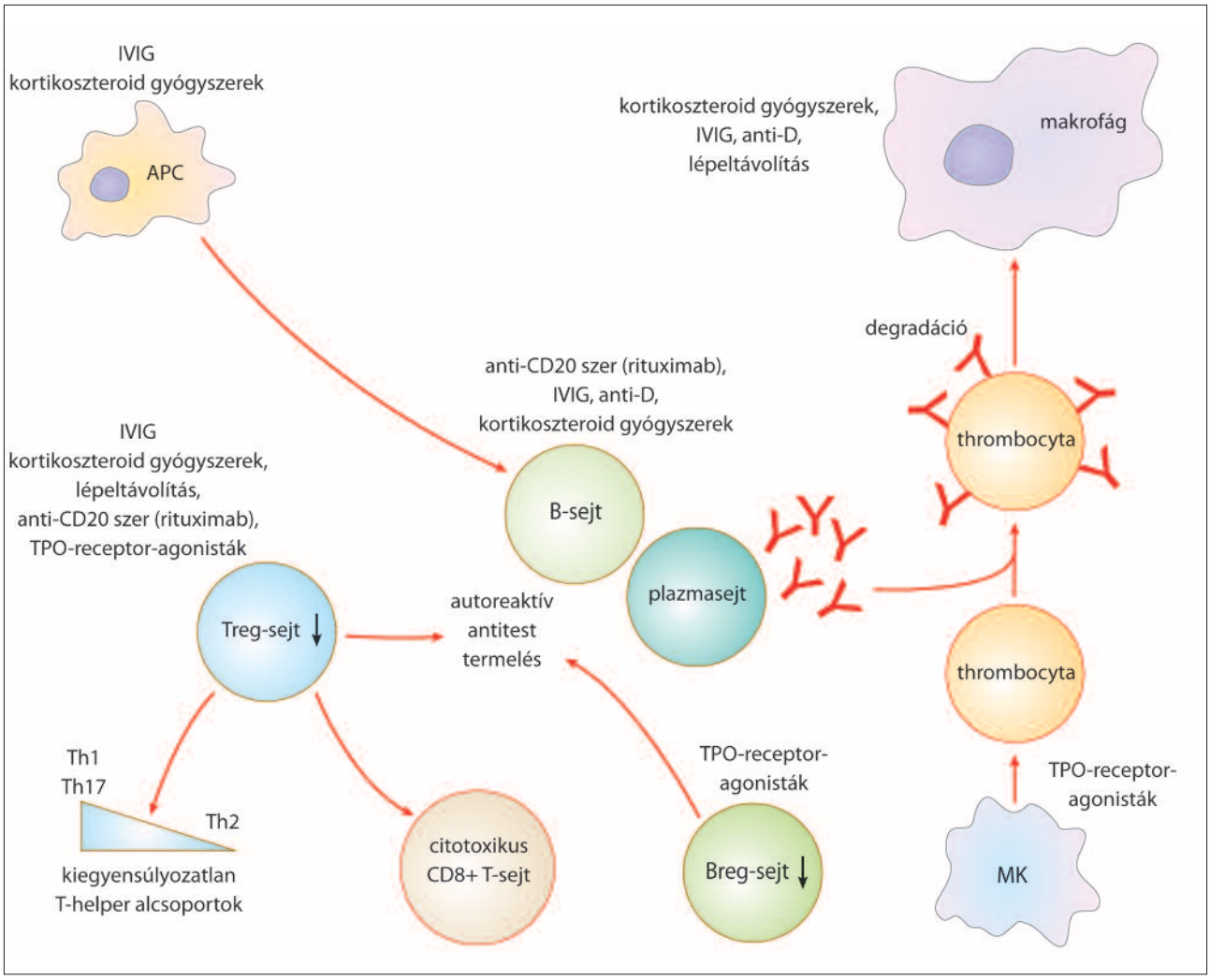
thrombocytapusztulás folyamatával, és létrejön a thrombocytopenia. Ezenkívül a megakaryocytákhoz kötődő autoantitestek apoptosist indukálhatnak, és így kevesebb megakaryocyta vesz részt a thrombocyták termelésében. Ezek az ismeretek felhívják a figyelmet a relatív TPO-hiány és a szuboptimális thrombocyta-termelés fontosságára ITP-ben (*1. ábra*).[4, 5]

Az elsődleges felnőttkori ITP gyakorisága 1,6–3,0/100 000 lakos/év, a prevalencia pedig 2,1–36,4/100 000 lakos/év. Leggyakrabban 20–45 éves kor között jelentkezik, nőkben 2-3-szor gyakoribb, de ez a nemi különbség az életkor előrehaladásával megszűnik.[1–8]

Kórisme

Nem áll rendelkezésünkre olyan vizsgálómódszer, amely egyértelműen bizonyítaná az ITP kórisméjét. A kórisme a kórelőzmény, fizikális vizsgálat, teljes vérkép és perifériás vérkenet vizsgálata, a thrombocytopenia egyéb okainak kizárása alapján történik. Bár a súlyosabb thrombocytopenia (pl. a vérlemezkeszám <10 G/l) nagyobb vérzési kockázattal jár, de a thrombocytopenia mértéke nem függ össze szorosan a vérzéses tünetekkel. Splenomegalia nem jellemző. Szekunder ITP-hez vezető okok keresése döntő fontosságú [szisztémás autoimmun betegség, SLE, antifoszfolipid szindróma, immundeficiens állapotok, lymphoproliferatív neoplasmák, vírusfertőzések (HIV, HCV), gyógyszerek (heparin, quinidin)].[3–7]

Alapvizsgálatok: Teljes vérkép és retikulocytaszám, beleértve a thrombocytaszám, perifériás kenet vizsgálata (thrombocytopenia, szabályos nagyságú vagy nagyobb thrombocyták, de ITP-ben nincs óriás-thrombocyta, a vörösvérsejt- és fehérvérsejt-morfológia ugyancsak normális). Anaemia fennállhat a vérzések következtében, a retikulocytaszám segít elkülöníteni a csökkent képzés, illetve a fokozott vesztés okozta anaemiát.[1–7]



2. ábra. Az immunthrombocytopenia kezelési algoritmusa

Zufferey A és mtsai nyomán, J Clin Med 2017; 6: 16., doi:10.33900

Rövidítések: APC: antigénprezentáló sejt; IVIG: intravénás immunoglobulin; MK: megakaryocyta; TPO: trombopoietin

A kórisme megerősítését segítő további vizsgálatok:

- Csontvelővizsgálat: megakaryocytaarány, -morfológia egyéb betegség kizárása céljából. Fiatal betegeken, típusos esetben nem feltétlenül szükséges, elvégzendő azonban 60 évnél idősebbekben (evidenciaszint: IIa), relapszusban, ha nem reagál az első kezelésre, ha szisztémás tünetek is jelentkeznek és splenectomia előtt (evidenciaszint: IIb).
- HIV-, HCV-szerológia: e betegségekben az ITP évekkel megelőzheti az egyéb tünetek megjelenését (evidenciaszint: IIb).
- Immunglobulin-meghatározás, direkt antiglobulin teszt (DAT). Az alacsony Ig-szintek immundeficientiát, a DAT-pozitivitás egyidejű haemolysist jelez.
- Vércsoport-meghatározás.

Egyéb, potenciális hasznosságú vizsgálatok:

- Thrombocytaantigén-specifikus antitest vizsgálata (nincs rutin, standard módszer, érzékenysége 50–60%-os, negatív eredmény nem kizáró).
- Thrombocytaglikoprotein elleni AT vizsgálata rutinszerűen nem javasolt.
- Antifoszfolipid antitest (APLA): antikardiolipin és lupus antikoaguláns 30–40%-ban kimutatható, de nem befolyásolja a kórlefolyást.
- Egyéb autoantitestek vizsgálata: antinukleáris antitest: ANA, pajzsmirigyellenes antitest.
- Akut és perzisztáló fertőzések keresése: akut vírusfertőzések (CMV, parvovírus), vakcináció (attenuált élő vírussal) okozhat thrombocytopeniát.[1–3, 7]

Elkülönítő kórisme

Másodlagos, nem immunthrombocytopeniák, májbetegségek (pl. alkoholos májcirrhosis), fertőzések (szepszis), microangiopathiás kórképek (TTP, DIC), elégtelen képzést okozó csontvelő-betegségek (MDS, leukaemiák, egyéb malignus betegségek, fibrosis, aplasztikus anaemia, megaloblastos anaemia), veleszületett thrombocytopeniák (pl. Wiskott–Aldrich-szindróma, Bernard–Soulier-szindróma, congenitalis amegakaryocytás thrombocytopenia, IIB típusú von Willebrand-betegség), pseudothrombocytopenia (EDTA-agglutináció).

Kezelés, kórlefolyás

Bizonyítékokon alapuló, kontrollált mulitcentrikus tanulmányok csak az új kezelésekkel kapcsolatban állnak rendelkezésre. A kezelés megválasztásában alapvető a klinikai tünetek (vérzés) és a thrombocytopenia súlyossága, a beteg életkora, életvitele, társbetegségek (vérzésre hajlamosító, ill. a specifikus kezelés szövődményeit fokozó betegségek). Tünetmentes beteget nem kell kezelni! Egyénre szabott kezelés szükséges. Az új gyógyszerek hozzáférhetősége jelenleg még korlátozott, viszont nem immunszupresszívek.[8–10]) Korábban több beteg halt meg fertőzésben (splenectomia és kortikoszteroidkezelés miatt), mint vérzésben.

Várható kórlefolyás: 60% tartós remisszió, 30–35% tartós kezelést igényel, végzetes vérzés: 5% (leggyakrabban koponyaűri).

Biztonságos thrombocytaértékek beavatkozásokhoz (evidenciaszint: IV):

- fogászati kezelés: >20 G/l,
- egyszerű foghúzás: >30 G/l,
- nehéz foghúzás: >50 G/l,
- minor sebészet: >50 G/l,
- major sebészet: >70-80 G/l,
- major idegsebészet: >100 G/l,
- nőgyógyászat: sectio caesarea: ≥50 G/l,
- sectio caesarea + epiduralis anesztézia: ≥100 G/l.

Ritkán szükséges kezelés 50 G/l feletti thrombocytaszám esetén. Kezelés abban az esetben válhat indokolttá, ha a thrombocytaszám <30 G/l és/vagy vérzéses tünetek, illetve vérzés kockázata áll fenn (hypertonia, ulcus, veszélyeztető életmód stb.). Hospitalizáció szükséges lehet, ha a thrombocytaszám <10 G/l és/vagy vérzéses tünetek vannak jelen.

ITP-kezelési irányelvek

Sürgősségi kezelés szükséges nagyon alacsony thrombocytaszám esetén, ha az alábbiak közül egy jelen van:

- nedves purpura,
- fennálló vérzés (pl. központi idegrendszeri vagy gyomor-bél rendszeri vérzés),
- fejtrauma (minor is),
- thrombocytagátló bevétele,
- vérzékenység egyéb okból (pl. von Willebrand-betegség).

Akut életveszély esetén: Fenyegető vérzésveszély vagy életet veszélyeztető vérzés (neurológiai tünetek, belső vérzés) jelenléte esetén, illetve ha műtéti beavatkozás válik szükségessé.

Javaslat:

- Parenteralis, nagy dózisú glükokortikoid (methylprednisolon 250–1000 mg/nap 3 napig, vagy prednison 1 mg/ttskg 4 hétig, majd ezek lépcsőzetes csökkentése, vagy 40 mg dexamethason 4 napig 1-2 ciklus) vagy 1 mg/ttskg per os prednisolon.
- Intravénás immunglobulin (IVIG) (1 g/kg/nap, 2 napig), adható methylprednisolonnal együtt is.

Akut életveszélyben thrombocytapótlás szóba jön IVIG- vagy kortikoszteroidkezelés mellett (evidenciaszint: III–IV).

- Akut splenectomia végezhető, IVIG adásával kombinálva.
- Antifibrinolitikumterápia: tranexámsav 3 × 1 g/nap, epszilon-aminokapronsav 1–4 g/6 óra (max. napi 24 g).
- Plazmaferézis csak terápiarefrakter vagy több sikertelen egyéb kezelési próbálkozás után javasolt (evidencia: III-IV).
- RhD-pozitív és funkcionális léppel rendelkező betegekben poliklonális anti-D-vel (Magyarországon ritkán használjuk).

Elsődleges kezelés: 50 G/l feletti thrombocytaszám esetén kezelés ritkán szükséges. Kezelés abban az esetben válhat indokolttá, ha a thrombocytaszám <30 G/l és/vagy vérzéses tünetek, ill. vérzés kockázata áll fenn (hypertonia, ulcus, veszélyeztető életmód). Ha a thrombocytaszám <10 G/l és/vagy vérzéses tünetek vannak jelen, hospitalizáció szükséges.

Második vonalbeli kezelés felnőttkori ITP-ben: A refrakter ITP-nek két formája ismert, az egyik az elsődleges kezelésre nem reagáló betegség (nincs válasz 6 hét kezelés után), a másik formában van ugyan válasz a kezelésre, de folyamatos kezelésre van szükség. A felnőttkori ITP-k 30–40%-a nem válaszol az elsődleges kezelésre vagy relapszus lép fel. Máskor 10–20 mg/nap prednisolon szükséges a 30 G/l feletti thrombocytaszám fenntartásához. Manapság javasolt a splenectomia idejének kitolása, mivel spontán remissziók a kórismét követő 6–12 hónapon belül még előfordulhatnak. Terápiás válasz várható a betegek kb. 80%-ában napokon belül; 2/3 részük tartós (teljes remisszió: 60–65%, tartós válasz: 60%). A betegek 15–20%-a nem reagál splenectomiára, kb. 20%-nál pedig kielégítő válasz után visszaesés következik be.

Splenectomia előkészítése: A thrombocytaszámtól és a vérzékenységtől függően sürgősségi kezelés válhat szükségessé. Vakcináció: 3-4 héttel az elektív műtét előtt polivalens Pneumococcus 23 PV (Pneumovax

23), Haemophilus influenzae b (Act-HIB, Hiberix®) és Meningococcus (A, C, Y, W-135) vakcináció szükséges. Revakcináció 5 évente ajánlott, influenzavakcináció pedig évente.

Trombopoetin- (TPO-) jelfogó-agonisták: Nem az immunrendszer modulálása révén, hanem a thrombocytatermelődés fokozásával hatékonyak. Serkentik a megakaryocyták thrombocytatermelését, ugyanahhoz a TPO-jelfogóhoz kötődnek (c-Mpl), mint az endogén TPO, de nem mutatnak szerkezeti homológiát az endogén TPO-val, így nem várható neutralizáló antitestek termelődése. Egyformán hatékonyak splenectomiát megelőzően és azt követően is. *Romiplostim*: 1–10 μg/ttskg heti 1 subcutan injekció (maximum adag 15 μg/ttskg). *Eltrombopag*: nem peptid TPO-jelfogó-agonista, 25–75 mg/nap per os. Mindkét szer hatékonyságát randomizált klinikai tanulmányok igazolták (evidenciaszint: Ib/IIa), 70–80%-os válaszarány volt elérhető, de folyamatos kezelés szükséges. Hosszú immunszuppresszív kezelés után is eredményesen alkalmazhatók. A két készítmény biztonságosnak tűnik, mellékhatásuk kevés, az egyetlen probléma a csontvelői reticulinrost-szaporulat, amelyet mindkét szer alkalmazása során észleltek. A TPO-mimetikum leállítását követően a legtöbb betegben a thrombocytopenia visszatér. Hátránya még, hogy költséges és tartós alkalmazás szükséges.[7–10]

Rituximab- (anti-CD20 monoklonális antitest) kezelést követően 6 hónapon belül a vakcináció hatékonysága kétséges.

A splenectomia utáni tartós antibiotikum-profilaxis előnye nem bizonyított, de sok centrumban javasolják (phenoxi methylpenicillin). A betegeket fel kell világosítani a postsplenectomiás fertőzés kockázatáról. Lázas betegségben azonnal orvoshoz kell fordulni, antibiotikum szükséges. Célszerű a splenectomizált beteg otthonában antibiotikumot tartani, amelynek alkalmazását a beteg láz esetén azonnal meg tudja kezdeni.[7, 8]

Azathioprin: 1–3 mg/ttskg adagban, többnyire kortikoszteroiddal együtt, 40–50%-ban hatékony.

Ciclosporin A: 2-3 mg/ttskg/nap adagban, önállóan vagy prednisolonnal együtt adható. 50–70%-ban eredményes, 40% teljes válasz, amely tartós lehet a gyógyszer elhagyása után is.

Cyclophosphamid: 1-2 mg/kg/nap per os 16 hétig vagy iv. 0,3–1 g/m^2 adagban 1–3 alkalommal, 2–4 hetenként. Terápiás válasz 20–80%-ban várható, amely 50%-ban tartós.

Danazol (200 mg 2–4-szer/nap adagban) 60–70%-ban hatékony.

Dapson: 75–100 mg/nap adagban 50%-ban hatékony, 2/3-ukban tartós válasz jön létre. Splenectomia után kevésbé hatékony.

Mycofenolat-mofetil (Cellcept): Szerv- és őssejtátültetésben használt antiproliferatív és immunszuppresszív szer. 250–1000 mg/nap adagban hetente 2-szer, három hétig, 75%-ban hatékony, de a hatás nem tartós.

Rituximab: 375 mg/m^2 dózisban hetente 1-szer, 4 alkalommal. 60%-ban hatékony, 40%-ban teljes válasz, amely 15–20%-ban 3–5 éven túl is fennáll. Ismételve is hatékony, különösen, ha az ismételt alkalmazás tartós választ (>1 év) adó betegekben szükséges. A mellékhatások enyhék. Irodalmi adatok alapján a kisebb rituximabadagokkal is jó eredmény érhető el (100 mg iv. hetente, összesen 4 alkalommal), de további vizsgálatok szükségesek a rituximab pontos adagjának megállapítására ITP-ben. A rituximab alkalmazása ellenjavallt aktív B-vírus hepatitisben. Néhány esetben SLE és ITP kapcsán progresszív többgócú leukoencephalopathia kialakulását is észlelték.

Vinca alkaloidok: Vincristin heti 1-2 mg vagy vinblastin 5–10 mg/hét, 4–6 hétig, hatása átmeneti a betegek kb. 10–75%-ában. A mellékhatások jelentősek lehetnek.

Kiemelt figyelmet érdemel:

- Igazolt HCV-fertőzés.
- Splenectomia esetén melléklép keresése (izotóp módszerrel, előfordulása 12%) és eltávolítása ritkán eredményes.
- Járulékos lép gyanúját veti fel, ha a vérkenetben nem láthatók Howell–Jolly-testek. Relapszus esetén ismételt kortikoszteroidkezelés eredményes lehet, az elsődleges kezelésnél alkalmazott adagokban.
- *Refrakter* ITP-ben tartós kis dózisú prednisolon; másnaponkénti adagolással a mellékhatások csökkenése várható. Nagy dózisú, parenteralis glükokortikoid [methylprednisolon (1 g/nap), dexamethason 40 mg/nap, 4 napig, 2–4 hetente] alkalmazása gyakran hatékony.

Az első és második vonalbeli kezelésre nem reagáló betegek esetén a terápia lehetőségei: A betegek közel 20%-a nem reagál a fenti kezelésekre, vagy relapszus alakul ki. Egy részük jól tolerálja a jelentős thrombocytopeniát (10 G/l körülit is), jó életminőség mellett. Akikben kezelés szükséges, a lehetőségek korlátozottak. Romiplostim, eltrombopag: Ha nem kaptak TPO-receptor-agonista-kezelést, splenectomia után is eredményesen alkalmazhatók. Hátrányuk, hogy költségesek és tartós alkalmazásuk szükséges, viszont az egyetlen gyógyszercsoport, amelynek hatékonyságát randomizált klinikai vizsgálatok igazolják refrakter ITP-ben.[8–10]

Egyéb javaslatok (nem bizonyított hatékonyság, potenciálisan jelentős toxicitás): Kombinált kemoterápiás kezelés, pl. R-CVP. Alemtuzumab egyes tanulmányokban hatékony. A fenti módszerek kombinálásával történtek próbálkozások súlyos refrakter esetekben, vérzés, krízis esetén. Haemopoeticus őssejt transzplantáció: autológ és allogén formája néhány esetben eredményes volt, de a potenciálisan nagyon súlyos mellékhatások korlátozzák alkalmazhatóságát. Kizárólag olyan esetekben jöhet szóba autológ átültetés, ahol a súlyos, krónikus, refrakter vérzéses komplikációkat okozó ITP semmilyen egyéb terápiás megoldásra nem reagál. Kevés a tartósan válaszolók aránya.

Új megközelítések és új terápiák: Számos tanulmány vizsgálta a különböző hatóanyagok kombinációját, amelynek célja a tartós remisszió kialakulása, pl. rituximab és dexamethason kombináció, ciclosporin plusz rituximab és dexametazon kombináció, TPO-receptor-agonista és dexamethason kombináció.[8–11]

A *fostamatinib* egy lép tirozinkináz-gátló (spleen tyrosine kinase inhibitor = SYK inhibitor), amely a krónikus ITP-s felnőttek kezelésére vonatkozó FDA-jóváhagyást 2018 áprilisában kapta meg.

Egy másik új szer a *rozanolixizumab*, egy újszülöttkori (antineonatal) Fc-receptor- (FcRn-) újrahasznosító szer, amely csökkenti a keringő patológiás IgG-t az FcR blokkolásával. Az FcR elsősorban felelős az IgG újrahasznosításáért és meghosszabbítja felezési idejét.

További szerek: A különböző utakat célzó monoklonális antitestek folyamatos kutatások tárgyai az ITP újabb terápiás lehetőségeinek keresése során, pl. anti-CD154 és anti-CD40.

Thrombocytopenia várandósságban

Fiziológiásan is lehet alacsonyabb thrombocytaszám a harmadik trimeszterben hemodilúció, fokozott thrombocytaaktiváció és clearance miatt. A gesztációs thrombocytopenia enyhe, reverzibilis, a késői terhességben jelentkezik, nem okoz magzati thrombocytopeniát. A korábban ITP-s betegeken relapszus következhet be a terhesség kapcsán. Előfordulása 1/1000–1/10 000 terhesség. ITP-s nő esetén felvilágosítás ajánlatos a terhesség vállalásáról, annak kockázatairól.[1, 2, 7]

Diagnózis. A thrombocytopenia egyéb okainak kizárásán alapul, hasonlóan, mint nem terhes betegekben, de különös tekintettel a terhességben előforduló egyéb thrombocytopeniákra (gesztációs thrombocytopenia, praeeclampsia, HELLP-szindróma, microangiopathiás haemolyticus kórképek, DIC, foláthiány, akut zsírmáj, antifoszfolipid szindróma, masszív vérzés).

Elvégzendő vizsgálatok: vérkép, kenet, reticulocytaszám mellett májfunkció, véralvadási vizsgálat (protrombin, APTI, TI, fibrinogén), antifoszfolipid antitest, SLE-szerológia. Csontvelővizsgálat nem szükséges.

Kezelési irányelvek várandósságban: Szülész, hematológus, aneszteziológus, neonatológus együttműködésén alapul. A harmadik trimeszterben csökken a thrombocytaszám, ezért gyakoribb vérképvizsgálat szükséges. Kezelés nem szükséges, ha a thrombocytaszám >50 G/l, valamint ha 30–50 G/l közötti az első és második trimeszterben, szoros ellenőrzés mellett. Kezelés szükséges az első két trimeszterben, ha a betegnek vérzéses tünetei vannak, ha a thrombocytaszám 20–30 G/l alatti, vagy ha beavatkozást szükséges végezni. Ebben az esetben biztonságos szintre kell emelni a vérlemezkeszámot. Az aneszteziológus szempontjából a biztonságos thrombocytaszám spinalis vagy epiduralis érzéstelenítéshez 80 G/l feletti. Ha nem történik spinalis vagy epiduralis érzéstelenítés, úgy sectio caesarea esetén hematológiai vélemény szerint elegendő az 50 G/l feletti vérlemezkeszám.[2]

Kezelési javaslatok terhességben: Az első vonalbeli kezelés hasonló, mint a felnőttkori ITP esetén, a kortikoszteroid a mellékhatások miatt fokozott figyelmet igényel (gesztációs diabetes, hypertonia, psychosis, osteoporosis, az egyéb ismert mellékhatások mellett). A másik lehetséges első vonalbeli kezelés az IVIG. Az anti-D és splenectomia alkalmazására terhességben korlátozott evidencia van. A vinca alkaloidák, a rituximab, a danazol, a TPO-mimetikumok és a legtöbb immunszuppresszív szer alkalmazása ellenjavallott terhességben teratogenitas miatt. Kortikoszteroidok, IVIG és azathioprin alkalmazhatók.

Kezelés módja: Kortikoszteroid: alacsony induló adagban (20–40 mg/nap prednison), majd a hemosztázis szempontjából hatékony thrombocytaszám fenntartásához szükséges legkisebb adag javasolt. Az utolsó trimeszterben lassú dóziscsökkentés javasolt, mivel ilyenkor egyébként is romlik a thrombocytopenia. IVIG (1-2 g/ttskg) akkor javasolt, ha a kortikoszteroid nem hatásos vagy gyors thrombocytaszám-emelkedés szükséges. A hatás átmeneti (3–4 hét), ismételhető. *Refrakter ITP kezelése terhességben*: Az első vonalban javasolt szerek kombinációja, nagy dózisú methylprednisolon jön szóba (önmagában, illetve IVIG-gel vagy azathioprinnel kombinálva), splenectomia mérlegelendő a második trimeszterben (laparoszkópos), csak ha nagyon szükséges! Vakcináció ebben az esetben is javasolt.

Szülés módja: Fő kockázat: a súlyos neonatalis thrombocytopenia és vérzés lehetősége, a korábbi 10-20%-os mortalitás újabban kevesebb mint 1%. Nincs evidencia arra, hogy a sectio caesarea biztonságosabb a hüvelyi szülésnél. Ráadásul az újszülöttek vérzéses eseményei általában 24–48 órával a szülést követően jelentkeznek (a thrombocytaszám nadírján). Nőgyógyászati indikáció határozza meg a szülés módját. Ha a thrombocytaszám >50 G/l, akkor a hüvelyi szülés biztonságos, ha nincs egyéb koagulációs eltérés. Sectio caesarea elvégezhető, ha a vérlemezkeszám >50–70 G/l-re emelkedett kezelés után. Szülés után thrombosisprofilaxis szükséges, ha a vérlemezkeszám >100 G/l. Az újszülöttek 2-3%-ában van neonatalis ITP, a kis súlyú újszülötteknél viszont 30% feletti is lehet, ami az intracranialis vérzés veszélyét jelentősen fokozza. Nem ajánlott a köldökből vagy fejvénából történő vérmintavétel. Szoros vérképellenőrzés, intracranialis vérzés gyanúja, 20 G/l alatti thrombocytaszám esetén kortikoszteroid és/vagy IVIG adása (egyszeri 1 g/ttskg) szükséges.

Egyéb immunthrombocytopenia formák

Alloimmun thrombocytopeniák

Poszttranszfúziós purpura: Ritka, késői transzfúziós reakció, rendszerint a transzfúziót követően 7–10 nap-

pal lép fel. A betegnek hirtelen súlyos thrombocytopeniája alakul ki (az esetek 80–85%-ában <10 G/l). Ritkán vezet halálhoz, ami általában központi idegrendszeri vérzés következménye.[1]

Többször szült vagy már korábban is transzfundált nőkben gyakrabban fordul elő. Ez az előzetes szenzitizációval magyarázható. Thrombocytaspecifikus antigénekkel, leggyakrabban HPA-1a-val történő alloimmunizáció áll a jelenség hátterében. A diagnózis a thrombocytaellenes antitestek kimutatásán alapul. Plazmaferézissel, kortikoszteroiddal, IVIG-gel kezelhető.

Újszülöttkori alloimmun thrombocytopenia: A foetalis thrombocyta felszínén lévő alloantigének (human platelet antigen, HPA) az anyában antitesttermelést váltanak ki.

Az érett újszülöttek központi idegrendszeri vérzésének hátterében ez a leggyakoribb tényező. A vérzések 80%-a még az intrauterin időszakban következik be. A szülést követően az első 72–96 órában a legnagyobb a vérzés kockázata. Kezelés nélkül a thrombocytopenia 1-2 hét alatt spontán megszűnik. HPA-kompatibilis thrombocytatranszfúzió (thrombocytaferézissel), IVIG vagy mosott anyai thrombocyta lehet a kezelés.[1, 12]

Heparin által indukált thrombocytopenia (HIT): Az alvadásgátlóként igen kiterjedten alkalmazott heparin legsúlyosabb mellékhatása a HIT. Két típusa létezik: Az 1-es típusú HIT a heparinexpozíciót követő első 2 napon belül jelenik meg, és a vérlemezkeszám normalizálódik a heparinkezelés folytatásával. Az 1-es típusú HIT nem immunbetegség, a heparin vérlemezke-aktivációra gyakorolt közvetlen hatásából ered. A 2-es típusú HIT immunközvetített rendellenesség, amely jellemzően 4–10 nappal a heparinexpozíció után jelentkezik, és élet- és végtagvesztéssel fenyegető thromboticus szövődményekkel jár.

Az általános orvosi gyakorlatban a HIT kifejezés a 2. típusú HIT-re utal. A 2-es típusú HIT során a heparin a PF4 (platelet factor 4) thrombocytafehérjéhez kapcsolódik, és ez a vérlemezkék aktiválódásához, thrombosishoz vezet. A thromboticus folyamat következtében a thrombocyták felhasználódnak, másodlagosan thrombocytopenia és vérzés alakul ki.[13–15]

Kóreredet: A heparin-PF4 komplexet a szervezet idegen antigénként ismeri fel, ez antitestválaszt (IgG) indukál. Ezek a HIT antitestek a HIT klinikai diagnózisával rendelkező betegek több mint 90%-ában találhatók meg a plazmában. Nem frakcionált heparin alkalmazása esetén gyakrabban számíthatunk HIT kialakulására (1–5%), mint LMWH használata során (<1%). A heparin adagjától is függ a HIT gyakorisága. Az intenzív osztályon fekvő betegek között 2-3% a HIT előfordulása. Leggyakoribb szívátültetés kapcsán (10–12%) és ortopédiai műtéteket követően (4-5%). A heparinellenes antitest jelenléte nem azonos a HIT kialakulásával. A HIT diagnózis felállításában segít a „4T" valószínűségi teszt. Ez a skála magába foglalja a thrombocytopenia kialakulásának idejét (time) és mértékét (thrombocytopenia), a thrombocytopenia egyéb okainak valószínűségét és thrombosis jelenlétét vagy hiányát. Az alacsony 4T-pontszám (0–3) kis valószínűséget jelent, a magas pontérték (6–8) nagy valószínűségre utal.[13, 14]

HIT kórisméje: A HIT elsősorban klinikai diagnózis, amelyet alátámasztanak a laboratóriumi vizsgálatok. Többféle módszer áll rendelkezésre, az arany standard a szerotoninfelszabadulás-teszt (SRA), ami funkcionális assay, és 90%-os szenzitivitás és 100%-os specificitás jellemzi.

HIT kezelése: Direkt trombingátló argatroban és bivalirudin, valamint az indirekt FXa-gátló danaparoid és fondaparinux használatos. Célspecifikus orális antikoaguláns szerek (dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban) nem lépnek kölcsönhatásba a PF4-gyel, HIT-pozitív szérum jelenlétében nem okoz thrombocytaaggregációt vagy PF4-felszabadulást (off-label). Ezeket a szereket azonban nem vizsgálták teljes körűen a HIT-kezelésben részesülő betegek esetében, és egyiküknek nincs FDA-engedélye a HIT-ben való alkalmazásra. Fondaparinux (szintetikus FXa-gátló) is off-label indikációban alkalmazható a HIT terápiájában.[15]

Következtetések

Az immunthrombocytopenia kezelésének célja a manifeszt vérzés megelőzésére alkalmas, biztonságos thrombocytaszám biztosítása, és nem a vérlemezkeszám normalizálása. ITP-ben a vérzés általános kockázata alacsony, de súlyos és életveszélyes vérzés is felléphet. A vérzési kockázat 10 000/µl alatti vérlemezkeszám alatt a legnagyobb. Minden ITP-vel újonnan diagnosztizált és klinikailag manifeszt vérzésben szenvedő betegeknél ITP-specifikus terápia adása javallt az obszerváció helyett (1. algoritmus) (1B fokozat). ITP-specifikus terápia olyan betegek esetében is szükséges, akiknél a vérlemezkeszám 20 000 és 30 000 /µl között van (2B fokozat); minél alacsonyabb a vérlemezkeszám, a javaslat annál erősebb; 20 000/µl alatti vérlemezkeszám alatt a betegek többségét kezeljük. 30 000 /µl vérlemezkeszám felett a betegek többségénél nem javasolt ITP-specifikus kezelés (2B fokozat). Az ITP terápia megkezdése előtt az egyéb alternatív diagnózisokat ki kell zárni a lehető legteljesebb módon, mint például a gyógyszer által kiváltott thrombocytopeniát és az örökletes thrombocytopeniát. Nem végzünk teljes kivizsgálást másodlagos ITP-s betegeknél, azonban célszerű HIV és hepatitis C vírus (HCV) szűrővizsgálatok elvégzése. Hepatitis B szűrés szükséges a rituximabkezelés megkezdése előtt. A betegek immunizálása rutinszerűen javasolt, tokkal bíró organizmusok ellen immunizáció splenectomia elvégzése és rituximabkezelés megkezdése előtt szükséges. A terápiát igénylő betegek esetében inkább glükokortikoidok javasoltak, mint az IVIG (2B fokozat). Kivételt képeznek azok a

betegek, akik nem tolerálják a glükokortikoidokat, vagy azok, akiknél gyorsabb vérlemezkeszám-emelkedésre van szükség, ezekben az esetben IVIG-t alkalmazzák. A legtöbb glükokortikoiddal kezelt beteg esetében a rövid távú nagy dózisú dexamethasonkezelés javasolt a hosszabb ideig tartó orális prednisonkezelés helyett (2B fokozat). A műtétet igénylő betegeknél gyakran megfelelően időzített glükokortikoidok vagy IVIG alkalmazása javasolt a vérlemezkeszám megfelelő növelésére általában azzal a hatóanyaggal, amely korábban a beteg számára hatékony volt.

Irodalom

1. **Gadó K, Domján Gy:** Thrombocytopeniák. Orv Hetil 2014, **155:** 291–303.
2. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura is adults, childern and in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. British J. Haematol 2003; **120:** 574–596.
3. **Provan D, Stasi R, Newland AC:** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrmbocytopenia. Blood 2010; **115:** 168–186.
4. **Zufferey A, Kapur R, Semple JW:** Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med 2017, **6:** 16.; doi:10.3390
5. **Semple JW, Provan D, Garvey MB:** Recent progress in understanding the pathogenesis of immune thrombocytopenia. Curr Opin Hematol 2010; **17:** 590–595.
6. **Thota S, Kistangari G, Daw H és mtsai:** Immune thrombocytopenia in adults: an update. Clev Clin J Med 2012; **79:** 641–650.
7. **Neunert C, Lim W, Crowther M:** The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; **117:** 4190–4207.
8. **Despotovic JM:** Emerging Therapies in Immune Thrombocytopenia. Hematologist 2018.
9. **Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM:** Efficacy of romliplostim in patients with immune thrombocytopenic purpura: a doubleblind randomised controlled trial. Lancet 2008; **371:** 395–403.
10. **Keating GM:** Romiplostim: a review of its use in immune thrombocytopenia. Drugs 2012; **72:** 415–435.
11. **Catala-Lopez F, Corrales I, Martin-Serrano G:** Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Med Clin (Barc) 2012; **139:** 421–429.
12. **Bussel JB, Sola-Visner M:** Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. Semin Perinat 2009; **33:** 35–42.
13. **Martel N, Lee J, Wells PS:** Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood 2005; **106:** 2710–2715.
14. **Lo GK, Juhl D, Warkentin,TE:** Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. J Thromb Haemost 2006: **4:** 759–765.
15. **Wirth SM, Macaulay TE, Armitstead JA:** Evaluation of a clinical scoring scale to direct early appropriate therapy in heparin-induced thrombocytopenia. J Oncol Pharm Pract 2010; **16:** 161–166.

Levelezési cím: Dr. Alizadeh Hussain
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Klinikai Központ, I. Sz. Belklinika,
Hematológiai Tanszék
7624 Pécs, Ifjúság út 13.
Tel.: 06-30-643-6099
e-mail: alizadeh.hussain@pte.hu

A MÁJCIRRHOSIS KEZELÉSE ÉS GONDOZÁSA

Balogh Boglárka, Dr. Papp Mária

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

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A szerzők az összefoglalóban a májcirrhosisos betegeket gondozó orvosok számára a betegség kezelésével és gondozásával kapcsolatos legújabb ismereteket foglalják össze, hogy elősegítsék e betegcsoport hatékony, bizonyítékokon alapuló ellátását. A májcirrhosis kiváltó tényezőjének ismerete és annak célzott kezelése elengedhetetlenül fontos a dekompenzált stádium kialakulásának és a májbetegség progressziójának lassítása céljából. Az egészséges életmód fenntartása és a különféle megelőző eljárások alkalmazása szintén ezt a célt szolgálják. A májat érő minden további károsító hatás hátrányos és kerülendő. Az alkoholfogyasztás és a dohányzás teljes mellőzése szükséges. A normál testsúly fenntartása a cél, amely megfelelő energiatartalmú táplálkozással és a rendszeres, főként aerob jellegű testmozgással érhető el. A fehérjemegszorítás tilos, napi 1,2–1,5 g/tskg fehérjebevitelre van szükség. Diabetes egyidejű fennállása esetén annak gyógyszeres kezelése különös figyelmet igényel. Az osteoporosis szűrése és időben történő kezelése javítja az életminőséget és a beteg túlélését is. A fertőzésekkel szembeni fokozott fogékonyság, és ezek egyértelműen súlyosabb lefolyása miatt a vakcináció, az antibiotikum-profilaxis, valamint a bakteriális infekciók korai felismerése és kezelése kiemelten fontos. A májcirrhosis heveny rosszabbodásának hátterében leggyakrabban kiváltó okként bakteriális fertőzés áll. A dekompenzált betegségstádium kialakulását követően mielőbb kezdeményezni kell a májtranszplantációs listára vételt. Ezzel egy időben kezelni kell a portalis hypertensióval kapcsolatos szövődményeket, amelyek enyhítik a tüneteket. Ascites esetén sómegszorítás (4,6–6,9 g/nap) és diuretikumok vagy rendszeres, nagy volumenű paracentesis albuminpótlással, nyelőcsővarixok esetén endoszkópos kezelés és nem kardioszelektív bétareceptor-blokkoló kezelés, míg terápiarefrakter esetben TIPS-beültetés szükséges. A hepaticus encephalopathia szekunder prevenciójára pedig laktulóz ± rifaximin javasolt. Hepatocellularis carcinoma korai felismerésére szűrővizsgálatként félévente hasi ultrahangvizsgálat végzése szükséges. Elengedhetetlenül fontos továbbá a veseműködés gyakori monitorozása és az alkalmazott gyógyszerek rendszeres felülvizsgálata.***

Kulcsszavak: ***májcirrhosis, megelőző eljárások, gondozás***

Balogh B, Papp M: Outpatient care of liver cirrhosis

SUMMARY: ***In this review, authors outline the current prevention and therapeutic options of the diseases specific complications for attending physicians to enhance the appropriate care of cirrhosis. Awareness of underlying cause of the liver disease and thus cause-specific treatments of cirrhosis has utmost importance to stop the disease progression and prevent the and advent of decompensation events. Patients with cirrhosis should have preventative measures and regular health maintenance that are the followings. All kinds of deleterious agents for liver function should be avoided and ceased. Adherence to alcohol and tobacco abstinence is inevitable. Maintenance of ideal body weight is an important issue and can be reached by adequate calorie intake and regular but mainly aerobe type physical activity. Protein restriction is absolutely forbidden and instead, nutrition of high protein content (1,2-1,5 g/bwkg/day) is suggested. Presence of diabetes mellitus and its treatment needs special attention in cirrhosis. Screening for osteoporosis and its timely treatment is associated with better quality of life and certainly increase the survival. Patients with cirrhosis are to be considered as immunocompromised. Due to increased susceptibility for bacterial infection and more severe courses of these episodes, vaccination, antibiotic prophylaxis, early diagnosis and treatment are vital issues. Development of the bacterial infection is the most common trigger event in the acute deterioration of cirrhosis. Advent of decompensated disease stage is an indication of the evaluation for liver transplantation. At the same time, appropriate management of the portal hypertension related complications that cause the symptoms is essential. In patients with ascites, salt restriction (4,6-6,9 gram/ day) and diuretics or regular large volume paracentesis with albumin supplementation, while those with esophageal varices, endoscopic treatment and nonselective beta blocker are the choices of therapy. In therapy refractory cases, TIPS placement can alleviate the problems. For the secondary prevention of hepatic encephalopathy, lactulose +/- rifaximin is recommended. Screening for hepatocellular carcinoma, abdominal ultrasonography is needed in every half year. Frequent monitoring of kidney function and regular checking of medication are also necessary.***

Keywords: ***liver cirrhosis, preventive measures, health maintenance issues***

Magy Belorv Arch 2019; ***72:*** *186–194.*

A májcirrhosis a különböző etiológiájú krónikus májbetegségek előrehaladott stádiuma. Előfordulási gyakorisága nem ismert pontosan, aminek egyik oka, hogy a betegség a kezdeti stádiumban tünetmentes, így alulldiagnosztizált. A májfibrosis és annak legsúlyosabb formája, a májcirrhosis becsült előfordulási gyakoriságát a 40 év feletti lakosság körében egy francia lakossági szűrőprogramban 2,8%, illetőleg 0,3%-nak találták.[1] Az újonnan felismert májcirrhosisos esetek száma az Egyesült Királyságban és Svédországban vég- zett felmérések szerint pedig 100 000 lakosra vonatkoztatva mintegy 15. A kórképet egyértelműen férfi túlsúly jellemzi, azonban ennek mértéke régiónként igen eltérő lehet, a férfi : női arány 1,4–6 : 1 között változik.[2]

A májcirrhosis a gazdaságilag fejlett országokban a morbiditás és mortalitás jelentős oka. Világszerte a 14., míg Közép-Európában a 4. leggyakoribb halálok. Európán belül Magyarországon a legmagasabbak a májcirrhosishoz kapcsolódó halálozási mutatók: férfiak esetében 103, míg nők esetében 32 eset 100 000 felnőtt lakos-évre számítva. Ez a környező országokhoz képest 4-5-ször magasabb érték. Még jelentősebb különbség észlelhető a mediterrán országokhoz viszonyítva.[2] A Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján hazánkban 2015-ben 3306 esetben állt májbetegség a halálozás hátterében. Tekintve, hogy a májcirrhosis miatti halálesetek jelentős része a 20–64 év közötti korosztályban fordul elő, ez még további jelentős nemzetgazdasági terheket von maga után.

A betegség kialakulásában Európában a leggyakoribb oki tényező a túlzott mértékű alkoholfogyasztás és egyre növekvő arányban a nem alkoholos zsírmáj (NAFLD), amely esetén az elhízás, a metabolikus szindróma, illetőleg a 2-es típusú cukorbetegség fontos tényezők. A vírusos eredetű krónikus májgyulladás, a hepatitis C- (HCV) és B-vírus (HBV), a betegek kb. 6%-át érinti, míg a kevésbé gyakran azonosított okok közé az autoimmun folyamatok, az anyagcsere-betegségek és más ritka kórképek tartoznak.[3] A kiváltó tényező ismerete és annak célzott módon történő kezelése elengedhetetlenül fontos. A betegség korai stádiumban történő felismerése nem megoldott. A Southampton Egyetemi Kórházban 4313 beteg adatainak elemzése szerint a májcirrhosis vagy májelégtelenség miatt első alkalommal felvételre kerülő betegek 73%-a korábban nem járt hepatológiai szakrendelésen.[4]

A májcirrhosis nem egységes kórkép, hanem egy dinamikusan változó betegség. Klinikailag különböző alcsoportok határozhatók meg, ahol a betegség progressziója és a várható halálozás is igen eltérő. A kezdeti stádiumot (kompenzált májcirrhosis) a tünetmentesség és a betegség specifikus szövődményeinek hiánya jellemzi. Ebben a stádiumban mind a dekompenzáció kialakulásának (7–10%), mind pedig a halálozásnak (1–3,4%) az éves kockázata alacsony. A májtranszplantáció nélküli túlélés pedig akár 15–20 év is lehet. Előrehaladott stádiumban (dekompenzált májcirrhosis) már jelen vannak a betegségspecifikus szövődmények (ascites, nyelőcsővarix-vérzés, hepaticus encephalopathia), amelyek a tüneteket okozzák. Ezek a jelentős májsejtpusztulás következtében kialakult elégtelen működés, valamint a klinikailag jelentős portalis hypertensio következményei. A becsült éves halálozás ugrásszerűen megnő, 20–57% közötti. A májtranszplantáció nélküli túlélés legfeljebb 3–5 év lehet.[5] A májbetegség súlyosságának megállapításában a betegség fent említett klinikai stádiumai mellett különféle májspecifikus pontrendszereket is használunk, mint a Child–Pugh-osztályozás (CPS) és a MELD (Model for End-Stage Liver Disease) pontrendszer.

Fontos további jellegzetesség, hogy a májcirrhosis szerzett immundeficiens állapot, amelynek következménye a fertőzésekkel szembeni fokozott fogékonyság, és az epizódok egyértelműen súlyosabb lefolyásúak, mint az átlagnépességben.[6] Ezek a betegek kétszer gyakrabban halnak meg szepszisben, mint nem cirrhosisos társaik. A betegség heveny rosszabbodásának, és így a kórházi felvételek mintegy 40%-ának hátterében valamilyen bakteriális fertőzés áll. Bakteriális fertőzés jelenlétében a halálozás mintegy négyszeresére emelkedik, függetlenül a májcirrhosis súlyosságától. A betegek 30%-a a felvételt követő egy hónapon belül, míg másik 30%-a 1 éven belül meghal az infekció következtében. Májcirrhosisban a bakteriális infekció ugyanakkor nemcsak a rövid távú halálozás fontos kockázati tényezője, hanem a betegség súlyosságától független prognosztikai stádium meghatározója is. A bakteriális infekción átesett betegek halálozási kockázata ugyanis a heveny epizód lezajlását követően is fokozott marad, függetlenül a májelégtelenség stádiumától. A bakteriális infekciók kialakulása tehát megváltoztatja a májcirrhosis természetes lefolyását is,[7] és egyfajta dekompenzációs eseménynek kell tekinteni az ascites, a nyelőcsővarix-vérzés és a hepaticus encephalopathia mellett.

Rövidítések: CPS: Child–Pugh-osztályozás; CRP: C-reaktív protein; DPP-4: dipeptidil-peptidáz-4; EBL: endoszkópos ligáció; GFR: glomerularis filtrációs ráta; GLP-1: glükagonszerű peptid-1; GPT: glutamát-piruvát-transzamináz; HBV: hepatitis B-vírus; HCC: hepatocellularis carcinoma; HCV: hepatitis C, HE: hepaticus encephalopathia; LVP: nagy volumenű paracentesis; MELD: Model for End-Stage Liver Disease pontrendszer; NAFLD: nem alkoholos zsírmáj; NASH: nem alkoholos steatohepatitis; NSSB: nem kardioszelektív béta-receptor-blokkoló; OLT: ortotopikus májátültetés; PPI: protonpumpagátló; SBP: spontán bakteriális peritonitis; SGLT-2: nátrium–glukóz-kotranszporter-2; SIRS: szisztémás gyulladásos válasz; TIPS: transjugularis intrahepaticus portosystemás sönt; ULN: normáltartomány felső határa

Májcirrhosisban a kezelés és a gondozás a klinikai stádiumok szerint változik. A kezelés legújabb törekvései a megelőzés, az egészségmegőrzésre irányuló rendszeres aktivitások és a korai beavatkozás, aminek célja a betegség stabilizálása, azaz a klinikai dekompenzáció kialakulásának és így a májtranszplantáció szükségességének megakadályozása vagy legalább késleltetése. A betegek számára rendszeres időközönként kontrollvizsgálat ajánlott; kompenzált betegségstádium esetén hathavonta, dekompenzált betegség esetén háromhavonta vagy gyakrabban.

Életmódbeli változtatások

Alkoholabsztinencia és dohányzási tilalom

Minden alkalommal, az orvosi tanácsadás részeként, fel kell hívni a figyelmet az alkoholabsztinencia és a dohányzási tilalom betartására, amelyre bármilyen eredetű és stádiumú májcirrhosis esetén szükség van a betegség további progressziójának megakadályozására. Májcirrhosis fennállása esetén a hepatocellularis carcinoma (HCC) kialakulásának kockázata fokozott. Az aktív alkoholfogyasztás és a dohányzás ezt a kockázatot még tovább növeli. A dohányból származó karcinogének többségének a máj a természetes célpontja. Az alkohol és a dohányzás egyéb malignus betegségek kialakulására is hajlamosít. A karcinogén hatáson túl a dohányzás fokozza a fibrosist, valamint az arteria hepatica thrombosis esélyét. A dohányzás a kardiovaszkuláris betegségek kialakulása szempontjából is kockázati tényező. Az alkoholbetegek nagy része egyéb pszichiátriai társbetegséggel is küzd, körükben gyakoribbak a szorongásos kórképek, a hangulatzavarok és a depresszió, ezért e kórképek korai felismerését célzó szűrővizsgálat mindenképpen szükséges.[8]

Az alkoholmegvonás drámai javulást eredményezhet, a dekompenzált betegség akár kompenzált stádiumba kerülhet vissza, és javul a túlélés is. A májtranszplantációs program kiválasztási feltételei között a legtöbb országban 6, míg Magyarországon legalább 12 hónapos alkoholabsztinencia szerepel, és az alkoholfüggőséget megítélő pszichiátriai vizsgálat is szükséges a májátültetés előtt. A teljes absztinencia hosszú távú, sikeres betartásához orvosi tanácsadás, a járó betegként igénybe vehető alkoholrehabilitáció, pszichiátriai vagy pszichológiai segítség, de akár segítő csoportok bevonására is szükség lehet.[8]

A megfelelő tápláltsági állapot fenntartása

Májcirrhosisban, annak bármely, de különösen előrehaladott stádiumában fehérje-energia malnutritio állhat fenn, amely multifaktoriális eredetű. Így ennek szűrése minden betegben már a májcirrhosis diagnózisának felállításakor, majd azt követően rendszeresen javasolt. A malnutritio fennállása elősegíti a bakteriális fertőzések, továbbá a különféle dekompenzációs események kialakulását és növeli a halálozást. Amennyiben a malnutritióhoz izomtömegvesztés is társul, sarcopeniáról beszélünk. A sarcopenia különösen kedvez a hepaticus encephalopathia kialakulásának. A hosszas éhezést mindenképpen kerülni kell, mert a glükoneogenezis korai fokozódása további izomtömegvesztéssel jár. A gyakori étkezés mellett a késő esti „snack" bevezetése is javasolt az éjszakai éhezés elkerülése céljából. A korábbi tévhittel ellentétben, májcirrhosisos betegben fehérjemegszorítás nem kell, sőt tilos, hiszen a fehérjeszükségletük eleve magasabb, illetőleg a sarcopenia kialakulásának megelőzése és annak kezelése is csak magasabb fehérjetartalmú étkezéssel érhető el. Az ajánlott napi kalóriabevitel 35–40 kcal/tskg, míg a megfelelő napi fehérjebevitel 1,2–1,5 g/tskg. Ez érvényes hepaticus encephalopathia fennállásakor is. Mindamellett, hogy a hepaticus encephalopathia kiváltó okát meg kell szüntetni és gyógyszeresen is kezelni kell, nem szabad a fehérjebevitelt csökkenteni. Hepaticus encephalopathiás betegben előnyben kell részesíteni a növényi és a tejfehérjék fogyasztását. Amennyiben a beteg a napi energia- és fehérjeszükséglet bevitelére nem képes, kiegészítő enteralis táplálást kell alkalmazni.[9]

Az elhízás egyre növekvő gond világszerte. Amennyiben a BMI meghaladja a normálértéket (>25 kg/m^2), mérsékelt és tartós súlycsökkentés javasolt, bármely eredetű májcirrhosis esetén. Ez ugyanis javítja az aminotranszferáz-értékeket, csökkenti a steatosist, mérséklődik a steatohepatitis, és a májfibrosis folyamata is visszafejlődhet. Az obesitas elősegíti a klinikai dekompenzációt, valamint az inzulinrezisztencia és a diabetes mellitus kialakulása miatt a HCC esélyét is fokozza. Retrospektív adatok alapján az 1988 és 1996 között májátültetésen átesett betegek legnagyobb része túlsúlyos volt. A súlyosan elhízott egyének körében mind a rövid, mind a hosszú távú túlélés esélye csökkent. A legtöbb transzplantációs programban éppen ezért szigorú kritérium a megfelelő testsúly, amelylyel csökkenthető a posztoperatív halálozás. Minden orvos-beteg találkozó alkalmával bátorítanunk kell a betegeket a megfelelő ütemű és mértékű testsúlycsökkentésre. Megfelelő fehérjebevitel (1,2–1,5 g/tskg) mellett alkalmazott, egyénre szabott, mérsékelten alacsony energiatartalmú (a testsúly és az aktivitás alapján kiszámolt kalóriaszükségletnél 500–800 kcal/nappal kevesebb) kalóriabevitel szükséges a testsúlycsökkenés fehérjeraktárak veszélyeztetése nélkül történő eléréséhez túlsúlyos májcirrhosisos betegekben. Az alapanyagcsere alatti étkezéstől és a koplalástól viszont mindenképpen óvakodni kell, hiszen a heti 1 kg-ot meghaladó mértékű fogyás a hepaticus paraméterek romlását és felgyorsuló fibrosist idéz elő, de akár májelégtelenséghez is vezethet.[9] Elhízás és metabolikusszindróma jelenléte esetén az esetlegesen fennálló kardiovaszkuláris betegségek diagnosztizálására és kezelésére különös hangsúlyt kell fordítani, mert a beteg életkilátásait ez jelentősen befolyásolja.

1. táblázat. Diabetes mellitus kezelése májcirrhosisban[30]

	Child–Pugh-stádium (CPS)			Dózismódosítás	Fokozott óvatosságot igénylő társbetegségek/állapotok	Hepatológiai szempontok
	A	B	C			
Metformin				Max. 1500 mg/nap	Vesebetegség (GFR <50 ml/min) Hypoxia „Nagyivók”	HCC rizikót csökkenti HE rizikót csökkenti OLTx után is adható
Szulfanilureák (?)	?	?		Kis dózisban alkalmazhatók	Alkoholfogyasztás	Hypoglykaemiát okozhat mellékhatásuk kifejezett
Acarbos				Nem szükséges		Átmeneti transzaminázemelkedést okozhat (nőkben gyakrabban) HE javulása?
Pioglitazon (?)				Max. 30 mg/nap	Oedema	NASH-ban előnyös?
Nateglinid (?)					Nem szükséges	Hypalbuminaemia (?)
DPP-4-gátlók				Nem szükséges	GPT >3x ULN: vildagliptin kontraindikált	OLTx után is adható
GLP-1-receptor-agonisták				Nem szükséges		
SGLT-2-gátlók				Nem szükséges	Dehidráció Hypotensio Infekciók (?)	
Inzulinok				Gyakori módosításra lehet szükség	Akut dekompenzáció	

Alkalmazhatóság: zöld szín: igen, piros szín: nem, ?: kérdéses, (?): egyre inkább kiszorulnak a klinikai gyakorlatból

DPP-4: dipeptidil peptidáz-4; GFR: glomerularis filtrációs ráta; GLP-1: glükagonszerű peptid-1; GPT: glutamát-piruvát-transzaminász; HCC: hepatocellularis carcinoma; HE: hepaticus encephalopathia; NASH: nem alkoholos steatohepatitis; OLT: ortotopikus májátültetés; SGLT-2: nátrium-glükóz kotranszporter-2, ULN: normál tartomány felső határa

Előrehaladott betegség esetén a károsodott glükoneogenezis miatt a hypoglykaemia valós veszély, ami miatt szoros kontroll javasolt. Májcirrhosis és diabetes együttes fennállása esetén ez utóbbi gyógyszeres kezelése különös figyelmet igényel mind a hypoglykaemiahajlam, mind pedig a veseelégtelenség gyakori előfordulása miatt (*1. táblázat*).

A mikrotápanyagokat és a vitaminokat, amennyiben klinikailag gyanított vagy megerősített hiányállapot áll fenn, pótolni kell. Májcirrhosisos betegekben vizsgálni kell a 25OH-D-vitamin-szintet, mert hiánya gyakori, és a betegség kimenetelét kedvezőtlenül befolyásolhatja. Ha a 25OH-D-vitamin-szint 20 ng/ml alatti, orális D-vitamin-pótlást kell alkalmazni a 30 ng/ml szint eléréséig.[20] Ha a májcirrhosis etiológiájában alkoholabúzus szerepel, gyakran társul a kórképhez hasnyálmirigy-elégtelenség, amely tovább növeli a zsíranyagcsere zavarát és a malabsorptiót, így enzimpótló kezelés szükséges.[8] Egyebekben jótékony hatású az antioxidánsokban gazdag táplálék, kávé ≥2 csésze/nap, étcsokoládé és C-vitamin rendszeres fogyasztása.[3]

Osteoporosisszűrés

A krónikus májbetegek körében az osteoporosis gyakori szövődmény, és bár a krónikus cholestasissal járó állapotokban jelenik meg legkifejezettebben, bármilyen más eredetű májcirrhosis esetén is fokozott a veszélyeztetettség. A csontsűrűség csökkenése törésekhez vezethet, jelentős morbiditással jár, az életminőség csökkenését vonja maga után és sokszor a túlélést is rontja. A WHO meghatározása szerint csontritkulásról beszélünk, ha a DXA (dual X-ray absorptiometry) vizsgálattal mért csontsűrűség (ágyéki csigolya, combcsont proximális vége és vagy az alkarcsont disztális harmadoló pontja) T-score <–2,5, míg ostepeniáról, ha a T-score –1,0 és –2,5 közötti. DXA-vizsgálat minden májcirrhosisos betegnél javasolt. Ha az első vizsgálat eredménye negatív, 3–5 évente szükséges ismételni. Ha osteoporosis igazolódik, akkor a megfelelő terápia beállítása szükséges endokrinológus szakorvos segítségével. Osteopenia esetén 2-3 évente kontroll csontsűrűségmérés szükséges.[10] Osteopenia esetén pozitív kalciumegyensúly érhető el megfelelő kalcium- és D-vita-

min-pótlással. A rendszeres testmozgás és a megfelelő fehérje-, illetve kalóriabevitel is segíti a csontok ásványianyag-tartalmának növekedését.

Bakteriális infekciók korai felismerése

A májcirrhosis heveny rosszabbodásának hátterében kiváltó okként leggyakrabban bakteriális fertőzés áll.[11] Leggyakoribb fertőzés az asciteses betegekben jellegzetes spontán bakteriális peritonitis (SBP), de a különféle nem SBP típusú fertőzések is gyakoriak, mint a húgyúti infekció vagy a tüdőgyulladás.[6] Legfontosabb a fertőzések időben történő felismerése és kezelése, ugyanakkor mind a klinikai, mind pedig a laboratóriumi diagnosztika nehézségekbe ütközik. A fertőzéses epizódok az esetek mintegy felében tünetszegényen vagy atípusos formában zajlanak. A láz gyakran hiányzik és sokszor csak a szervi elégtelenség(ek) kialakulása hívja fel fertőzésre a figyelmet. Ugyanakkor a gyulladás laboratóriumi jelzőinek – emelkedett C-reaktív protein (CRP) és a leukocytosis – diagnosztikus értéke korlátozott. A diagnózis felállításában minden esetben a *„gondolj rá és keresd”* elvnek kell érvényesülnie. Az abszolút leukocytaszám nem feltétlenül irányadó. Fontos a bazális fehérvérsejtszám ismerete a hypersplenia hoz társuló leukopenia miatt. Ebben az esetben ugyanis a normális fehérvérsejtszám (leukopenia normalizálódása) relatív leukocytosist jelent, és a granulocyták százalékos arányának egyidejű emelkedésével támogatja a szisztémás gyulladásos válasz (SIRS) fennállását. A CRP, mint májban termelődő akut fázis fehérje, emelkedésének mértéke szintén félrevezető lehet, és nem tükrözi kellőképpen a fertőzés súlyosságát, hiszen minél súlyosabb a mögöttes májelégtelenség, annál kevésbé tud az akut fázis fehérje szint emelkedni bakteriális fertőzés esetén (pl. 40 mg/l CRP-érték mellett is lehet már súlyos fertőzés, akár szepszis is). Ugyanakkor az emelkedett CRP nem jelenti feltétlenül a bakteriális fertőzés jelenlétét, és így az azonnali antibiotikus kezelés megkezdésének szükségességét sem. Májcirrhosisban a bakteriális transzlokáció által fenntartott gyulladásos állapot vagy súlyos alkoholos hepatitis nyílt infekció nélkül is elegendő lehet ahhoz, hogy a gyulladásos markerek szintjét jelentősen megemelje.[12]

Ezzel szemben a hosszú távú antibiotikum-profilaxis kérdése egyre inkább vitatott. Alkalmazását jelentősen korlátozza a bakteriális rezisztencia kialakulása, a multirezisztens törzsek megjelenése, amelyek esetén a szeptikus shock kockázata és a halálozás jelentősen fokozódik, valamint a *Clostridium difficile* infekció kockázata is nagyobb. Profilaktikus kezelésre orálisan rosszul felszívódó antibiotikumokat használunk, ilyen a norfloxacin (400 mg/nap). Elősegíti a „jótékony” anaerob baktériumok növekedését és visszaszorítja a „kártékony” Gram-negatív baktériumokat. Továbbra is indokolt az SBP primer profilaxisa – azaz a betegnek még nem volt SBP-je –, ha a beteg májtranszplantációs várólistán van és a fokozott kockázatú csoportba tartozik. A szisztémás infekció kialakulása ugyanis a beteg várólistáról való ideiglenes levételét jelenti. Fokozott az SBP kialakulásának kockázata akkor, ha az ascites fehérjetartalma alacsony (<15 g/l) és előrehaladott cirrhosis áll fenn. Az előrehaladott májcirrhosis meghatározása: CPS ≥9 pont és szérumbilirubin ≥51,3 μmol/l, illetve az alábbiak közül legalább egy jelen van: veseelégtelenség (szérumkreatinin ≥106 μmol/l, urea ≥8,9 mmol/l) vagy szérum-Na ≤130 mEq/l vagy malnutritio. Az SBP másodlagos profilaxisa továbbra is kötelező. Nem indokolt azonban akkor, ha az ascites megszűnik (alkoholabsztinencia vagy sikeres antivirális kezelés következtében). Ha az index SBP-epizód esetén a kórokozó multirezisztens törzs volt, a másodlagos profilaxis szükségessége szintén nem tisztázott, de nagy valószínűség szerint e betegeknek nem kell antibiotikum-profilaxisban részesülniük.[13, 14]

Szükséges védőoltások

A májcirrhosisos beteg immunrendszere ugyan károsodott, de a vakcináció szempontjából nem tekintjük a beteget immunszupprimáltnak, így megkaphatja a kötelező oltásokat, legyen az inaktivált vagy élő kórokozót tartalmazó vakcina.[15]

Hepatitis A-vírus (HAV) okozta akut fertőzés kialakulása májcirrhosissal élő betegek esetében különösen veszélyes. A krónikus májbetegség fennállása nem jelent fokozott fogékonyságot HAV-infekcióra, ugyanakkor nagy a fulmináns betegséglefolyás (akut májelégtelenség) kialakulásának kockázata.[16] Minden májcirrhosisban szenvedő beteget szűrni kell hepatitis A-ra, illetve ha az IgG anti-HAV titere nem megfelelő, akkor vakcináció is szükséges. Hasonlóképpen kötelező a HBV elleni vakcináció is, a HBV-fertőzés terjedésének és egy esetleges fertőzés esetén a májbetegség dekompenzációjának megelőzésére, amennyiben a betegben nincs védő anti-HBs-titer (>10 IU/l). Ha mindkét vírussal szemben fogékonyság áll fenn, a legmegfelelőbb a HAV és HBV ellen is védettséget nyújtó kombinált vakcina, a Twinrix (1 adag, 1 ml vakcina 720 ELISA egység inaktivált HAV törzset és 20 μg HBV rekombináns felszíni antigént tartalmaz). Az alkalmazási séma 3 oltásból áll, amelyből az elsőt választott időpontban (Twinrix), a másodikat 1 hónap múlva, a harmadikat pedig 6 hónap múlva szükséges beadni, mely már csak a B vírus elleni vakcina (pl. Engerix B). Az aktív immunizációra adott válasz az utolsó adagot követően 3 hónappal mért anti-HAV IgG és anti-HBs-titer mérésével ellenőrizhető, amennyiben az antitestválasz nem megfelelő, a beteget védőoltás-szakrendelésre kell irányítani és az újraoltási sémát ott kell meghatározni.[8] *Influenzafertőzés* kapcsán a súlyos szövődmények kialakulásnak kockázata szintén nagy. Évente szükséges a májcirrhosisos betegek influenza elleni vakcinációja (elölt vírust tartalmazó, inaktivált

oltóanyag), amint az influenzaszezon elkezdődik, szeptember tájékán. Általában már az oltást követően 2 héttel aktív védettséggel rendelkeznek az oltott egyének. Fontos megjegyezni azonban, hogy az influenzaszerű, de nem influenzavírusok által okozott fertőzések ellen nem véd a vakcina. Pneumococcus okozta tüdőgyulladás gyakran influenza vagy kanyaró bakteriális felülfertőződésének következménye, de elsődleges infekció is előfordul pneumococcusbacteriaemia, de akár meningitis formájában is.[17] *Pneumococcus elleni vakcina* beadása kiemelt fontosságú a májcirrhosisos betegpopulációban is a fertőzésre való fokozott fogékonyság miatt. A pneumococcusfertőzésre való fokozott érzékenységet a kórokozó egyik virulenciafaktora magyarázza. A pneumolizin sejtkárosító hatása mellett a komplementrendszert aktiválja, ennek következtében a komplementszint csökken (konszumpció). Ez tovább súlyosbítja a májcirrhosisban a máj fehérjeszintézisének zavara miatt eleve is észlelhető alacsonyabb komplementszintek – elsősorban a C3-szint – következtében észlelhető opszonizációzavart. A régóta alkalmazott 23 komponensű poliszacharid vakcina (PPV23, *Pneumovax 23 inj.*) mellett a közelmúltban elérhetővé vált a 13 komponensű konjugált vakcina (PCV13, *Prevenar 13 inj.*). Az oltást a PCV13-mal kell kezdeni, amennyiben a beteg korábban nem részesült pneumococcus elleni védőoltásban. A védelmet – legalább 2 hónap eltelte után – ki lehet szélesíteni a PPV23 vakcinával. Revakcináció a PPV23 esetén szükséges, 5 év elteltével.[18] Az említett vakcinákon felül ajánlják a *tetanusdiphtheria elleni oltást* és annak 10 évenkénti ismétlését is.

A portalis hypertensio szövődményeinek kezelése

Az *ascites* a leggyakoribb dekompenzációs esemény májcirrhosisban, amely rontja a betegek munkaképességét és szociális aktivitását, a kórházi felvételek gyakori oka, krónikus kezelést igényel és közvetlen további szövődmények kialakulásához is vezet, mint az SBP, restriktív ventilációs zavar vagy hasfali sérvek. Az ascites stádiumbeosztása annak mennyisége alapján, 1–3 fokozatba történik. A 2. és 3. fokozatú ascites kialakulása májcirrhosisban a túlélést rontja, a májátültetést mint lehetséges kezelési módot meg kell fontolni.[19] Az újonnan megjelenő ascites vagy mennyiségének hirtelen fokozódása mindenképpen kórházi beutalást és kivizsgálást igényel és heveny dekompenzációs eseménynek tartandó. *Szövődménymentes 2. fokozatú asciteses* esetén a nátriumbevitel mérsékelt korlátozása javasolt (80–120 mmol/nap, mely 4,6–6,9 g konyhasónak felel meg). Ez általánosságban annyit jelent, hogy a táplálék hozzáadott sót ne tartalmazzon és az üzletekben megvásárolható, fogyasztásra kész élelmiszerek fogyasztását lehetőleg kerülni kell. Az étkezés sótartalmára vonatkozóan megfelelő diétás tanácsadás szükséges. A nagyon alacsony sótartalmú diéta alkalmazását (<40 mmol/nap) kerülni kell, ugyanis ez elősegíti a diuretikumok okozta mellékhatások kialakulását és veszélyezteti a beteg megfelelő tápláltsági állapotának fenntarthatóságát.[20] Gyógyszeresen pedig vagy aldoszteronantagonista monoterápiával (kezdő adag 100 mg/nap és fokozatos emeléssel a napi maximális 400 mg dózis eléréséig), vagy arra nem reagáló esetekben vagy hyperkalaemia kialakulása esetén emelkedő dózisú furosemiddel kiegészítve (40 mg/nap kezdő adagtól 160 mg/nap dózisig). A diuretikus kezelés során a javasolt napi maximális testtömegvesztés 0,5 kg/nap, amennyiben perifériás oedema nincs és 1 kg/nap, amennyiben az jelen van. Az ascites mennyiségének jelentős csökkenését követően a diuretikus kezelés adagjának csökkentése szükséges a legkisebb hatékony adagra. A diuretikus kezelés bevezetését követő hetekben gyakori klinikai és laboratóriumi ellenőrzés szükséges, főként azokban, akikben első alkalommal jelentkezik az ascites. A diuretikumok adását le kell állítani, amennyiben súlyos hyponatraemia (szérumnátriumszint <125 mmol/l), akut veseelégtelenség vagy a hepaticus encephalopathia rosszabbodása lép fel, illetőleg a mozgást zavaró izomgörcsök alakulnak ki. A furosemid adását súlyos hypokalaemia (<3 mmol/l), a mineralokortikoidantagonistát pedig súlyos hyperkalaemia (>6 mmol/l) esetén le kell állítani.[21] A *3. fokozatú vagy jelentős mennyiségű ascites* esetén a választandó kezelés a nagy volumenű paracentesis (LVP) albuminpótlással. Az LVP-t követően a betegnek diuretikumot kell adni az ascites ismételt felszaporodásának megelőzésére, a legkisebb lehetséges adagban. A *terápiarefrakter vagy visszatérő ascites* kezelése szakorvosi feladat. Intézetben végzett rendszeres LVP, illetőleg transjugularis intrahepaticus portosystemás sönt (TIPS) beültetés a kezelés lehetőségei.[22] Terápiarefrakter asciteses betegekben alkalmazott nem szelektív béta-receptor-blokkoló (NSSB) kezeléssel kapcsolatos adatok ugyan ellentmondásosak, alkalmazásuk e betegcsoportban jelentős körültekintést igényel. A nagy adagban adott NSSB mindenképpen kerülendő (pl. propranolol >80 mg/nap). A carvedilol használata jelenleg nem javasolt.[23]

Nyelőcsővarixok keresése felső tápcsatornai endoszkópiával a májcirrhosis diagnózisának felállításakor kötelező. A primer vérzésprofilaxis monoterápiával történik, mely lehet NSSB vagy endoszkópos ligáció (EBL). Erre a nagy vérzéskockázatot jelentő varixok észlelése esetén van szükség (kis varixok vörös jellel, közepes és nagy varixok Child-stádiumtól függetlenül, vagy kis varixok Child C stádium esetén). A két kezelési lehetőség közül a beteg kívánsága, a kontraindikációk és a várható mellékhatások alapján választunk. A nyelőcsővarixok endoszkópos követése, amennyiben nem volt varix 2-3 évente, kis varix esetén 1-2 évente javasolt. Dekompenzáció kialakulása esetén azonnali endoszkópos ellenőrzés szükséges. Amennyiben a primer profilaxis indokolt és NSBB-kezelést kezdünk, további endoszkópos ellenőrzés a későbbiekben már nem szükséges. Amennyiben EBL-kezelés mellett döntünk, 2–4 hetes intervallumokban történik a

varixok eradicatiója, majd azt követően az esetleges kiújulás miatt az első évben 1, 6, 12 hónap múlva, a későbbiekben pedig évente. Nyelőcsővarix-vérzést követően, szekunder profilaxisként minden esetben kombinált kezelést kell alkalmazni (NSBB + EBL), mert ez a monoterápiánál hatékonyabban csökkenti az ismételt vérzés kockázatát. Az NSSB-terápiával kapcsolatosan: propranolol (20–160 mg/nap adag) mind primer, mind szekunder profilaxisként, míg carvedilol csak kis adagban (12,5 mg/nap) és csak primer profilaxisként alkalmazható. A dózis titrálására minden esetben szükség van: a pulzusszám 50–55/perc legyen, anélkül, hogy hypotonia alakulna ki (<90 Hgmm). Az NSSB szedésekor a kardiális (szívelégtelenség, bradycardia/AV-blokk) és nem kardiális mellékhatásokra (bronchospasmus, perifériás artériás betegség exacerbatiója, inzulin kiváltotta hypoglykaemia, depresszió, fáradság, szexuális diszfunkció) figyelmet kell fordítani. A carvedilol – intrinszik alfa$_1$-receptor-gátló hatása miatt – szisztémás artériás vérnyomást csökkentő hatása kifejezettebb, amely elsősorban dekompenzált betegekben lehet jelentős és okozhat problémát. Fontos, hogy az NSSB-t azoknál a betegeknél, akiknek progresszív hypotensiójuk van vagy akut rosszabbodás következett be, mint pl. vérzés, SBP vagy akut veseelégtelenség, fel kell függeszteni. A felépülést követően a gyógyszer visszaadása megpróbálható.[21, 24]

A *hepaticus encephalopathia (HE)* a májműködés elégtelenségének és/vagy a portosystemás söntök jelenlétének következtében kialakuló agyi működészavar, amely igen változatos neurológiai és pszichiátriai eltérésekben nyilvánul meg a szubklinikus eltérésektől egészen a comáig. A májcirrhosishoz társuló HE diagnózisának felállítása az agyműködés egyéb zavarainak kizárásán alapul, hátterében általában minden esetben van kiváltó ok (infekció, gyomor-bél rendszeri vérzés, dehidráció, elektrolitzavar, székrekedés), amelyet aktívan keresni és kezelni kell. Visszatérő HE esetén laktulózkezelés javasolt a dózis titrálásával, ami akkor megfelelő, ha a betegnek napi 2-3 laza széklete van. Amennyiben a laktulóz monoterápia nem hatékony, a második HE epizódot követően rifaximin hozzáadása javasolt (800–1200 mg/nap adagban, 2-3 részletre osztva). Amennyiben a HE kiváltó tényezőjének kezelése megoldott (mint pl. infekció, varixvérzés) vagy a máj állapota és a tápláltsági állapot javul, a profilaktikus kezelés abbahagyható. Visszatérő, nehezen uralható HE súlyos májelégtelenséggel szövődve májtranszplantáció indikációját képezi. Amennyiben a májcirrhosis visszatérő HE-vel szövődik, autóvezetésre és veszélyes munkakörök betöltésére a beteg nem alkalmas.[24, 25]

HCC-szűrést 6 havonta szükséges végezni hasi ultrahang vizsgálattal, amelynek során a májban fokális laesiót kell keresni, ami kiegészíthető a szérum-alfafötoprotein (AFP) vizsgálatával.[26]

Más betegségek miatt alkalmazott gyógyszerek

Dekompenzált májbetegségben nem alkalmazhatóak a *nem szteroid gyulladáscsökkentők*, *angiotenzinkonvertáló enzim gátlók*, *angiotenzin II antagonisták vagy α_1-adrenerg-receptor-blokkolók*, mert fokozzák a veseműködés romlásának kockázatát egyrészt a prosztaglandinszintézist gátló, másrészt az artériás hypotensiót és így veseperfúziós zavart okozó hatásuk miatt. Úgy tűnik, a *szelektív ciklooxigenáz-2-gátlók* nem okoznak veseműködési zavart és nem befolyásolják a diuretikumokra adott választ májcirrhosisos asciteses betegekben.[21] Nem ismert azonban, hogy e gyógyszerek biztonsággal alkalmazhatóak-e fájdalomcsillapításra ebben a betegcsoportban. Ha fájdalom- és lázcsillapításra van szükség, *paracetamol* alkalmazható 2 g/nap dózisig (500 mg 6 óránként vagy 1 g 12 óránként), amennyiben a beteg nem fogyaszt alkoholt.[8] Asciteses betegekben, amennyiben a vesefunkció megtartott, *kontrasztanyag használata* CT-vizsgálat során nem fokozza a veseelégtelenség kialakulásának kockázatát, ennek előfordulása azonban nem zárható ki, ha vesekárosodás már jelen van. Ezekben az esetekben a további vesefunkció-romlás megelőzésére különféle intézkedések jöhetnek szóba, mint például a plazmatérfogat expanziója iv. sóoldattal és N-acetil-cisztein alkalmazása.[27] A HE-hajlam miatt, amennyiben altató szükséges, a *hosszú hatású benzodiazepinek* alkalmazása kerülendő, *hydroxyzin* adható.[8] *Protonpumpagátlók (PPI)* alkalmazása szintén körültekintést igényel, tartós szedése fokozza az SBP és a *Clostridium difficile* fertőzés kialakulásának kockázatát.[28] A portalis hypertensio miatti vérzések – akár nyelőcsővarix-, akár pangásos gastropathia vérzés – prevenciójában a PPI szerepe nem bizonyított. Egyedül az EBL-t követően, rövid távon alkalmazva ismert hatékonysága a ligációs fekélyek méretének és előfordulásának csökkentésében.[29]

Orvoshoz fordulás kérdése

Feladatunk, hogy a beteget megfelelő módon tájékoztassuk arról, hogy a legkisebb betegség esetén is mindenképpen forduljon orvoshoz. Ezt lehetőleg tegyük meg a diagnózis felállításának időpontjában, de legkésőbb, ha a májcirrhosis progrediál és kialakul a dekompenzált stádium (*2. táblázat*). Mindenképpen tájékoztassuk őket a fokozott fertőzéshajlamról, és arról, hogy szervezetük a dehidrációt is rosszul tűri. A gyors diagnózisalkotás és a fertőzések azonnali kezelése életmentő lehet számukra. Hányás és hasmenés esetén azonnali folyadékpótlás szükséges, mielőtt a dehidráció miatt hypotonia alakulna ki. Sürgősségi ellátásról vagy egyéb kórházi felvételről a beteg mindig tájékoztassa háziorvosát, hiszen együttműködése kulcsfontosságú. Bármilyen új, receptköteles vagy vény nélkül kapható gyógyszert ír fel számára más szakorvos, szedése előtt a beteg tanácskozzon háziorvosával és/vagy gondozó hepatológusával.[18]

2. táblázat. Betegtájékoztató májcirrhosisos betegek részére

1. Bármilyen új, receptköteles vagy vény nélkül kapható gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával!
2. Orvosi konzultáció nélkül ne szedjen aszpirint, egyéb nem szteroid gyulladáscsökkentőket vagy COX-2-gátló szert!
3. Ha fájdalom- és lázcsillapításra van szükség, paracetamol alkalmazható 2 g/nap adagban (500 mg 6 óránként vagy 1 g 12 óránként), amennyiben nem fogyaszt alkoholt!
4. Kerülje nyers ételek fogyasztását!
5. Kizárólag klórozott vízben fürödjön, kerülje az úszást tengervízben vagy óceánban!
6. Minden választott időben történő műtét előtt beszéljen kezelőorvosával, ugyanis ezek fokozott kockázattal járhatnak májcirrhosisos betegek esetében!
7. Győződjön meg róla, hogy megkapta-e a hepatitis elleni védőoltásokat! Influenza ellen évente, pneumococcus ellen egyszer, majd 5 év múlva ismétlő oltást, míg a DPT vakcinát 10 évenként szükséges beadatni.
8. Hepatocellularis carcinoma szűrése szükséges 6 havonta hasi UH-vizsgálattal és vérből AFP mérésével.
9. Mindenképpen keresse fel orvosát, ha az alábbiakat tapasztalja:
   a) 38 °C fölötti láz
   b) zavartság
   c) vérhányás
   d) véres székürítés vagy fekete széklet
   e) 24 óra alatt több mint egyszer jelentkező hányás
   f) hasi vagy mellkasi fájdalom
   g) légszomj
   h) véres vizelet
   i) a sárgaság megjelenése/súlyosbodása
   j) lábszároedema vagy hasi folyadékgyülem megjelenése/súlyosbodása
   k) hasmenés
10. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha sürgősségi ellátásban vagy osztályos kezelésben volt része!
11. Adja meg kezelőorvosának a sürgősségi osztály orvosának elérhetőségét, hogy tanácskozni tudjanak a sürgősségi ellátása ideje alatt!
12. Fontos, hogy a beteg ismerje összes gyógyszerét, illetve, hogy milyen gyakorisággal alkalmazza azokat, különös figyelmet fordítva a vízhajtókra és a hepaticus encephalopathia kezelésére.

Dr. Papp Mária a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjasa (BO/00232/17/5) volt és az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új nemzeti Kiválóság Programjának (ÚNKP-18-4) támogatásában részesült.

Irodalom

1. **Poynard T, Lebray P, Ingiliz P és mtsai:** Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest). BMC Gastroenterol 2010; **10:** 40. doi: 10.1186/1471-230X-10-40. PubMed PMID: 20412588; PubMed Central PMCID: PMC2864202.
2. **Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M és mtsai:** The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol 2013; **58:** 593-608. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.005. PubMed PMID: 23419824.
3. **Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK:** Liver cirrhosis. Lancet 2014; **383:** 1749-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5. PubMed PMID: 24480518.
4. **Hazeldine S, Hydes T, Sheron N:** Alcoholic liver disease - the extent of the problem and what you can do about it. Clin Med (Lond) 2015; **15:** 179-85. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-179. PubMed PMID: 25824072.
5. **D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L:** Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006; **44:** 217-31. PubMed PMID: 16298014.
6. Vitális Z, Papp M: Bacterial Infections in Cirrhosis. In: Cirrhosis: Causes, Treatment Options and Potential Complications, Nova Science Publishers Inc 2013, 1-26.
7. **Dionigi E, Garcovich M, Borzio M és mtsai:** Bacterial Infections Change Natural History of Cirrhosis Irrespective of Liver Disease Severity. Am J Gastroenterol 2017; **112:** 588-596. doi: 10.1038/ajg.2017.19 PubMed PMID: 28220780.
8. **Mehta G, Rothstein KD:** Health maintenance issues in cirrhosis. Med Clin North Am 2009; **93:** 901-15. doi: 10.1016/j.mcna.2009.03.005. PubMed PMID: 19577121.
9. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol 2019; **70:** 172-193. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024. PubMed PMID: 30144956.
10. **Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K és mtsai:** Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management.

Ther Adv Endocrinol Metab 2016; **7:** 128-35. doi: 10.1177/2042018816641351. PubMed PMID: 27293541
11. **Wong F, Bernardi M, Balk R és mtsai:** Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club Gut 2005; **54:** 718-25. PubMed PMID: 15831923
12. **Papp M, Tornai T, Vitalis Z és mtsai:** Presepsin teardown - pitfalls of biomarkers in the diagnosis and prognosis of bacterial infection in cirrhosis. World J Gastroenterol 2016; **22:** 9172-9185. PubMed PMID: 27895404
13. **Tornai T, Papp M:** A bél működésének változása és annak jelentősége májcirrhosisban. Magy Belorv Arch 2017; **70:** 198-207.
14 **Fernández J, Tandon P, Mensa J és mtsai:** Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. Hepatology 2016; **63:** 2019-31. doi: 10.1002/hep.28330. PubMed PMID: 26528864.
15. **Leise MD, Talwalkar JA:** Immunizations in chronic liver disease: what should be done and what is the evidence. Curr Gastroenterol Rep 2013; **15:** 300. doi: 10.1007/s11894-012-0300-6. PubMed PMID: 23250700.
16. **Radha Krishna Y, Saraswat VA, Das K és mtsai:** Clinical features and predictors of outcome in acute hepatitis A and hepatitis E virus hepatitis on cirrhosis. Liver Int 2009; 29: 392-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01887.x. PubMed PMID: 19267864.
17. **Loulergue P, Pol S, Mallet V és mtsai:** Why actively promote vaccination in patients with cirrhosis? J Clin Virol 2009; **46:** 206-9. doi: 10.1016/j.jcv.2009.05.006. PubMed PMID: 19501019.
18. **Ludwig E, Mészner Zs:** A Streptococcus pneumoniae (pneumococcus) infekciók megelőzése felnőttekben A Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság Vakcinológiai Szekciójának állásfoglalása (2014. október)
19. **Piano S, Tonon M, Angeli P:** Management of ascites and hepatorenal syndrome. Hepatol Int 2018; **12:** 122-134. doi: 10.1007/s12072-017-9815-0. PubMed PMID: 28836115.
20. **Haberl J, Zollner G, Fickert P és mtsai:** To salt or not to salt?-That is the question in cirrhosis. Liver Int 2018; **38:** 1148-1159. doi: 10.1111/liv.13750. PubMed PMID: 29608812.
21. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018; **69:** 406-460.
22. **Adebayo D, Neong SF, Wong F:** Refractory Ascites in Liver Cirrhosis. Am J Gastroenterol 2019; **114:** 40-47. doi: 10.1038/s41395-018-0185-6. PubMed PMID: 29973706.
23 **Reiberger T, Mandorfer M:** Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis. J Hepatol 2017; **66:** 849-859. doi: 10.1016/j.jhep.2016.11.001. PubMed PMID: 27864004.
24. **Bosch J, Sauerbruch T:** Esophageal varices: Stage-dependent treatment algorithm. J Hepatol 2016; **64:** 746-8. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.039. PubMed PMID: 26810377.
25. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J He-patol 2014; **61:** 642-59.
26. **Forner A, Reig M, Bruix J:** Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018; **391:** 1301-1314. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2. PubMed PMID: 29307467.
27. **Guevara M, Fernández-Esparrach G, Alessandria C és mtsai:** Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. Hepatology 2004; **40:** 646-51. PubMed PMID: 15349903.
28. **Lewis JH, Stine JG:** Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide. Aliment Pharmacol Ther 2013; **37:** 1132-56. doi: 10.1111/apt.12324. PubMed PMID: 23638982.
29. **Zhu J, Qi X, Yu H és mtsai:** Acid suppression in patients treated with endoscopic therapy for the management of gastroesophageal varices: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018; **12:** 617-624. doi: 10.1080/17474124.2018.1456918. PubMed PMID: 29564926.
30. **Gangopadhyay KK, Singh P** Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. Indian J Endocrinol Metab 2017; **21:** 341-354. doi: 10.4103/ijem.IJEM_512_16. PubMed PMID: 28459036.

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

FIZIKAI AKTIVITÁSSAL ÖSSZEFÜGGŐ EMÉSZTŐRENDSZERI TÜNETCSOPORT

Dr. Bajor Judit

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

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Fizikai aktivitással összefüggő emésztőrendszeri tünetcsoportnak nevezzük a (megerőltető) fizikai aktivitás hatására a gyomor-bél rendszerben létrejövő morfológiai és funkcionális változások következtében kialakuló emésztőszervi tünetek összességét. Patomechanizmusának alapja egy komplex, multifaktoriá-lis interakció a gastrointestinalis rendszer, a keringés, az immunrendszer és a neuroendokrin rendszer között. A létrejövő adaptív változások az emésztőrendszer szempontjából kedvezőtlenek, és számos panaszt, tünetet okozhatnak, amelyek a kimagasló sportteljesítmény gátjai lehetnek. Megfelelően kialakított étrenddel a tünetek jelentősen csökkenthetők, a spotteljesítmény javítható és a tartós károsodás elkerülhető.***

K*ulcsszavak:** ***fizikai aktivitással összefüggő emésztőrendszeri tünetcsoport, sport, diéta

Bajor J: Exercise-induced gastrointestinal syndrome

SUMMARY: ***The exercise-induced gastrointestinal syndrome is a set of signs and symptoms elicited by strenuous physical activity due to morphological and functional changes in the gastrointestinal tract. The pathomechanism of the condition is complex and multifactorial, involving the interplay among the gastrointestinal system, the cardiovascular system, the immune system, and the neuroendocrine system. The adaptive changes during physical exercise are unfavorable to the gastrointestinal system, the consequent symptoms may inhibit peak performance. With a properly adjusted diet, symptoms can significantly reduce, the sports performance improves, and it can prevent permanent damage to the gastrointestinal tract.***

Keywords: ***exercise-induced gastrointestinal syndrome, sport, diet***

Magy Belorv Arch 2019; ***72:*** *195–199.*

A rendszeres testedzés, a fizikai aktivitás egészségvédő, kedvező hatásai jól ismertek. Ugyanakkor kevésbé köztudott, hogy már a rövid idejű, közepes intenzitású fizikai megterhelés is emésztőszervi zavarokat okozhat – és ez nem feltétlenül függ az edzettségi állapottól.[1] A sportolás kapcsán fellépő gyomor-bél rendszeri panaszok a leggyakrabban megjelenő problémának számítanak a sportolók körében, előfordulásuk 30–50%, amely az extrém terhelést végzőkben akár a 90%-ot is elérheti.[2] Az erőteljes testedzés keringési és neurohormonális rendszerre kifejtett hatásának olyan következményei vannak, amelyek ugyan adaptívak, de az emésztőrendszer szempontjából kedvezőtlenek. Sportolás során a keringési rendszerben a véráramlás átrendeződése következik be: az izmok és a bőr vérellátásának (termoreguláció) növelése érdekében a splanchnicus terület vérellátása csökken. A másik fontos változás a neuroendokrin rendszer alkalmazkodása, amely a szimpatikus rendszer aktiválódását eredményezi. A két mechanizmus kaszkádeseményeket indít el, amelyek heveny vagy akár krónikus emésztőszervi károsodásokat is létrehozhatnak.[1, 3] Jellemző tünetek a hányinger, hányás, epigastrialis fájdalom, gyomorégés, regurgitatio, böfögés, haspuffadás, flatulentia, alhasi fájdalom, székelési inger, hasmenés és a véres széklet.

A tünetek jelentkezését számos tényező befolyásolja. Hatással van rá a testedzés időtartama, intenzitása, de a testedzés típusa szerint is változik (a futás ilyen szempontból rosszabb, mint a kerékpározás). A meleg környezetben (30 fok felett) végzett mozgás lényegesen megterhelőbb, és a mozgás előtt és alatt fogyasztott ételek is hatással vannak rá. A panaszokat az egyéni érzékenység jelentősen befolyásolhatja, általánosságban a női sportolók esendőbbek.

Élettani változások intenzív testedzés alatt

Véráramlás-változás

A véráramlás változása a terhelés során igen gyorsan bekövetkezik. Már 10 perc 70%-os maximális oxigénfelvételű (V_{O_2max}) futás után 20%-kal, 1 óra után 80%-kal csökken a portalis áramlás. Egy óra 70% V_{O_2max} kerékpározás után 1,7 kPa-lal emelkedik a gyomor artériás vérében a p_{CO_2}, amely splanchnicus ischaemiát jelez (az edzés első 10 percében már jelentkezik és az

edzés után kb. 1 óra múlva áll vissza a szabályos keringés).[4, 5] A keringés átrendeződésének fő következménye, hogy fokozódik az intestinalis permeabilitás, nyálkahártya-károsodás következik be („epithelial break"), károsodnak a tight junction (claudinok, occludin) és tight junction regulátor proteinek (zonula occludens). A helyi gyulladásos kaszkád (NF-κB, IL-1, TNFα, IFN-γ) aktiválódása tovább fokozza az intestinalis barrier károsodását, végül bakteriális transzlokáció, endotoxaemia is kialakul. Ezzel egyidejűleg aktiválódnak a protektív mechanizmusok is [antiendotoxin antitestek jelennek meg, szisztémás gyulladásos válasz, kompenzatórikus antiinflammatorikus válasz (pl. IL-10) indul], amelyek csökkentik a károsodás mértékét.[1]

Intestinalis károsodás és permeabilitásnövekedés

Erőteljes testedzés hatására a bélnyálkahártya károsodik, a bél permeabilitása nő.[1] Ennek mértékét alapvetően a testedzés időtartama, erőssége, módja határozza meg, a meleg környezet, dehidráció egyértelműen fokozza. Az intestinalis károsodás markerei jól mutatják a fenti változásokat. Az intestinalis zsírsavkötő fehérje (I-FABP) a csökkent splanchnicus vérátáramlás és ischaemia jelzője, epithelkárosodáskor gyorsan bekerül a keringésbe, már fél óra megterhelés után is szignifikánsan emelkedik vérszintje. A székletkalprotektin-pozitivitás a nyálkahártya károsodását kísérő gyulladás nem specifikus jelzője. Súlyos nyálkahártya-károsodásra utal a székletben megjelenő vér, amely ultramaraton-futók, triatlonosok körében egyáltalán nem ritka jelenség (egy triatlonosok körében végzett vizsgálatban 3 óra edzés után 14%-ban volt pozitív).[1, 6]

Endotoxaemia

Endotoxinoknak nevezzük a keringő bakteriális lipopoliszacharidokat, amelyek liposzaharidkötő fehérjékkel kapcsolódnak, így immunkomplexet képeznek és sejtmediált immunkaszkádot indítanak be. Fizikai megterhelés következtében a plazma lipopoliszacharidszintje emelkedik, és egyidejűleg csökken az antiendotoxin-koncentráció. Moderált fizikai megterhelés elhanyagolható endotoxaemiával jár, de nagy melegben (33 fok felett) hosszú ideig tartó (≥2 óra), akár közepes intenzitású (60–70% V_{O_2max}) edzés esetén már számottevő.[7] A testmozgás alatt és után tapasztalt hányinger egyik oka az endotoxaemia és citokinaemia. A proinflammatorikus és kompenzáló antiinflammatorikus válasz a fizikai megterhelés után 24 órától akár 1 hétig is eltarthat. Az endotoxaemia létrejöttében a mikrobiom szerepe kiemelkedő: sokszínűsége, diverzitása védőhatású, kedvező a magasabb *Firmicutes/Bacteroides* arány. A rövid szénláncú zsírsavat (pl. vajsav) termelő baktériumtörzsek (pl. *Bifidobacterium, Lactobacillus, Clostridium leptum*) protektívek: erősítik az epithelialis barriert, védik a tight junction integritását, funkcióját, segítik az epithelrestitúciót, míg az endotoxintermelő törzsek (pl. *E. coli*) fokozzák az endotoxaemiát.[1] A mikrobiom összetételét az életmód, a diéta befolyásolja, a magas protein-, szénhidrát-, zsír- és alacsony rosttartalom, a szélsőséges diéták rontják. Ismétlődő testmozgás, aktív életmód a megfelelő étrenddel párosítva a bélflóra összetételére kedvező hatású (*Faecalibacterium prausnitzii, Roseburia hominis, Akkermansia mucinophila* jelenléte nő).[8, 9]

Emésztőszervi motilitás és felszívódás változása

A szimpatikus rendszer aktiválódása következtében az emésztőrendszer motilitása megváltozik.[1] Alacsony vagy közepes intenzitású, rövid idejű (kevesebb mint 60 perc) edzés inkább fokozza a motilitást, de megerőltető, hosszabb idejű megterhelés (több mint 90 perc) egyértelműen lassítja. Ennek következménye a csökkent gyomorürülés, a növekvő orocoecalis tranzitidő, amely az „ileal break" feedback mechanizmussal (az ileumba kerülő tápanyag neurohormonális szabályozás révén lassítja a gyomor- és duodenojejunalis motilitást) együtt a testedzés során észlelt emésztőrendszeri panaszokhoz jelentősen hozzájárul. Ultramaraton-futók például 3 óra edzés után kifejezett regurgitatióról, hányingerről, táplálkozási képtelenségről számolnak be (akár gastroparesis vagy paralitikus ileus is kialakulhat).[2] Mindezt általában súlyosbítja a mozgás alatti étkezés, hiszen a kimerítő testedzés során bekövetkező véráramlás-csökkenés, intestinalis transzporter aktivitás alulszabályozása miatt károsodik az intestinalis tápanyagfelszívás: malabsorptio alakul ki.[10, 11] Szénhidrát-malabsorptio a testedzés során gyorsan és nagy valószínűséggel bekövetkezik. 25 egészséges, edzett hosszútávfutó atléta 3 órás futóprotokollja után H_2-kilégzési teszttel 68%-ban volt igazolható szénhidrátmalabsorptio.[12] Fehérjemalabszorptio inkább a terhelés után jellemző. A felszívódási zavar következtében a bélben felhalmozódó, ozmotikusan aktív tartalom puffadást, diszkomfortérzést, hasmenést okoz, amely komoly gátja lehet a jó teljesítmény elérésének.

A megerőltető sport hatása a krónikus gasztroenterológiai betegségekre (IBD, IBS)

Egérmodellben kémiailag indukált colitis esetén az önkéntes testmozgás csökkentette a gyulladást, megerőltető mozgás azonban fokozta, és növelte a mortalitást.[13] Inaktív IBD-betegekben erőteljes fizikai aktivitás hatására ugyanúgy kialakul a szisztémás gyulladásos válasz és endotoxaemia, de úgy tűnik, hogy ez nem fokozottabb, mint egészségesekben.[14] Aktív betegségben nincsenek adatok az erőteljes testmozgás hatásait illetően. Visszatérő kérdés, hogy a tartós, erőteljes fizikai aktivitás ki tud-e váltani IBD-t vagy funkcionális gasztroenterológiai betegséget. A kérdés nem tisztázott, az anekdotikusnak tekinthető adatok inkább arra utalnak, hogy magát egészségesnek gondoló egyénben

erőteljes sport hatására manifesztálódhatnak gyomor-bél rendszeri tünetek. Úgy tűnik azonban, hogy krónikus bélbetegségekben a heti háromszori, enyhe-közepes aktivitású mozgás (kocogás, kerékpározás) jól tolerálható, az életminőséget javítja, és nem okoz károsodást, sőt, pl. IBS-ben javítja a gázok távozását.[15, 16, 17] A mozgás, életmód tervezésekor az egyéni terhelhetőség, tolerancia legyen az irányadó.

Divatdiéták élsportolók körében

Az elmúlt évtizedekben a gluténmentes diéta elképesztő népszerűségre tett szert, és napjaink slágerdiétájává vált. A gluténmentes őrület az élsportolók körében még elterjedtebb, mint az átlagnépességben: egy 2014-es felmérés szerint a megkérdezett 910 atléta több mint 41%-a élt vele.[18] Ők erőnlétük fokozását, fáradtságuk leküzdését és a gyomor-bél rendszeri panaszok megelőzését várják tőle. Egy újabb, biciklisták körében végzett kontrollált, randomizált, kettős vak, keresztezett felmérésben ugyanakkor a gluténmentes diéta nem volt érdemi hatással a teljesítményre, a közérzetre és a gyulladásos markerekre, igaz, a glutén terhelés/megvonás igen rövid idejű volt (csupán 7 napig tartott), és az esetszám is kicsi volt (13 atléta).[19] A gluténmentes diéta kedvező hatásának hátterében állhat a tény, hogy a glutén képes a mucosabarrier rombolására, ugyanakkor a gluténmentes étrend nem feltétlenül egészséges, hiszen gyakran zsírdús, viszont rostban, vitaminban és ásványi anyagban szegény.

Az utóbbi években a trendek a gluténmentes diétáról a low-FODMAP (**f**ermentábilis **o**ligoszacharidok, **d**iszacharidok, **m**onoszacharidok és (**a**nd) **p**oliszacharidok – elégtelenül megemésztett szénhidrátok, amelyeket a bélbaktériumok gázképződés kíséretében megerjesztenek) diéta irányába mutatnak. Egy vizsgálatban a rövid távú low-FODMAP diéta (FODMAP-tartalom 81-ről 7 g/dl-re csökkentése) enyhítette a gyomor-bél rendszeri tüneteket futás alatt és után.[20] Jól tudjuk, hogy a gluténmentes diéta egyben FODMAP-ban is szegény, és sokan felvetik, hogy a gluténmentes diéta kedvező hatása is inkább a csökkentett FODMAP-tartalomnak tulajdonítható. Mindent egybevetve, mivel a sport közben fellépő bélischaemia oka nemcsak a csökkent véráramlás, hanem a hasi nyomás növekedése is – ami a bélgázok csökkentésével jól befolyásolható –, a puffadást csökkentő diéták szerepe felértékelődik.[21] Így a low-FODMAP diéta ígéretes lehetőség a bélrendszeri tünetek enyhítésében, főként IBS-es sportolóknál.[22] A versenyek körüli időszakban ez a diéta igen hasznos lehet, elsősorban a tejtermékek és puffasztó ételek kerülése ajánlatos. Fel kell hívni a sportolók figyelmét arra, hogy sajnos a jelenleg kapható „energiaszeletek" nagy része magas FODMAP-tartalmú! Rövid távú előnyei ellenére az alacsony FODMAP-tartalmú diéta hosszú távú alkalmazása mégsem ajánlott, mivel kevés rostot tartalmaz, rövid láncú zsírsavakban szegény, ezért a mikrobiomra negatív hatással van (3-4 hét diéta után már kimutatható a *Bifidobacteriumok* számának csökkenése).[4] Éppen ezért hangsúlyozni kell, hogy a komplex, teljes értékű növényi szénhidrátok fokozott bevitelének a versenyen kívüli időszakban kiemelt jelentősége van.[23]

Étrendi tanácsok sportolóknak

Az aktív sportolók diétája speciális megfontolásokat igényel. A sportteljesítmény maximalizálása és a sport közben óhatatlanul fellépő gyomor-bél rendszeri panaszok minimalizálása érdekében tudatosan megtervezett étrend követése szükséges, amely biztosítja a megfelelő energiabevitelt, de nem terheli túl az emésztőrendszert. A hobbiszinten űzött, heti háromszori, napi 30–40 perc fitneszedzés kalóriaszükségletét (1800–2400 kcal/nap) a normál diéta általában fedezi. Az intenzív, rendszeres, napi 2-3 órás edzés energiaszükséglete ennél nagyobb, 6–7000 kcal/nap körüli, vagy akár jóval nagyobb (pl. a Tour de France-ot teljesítő kerékpárosé kb. 12 000 kcal/nap). Az ilyen nagy teljesítmények energiapótlását önmagában a kiegyensúlyozott táplálkozás nem tudja fedezni – gondoljunk arra is, hogy az edzés előtt és alatt a táplálékbevitel korlátozott. Amennyiben azonban a szükséges energiabevitel elmarad, csökken a zsírmentes testtömeg, romlik a felépülés, romlanak az immunfunkciók, hormonális (pl. másodlagos amenorrhoea) és pszichés változások lépnek fel (alvászavar, apátia, fáradékonyság).[24] Éppen ezért a naponta hatszori étkezés mellett az étkezések közötti snackek fogyasztása szükséges, speciális, magas szénhidrát- és fehérjetartalmú kiegészítőkkel.

Szénhidrát- és fehérjepótlás

A szénhidrát az atléták legfontosabb energiaforrása. Már az 1920-as években a Boston Maraton befutóiban is igazolták, hogy akiknek a futás után magasabb volt a vércukorszintje, jobban teljesített.[25] Két órán túl tartó, közepes-nagy intenzitású testedzés igényli a szénhidrátbevitelt. Ez biztosítja, hogy az izmok és a máj glikogénraktárai megmaradjanak, és tartja fenn a szénhidrát-oxidáció magas arányát. A raktárak feltöltéséhez a versenyek előtt magas szénhidráttartalmú, alacsony rosttartalmú, zsírszegény, mérsékelt fehérjetartalmú étrend a legjobb. Az ún. béltréning protokoll segít felkészíteni az emésztőrendszert a terhelésre: az edzés előtt 2 héten keresztül adott magas szénhidráttartalmú (90 g/óra CH), egyéni toleranciát kititráló diéta akár 40%-kal csökkentheti a panaszokat. A sportolás során 3 órát nem meghaladó mozgás esetén 60 g, azon túl 90 g szénhidrátbevitel javasolt óránként. Ez általában 20 percenként adagolt, kisméretű, darabos vagy gél formátumú glükóz, glükózpolimer és fruktóz vagy szukróz bevitelét jelenti. Jól tolerálható például az edzés előtt és minden 20 percben az edzés alatt adagolt 15 g (max. 30) szénhidráttartalmú zselé (2 : 1 glükóz : fruktóz arányú 10% w/v). Az egyéni tolerancia

természetesen különböző, ezért a táplálást erőltetni a sport során nem kell, intolerancia esetén szénhidráttartalmú szájöblítők használhatók.[24] A szénhidrátbevitel az emésztőrendszer toleranciáját is fokozza: nitrogénmonoxid-indukált értágulat révén a splanchnicus terület vérellátásának fenntartását segíti. Kimerítő testedzés után 4–6 órán keresztül 75–90 g CH/óra bevitel szükséges a glikogénraktárak helyreállításához. Testedzés során a fehérjebevitelről is gondoskodni kell, a fehérjeszükséglet a normál duplája. Nincs egyértelmű ajánlás a fehérjebevitel módjára. Verseny előtt 2 órával egyszeri adagú orális glutamin csökkenti a testedzés okozta stressz által indukált permeabilitásfokozódást.[23] Edzés előtt és 20 percenként adagolva 15 g búzaprotein-hidrolizátum szintén hatásos lehet a GI rendszer integritásának megőrzésében, de a szénhidrátbevitelnél kevésbé tolerálható.[1] A táplálékkiegészítők aminosavtartalma (0,2–0,4 g/kg/óra) az izomregenerálódást is segíti.[26]

Folyadékbevitel

Legfontosabb szempont, hogy a sportoló megfelelően hidratált állapotban kezdje a testedzést és a hidráltsági állapotot tartsa fenn óránkénti 400–800 ml folyadék fogyasztásával. Dehidráltság esetén – mely melegben végzett mozgás során sokkal gyorsabban kialakul – a gyomorürülés csökken, az endotoxaemia és citokinaemia fokozódik. A túltöltést azonban kerülni kell![27]

Az edzések alatt bátran fogyaszthatók elektrolitos italok, amelyek egyszerű-komplex szénhidrátot tartalmaznak, hogy energiát tudjanak szolgáltatni a hosszabb edzések alatt és a sót, az ásványi anyagokat is pótolják. Az ideális sportital hőmérséklete 10 °C körüli, 200–300 mosmol/l töménységű, szénhidrát-koncentrációja 6–8% és szénsavmentes.[34] Egy-két órás terhelés esetén nátriumpótlásra nincs feltétlenül szükség, mert elegendő raktárral rendelkezik a szervezet, az ennél tovább tartó sporttevékenység esetén azonban pótolni kell.

Vitaminok, étrend-kiegészítők

Élsportolók esetén táplálékkiegészítők, multivitaminok és ásványi anyag kiegészítők alkalmazására mindenképpen szükség van. Jelenleg a legjobban tanulmányozott és leghatékonyabb étrend-kiegészítő a kreatin, amelyet izomtömeg-építésre, teljesítménynövelésre alkalmaznak. Jelenlegi adatok alapján megfelelő adagolással rövid és hosszú távon is biztonságosnak tűnik egészséges sportolónak adva.[24] A vitaminigény aktív sportolásnál egyértelműen megnövekedett, pótlás szükséges, de megadózisú vitaminkészítményeknek több a kára, mint a haszna.[23] Antioxidánsok – melyek a nyálkahártya-károsodást és az endotoxaemiát csökkentik (szabad gyökök ellen hatnak) – egyértelmű kedvező hatására nincs evidencia. Ugyanez mondható el a glutaminról és bovin colostrumról, amelyek a hősokkfehérjék termelődését fokozzák (ezek a fehérjék védik az enterocyták sejtmembránját a stresszoroktól), csökkentik a permeabilitást, segítik a helyi védekezőmechanizmusokat.[23] A nitrátban gazdag céklalé fogyasztása (verseny előtt 2-3 órával 300–600 mg) nagyon népszerű a sportolók körében. A céklában levő nitrát a szervezetben átalakul nitrogén-monoxiddá, ami értágító, csökkenti az edzés oxigénszükségletét, növeli a sportteljesítményt. Népszerűsége ellenére hatékonyságára, biztonságosságára vonatkozó evidencia korlátozott. Javasolt a természetes formában (ivólé) történő nitrátbevitel. A nitrátsókkal vigyázni kell, mert könnyű összekeverni a nitrittel, ami toxikus lehet, methemoglobinaemiát okoz.[25] Fontos megjegyezni, hogy a NSAID-ok erőteljesen fokozzák a testedzés okozta nyálkahártya-károsodást, ezért adásukat kerülni kell.

Probiotikumok

Probiotikumok alkalmazása a sportolás okozta káros emésztőszervi változásokra nem hozott áttörő pozitív eredményt, sőt, egyes adatok csalódást keltőek voltak. *Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus* (4,5 x 10^9 CFU) törzsek alkalmazása 4 hétig hőségben történő futás során nem csökkentette a citokinszinteket, az endotoxaemiát és a szubjektív tüneteket a placebóhoz képest.[28] Egy másik vizsgálatban intenzív, 90 perces ergométeres protokoll során 14 hétig alkalmazott multispecies probiotikum (10^{10} CFU) adása szintén nem eredményezett különbséget a citokinaemiában.[29] Magasabb citokinszinteket és endotoxaemiát észleltek a megnyugvási szakban egy kereskedelmi forgalomban kapható étrend-kiegészítő (*L. Casei, 10^{11} CFU*) 7 napon keresztül, 20 perccel a meleg klímán végzett edzés előtti alkalmazása kapcsán.[30]

Összefoglaló megjegyzések

Megerőltető testedzés során a szervezet alkalmazkodása következtében az emésztőrendszerben kedvezőtlen változások következnek be. Ezek a változások felelősek a sportolás kapcsán igen gyakran fellépő gyomorbél rendszeri tünetek kialakulásáért, amelyek sokszor a kimagasló sportteljesítmény elérését is akadályozzák. A sportoló diétájának ésszerű kialakításával a hasi panaszok, tünetek enyhíthetők, az erőteljes testedzés káros hatásai csökkenthetők.

Irodalom

1. **Costa RJS, Snipe RML, Kitic CM és mtsa:** Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome – implications for health and intestinal disease. Aliment Pharmacol Ther 2017; **46:** 246-265.
2. **Stuempfle KJ, Hoffman MD:** Gastrointestinal distress is common during a 161-km ultramarathon. J Sports Sci 2015; **33:** 1814–21.
3. **Lis DM:** Exit Gluten–Free and Enter Low FODMAPs: A No-

vel Dietary Strategyto Reduce Gastrointestinal Symptoms in Athletes. Sports Medicine 2019: **49 (Suppl 1):** S87–S97.
4. **van Wijck K, Lenaerts K, van Loon LJ és mtsai:** Exercise-induced splanchnic hypoperfusion results in gut dysfunction in healthy men. PLoS ONE 2011; **6:** e22366.
5. **Rehrer NJ, Smets A, Reynaert H és mtsai:** Effect of exercise on portal vein blood flow in man. Med Sci Sports Exerc 2001; **33:** 1533-1537.
6. **Robertson JD, Maughan RJ, Davidson RJ:** Faecal blood loss in response to exercise. Br Med J 1987; **295:** 303-305.
7. **Gill SK, Teixeira A, Rama L és mtsai:** Circulatory endotoxin concentration and cytokine profile in response to exertional-heat stress during a multi-stage ultra-marathon competition. Exerc Immunol Rev 2015; **21:** 114-128.
8. **Bressa C, Baillen-Andrion M, Perez-Santiago és mtsai:** Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. PLoS ONE 2017; **12:** e0171352.
9. **Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O és mtsai:** Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. Gut 2014; **63:** 1913-1920.
10. **Stellingwerff T, Cox GR:** Systematic review: carbohydrate supplementation on exercise performance or capacity of varying durations. Appl Physiol Nutr Metab 2014; **39:** 1-14.
11. **Lang JA, Gisolfi CV, Lambert GP:** Effect of exercise intensity on active and passive glucose absorption. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2006; **16:** 485-493.
12. **Costa RJS, Miall A, Khoo A és mtsai:** Gut-training: the impact of two weeks repetitive gut-challenge during exercise on gastrointestinal status, glucose availability, fuel kinetics, and running performance. Appl Physiol Nutr Metab 2017; **42:** 547-557.
13. **Bilski J, Mazur-Bialy A, Brzozowski B és mtsai:** Can exercise affect the course of inflammatory bowel disease? Experimental and clinical evidence. Pharmacol Rep 2016; **68:** 827-836.
14. **Ploeger H, Obeid J, Nguyen T és mtsai:** Exercise and inflammation in pediatric Crohn's disease. Int J Sports Med 2012; **33:** 671-679.
15. **Klare P, Nigg J, Nold J és mtsai:** The impact of a ten-week physical exercise program on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective randomized controlled trial. Digest 2015; **91:** 239-247.
16. **Ng V, Millard W, Lebrun C és mtsa:** Low-intensity exercise improves quality of life in patients with Crohn's disease. Clin J Sport Med 2007; **17:** 384-388.
17. **Villoria A, Serra J, Azpiroz F és mtsa:** Physical activity and intestinal gas clearance in patients with bloating. Am J Gastroenterol 2006; **101:** 2552-2557.
18. **Lis DM, Stellingwerff T, Shing CM és mtsai:** Exploring the popularity, experiences, and beliefs surrounding gluten-free diets in nonceliac athletes. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2015; **25:** 37-45.
19. **Lis D, Stellingwerff T, Kitic CM és mtsai:** No effects of a short-term gluten free diet on performance in nonceliac athlets. Med Sci Sports Exerc 2015; **47:** 2563-70.
20. **Lis D, Ahuja KD, Stellingwerff T és mtsai:** Case study: utilizing a low FODMAP diet to combat exercise-induced gastrointestinal symptoms. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2016; **24:** 1-17.
21. **Uno Y:** Letter: low-FODMAP diet for exercise-induced gastrointestinal syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2017; **46:** 1021-1022.
22. **Costa RJS, Snipe RMJ, Kitic CM és mtsa:** Letter: low-FODMAP diet for exercise-induced gastrointestinal syndrome-Authors' reply. Aliment Pharmacol Ther 2017; **46:** 1023-1024.
23. **Clark A, Mach N:** Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. J Int Soc Sports Nutr 2016; **13:** 43.
24. **Kerksick CM, Wilborn CD, Roberts MD és mtsai:** ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. J Int Soc Sports Nutr 2018; **15:** 38.
25. **Getzin AR, Milner CM, Harkins M:** Fueling the Triathlete: Evidence-Based Practical Advice for Athletes of All Levels. Curr Sports Med Rep 2017; **16:** 240-246.
26. **Cermak NM, Van Loon LJ:** The use of carbohydrates during exercise as an ergogenic aid. Sports Med 2013; **43:** 1139–55.
27. **Costa RJS, Snipe R, Camoes-Costa V és mtsai:** The Impact of Gastrointestinal Symptoms and Dermatological Injuries on Nutritional Intake and Hydration Status During Ultramarathon Events. Sports Med Open 2016; **2:** 16.
28. **Shing CM, Peake JM, Lim CL és mtsai:** Effects of probiotics supplementation on gastrointestinal permeability, inflammation and exercise performance in the heat. Eur J Appl Physiol 2014; **114:** 93-103.
29. **Lamprecht M, Bogner S, Schippinger G és mtsai:** Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebocontrolled trial. J Int Soc Sports Nutr 2012; **9:** 45.
30. **Gill SK, Allerton DM, Ansley-Robson P és mtsai:** Does acute high dose probiotic supplementation containing Lactobacillus casei attenuate exertional-heat stress induced endotoxaemia and cytokinaemia? Int J Sports Nutr Exerc Metab 2016; **26:** 268-275.

Levelezési cím: Dr. Bajor Judit
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék
7624 Pécs, Ifjúság út 13.
e-mail: bajor.judit@pte.hu

A PROBIOTIKUMOK SZEREPE ALSÓ GASTROINTESTINALIS TÜNETEK KEZELÉSÉBEN – TÉNYEKEN ALAPULÓ KORSZERŰSÍTETT NEMZETKÖZI AJÁNLÁS

Dr. Papp Veronika

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

ÖSSZEFOGLALÁS: ***2013-ban egy összefoglaló tanulmány a probiotikumok hatékonyságát hangsúlyozta irritábilis bél szindrómában szenvedő felnőtt betegekben és több más gastrointestinalis tünet esetén is. Az összefoglaló célja a korábbi ajánlások új eredményekkel történő kiegészítése volt. 2012 januárja és 2017 júniusa között közölt 70 placebokontrollált, randomizált vizsgálatot elemeztek, a korábbi megállapításokat újraértékelték és új egyetértés született, a Delphi-módszer alkalmazásával. Az összefoglaló eredmények azt mutatták, hogy specifikus probiotikumok hatásosak egyes alsó gastrointestinalis tünetek kezelésében, annak ellenére, hogy a közelmúlt újabb közleményeinek többsége ezt nem támasztotta alá, amelynek oka több, kevésbé hatásos új készítmény bevonásában keresendő. A probiotikumok biztonságosan alkalmazhatók, enyhítik az irritábilis bél szindrómában szenvedő betegek bélrendszeri tüneteit, segítenek az antibiotikum-asszociált és a*** **Helicobacter pylori** ***mellett fellépő hasmenés megelőzésében. A tanulmány útmutatóként szolgál gyakorló orvosok számára a probiotikumok célzott alkalmazásához.***

Kulcsszavak: ***probiotikum, irritábilis bél szindróma, antibiotikum-asszociált hasmenés,*** **Helicobacter pylori,** ***Delphi-módszer***

Papp V: Probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms – updated evidence-based international consensus (Hungin APS)

SUMMARY: ***In 2013, a systematic review and Delphi consensus reported that specific probiotics can benefit adult patients with irritable bowel syndrome (IBS) and other gastrointestinal (GI) problems. The aim of this new systematic review was to update the consensus with new evidence. 70 placebo-controlled trials published between January 2012 and June 2017 was investigated, the earlier statements were updated, new consensus was borne. The summarized results showed, that specific probiotics are beneficial in certain lower GI problems, although many of the new publications did not report benefits of probiotics, although many of the new publications did not report benefits of probiotics, the reason could be the inclusion of new, less efficacious preparations. The probiotics can be used safety, relieve lower GI symptoms in IBS patient, prevent diarrhea associated with antibiotics and*** **H. pylori** ***eradication therapy. This review serving as a guide for clinicians by the targeted use of probiotics.***

Keywords: ***probiotic, irritable bowel syndrom, antibiotic associated diarrhea,*** **Helicobacter pylori,** ***Delphi consensus***

Magy Belorv Arch 2019; ***72:*** *200–203.*

Az összefoglaló közlemény a korszerűsített nemzetközi ajánlást ismerteti a probiotikumok szerepéről az alsó gastrointestinalis tünetek kezelésében.[1] Az Európai Alapellátásban Dolgozó Gasztroenterológusok Társasága (European Society for Primary Care Gastroenterology) egy 2013-ban született átfogó közleményének eredményei alapján, Delphi-módszerrel alkotott egységes álláspont szerint egyes probiotikumok jótékony hatásúak lehetnek irritábilis bél szindrómában (IBS) szenvedő betegekben, illetve a gastrointestinalis rendszert érintő több panasz esetén is.[2] Azóta számos újabb tanulmány látott napvilágot a probiotikumok és a bélrendszeri panaszok kapcsolatát illetően, ezért volt szükség a korábbi állásfoglalás új eredményekkel történő kiegészítésére, annak újraértékelésére.

A bélmikrobióta szerepe az egészség és betegség viszonylatában egyre nagyobb hangsúlyt kap, emiatt a probiotikumok hatásával foglalkozó szakirodalom mennyisége robbanásszerűen nő.[3] Hatásmechanizmusuk alapját a patogén mikroorganizmusok kompetitív gátlása, a patogének adhéziójának megakadályozása, antimikrobás hatású molekulák képzése és az immunrendszer modulálása képezi.[4]

Számos állatkísérletben nyert már bizonyítást a probiotikumok több kedvező, bélrendszeren kívüli hatása is, például asthmában,[5] kóros elhízásban,[6] cukor-

betegségben,[7] magas vérnyomás,[8] depresszió és szorongás esetén. Humán vizsgálatok a magas vérnyomás megelőzésében,[9] a szkizofrénia,[10] a depresszió[11] és az Alzheimer-kór[12] tüneteinek enyhítésében észleltek a probiotikumokkal összefüggésbe hozható kedvező változásokat. A készítmények hatása függ a bennük található baktériumtörzsektől, az adagtól és a kezelt betegpopulációtól is, ezért nem könnyű a közölt eredmények összehasonlítása.

Alsó gastrointestinalis rendszert érintő tünetekkel gyakran fordulnak orvoshoz a betegek, a panaszok és azok etiológiája is általában sokrétű. Jelenlegi adataink szerint a felnőttek étrendjébe épített probiotikumnak szerepe lehet a hasi diszkomfort enyhítésében.

Módszer

Az összefoglaló alapjául szolgáló tanulmány 2012 januárja és 2017 júniusa között közzétett 70, placebokontrollált vizsgálat következtetéseit összesítette,1 ezek közül 33 eredményei a 2013-as Delphi-ajánlásokat követően születtek. Az egyes vizsgálatok beválasztási feltételeit az *1. táblázat* foglalja össze.

A vizsgálatok során összesen 54 féle probiotikumot használtak (22 közülük 2013 után került először forgalomba), ezek 108 különböző baktériumtörzset tartalmaztak (leggyakrabban Lactobagy Bifidobacilluso-kat) egyedül, vagy kombinációban, napi 1–3-szor ($1 \times 10^6 – 4{,}5 \times 10^{11}$ CFU) alkalmazva. Terápiaadherencia-vizsgálatot összesen 49 tanulmány végzett, 42 közölte az eredményeket is. A terápiahűség összesítve több mint 75%-os volt. A legtöbb vizsgálat érdeklődésének középpontjában az irritábilis bél szindróma – 34 vizsgálat –, az antibiotikum-asszociált hasmenés – 13 vizsgálat – és a *Helicobacter pylori* eradicatióval összefüggő hasmenés – 7 vizsgálat – állt.

A Delphi-módszer egy, a jövőre vonatkozó csoportos előrejelzési kvalitatív módszer, az eljárás lényege adott témában jártas szakemberek (általában 10–30 fő) több fordulóban történő, anonim megkérdezése kérdőívek segítségével, amelynek kérdéseit fordulóról fordulóra módosítják.

A 2013-as Delphi-konszenzus módosítására 12 tagú bizottságot kértek fel (hét tag az eredeti Delphi-ajánlások megalkotásában is részt vett), akik anonim szavazással döntöttek. Munkájukat szavazati joggal nem rendelkező, de ajánlások alkotásában tapasztalattal rendelkező bizottság segítette.

Eredmények, megbeszélés

A nem egységes betegcsoport, a hasi panaszok széles spektruma, valamint a többféle baktériumtörzset tartalmazó probiotikumokkal elért eredmények összehason-

1. táblázat. A vizsgálatok beválasztási kritériumai[1]

	Beválasztási kritériumok	Kizárási kritériumok
Populáció	Felnőttek, ≥18 év IBS-ben vagy más funkcionális bélbetegségben szenvedő betegek Antibiotikum mellékhatásaként jelentkező hasmenés Nem egyértelmű diagnózis a GI tünetek hátterében	Gyerekek IBD, diverticularis betegség Daganatos betegségben szenvedők
Vizsgált készítmények	Probiotikumok	Szinbiotikumok, steril készítmények
Értékelési szempontok	IBS Hasi fájdalom Puffadás/hasfeszülés Gázképződés Kezeléssel összefüggő hasmenés Hasmenés megelőzése Székrekedés Széklethabitus változása Életminőség romlása Nemkívánatos esemény	Nem pontosan definiált tünet vagy válaszreakció Primer vagy szekunder végpontként nem meghatározott tünetegyüttesek
Vizsgálat felépítése	RCT Placebokontrollált vizsgálat Áttekinthető mintaszám-kalkulációval rendelkező tanulmányok	Metaanalízis Szisztematikus összefoglaló 4 hétnél rövidebb vizsgálatok <80%-os utánkövetéssel Összevont adatelemzések
Időtartam	2012. január – 2017. június	
Nyelv	Angol nyelvű vagy más nyelvű publikáció angol nyelvű összefoglalóval	
Ország	Nincs megkötés	

lítása a relatív ismeretlen hatásmechanizmus miatt is kihívást jelentett. A probiotikumok hatását a kiválasztott tanulmányok IBS általános tüneteinél, hasi fájdalom, puffadás/hasfeszülés, fokozott gázképződés, antibiotikum mellett jelentkező hasmenés, illetve hasmenés megelőzése, székrekedés, széklethabitus-változás esetén, valamint az életminőséget befolyásoló tényezőkre gyakorolt hatásuk alapján értékelték.

A 22 új probiotikum nem bizonyult hatékonyabbnak a 2013 előtt is vizsgáltakkal összehasonlítva, ez a gyengébb összetételű készítmények mellett azzal is magyarázható, hogy az újabb tanulmányok több másodlagos végponttal is rendelkeztek, a klinikai szignifikanciát az elsődleges végpontban nem vizsgálták, így hamis negatív eredményt adhattak.

A beválasztott vizsgálatok eredményeit összevetve a 2013-ban az eredeti Delphi-konszenzus alkalmával megalkotott megállapításokkal, azok nem változtak, mind megfogalmazásuk, mind pedig számuk a régi maradt. Az ajánlás erőssége azonban két, korábban kö-

2. táblázat. A Delphi-konszenzus megállapításai[1]

Megállapítás	Egyetértés	Evidenciaszint
1. Specifikus probiotikumok enyhítik egyes IBS-ben szenvedő betegek tüneteit	100%	Magas
2. Specifikus probiotikumok enyhítik egyes obstipálóciós IBS-ben szenvedő betegek tüneteit	100%	Nagyon alacsony
3. Specifikus probiotikumok enyhítik egyes hasmenéses IBS-ben szenvedő betegek tüneteit	100%	Alacsony
4. Specifikus probiotikumok csökkentik egyes IBS-ben szenvedő betegek hasi fájdalmát	100%	Magas
5. Specifikus probiotikumok csökkentik egyes IBS-ben szenvedő betegek puffadással, hasfeszüléssel járó panaszait	75%	Közepes
6. A vizsgált probiotikumok nem csökkentik a gázképződést IBS-ben szenvedő betegeknél	75%	Alacsony
7. Specifikus probiotikumok mérsékelik a székrekedést egyes IBS-ben szenvedő betegeknél	87,5%	Alacsony
8. Specifikus probiotikumok javítják a széklettürítés frekvenciáját és a széklet konzisztenciáját egyes IBS-ben szenvedő betegeknél	100%	Közepes
9. A vizsgált probiotikumok nem mérsékelik a hasmenést IBS-ben szenvedő betegeknél	87,5%	Nagyon alacsony
10. Specifikus probiotikumok adjuváns terápiaként segítenek az antibiotikum-asszociált hasmenés megelőzésében vagy időtartamának csökkentésében	100%	Magas
11. Specifikus probiotikumok adjuváns terápiaként segítenek a Helicobacter pylori eradicatio mellett fellépő hasmenés megelőzésében, valamint időtartamának vagy erősségének csökkentésében	100%	Magas
12. Specifikus probiotikumok a tünetek javításával hozzájárulnak az életminőség javításához is	87,5%	Alacsony
13. A probiotikumok kedvező hatással rendelkeznek az alsó gastrointestinalis traktus számos, az elsődleges ellátásban előforduló tüneteinek kezelésében	100%	Magas

3. táblázat. Az ajánlások gyakorlati vonatkozásai[1]

Evidencia szintje	Tünetek/indikációk	Gyakorlati jelentőség
Magas	Általános tünetek és hasi fájdalom IBS-ben szenvedő betegnél Antibiotikum-asszociált hasmenés megelőzése vagy időtartamának csökkentése Helicobacter pylori eradicatio mellett fellépő hasmenés megelőzése, vagy időtartamának csökkentése	Hatékonynak bizonyult probiotikumok alkalmazása javasolt
Közepes	Fokozott bélmotilitás, hasfeszülés/puffadás irritábilis bél szindrómában	Bizonyítottan hatékony probiotikumok alkalmazhatók
Alacsony	Hasmenéses predominanciájú IBS minden tünete esetén Fokozott gázképződés IBS-ben Obstipáció IBS-ben	Bizonyítottan hatékony probiotikumok alkalmazása megfontolandó
Nagyon alacsony	Obstipáló predominanciájú IBS minden tünete esetén Hasmenés IBS-ben	Jelenleg a probiotikumok hatékonysága nem bizonyított

zepes evidenciaszintű, illetve egy, korábban alacsony evidenciaszintű állítás esetében is csökkent. Az egyetértés foka (erős egyetértés vagy egyetértés fenntartással) sem volt egységes egyes megállapításoknál (pl. az 1. és 13. megállapításnál kevesebb, míg a 11.-nél több volt az erős egyetértéssel szavazók aránya). A konszenzus megállapításait a *2. táblázat*, azok gyakorlati vonatkozásait pedig a *3. táblázat* ismerteti.

Az összefoglaló tanulmány összesen három általános ajánlást fogalmaz meg gyakorló orvosok számára:

1. Választott probiotikumok szerepet játszanak az irritábilis bél szindróma bizonyos tüneteinek kezelésében, ezért kiegészítő terápiaként alkalmazhatók.
2. A probiotikum kiválasztását a betegek panaszai, az indikáció és az elérhető bizonyítékok kell, hogy befolyásolják, egy készítmény önmagában azonban nem enyhíthet minden tünetet.
3. A probiotikumok szedése krónikus gyomor-bél rendszeri panaszok esetében 1 hónapig javasolt az előállító által előírt, illetve az elérhető bizonyítékokon alapuló adagban.

Ez utóbbi 3 ajánlás a 2013-as tanulmány 14., 15. és 16. megállapításaként szerepelt.

Következtetés

A probiotikumokkal kapcsolatos ajánlások 5 év elteltével, a sokkal szigorúbb szabályok mellett végzett konszenzusalkotás ellenére sem változtak, ez bizonyítja azok növekvő fontosságát és biztosítja helyét az alsó gastrointestinalis rendszert érintő tünetek kezelésében.

Irodalom

1. **Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P és mtsai; European Society for Primary Care Gastroenterology:** Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms – an updated evidence-based international consensus. Aliment Pharmacol Ther 2018; **47:** 1054–1070**.**
2. **Hungin AP, Mulligan C, Pot B és mtsai; European Society for Primary Care Gastroenterology:** Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide. Aliment Pharmacol Ther 2013; **38:** 864-886.
3. **Lee HJ, Choi JK, Ryu HS és mtsai:** Therapeutic modulation of gut microbiota in functional bowel disorders. J Neurogastroenterol Motil 2017; **23:** 9-19.
4. **Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Munoz-Quezada S és mtsai:** Probiotic mechanisms of action. Ann Nutr Metab 2012; **61:** 160-174.
5. **Fonseca VMB, Milani TMS, Prado R és mtsai:** Oral administration of Saccharomyces cerevisiae UFMG A-905 prevents allergic asthma in mice. Respirology 2017; **22:** 905-912.
6. **Li Z, Jin H, Oh SY, Ji GE:** Anti-obese effects of two Lactobacilli and two Bifidobacteria on ICR mice fed on a high fat diet. Biochem Biophys Res Commun 2016; **480:** 222-227.
7. **Balakumar M, Prabhu D, Sathishkumar C és mtsai:** Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. Eur J Nutr 2018; **57:** 279-295.
8. **Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J és mtsai:** Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. Circ Res 2017; **120:** 312-323.
9. **Aoyagi Y, Park S, Matsubara S és mtsai:** Habitual intake of fermented milk products containing Lactobacillus casei strain Shirota and a reduced risk of hypertension in older people. Benef Microbes 2017; **8:** 23-29.
10. **Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, és mtsai:** Probiotic normalization of Candida albicans in schizophrenia: a randomized, placebo controlled, longitudinal pilot study. Brain Behav Immun 2016; **62:** 41-45.
11. **Wallace CJK, Milev R:** The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review Ann Gen Psychiatry. 2017; **16:** 14.
12. **Akbari E, Asemi Z, Kakhaki RD és mtsai:** Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. Front Aging Neurosci 2016; **8:** 256.

Levelezési cím: Dr. Papp Veronika
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinka
1088 Budapest Szentkirályi utca 46.
e-mail: papp.veronika@med.semmelweis-univ.hu

FUNDUSMIRIGY-POLYPUS

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

(1) Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Osztály, Szombathely
(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(3) Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A fundusmirigypolypus (FGP) a gyomor leggyakoribb polypusa. Az FGP gyakrabban fordul elő protonpumpagátlót szedőkben, kialakulását öröklődő tényezők határozzák meg. A sporadikus, típusos FGP-nek nagyon csekély a malignus elfajulási kockázata, így elegendő biopsziát végezni a polypusból és a környezetéből; ha dysplasia nem észlelhető, követés nem szükséges. Familiáris adenomatosus polyposis (FAP) szindrómához társuló FGP esetén a FAP-ra jellemzően nagy a malignitás kockázata, nemcsak a gyomorban, hanem különösen a vastagbélben, így rendszeres endoszkópos ellenőrzés javasolt. A sporadikus FGP-t el kell különíteni a gyomorrák és gyomor proximalis polyposis szindrómától (GAPPS), amely autoszomális domináns öröklődésű kórkép. GAPPS esetén preventív gastrectomia ajánlott. FAP tisztázására kolonoszkópiát kell végezni 40 év alatti FGP-s betegekben, az 50 éves vagy annál idősebbekben szűrő vastagbéltükrözés javasolt.***

Kulcsszavak: ***fundusmirigy-polypus, protonpumpagátló, gyomorrák és gyomor proximalis polyposis szindróma, vastagbéltükrözés***

Patai Á, Patai ÁV, Tulassay Z: Fundic gland polyp

SUMMARY: ***The fundic gland polyps (FGP) are the most common polyps in the stomach. FGP is more frequent in proton pump inhibitor users, but its development is determined genetically. The typical sporadic FGP has very rare tendency for malignancy, therefore biopsy from polyps and its surrounding is enough; if dysplasia is not detected, follow-up is not necessary. Potential for malignancy of the syndromatic FGP-associated familiar adenomatosus polyposis (FAP) is high not only in the stomach but particularly in the colon, therefore the regular endoscopic control has to be performed. The sporadic FGP has to be differentiated from the gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach, an autosomal dominant syndrome, in which gastrectomy is suggested. The screening colonoscopy is recommended in patients of FGP under 40 years to evaluate presence of FAP and in patients over 50 years.***

Keywords: ***fundic gland polyp, proton pump inhibitor, polypectomy, colonoscopy***

Magy Belorv Arch 2019; ***72:*** *204–207.*

A fundusmirigy-polypus (FGP) a tápcsatorna felső szakaszának endoszkópos vizsgálata során 0,8–23%-ban észlelhető, a gyomorban előforduló összes polypoid elváltozásnak közel 50%-a.[1]

Az FGP endoszkópos jellemzői

Az FGP típusos esetben sessilis, 1–8 mm-es, polypoid eltérés. Az FGP előfordulhat egymagában is, többnyire azonban 1–50 hasonló elváltozással együtt van jelen a gyomor fornixában és corpusában. Fehér fénnyel vizsgálva felszíne sima, nyálkahártya-borítása környezetével megegyező, ritkábban fehéres színű. Nagyító, virtuális kromoendoszkópia (pl. Olympus eszköz esetén NBI, Fuji esetén BLI/FICE/LCI, Pentax esetén I-scan) során az egyforma, kerekded árkolású felszíni mintázat, a kapillárisok lépesmézhez hasonlóan szabályos elrendeződésű szerkezete, a fokozott erezettség a jellegzetes.[2]

Az FGP szövettani jellemzői

Bár az FGP az endoszkópos vizsgálat során nagy pontossággal felismerhető, a hisztológiai megerősítés elengedhetetlen. Az FGP szövettani vizsgálata során egy vagy több mirigycystát látunk, amelynek falát az ellapult parietalis, fő- és nyáksejtek alkotják, a polypus felszínét foveolaris epithelsejtek borítják. A sporadikus FGP dysplasticus elváltozásokat nagyon ritkán mutat.[1, 3–5] Típusos, sporadikus FGP esetén elegendő a biopsziás mintavétel a polypusból és környezetéből. Ha a szövettani vizsgálat dysplasiát nem mutat, további követés nem szükséges.[5] Az FGP társulhat familiáris adenomatosus polyposishoz (FAP) és attenuált FAP-hoz (AFAP). FGP a FAP-esetek 12,5–84%-ában fordul elő.[6, 7] FAP-hoz társult FGP esetén, a FAP-nak megfelelő nagyobb malignitási kockázatra tekintettel, szoros gasztroszkópos (mivel a duodenum/Vater-papilla érin-

tett lehet, oldaloptikás duodenoszkóppal is) ellenőrzés javasolt. A coloncarcinoma előfordulása az egész élet során AFAP esetén 80%, FAP esetén akár 100%-os lehet, így e betegek kolonoszkóppal történő rendszeres ellenőrzése szükséges.[6]

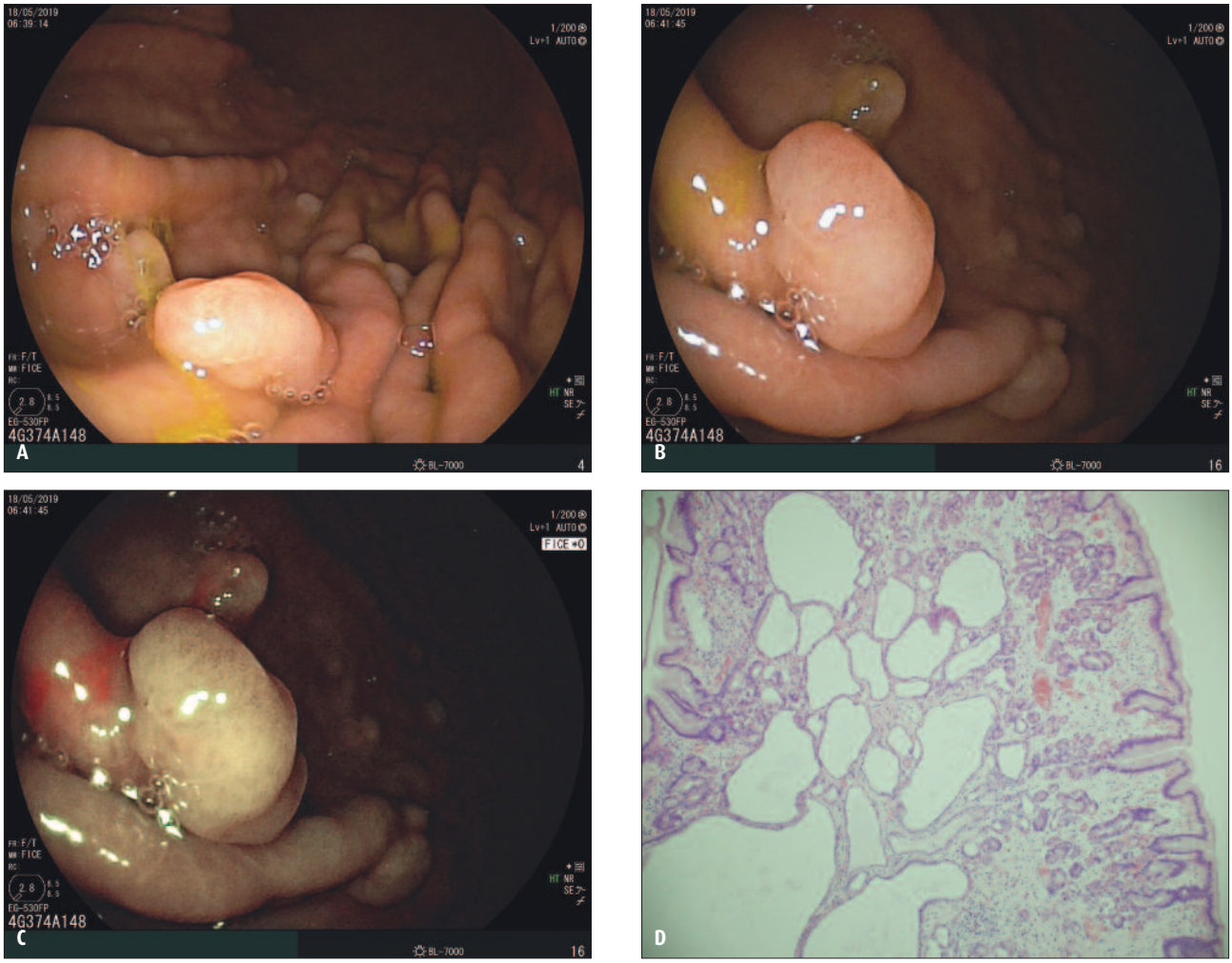
A gyomorpolypusok endoszkópos elkülönítő kórisméje

A gyomorpolypusok kiindulási helyük alapján két csoportra oszthatók, epithelialis és nem mucosalis, intramuralis polypusokra.

Epithelialis gyomorpolypusok

Az FGP-hez hasonlóan epithelialis eredetű a hyperplasticus polypus, amely a gyomor foveolaris sejtjeinek gyulladásos proliferációja révén jön létre, rendszerint gyulladásos stromával jár együtt. Általában szoliter, de többes megjelenésű is lehet. E polypusok előemelkedők, a környező nyálkahártyához képest általában vörösebbek, 5–15 mm-esek, azonban ennél nagyobb méretűek is lehetnek, a nagyobbak felszíne sokszor erodált. Lehetnek sessilisek is, peduncularisak is. A foveolaris hyperplasia megnyúlt, kanyargós felszíni mintázatot hoz létre. Billroth I. és II. (Pólya) gyomorreszekció után az anastomosis közelében gyakran fordulnak elő. Nem operált gyomorban a corpusban és leggyakrabban az antrumban észlelhetők, sokszor társulnak atrophiás gastritishez. Carcinoma ritkán (1,5–2,1%) alakul ki bennük, leginkább az 1 cm-nél nagyobbakban. Az idült gastritis talaján szinkrón carcinomák megjelenhetnek.

A gyomor leggyakoribb epithelialis dysplasticus elváltozásai az adenomák (előemelkedő intraepithelialis



1. ábra. A fundusmirigy-polypus (FGP) jellegzetesen a gyomor orális harmadában, leginkább többedmagával, de rendszerint ötvennél kevesebb, 1 cm-nél kisebb polypoid képletek formájában mutatkozik (A kép). Az FGP nyálkahártyájának színe a környezetével megegyezik, egyforma, kerekded felszíni mintázatú, fokozott erezettségű, a kapillárisok lépesmézhez hasonlóan szabályos elrendeződésűek fehér fénnyel megvilágítva (B kép) és FICE-technikát alkalmazva (C kép). Az FGP szövettani jellemzője a számos mirigycysta, amelynek falát az ellapult parietalis, fő- és nyáksejtek alkotják, a polypus felszínét foveolaris epithelsejtek borítják. Típusos esetben dysplasticus elváltozás nincs (Dr. Hadarits Ferenc felvétele) (D kép)

neoplasiák). A gyomorban bárhol, leggyakrabban az antrumban észlelhetők. Felszínük bársonyosan lobulált. Szoliterek, gyakran laposak vagy sessilisek. A colon adenomáihoz hasonlóan adenomától az adenocarcinomáig vezető dysplasticus szekvenciát mutatnak. A 20 mm-nél nagyobbakban gyakran észlelhető carcinoma, a gyomorban szinkrón vagy metakrón carcinomák is előfordulhatnak.[1, 5, 7, 8]

A hamartomatosus polypusok endoszkóposan megkülönböztethetetlenek a hyperplasticus polypusoktól. Az autoszomális domináns öröklődésű, az ajkak, buccák pigmentáltságával járó Peutz–Jeghers-szindrómában (PJS) a polypusok az egész gyomorban szétszórtan találhatók. A PJS nemcsak a gyomorban, hanem az emlőben, a hasnyálmirigyben, a tüdőben és az endometriumban is nagyon nagy carcinomakockázattal jár. A Cowden-szindrómások gyomrában is észlelhető a gyomorban hamartomatosus polypus, de itt a malignitás kockázata csekély (1%). A szoliter juvenilis polypus az antrumban fordul elő, nincs malignitási kockázata. A multiplex juvenilis polyposis, amely a nem hamartosus polyposis szindrómába tartozik, főleg a corpusban észlelhető, jelentőségét a nagy (50%-os) malignitási kockázata adja.[1]

Nem mucosalis, intramuralis polypusok

A neuroendokrin tumorok (NET) az enterokromaffinszerű sejtek burjánzása révén létrejött sárgás, rendszerint 1 cm-nél kisebb, sessilis eltérések, amelyek centrális kifekélyesedéssel járhatnak. Az I. és II. típusú NET a fornixban és a corpusban, sokszor többedmagával, a szoliter III. és IV. típus a gyomorban bárhol előfordulhat.[3] A gyulladásos fibroid polypus (IFP) ritka, az antrumban és a praepyloricus régióban jól körülírt, a környezetével megegyezően sima, ép nyálkahártyával borított szoliter eltérés. Az IFP mérete akár az 50 mm-t is elérheti, gyomorkimeneti elzáródást okozhat.[1, 8] A gastrointestinalis stromalis tumor (GIST) centrális ulceratióval járó, ép hámmal borított bedomborodó elváltozás. A leiomyoma endoszkóposan hasonló, de inkább intramuralisan terjedő, akár 20 cm-es nagyságot is elérő eltérés. A lipoma jellegzetes sárgás színe alapján ismerhető fel. A granularis sejtes tumor a lipomához hasonlóan sárgás színű, gyakoribb a nyelőcsőben, mint a gyomorban. Az ectopiás pancreas endoszkóposan GIST-re emlékeztető morfológiájú eltérés.[3]

Az FGP kialakulására hajlamosító tényezők

A *Helicobacter pylori* az FGP kialakulásában inkább védőszerepet játszik.[5] A protonpumpagátlót (PPI) szedők között az FGP gyakrabban jelenik meg, és ez a gyakoriság a PPI-kezelés időtartamával együtt nő; 12 hónapnál hosszabb PPI-terápia után az FGP előfordulási gyakorisága több mint ötszörösére emelkedik.[9–11] Ismert, hogy a PPI-szedők körében a szérumgasztrinszint magasabb,[12] azonban a gyomor-pH és az FGP között nem mutatható ki kapcsolat.[13] Genetikai vizsgálatok azt bizonyították, hogy a sporadikus FGP a β-katenin gén mutációjához, a FAP az adenomatosis polyposis coli (APC) gén mutációjához társul.[14] A PPI-kezelés felfüggesztése az FGP visszafejlődéséhez vezethet.[15]

Az FGP és a gyomorrák kapcsolata

FGP-ben gyomorrák nagyon ritkán fordul elő,[1, 4] azonban egy 2016-ban megjelent közleményben, nyolc év publikációit áttekintve, közel 50 esetet gyűjtöttek össze.[16] Mindez arra hívja fel a figyelmet, hogy FGP esetén a polypust nemcsak a hagyományos fehér fényű endoszkóppal, hanem virtuális kromoendoszkópiával és nagyító technikával is ajánlott megvizsgálni. Szűkített spektrumú fénnyel végzett nagyító endoszkópia során a jellegzetes, egyforma, kerekded árkolású szerkezet fölbomlása, az érrajzolat megnyúlása, orsószerűvé válása, illetve felismerhetetlensége kelti a malignizálódás gyanúját.[2, 17]

A 2012-ben leírt gyomorrák és proximalis gyomorpolyposis szindróma (GAPPS) autoszomális domináns öröklődésű kórkép,[18] amelyben a FAP-tól különböző helyen, de a FAP-hoz hasonlóan az APC gén területén írtak le mutációt.[19] A GAPPS annyiban hasonlít az FGP-re, hogy felső pánendoszkópia során az antrum is, a duodenum is mentes a polypoid eltérésektől, de jellegzetes módon a polypoid eltérések száma 100 fölötti. Különösen családi rákszindróma esetén gondoljunk rá! GAPPS esetén preventív gastrectomia mérlegelendő.[19–21]

Végezzünk-e a gyomorban polypectomiát FGP esetén?

Általában sporadikus FGP esetén elegendő, ha biopszia történik a polypusból (sokszor az apró polypus eltávolításra is kerül) és a környező területről. Ha a páciens 40 évnél fiatalabb, ha polypust észlelünk az antrumban és/vagy a duodenumban, ha a polypusok száma meghaladja az 50-et, polypectomia elvégzése szükséges. Ugyancsak végezzük el a polypectomiát családi rákhalmozódás esetén, ha az FGP mérete az 1 cm-t meghaladja, ha a felszíni mintázat, vasculatura atípiát mutat.[8, 17] A tünetekkel, pl. vérzéssel járó FGP esetén a polypectomia akár végleges terápiás megoldás is lehet.[22, 23]

Szükséges-e vastagbéltükrözés FGP-ben?

FAP-hoz társult FGP esetén a kolonoszkópia elkerülhetetlen.[6] Ötvennél több gyomorpolypus esetén, 40 év alatti életkorban célszerű elvégezni a vastagbél endoszkópiáját. Ugyan a sporadikus FGP és a vastagbéladenoma – adenocarcinoma kapcsolatát nagy betegszámú vizsgálatban nem erősítették meg,[24] mégis 50 éves korban vastagbélszűrésként ajánlott a kolonoszkópia elvégzése.

Irodalom

1. **Goddard AF1, Badreldin R, Pritchard DM és mtsai:** The management of gastric polyps. Gut 2010; **59:** 1270-1276.
2. **Omori T, Kamiya Y, Tahara T és mtsai:** Correlation between magnifying narrow band imaging and histopathology in gastric protruding/or polypoid lesions: a pilot feasibility trial. BMC Gastroenterol 2012; **12:** 12-17.
3. **Islam RS, Patel NC, Lam-Himlin D és mtsa:** Gastric polyps: a review of clinical, endoscopic, and histopathologic features and management decisions. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2013; **9:** 640-651.
4. **Shaib YH, Rugge M, Graham DY és mtsa:** Management of gastric polyps: an endoscopy-based approach. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; **11:** 1374-84.
5. **Cheesman AR, Greenwald DA, Shah SC:** Current Management of Benign Epithelial Gastric Polyps. Curr Treat Options Gastroenterol 2017; **15:** 676-690**.**
6. **Burt RW:** Gastric fundic gland polyps. Gastroenterology 2003; **125:** 1462-1469.
7. **Carmack SW, Genta RM, Graham DY és mtsa:** Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009; **6:** 331-341.
9. **Castro R, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M:** Evaluation and management of gastric epithelial polyps. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017; **31:** 381-387.
10. **Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J és mstai:** Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. Aliment Pharmacol Ther 2006; **24:** 1341-1348.
11. **Martin FC, Chenevix-Trench G, Yeomans ND:** Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2016; **44:** 915-925.
12. **Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW és mtsai:** Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; **14:** 1706-1719.
13. **Pregun I, Herszényi L, Juhász M és mtsai:** Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin a level. Digestion 2011; **84:** 22-28.
14. **Khalaf M, Brock AS, Castell D:** Sporadic fundic gland polyps and gastric acid suppression level. Am J Med Sci 2017; **354:** 561-564.
15. **Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM és mtsai:** Sporadic fundic gland polyps: common gastric polyps arising through activating mutations in the beta-catenin gene. Am J Pathol 2001; **158:** 1005-1010.
16. **Choudhry U1, Boyce HW Jr, Coppola D**: Proton pump inhibitor-associated gastric polyps: a retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics. Am J Clin Pathol 1998; **110:** 615-621.
17. **Miyazawa M, Matsuda M, Yano M és mtsai:** Gastric adenocarcinoma of the fundic gland (chief cell-predominant type): A review of endoscopic and clinicopathological features. World J Gastroenterol 2016; **22:** 10523-10531.
18. **Tochio T, Mukai K, Baba Y és mtsai:** Early stage clear cell adenocarcinoma of the colon examined in detail with image-enhanced endoscopy: a case report. Clin J Gastroenterol 2018; **11: 465-469.**
19. **Worthley DL, Phillips KD, Wayte N és mtsai:** Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. Gut. 2012; **61:** 774-779**.**
20. **Li J, Woods SL, Healey S, Beesley J és mtsai:** Point mutations in exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. Am J Hum Genet 2016; **98:** 830-842**.**
21. **Beer A, Streubel B, Asari R és mtsai:** Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) – a rare recently described gastric polyposis syndrome – report of a case. Z Gastroenterol 2017; **55:** 1131-1134.
22. **Rudloff U:** Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: diagnosis and clinical perspectives. Clin Exp Gastroenterol 2018; **11:** 447-459.
23. **Takeda T, Asaoka D, Tajima Y és mtsai:** Hemorrhagic polyps formed like fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor administration. Clin J Gastroenterol 2017; **10:** 478-484.
24. **Tanaka M, Kataoka H, Yagi T:** Proton-pump inhibitor-induced fundic gland polyps with hematemesis. Clin J Gastroenterol. Clin J Gastroenterol 2019; **12:** 193-195.
25. **Lee HS, Choi Y, Jung JY, Sung YJ és mtsai:** Do we need colonoscopy verification in patients with fundic gland polyp? Intest Res 2016; **14:** 172-177.

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

A BIZMUTSÓK MÚLTJA, JELENE ÉS JÖVŐJE

Dr. Eggenhofer Judit

OGYÉI

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A közlemény fő témája a bizmutsók és a gasztroenterológia kapcsolata. A szerző bevezetésként a* H. pylori *eradicatio és a bizmutsók kapcsolatával foglalkozik. A bizmut tulajdonságainak ismertetése után részletesen elemzi a gyomor-bél rendszeri betegségek terápiájában alkalmazott bizmutsókat.***

Kulcsszavak: H. pylori *eradicatio, eradicatiós ajánlások, bizmutfém, bizmutsók*

Eggenhofer J: Past, present and future of bismuth salts

SUMMARY: ***The most important topic of the article is the relationship between the gastroenterology and bismuth salts. By way of introduction the author analyzes the relationship of* H. pylori *eradication and bismuth salts. After the characterization of the bismuth the author describes in detail the bismuth salts having been used in the therapy of gastrointestinal diseases.***

Keywords: H. pylori *eradication,* H. pylori *eradication protocols, bismuth, bismuth salts*

Magy Belorv Arch 2019; ***72:*** *208–211.*

A bizmutsók hosszú időre visszanyúlóan a gasztroenterológia gyógyszeres terápiájának gyakran alkalmazott hatóanyagai. A terápiában elfoglalt helye, jelentősége az évek során sokat változott. Változtak az indikációk, szűkültek vagy szélesedtek a felhasználási területek. Egyes meghatározó jelentőségű bizmutvegyületek háttérbe szorultak, ugyanakkor viszont új, igen fontos indikációkban kaptak alapvető, meghatározó szerepet.

A *Helicobacter pylori* eradicatio és a bizmutsók kapcsolata[1, 2, 3]

A *H. pylori* felfedezése az orvostudomány egyik fontos eredményének tekinthető.[1] A kórokozónak a gyomor-bél rendszer megbetegedéseiben elfoglalt fontos szerepének bizonyítása két ausztrál kutató, J. Robin Marshall és Barry J. Warren felfedezéséhez köthető. Ők voltak azok, akik 1983-ban kutatásaik eredményeképpen kimutatták a *H. pylori* és a felső tápcsatorna bizonyos megbetegedései közötti összefüggést. Munkájuk jelentőségét jelzi, hogy felfedezésükért 2005-ben orvosi-élettani Nobel-díjat kaptak. A *H. pylori* Gram-negatív, spórákkal nem rendelkező baktérium. Érdekes, hogy csak az emberi gyomor nyálkahártyáján képes szaporodni. Számos enzimet termel, amelyek közül az ureáznak van a patomechanizmus szempontjából jelentősége. Mivel a *H. pylori* számos súlyos gastrointestinalis kórkép kóroki tényezője, a nemzetközi gasztroenterológiai irányelvek szerint eradicatiója minden esetben kötelező.

Az első Maastrichti eradicatiós ajánlás kezdeti sikerét az ebben alkalmazott clarithromycinnel szembeni egyre növekvő rezisztencia súlyosan megingatta, így szükségessé vált új ajánlás kidolgozása és bevezetése. Ez, az ún. bizmutalapú eradicatciós ajánlás új korszakot nyitott a bizmutsók alkalmazásának a gasztroenterológiai kórképek gyógyszeres kezelésében.[4] Az új ajánlás bevezetése kiemelkedő jelentőségűvé tette a bizmutsókat. A bizmutsó hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények, illetve az erre alkalmas bizmutsókat tartalmazó magisztrális készítmények elengedhetetlen részeivé váltak a *H. pylori* eradicatiónak.

A bizmutsók bemutatása előtt kötelező a bizmut sóiban szereplő háromértékű kationról, a bizmutról szólni.

Bizmut[5]

Felfedezése és tulajdonságai

A bizmut a periódusos rendszerben a 83-as rendszámú kémiai elem. Vegyjele Bi. Sóiban háromértékű kationként (Bi^{3+}) szerepel.

Megszokott és gyakori, hogy a nyelvújításkori elnevezések igen bizarrok, nem lettek elfogadottak. Ez történt a bizmut nyelvújításkori nevével is, amely nem más, mint a *keneny*. Azt hiszem, nem véletlen, hogy ez a név sem vált elfogadottá.

A bizmut név eredete kettős. Egyrészt német eredetként a weisse Masse, másrészt a szász tájnyelvi eredethez a „wise Must” (fehér tömeg) kifejezéshez köthető.

Első írásos említése 1450-ből Valentius Basilius német szerzetestől származik. A hét – arany, ezüst, ón,

ólom, réz, cink és vas – klasszikus fémtől megkülönböztetve, önálló fémként történő leírása visszanyúlik a XVI. századra, ugyanis ekkor találkozhatunk ezzel először Georgius Agricola (Georg Bauer) „De re metallica” című művében.

Élettani hatásai

Kiemelendő, hogy az iparban történő megítélése szerint a nehézfémek közül (pl. ólommal, arzénnel, antimonnal stb. összehasonlítva) a legkevésbé mérgező. Legjelentősebb toxikus hatása a vesekárosodást okozó hatás, amely időnként súlyos, akár halálos kimenetelű is lehet. Ismertek még a rossz közérzet, az albumin mellett más fehérje megjelenése a vizeletben, valamint a bőrreakciók.

Akut hatások

Légúti reakciók: nyálkahártya-irritáció, rossz lehelet, fémes íz érzése, fogínygyulladás.

Orális alkalmazás esetén: gyomor-bél rendszeri tünetek, stomatitis, fejfájás, fekete vonal képződése a fogínyen (bizmut-szulfid-lerakódás).

Bőrtünetek: irritáció, enyhe bőrgyulladás.

Bizmutsók

Jogosan fogalmazódhat meg az a kérdés, hogy miért éppen a bizmutsók kerültek kiválasztásra az új eradicatiós ajánlásba? A Maastrichti eradicatiós ajánlás „bukását” az abban szereplő egyik fontos hatóanyaggal, a clarithromycinnel szemben kialakult és egyre nagyobb mértékben jelentkező rezisztencia váltotta ki. Szükségessé vált új ajánlás kidolgozása és bevezetése. Az új ajánláshoz olyan vegyületet kellett kiválasztani, amelyik egyrészt már bizonyította sikeres alkalmazhatóságát a gasztroenterológiában, másrészt pedig, amelyekkel szemben – tanulva az előzőekből – várhatóan nem alakul ki rezisztencia.

A választás a bizmutsókra esett, mivel ezek feltehetően megfelelhetnek az elvárásnak. Egy bizmutalapú új eradicatiós ajánláshoz szükségessé vált a bizmutsók átgondolása abból a célból, hogy melyek azok, amelyek már hosszabb vagy rövidebb idő óta sikerrel kerülnek alkalmazásra a gyomor-bél rendszeri betegségek terápiájában és esetleg beépülhetnének az eradicatiós ajánlásba. Kiválasztásuk szempontja volt az is, hogy farmakodinámiás és farmakokinetikai tulajdonságuk megfelelő legyen ehhez a felhasználáshoz. A bizmutsók ugyanis felszívódva súlyos szisztémás mellékhatásokat okozhatnak, tehát olyan sókat kellett kiválasztani, amelyek nem, vagy csak igen kis mértékben szívódnak fel, és így mentesek a szisztémás mellékhatásoktól.

Terápiás hatással nem rendelkező bizmutsók

Bár a bizmutsók terápiás alkalmazhatóságáról szól összeállításunk, elsőként két, terápiás hatással nem rendelkező sót említek:

Bizmut-oxiklorid. Hófehér nehéz por. Szintetikusan állítják elő. A kozmetikumok kedvelt színezéke, mivel ragyogó külsőt ad a termékeknek. Az irodalmi adatok szerint igen jelentős rákkeltő hatással rendelkezik.

Bizmut-oxidok.[6] A bizmut oxigénnel alkotott ve-gyületei. Leggyakoribbak: bizmut-trioxid és bizmut-pentaoxid. Terápiás jelentőségük nincs. Nagy törésmutatójú üvegek gyártásban önnal kombinálva kerül alkalmazásra.

Terápiás hatással rendelkező bizmutsók

Bizmut-szubszalicilát.[7] Nem ún. evidence based medicine vizsgálatok, hanem a kevés *in vitro* vizsgálat eredményei szerint antibakteriális profilja azt mutatja, hogy enteropatogén kórokozókkal szemben hatásos. Az anaerob baktériumokkal szemben hatástalan. Az *in vitro* és *in vivo* vizsgálati eredmények alapján a hatóanyag antibakteriális, bélszekréciót gátló és antioxidáns hatással egyaránt rendelkezik. Orálisan alkalmazva eredeti formájában biohasznosulása igen alacsony. A készítmény réteget képez a nyelőcső alsó részén és a gyomorban, amely megvédi a károsodott szöveteket a sósav hatásaival szemben. A bizmut-szubszalicilát a vékonybélben bizmut-karbonáttá és nátrium-szalicilláttá alakul. A bizmutnak az emberi szövetekben történő eloszlásáról igen kevés ismeret áll rendelkezésre. A felszívódott csekély mennyiségű bizmut eliminációja elsősorban a vesén át zajlik, de az epével történő kiürülés is jelentős lehet. A fennmaradó mennyiség oldhatatlan bizmutsók formájában a széklettel ürül. Törzskönyvezett készítményében a terápiás javallat: gastritis, gyomorégés, hányinger és hasmenés tüneti kezelése.

Bizmut-szubgallát.[8] Farmakodinámiás hatása adsztringens, adszorbens és fertőtlenítő hatással jellemezhető. Ezekből a hatásokból eredően hatásmechanizmusa kissé eltér a többi bizmutsóétól. A bizmut-szubgallát a gyulladásos bélfalra gyakorolt kedvező adsztringens hatása révén fejti ki terápiás hatását. Mérgező, irritáló anyagok, toxinok megkötése is farmakodinámiás hatásának tulajdonítható. Orálisan alkalmazva csak igen kis mennyiségben szívódik fel és kerül a szisztémás keringésbe. Törzskönyvezett készítményének – amely a bizmut-szubgallát mellett még albumen-tannicumot és kaolint is tartalmaz – terápiás javallata: akut fertőzéses bélbetegségek, mérgezéses gyomor- és bélbántalmak, krónikus enterocolitis kezelése.

Bizmut-szubnitrát.[9] Az egyik leggyakrabban alkalmazott bizmutsó – pontos megfogalmazás szerint – volt. Három bizmutsó – $BiNO_3(OH)_2$, $BiONO_3$, BiOOH – keveréke. Farmakodinámiás tulajdonsága egyezik a szokásos bizmutsók hatásaival. Adsztringens, antacid és bizonyos fokú antibakteriális hatású. Savas közegben jól oldódik, orálisan alkalmazva jól felszívódik és az így keletkezett disszociált bizmut szisztémás mellékhatásaival számolni kell. (Zárójelben meg lehet említeni, hogy orális készítmények hatóanyagával szemben általában elvárás, hogy orálisan jól szívódjék fel, míg ebben az esetben éppen ez a tulajdonság okoz-

za a vegyület beszűkült, megkérdőjelezett alkalmazhatóságát.) Használatának visszaszorulása alapvető farmakokinetikájából adódik, mivel az említett szisztémás mellékhatásai – nephrotoxicitas, neurotoxicitas, encephalopathia – súlyosak. Ezek mellett szakirodalmi adatok szerint antacid hatása is megkérdőjeleződhet, savkötő készítményekben történő alkalmazása ma már nem indokolt. Ezek az okok a most készülő FoNo VIII. szerkesztésénél jelentős problémát vetettek fel, mivel a még érvényben lévő FoNo VII. számos porkeveréke tartalmaz bizmut-nitrátot antacida javallattal. Döntés még nem született, hogy mi legyen ezeknek a cikkelyeknek a sorsa. Nagyon valószínű, hogy nem kerülnek majd át a FoNo VIII.-ba.

Nehéz, bázisos bizmut-nitrát.[10] Bizmut-nitrátok és bizmut-hidroxidok keveréke. Nálunk magnéziumsókkal kombinált készítményben került törzskönyvezésre. Terápiás javallatai: hiperaciditás, gyomorégés, heveny és krónikus gastritis, ulcus ventriculi és duodeni.

Alkalmazási előírásában megfogalmazódik az a minden bizmutsó hatóanyagot tartalmazó készítményre érvényes figyelmeztetés, hogy nagyobb adagban a székletet a bélvérzéshez hasonlító jellegűen feketére festi.

Bizmut-szubcitrát (bizmut-dicitrát).[11, 12] A bizmutalapú *H. pylori* eradicatiós ajánlás hazai gyakorlatában a „bizmutforrás", az egyetlen hazai bizmutsó hatóanyagot tartalmazó törzskönyvezett készítmény a De Nol tabletta volt. A későbbiekben részletezett okok miatt a készítmény nem vált elérhetővé, így bizmutsót tartalmazó készítmény nélkül maradt az erre épülő eradicatiós ajánlás. A megoldás bizmutsót tartalmazó magisztrális receptek kidolgozása volt. A megfelelő bizmutsó kiválasztásának két meghatározó szempontja volt. A két szempont valahol találkozik. Az egyik, hogy a bizmutsó a gyomor savas közegében ne disszociáljon, hanem oldhatatlan, felszívódásra alkalmatlan sót képezzen. Ellenkező esetben ugyanis a disszociált bizmutsó alapvető farmakokinetikai sajátossága alapján felszívódik, és a szisztémás keringésbe kerülve súlyos mellékhatásokat okoz vagy okozhat. A másik szempont az, hogy a bizmut kationhoz ionos kötéssel a szervezet számára közömbös anion kapcsolódjék, és azok ne legyenek bioaktívak.

A felsorolt kiválasztási feltételeknek a bizmut-szubcitrát felelt meg. Ennek a sónak mind farmakokinetikai tulajdonságai, mind hatásmechanizmusa ideálisnak ígérkezett. *Farmakokinetikája:* orálisan alkalmazva a beadott adagnak kevesebb mint 0,2%-a szívódik fel. A szervezetből vizelettel, széklettel, epével ürül. Biológiai felezési ideje 5–11 nap.

Biohasznosulása: igen alacsony. A felszívódott igen kis mennyiségnek igen kis része jut el az esetleges szisztémás hatás helyére.

Hatásmechanizmusa: bár belsőlegesen kerül alkalmazásra, mégis alkalmazható hatására a „lokális" meghatározás. A bizmut-szubcitrát ugyanis a gyomorban a gyomorsav hatására trikálium-bizmut-dicitrát sóvá alakul, amely felszívódásra alkalmatlan, oldhatatlan kolloidális csapadék. Nagy affinitással kötődik a gyomornyálkahártya fekélyes területéhez, mintegy védőréteget képezve a fekélyt okozó, károsító anyagokkal szemben. Nem egyértelműen bizonyított, hogy gátolja a pepszin elválasztását, de bizonyított, hogy gátolja az elválasztott pepszin hatását. Érdekes módon közvetve cytoprotectiv, mivel erősíti a cytoprotectiv prosztaglandinoknak (PGD_2, PGE_2, PGF_2) az arachidonsavból kiinduló, a ciklooxigenáz enzim által támogatott bioszintézisét.

Antibakteriális hatása: a *Helicobacter pylori*val szemben gátolja a baktérium enzim- – elsősorban az ureáz enzim – szekrécióját, valamint megakadályozza a kórokozónak az epithelsejtekhez történő tapadását.

Mellékhatásai: alkalmazása biztonságos, a bizmutsókra jellemző súlyos mellékhatásokat nem okoz, az esetleg jelentkező mellékhatásai – nyelv elszíneződése, fémes íz érzés, gyomor-bél rendszeri mellékhatások – enyhék és reverzibilisek.

Pozitív lista

A bizmutsók nemcsak a *H. pylori* eradicatióban, hanem a gyógyszeres terápia számos területén kerülhetnek és kerülnek is alkalmazásra. A gyakorló orvosok és gyógyszerészek számára is segítséget nyújthat az OGYÉI honlapján **(**https://ogyei.gov.hu**)** található, ún. pozitív lista. Ez a lista tartalmazza azokat a hatóanyagokat, amelyek engedélyezettek magisztrális gyógyszerek összeállításában.

A pozitív lista pontos meghatározása: Az OGYÉI Főigazgatóság 2/2013-MAG számú közleménye a mindenkor hatályos, a *magisztrális gyógyszerkészítéshez felhasználható* kémiai gyógyszeranyagok, zsiradékok, viaszfélék, növényi drogok, illóolajok és gyógyszerkészítmények listáját (pozitív lista) tartalmazó közlemény 1 sz. mellékletét teszi közzé.

Eddig önálló bizmut hatóanyagok bemutatása történt, a továbbiakban néhány bizmutsó hatóanyagot tartalmazó törzskönyvezett készítményre vonatkozó megjegyzésekre kerül sor.

Pylera 140 mg/125 mg/125 mg kemény kapszula[13]

A készítmény érdekessége és egyedülálló volta az összetétele, ami a következő: bizmut-szubcitrát-kálium, metronidazol, tetraciklin-hidroklorid. Már ez is jelzi, hogy indikációja a *H. pylori* eradicatiót célozza meg. Az alkalmazási előírásában a Farmakodinámiás tulajdonságok címszó alatt található kiegészítés ezt meg is erősíti: „A Pylera … háromszoros fix kombinációs kapszula a *H. pylori* eradicatiójára omeprazollal való kombinációban (négyszeres terápia)." A készítményt megismerve, az lehetett az elképzelés, hogy egy rendkívül népszerű, az eradicatiót szinte „tálcán kínáló" gyógyszer került forgalomba. A törzskönyvi tulajdonos cég azonban – nem indokolt okokból (indoklásra egy gyógyszercég nem is kötelezhető, hacsak nem kifejezett hatástalanság vagy súlyos mellékhatás az ok) –

három évi forgalomban tartás után a törzskönyvből a készítményt töröltette. „Kósza hírek” szerint olyan kicsi volt a forgalma, hogy üzleti szempontból nem volt kifizetődő piacon tartása. (Hát, ugye a gyógyszergyártás is valahol üzleti vállalkozás!)

De Nol tabletta[14]

Már az előzőekben említésre került, hogy a bizmutalapú eradicatiós ajánlás alkalmazásánál ez volt az egyetlen bizmutsó hatóanyagot tartalmazó törzskönyvezett hazai készítmény. A kezdeti sikeres alkalmazást azonban megállította az a nem várt tény, hogy a készítmény hiánycikk lett. A készítmény megmentése hosszú, több irányú próbálkozás ellenére nem volt sikeres, a De Nol tablettát ugyanis a törzskönyv tulajdonosa – saját elhatározásából, a fentiekhez hasonló okokból – a törzskönyvből töröltette. Így vált szükségessé az előzőekben már leírt, bizmutsót tartalmazó magisztrális gyógyszer kidolgozása.

Ulcamed 120 mg kemény kapszula[12]

Több évi szünet után, mintegy másfél évvel ezelőtt végre megjelent a hazai gyógyszerválasztékban egy bizmutsó hatóanyagot tartalmazó törzskönyvezett készítmény. Ez az Ulcamed kemény kapszula. Hatóanyaga is jól választott, hiszen a bizmut-szubcitrátnak az a sója, amely a gyomor savas közegében oldhatatlan, kolloidális trikálium-bizmut-dicitráttá alakul. Ez az a só, amelynek farmakokinetikája és farmakodinámiás sajátságai alkalmassá teszik az eradicatióba történő beépülésre. Terápiás javallata is jelzi, hogy „felnőttek számára javallott a *H. pylori* eradicatiójának elősegítésére más gyógyszerekkel kombinációban”.

Az eltelt rövid másfél év tapasztalata szerint hatásos, biztonságos és mindenekelőtt hiánypótló készítmény. Bár a *H. pylori* fertőzés gyakorisága csökkenőben van, mégis igen aktuális volt.

Zárszó

Hosszasan tépelődtem azon, hogy zárszóként a már egy előadásomban elhangzottakat itt megismételjem-e. Elismert szaktekintély, szakmabéli tanácsadóm biztatott ennek közlésére.

Ma már mindennapi szakmai forrásunk az internet. Sokáig nem voltam mély, szoros barátságban vele, de az idő múlása és a szükség internetbaráttá tett. Készülve az említett előadás összeállítására – az ifjabb korosztály nómenklatúráját használva – szörföltem az interneten és egy „gyöngyszemre” bukkantam. Ez a következő volt:

De Nol *tabletta* ismertetéséről szólt. Feltehetően egy alkalmazási előírás volt. Feltétlenül le kell szögeznem, hogy az itt leírtak a találtak szó szerinti, szolgai módon történő közlése.

Cím ez volt cirill betűkkel írva: *De Nol*
És a folytatás
„A kibocsátás és az összetétel formája
– a De-Nol tabletták formájában áll rendelkezésre, amelyek hatóanyaga *bizmut trikalcium-dikitrát*

Használati utasítások
– a gyomor és a nyombél peptikus fekélyének *gyengesége*

Ellenjavallatok
– vesék munkájának *megsértése*
– aki veszi De-Nol *gyomorhurut, köteles vagyok lemondani az alkoholt*

Adagolás és adminisztráció
– a *felszámolás céljára a Helicobacter pylori De-Nol baktériumot egyidejűleg antibakteriális szerek írják le*

Különleges utasítások
– a De-Nol túladagolásával *a vesék munkájában megsértődnek*

A tárolás feltételei
– a gyógyszert legfeljebb 25 °C hőmérsékleten tárolják *olyan helyeken, ahol a gyermekek korlátozott hozzáférése nem több mint 4 év*.”

Ha most a dőlt betűs szövegrészeket elkezdeném egyenként elemezni, akkor az terjedelmében egy újabb közlemény is lehetne. Így mindenkire rábízom, hogy saját maga értékelje az általam talált szöveget. Jó szórakozást kívánok!

Irodalom

1. **Malfertheiner P, Mégraud F, O’Morain C, et al:** The European Helicobacter Pylori Study Group. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; **41:** 8-13.
2. **Takáts A:** Változás a Helicobacter pylori-fertőzés kezelésében. Medical Online 2013. május 30.
3. **Tiszai A:** A Helicobacter pylori eradikációja 2017-ben. Medical Tribune
4. **Malfertheiner P, Selgrad M:** Helicobacter pylori. Curr Opin Gastroenterol 2014; **30:** 589–595.
5. Bizmut: Wikipédia https/huwikipedia.org/wiki/Bizmu
6. Bizmut-trioxid: unionpédia https://hu.unionpedia.org6Bizmut-trioxid
7. Intestal tabletta Hivatalos alkalmazási előírás OGYEI
8. Bolus adstringens tabletta Hivatalos alkalmazási előírás OGYEI
9. Bizmut-szubnitrát Orvostudomány omedicine.info/hu/bizmuth. nitrate.html
10. Nilacid tabletta Hivatalos alkalmazási előírás OGYEI
11. **Birinyi P:** A bizmut optimális helye a Helicobacter oylori infekció kezelésében. Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2016; **1:** 27-30.
12. Ulcamed 120 mg kemény kapszula Hivatalos alkalmazási előírás OGYEI
13. Pylera 140 mg/125 mg/125 mg kemény kapszula. Hivatalos alkalmazási előírás OGYEI
14. De Nol tabletta (bizmut-oxid kolloidális formában) InforMed 2006. 01. 04.

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
OGYEI
1051 Budapest, Zrínyi utca 3.
e-mail: eggenhofer.judit@ogyei.gov.hu

A FÉNY KAPUJÁBAN

Bodnár Dániel

Thuronyi István (1921–2017) festőművész „A fény csöndje, a lélek festője” című kiállítása 2019 nyarán volt látható a Párbeszéd Házában. A nemzetközi hírű festőművész itthon sajnos kevéssé ismert. A kiállítás hozzájárult ahhoz, hogy a művészt szülőhazájában is megismerjék.

Thuronyi István 1921. március 6-án született, egy évvel a trianoni békeszerződés után a felvidéki Tőkésújfalun nemesi szülők gyermekeként. Születése Laetare-vasárnapra, az öröm vasárnapjára esett. A családi kastély védett falai között hamarosan megmutatkozott festői és zenei tehetsége. A budai ciszterci gimnáziumban érettségizett, majd szülei elvárásának megfelelve beiratkozott a magyaróvári mezőgazdasági akadémiára, ahol agrárszakos diplomát szerzett. Ezután a Liszt Ferenc Zeneakadémia zeneszerzés szakán tanult, de párhuzamosan Glatz Oszkár festészeti kurzusait is látogatta. Az orosz csapatok elől menekülő 23 éves fiatalembert a II. világháború külföldre sodorta. Három évig élt Németországban, majd 1947-ben Franciaországban telepedett le, amely második hazája lett. Itt közelebbről tanulmányozta Paul Cezanne és a kubisták művészetét.

Thuronyi István életének alakulására döntően hatott, amikor 1955-ben feleségül vette Paule de Lescure-t, egy előkelő francia család kivételes lelki és szellemi



Átkaroló fák (1994)



Az egyház békéje (2008)



Égbolt II. (2003)



Az új Jeruzsálem (1992)



Fényben úszó vitorlák (1999)



Hatalmas piros Nap (2009)



Kék bogáncsok (1986)



Hét lakás (1990)



Így kezdődött (2007)

adottságokkal megáldott leányát. „Feleségem nemcsak múzsám, hanem képeim első szemlélője és vezetőm is volt … Sokkal érzékenyebb, együttérzőbb, figyelmesebb, nagylelkűbb, alázatosabb, bátrabb volt, mint én… Paule-nak köszönhetően hitem új dimenziót nyert.”

Lelki életében végbement változás festészetét is befolyásolta. Erősen hatott rá a kubizmus és a szürrealizmus. Ezekhez igazította technikáját és tematikáját, ha valaki értetlenül állt a képei előtt, azt hozzá nem értőnek minősítette, nem adott a véleményére. Nem tulajdonított jelentőséget annak sem, amikor egy hölgy



Fényes tájkép (1988)



Sziklák között lakik (Jób 39:28, 2006)

rosszul lett festményeit látva, s csak barátai és egy pohár konyak segítségével tért magához. A páli fordulatot az hozta el, amikor feleségével annak egyik unokaöccse nyíltan közölte, hogy férje festészete rossz irányba halad, „beszéljen vele”. Paule eleget tett a kérésnek, igyekezett meggyőzni férjét, határozottan, de nagy szeretettel. A kegyelem hamarosan megérkezett, és Thuronyi István fölismerte, hogy a szeretet és a művészet szorosan összefügg. „Lassan felfedeztem, hogy a szépség igazi forrása maga Isten, a Teremtő, és mint kereszténynek minden eszközzel azon kell lennem, hogy ezt a szépséget megmutassam.” Kezdett a



Misztikus kikötő (1983)



Sötétség és világosság (1993)

szívére és nem az eszére hallgatni, „hagytam, hogy Isten kinyilváníthassa misztériumát a művészetemben…, hagytam, hogy a szeretet megvilágíthassa az értelmemet, és a Lélek vezesse a technikámat. Az ima megelőzte a festést, és lassanként mindinkább keresztény festőnek tartottam magam."

Ettől kezdve nem ő, nem is a festészete állt élete középpontjában, hanem Jézus Krisztus, „aki szebb, mint bárki az emberek fiai közül (Zsolt 45,3)… A keresztény festő művészete tulajdonképpen Isten dicsérete a teremtésért." Ezt fejezi ki az is, hogy több fény jelenik meg a képein. Vallotta: Jézus nevében festeni, aki a „tökéletesség képmása és a mi Megváltónk, egyben evangelizációs cselekedet. Ez minden istenhívő művész hivatása, küldetése Krisztus tanújaként."

1981-ben feleségével Lourdes-ba költözött. Házasságuk 31 éve alatt 4 gyerekük született. A művész 1989-ben belépett a Chemin Neuf (új út) ökumenikus orientációjú katolikus karizmatikus közösségbe. A fény kapujában című kis albumban így fogalmaz: „Fogantatásunk pillanatától kezdve Isten belemerít minket az ő végtelenül irgalmas és gyengéd szeretetébe. Ébredező tudatunk által mindannyian arra vagyunk meghívva, hogy szeressünk, és mi magunk is, akiket Isten, vagyis a Szeretet saját képére teremtett, Szeretetté legyünk. Nemcsak passzív befogadóként éljük meg Isten szeretetét, hanem tudatosan lépjünk be a Szentháromság szeretet-körforgásába, s mindenkit, akivel csak utunk során találkozunk, kapcsoljunk be ebbe a boldog áramlatba."

Thuronyi Istvánról magyarul két összefoglaló könyv jelent meg, A fény festője című interjúkötet 2008-ban és 2010-ben A fény kapujában című könyv, amelyben a művész hitről és művészetéről vallott gondolatai olvashatók. Többször járt Magyarországon, számos kiállítása mutatta be művészetét Budapesten, Tihanyban, Piliscsabán. 96 éves korában 2017-ben Lourdes-ban távozott a földi életből.

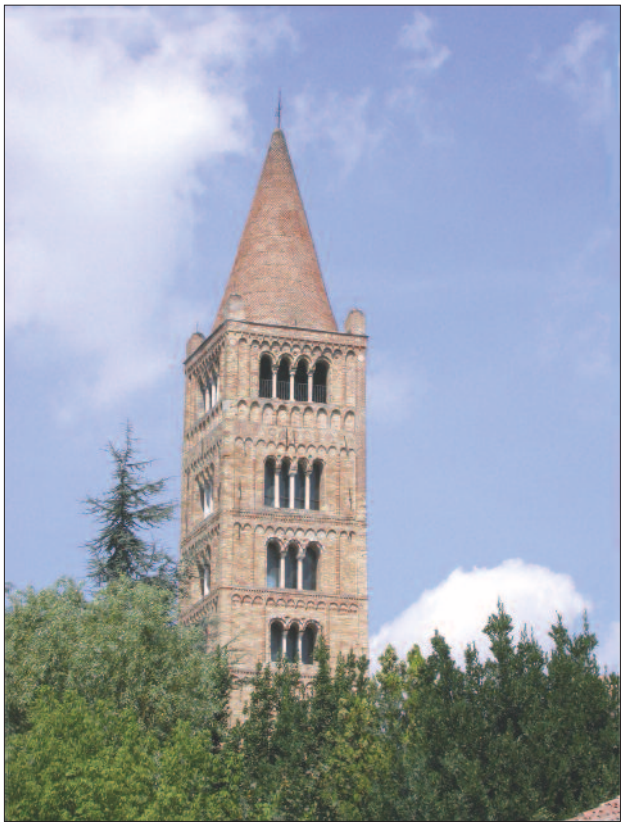


Összeomlott kolostor (2003)

Másodközlés a kiadó engedélyével. Megjelent a Mértékadó 2019. július 22-i számában.

RÖVID SÉTA RAVENNÁBAN

Dr. Krutsay Miklós



1. ábra. A pomposai apátsági templom tornya

Velencéből az Adriai-tenger nyugati partja mentén húzódó úton, Ravenna felé haladva balról feltűnik a *pomposai* apátság templomának 48 m magas harangtornya (XI. sz., *1. ábra*). Már a IX. sz.-ban megtelepedtek itt a bencések. A monostornak híres könyvtára volt. A XVII. sz.-ban a térség elszegényedése és a malária miatt a szerzetesek elhagyták, később állami tulajdonba került. Itt élt Guido d'Arezzo zenetudós, a szolmizációs rendszer megalkotója.

Ravenna ősi város, megyeszékhely, érseki székhely, mintegy 150 000 lakossal. Csatorna köti össze a tengerrel. 402-ben ez a jól védhető város lett a Nyugatrómai Birodalom székhelye. Galla Placidia (†450), Honorius keletrómai (bizánci) császár húga és III. Constantius társcsászár felesége, – bátyja megbízásából – fia, a későbbi III. Valentinianus helyett régensként 25 évig innen kormányozta a birodalmat. Ezt 476-ban Odoaker germán zsoldosvezér, majd itáliai király döntötte meg, lemondatva a trónról az utolsó császárt, Romulus Augustust (Augustulust). A mai Szerbia területéről, Nagy Teodorik (†526) vezetésével érkezett keleti gótok sikeresen harcoltak Odoaker ellen, akit a békekötés után Teodorik orvul megöletett. Ezután ő uralkodott Ravennában. Az ariánus keresztény gótokat és a római katolikus őslakosságot nem sikerült egy nemzetbe olvasztania. 540-ben a bizánci császár hadvezére, Belizár leverte a gótokat, bevette Ravennát, amely ez után a császári helytartó (exarcha) székhelye lett. Később a város az Itália nagy részét elfoglaló longobárdok birtokába került, majd az ezeket legyőző Kis Pipin, frank király 754-ben, az általa létrehozott Egyházi Állam részeként a pápának adományozta.

A város keleti szélén, magányosan áll *Nagy Teodorik* (†526) *mauzóleuma* (*2. ábra*). Teteje egyetlen, 11 m átmérőjű, 230 tonnás kőtömbből készült. Földszintjén kápolna volt. Emeleti termében még látható a király üres, vörös porfirszarkofágja.

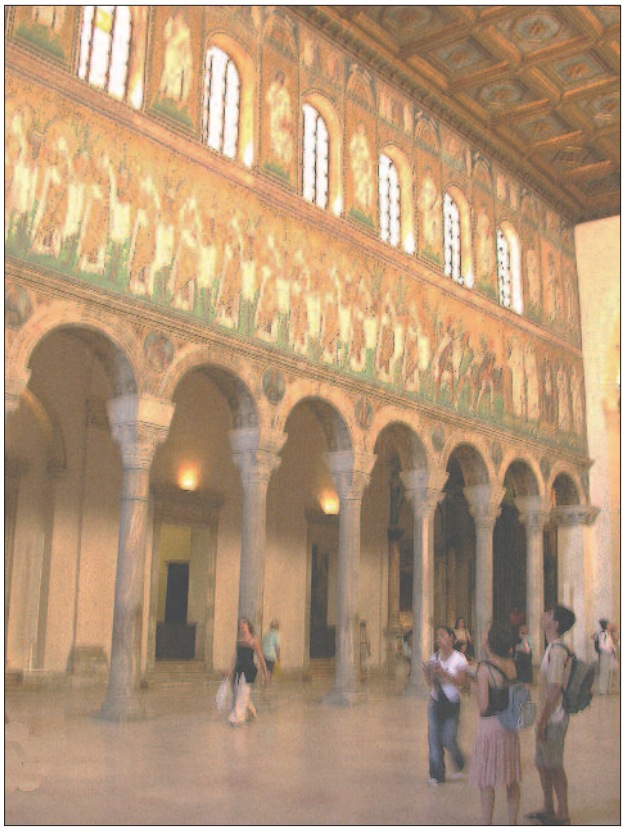


2. ábra. Nagy Teodorik mauzóleuma

A *Sant'Apollinare Nuovot* (az új Szt. Apollinaris-templomot) Nagy Teodorik építtette. Ez háromhajós, oszlopos bazilika, különálló, hengeres harangtoronnyal, a főhajó falain arany mozaik díszítéssel (VI. sz., *3.* és *4. ábra*). Mintegy 40 év múlva a közeli Classisban, Ravenna haditengerészeti kikötőjében, Szt. Apollinaris sírja fölé is épült egy igen hasonló templom (*S. Apollinare in Classe*). Amikor ez a település a part feltöltődése miatt elhagyottá vált, a szent hamvait bevitték a róla elnevezett régebbi templomba.



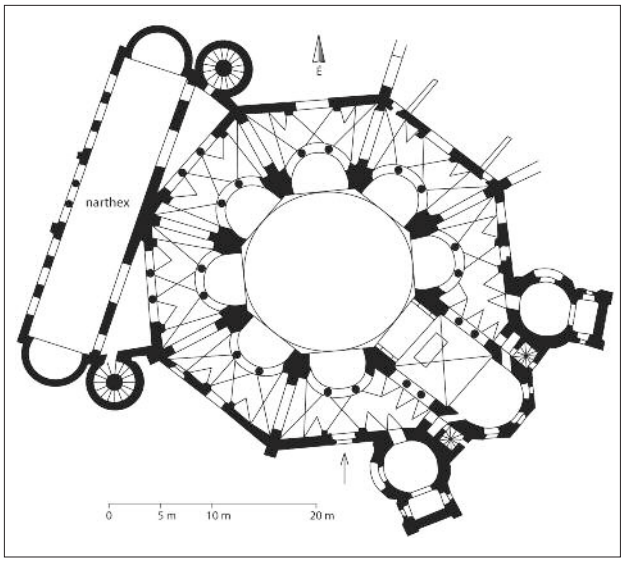
3. ábra. A Sant'Appolinare Nouvo



4. ábra. A S. Apollinare Nuovo belseje



5. ábra. A San Vitale a park felől



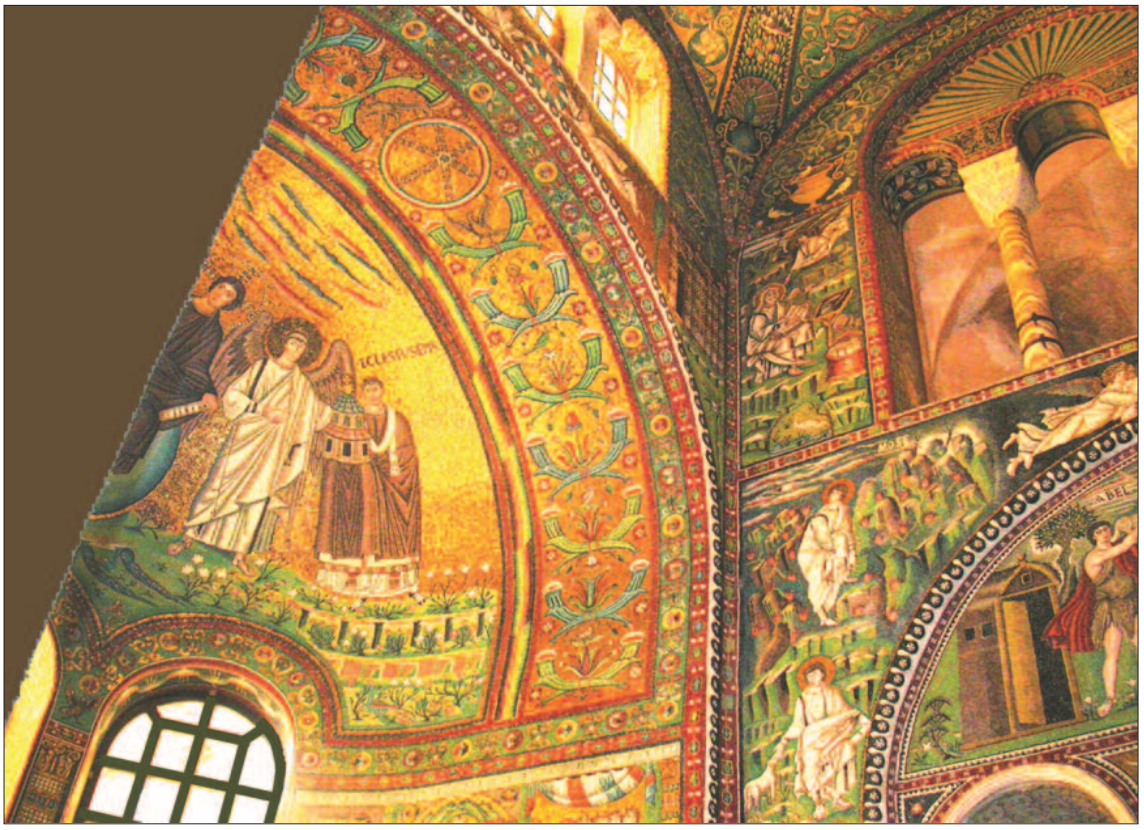
6. ábra. A S. Vitale alaprajza

A nyolcszögű alaprajzú, bonyolult szerkezetű *San Vitale*- (Szent Vitális) templom kívülről dísztelen (VI. sz., *5.* és *6. ábra*). 15,7 m átmérőjű kupolaterét félhengeres bővítmények (exedrák) teszik tágasabbá (*7. ábra*). Ezeket emeletes körüljáró övezi, amelynek karzata volt a nők számára helyet adó „matroneum". Ma már csak a szentélyt borítják a bizánci stílusú, arany hátterű mozaikok, amelyek ma is úgy ragyognak, mint elkészülésük idejében (*8. ábra*). Itt láthatók a művészettörténetből jól ismert képek, amelyek Justinianus császárt, Theodóra császárnét és kíséretüket ábrázolják (*9. ábra*). A kupolatér eredeti mozaikpadlójába a XVI. sz.-ban egy kör alakú labirintust szerkesztettek. Ennek, a bűnöktől való megtisztulást jelképező, kanyargós útvonalán a hívek imádkozva haladtak végig (*10. ábra*). (Ilyet egyes gótikus katedrálisokban is találhatunk.)

A S. Vitale mögötti parkban áll egy jelentéktelennek tűnő kis téglaépület (*11. ábra*). Ez *Galla Placidia mauzóleuma* (V. sz.), a művészettörténet egyik nevezetes építménye. A görög kereszt alaprajzú sírbolt falait



7. ábra. A S. Vitale exedrái



8. ábra. Az apszisboltozat mozaikjai



9. ábra. Justinianus császár és kísérete (mozaik)



10. ábra. A S. Vitale labirintusa



11. ábra. Galla Placidia mauzóleuma



12. ábra. A mauzóleum mennyezete

és mennyezetét több mint 1500 éves mozaikok borítják, amelyekben a kék és arany szín az uralkodó (*12. ábra*). A kereszt három ágában egy-egy szarkofág áll, Galla Placidia, III. Valentinianus és III. Constantius sírhelyét jelölve. (Galla Placidia Rómában halt meg, és valószínűleg nem itt, hanem a Vatikáni Bazilika melletti császári sírkápolnában temették el.)

Dante Alighieri kriptája kicsiny, neoklasszikus stílusú épület (1780, *13. ábra*). A Firenzéből száműzött és 1321-ben, Ravennában meghalt híres költő hamvait szülővárosa meg akarta szerezni, de azokat a ravennai ferences szerzetesek úgy elrejtették, hogy csak 1884-ben kerültek elő. A firenzeiek engesztelésül csak kenotáfiumot (jelképes síremléket) állíthattak neki az ottani Santa Croce-templomban.



13. ábra. Dante kriptája

Stelara®
(ustekinumab)



Éljen az új terápiás lehetőséggel Crohn-betegségben!

A Stelara® egy egyedülálló* hatásmechanizmusú biológiai terápia, amely

- ✓ **gyors[1] és**
- ✓ **hosszú távon hatékony[2]**

terápiás lehetőséget biztosít a TNF-alfa gátlóra már nem reagáló Crohn-betegek esetében is.

STELARA 45 mg, 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben (45 mg/0,5 ml; 90 mg/1 ml usztekinumab előretöltött fecskendőben); **STELARA 45 mg oldatos injekció** (45 mg/0,5 ml usztekinumab injekciós üvegenként); **STELARA 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz** (130 mg/26 ml usztekinumab injekciós üvegenként (5 mg/ml). Az usztekinumab (ATC kód: L04AC05) egér myeloma sejtvonalban, rekombináns DNS-technológiával előállított, interleukin (IL)-12/23-mal szembeni, teljes mértékben humán IgG1κ monoklonális antitest. **Terápiás javallatok:** Plakkos pszoriázis: A STELARA közepes fokú vagy súlyos plakkos pszoriázis kezelésére javasolt felnőtteknek, akik más szisztémás terápiákra – beleértve a ciklosporint, metotrexátot (MTX) vagy PUVA-t - nem reagáltak vagy akiknél az ellenjavallt vagy akik azt nem tolerálják. Gyermekgyógyászati plakkos pszoriázis: A STELARA közepes fokú vagy súlyos plakkos pszoriázis kezelésére javallott olyan 12 éves és idősebb serdülő betegeknél, akiknél a betegség más, szisztémás terápiával vagy fototerápiával nem kontrollálható megfelelően, vagy akik nem tolerálják azokat. Arthritis psoriatica (PsA): A STELARA önmagában vagy MTX-tal kombinációban aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott felnőtt betegeknél, amikor egy előző, nem biológiai, betegséget befolyásoló rheumaellenes szerrel (disease-modifying anti-rheumatic drug; DMARD) végzett terápiára adott válasz elégtelen volt. Crohn betegség: A STELARA olyan, közepesen súlyos, súlyos, aktív Crohn betegségben szenvedő betegek kezelésére javallott, akik vagy inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésére vagy egy TNFα antagonistára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre, vagy ezek a kezelések esetükben orvosilag ellenjavalltak. **Adagolás és alkalmazás:** STELARA alkalmazása a STELARA indikációinak megfelelő betegségek diagnózisában és kezelésében jártas orvosok irányítása és felügyelete mellett javasolt. Adagolás: Plakkos pszoriázis: A STELARA ajánlott adagolása szerint a kezdő dózis 45 mg subcutan adva, melyet egy 45 mg-os adag követ 4 héttel később, majd 12 hetente. Azoknál a betegeknél, akik a kezelés 28. hetéig nem reagáltak, megfontolandó a kezelés abbahagyása. *100 kg-ot meghaladó testsúlyú betegek:* A 100 kg-ot meghaladó testsúlyú betegek kezdő adagja 90 mg subcutan adva, melyet egy 90 mg-os adag követ 4 héttel később, majd 12 hetente. Ezeknél a betegeknél a 45 mg-os dózis is hatásosnak bizonyult. Mindamellett 90 mg nagyobb hatásosságot eredményezett. Arthritis psoriatica (PsA): A STELARA ajánlott adagolása szerint a kezdő dózis 45 mg subcutan adva, melyet egy 45 mg-os adag követ 4 héttel később, majd 12 hetente. Alternatívaként a 100 kg-ot meghaladó testsúlyú betegeknél 90 mg alkalmazható. Azoknál a betegeknél, akik a kezelés 28. hetéig nem reagáltak, megfontolandó a kezelés abbahagyása. *Idős betegek (≥65 év):* Nincs szükség az adag módosítására idős betegeknél. *Gyermekek és serdülők:* A STELARA biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb pszoriasisban szenvedő gyermekek vagy 18 évesnél fiatalabb, arthritis psoriaticában szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Gyermekgyógyászati plakkos pszoriázis (12 évesek és idősebbek): A STELARA testtömegen alapuló javasolt adagja a részletes alkalmazási előirat 4.2 pontjában kerül bemutatásra. A STELARA-t a 0. és a 4. héten, majd azt követően 12 hetente kell alkalmazni. *Vese- és májkárosodás:* A STELARA-t nem vizsgálták ezekben a betegcsoportokban. Adagolási ajánlások nem tehetők. Crohn-betegség: A STELARA-kezelést a testtömeg alapján számított egyszeri intravénás adaggal kell elkezdeni, a szükséges adagra vonatkozólag kérjük olvassa el az Alkalmazási előírást! Az első subcutan dózist az intravénás dózist követő 8. héten kell adni. Az ezt követően alkalmazandó subcutan adagolási rendet lásd a STELARA oldatos injekció (injekciós üveg) és oldatos injekció előretöltött fecskendőben Alkalmazási előírásában. Alkalmazási mód: A STELARA 130 mg csak intravénásan alkalmazható. Legalább egy óra alatt kell beadni. A gyógyszer alkalmazás előtti higítására vonatkozó utasításokat lásd a részletes alkalmazási előírásban! A STELARA 45 mg és 90 mg injekciós üvegek vagy előretöltött fecskendők kizárólag subcutan injekcióként adhatók! Az elkészítésre vonatkozó további utasításokat és a kezeléssel kapcsolatos különleges óvintézkedéseket lásd a részletes alkalmazási előírásban! **Ellenjavallatok:** A hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység. Klinikailag jelentős, aktív fertőzés (pl. aktív tuberkulózis). **Különleges figyelmeztetések: A különleges figyelmeztetések és óvintézkedések tekintetében kérjük FELTÉTLENÜL olvassa el a részeletes alkalmazási előírás 4.4 pontját! Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** Élő kórokozót tartalmazó oltóanyag nem adható a STELARA-val egyidejűleg. **Termékenység, terhesség és szoptatás:** Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 15 hétig azt követően. Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az usztekinumab tekintetében. Elővigyázatosságból a STELARA használatát terhesség alatt ajánlatos kerülni. Szoptatás: Nem ismert, hogy az usztekinumab kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Gyakori: felső légúti fertőzés, nasopharyngitis, szédülés, fejfájás, oropharyngealis fájdalom, hasmenés, hányinger, hányás, viszketés, hátfájdalom, myalgia, arthralgia, fáradtság, az injekció helyén fellépő erythema, fájdalom az injekció helyén. **Felhasználhatósági időtartam:** STELARA 45 mg oldatos injekció: 2 év; STELARA 45 mg, 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, STELARA 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz: 3 év. **Különleges tárolási előírások:** Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget vagy az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában. Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszerek (Sz). A forgalomba hozatali engedély száma: EU/1/08/494/001, 003-005. A rövidített alkalmazási előírás a 2018. február 21-ei alkalmazási előírás alapján módosult. A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Janssen-Cilag International NV Belgium, helyi képviselete: Janssen-Cilag Kft. Nagyenyed u. 8-14. H-Budapest, 1123. Tel: +36 1-884-2858. A Stelara a biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségét biztosító csomagolásban kerül forgalomba.

A STELARA a 9/1993 NM Rendelet 5. indikációs pontja alapján plakkos pszoriázis indikációban tételes finanszírozás alá eső készítmény, az alkalmazó intézmények számára a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő központi közbeszerzés keretében szerzi be, illetve az egyes intézmények által felhasználható kvótákat ugyancsak a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő osztja fel az intézmények között. A közfinanszírozás alapjául elfogadott bruttó fogyasztói ár: 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben / 45 mg oldatos injekció: 925 136 Ft; 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: 1 849 233 Ft. A STELARA 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény jelenleg nem rendelkezik társadalombiztosítási támogatással. Az esetleges árváltozásról kérjük tájékozódjon a www.neak.gov.hu honlapról!

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

Hivatkozások:

1. Feagan BG et al. N Engl J Med 2016;375:1946–60.
2. Sandborn WJ et al. Poster presented at DDW. May 6–9. 2017, Chicago, USA.

* Az EMA honlapon megtalálható hatályos (Flixabi, Inflectra, Remicade, Remsima, Humira, Entyvio, Stelara) alkalmazási előírások alapján az egyetlen Európában törzskönyvezett interleukin-12/23 gátló biológiai terápiás készítmény Crohn-betegségben. (Elérhető: http://www.ema.europa.eu/ema/ , Letöltés dátuma: 2018.05.08.)

A dokumentum lezárásának időpontja: 2018. 05. 09.

Janssen-Cilag Kft.
H-1123 Budapest, Nagyenyed u. 8-14.
tel.: (+36) 1 884 2858 fax: (+36) 1 884 2939
e-mail: janssenhu@its.jnj.com

janssen Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

PHHU/STE/0518/0001



Van, ami nem várhat!

Enzimpótlás azonnal Lactase rágótablettával

térítési díj: 100 db / 2183 Ft*

- ✓ **GYÓGYSZERKÉNT TÖRZSKÖNYVEZVE**
- ✓ **OEP TÁMOGATÁSSAL (100 DB)**
- ✓ 1 RÁGÓTABLETTA 10 g LAKTÓZ (2 dl TEJ) BONTÁSÁHOZ ELEGENDŐ
- ✓ KÖZGYÓGYELLÁTOTTAKNAK RENDELHETŐ

Hatóanyag: 1 db rágótabletta 34,12 mg laktázt (2000 FCCU) tartalmaz. **Javallat:** laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerkölcsönhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. **Lactase rágótabletta 100x térítési díj 2183 Ft*** (fogy. ár: 4851 Ft, támogatás 55%: 2668 Ft). További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előiratot (OGYI/32432/2015), vagy hívja információs irodánkat: Strathmann KG képviselete Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu • Az információ lezárásának időpontja: 2019. január 3.

STRATHMANN



Laluk®4500

ételbe keverhető laktáz enzim a tejcukor emésztéséhez

- azonnali enzimaktivitás
- pontos adagolás
- kényelmes kiszerelés



STRATHMANN

További információ: Strathmann KG, www.strathmann.hu, www.laluk.hu, T: 320 2865, email: info@strathmann.hu

EGÉSZSÉGPÉNZTÁRI SZÁMLÁRA KAPHATÓ. KERESSE A PATIKÁKBAN!